

UNIVERZA V LJUBLJANI  
BIOTEHNIŠKA FAKULTETA  
ENOTA MEDODDELČNEGA ŠTUDIJA MIKROBIOLOGIJE

## **CISTIČNA FIBROZA**

Člani projektne skupine:

Maja KODRIČ

Špela MIKLAVIČ

Nataša TEŠIĆ

Rok TOMAZIN

Anja ZAGOŽEN

4. letnik

Mentorica: prof. dr. Darja ŽGUR-BERTOK

## KAZALO VSEBINE

1	UVOD .....	3
2	METODOLOGIJA .....	5
3	REZULTATI .....	6
3.1	BAKTERIJSKE OKUŽBE .....	6
3.2	BIOFILMI .....	9
3.3	GLIVIČNE OKUŽBE .....	11
3.4	DIAGNOSTIKA CISTIČNE FIBROZE .....	11
3.5	RAZVOJ CEPIV .....	12
3.6	ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE .....	13
4	PRISTOPI ZDRAVLJENJA V PRIHODNOSTI .....	17
5	LITERATURA .....	19
6	PRILOGE .....	23

## 1 UVOD

Namen in cilj seminarske naloge je predstaviti cistično fibrozo – od njenega nastanka do zdravljenja. Predstavili bomo cistično fibrozo (patofiziologija, epidemiologija), zaplete, ki jih povzročajo bakterijske okužbe, diagnostiko te bolezni (predvsem laboratorijske teste oz. metode) in zdravljenje (predvsem možnosti genske terapije).

Cistična fibroza je avtosomno recesivna dedna bolezen in je ena najpogostejših in najbolj znanih dednih bolezni. Recesivni alel, ki je odgovoren za razvoj cistične fibroze, nosi vsak petindvajseti človek. Cistična fibroza je bolezen, ki prizadene različne organe, predvsem respiratorni in gastrointestinalni trakt, vendar se najpogostejša oblika bolezni kaže kot obolenje pljuč. Tudi večina smrtnih primerov je posledica pljučne oblike.

Cistična fibroza je posledica okvare gena *CFTR*, katerega produkt, beljakovina CFTR (angl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), vzdržuje ustrezno elektrolitsko ravnovesje. Poznamo več kot 1500 različnih mutacij *CFTR*, ki se kažejo kot različne oblike iste bolezni. Posledica nekaterih mutacij je sinuzitis pri odraslih bolnikih, posledica drugih pa je lahko resno obolenje pljuč, trebušne slinavke ali jeter pri novorojenčkih (Farrell in sod., 2008). Najpogostejša mutacija gena je delecija fenilalanina na mestu 508, ki je poznana pod oznako  $\Delta F508$ . Delecija fenilalanina na tem mestu povzroči konformacijsko spremembo beljakovine CFTR in s tem njeno inaktivacijo (Legssyer in sod., 2006).

Najpogostejša posledica je kopičenje čvrste, lepljive sluzi v pljučih. S tem sta okrnjeni čistilna in samoobrambna funkcija, kar povzroči ugodne razmere za razvoj infekcijskih bolezni. V zgodnji fazi bolezni lahko dokažemo okužbo z bakterijami *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* in *Pseudomonas aeruginosa*. Ko bolezen napreduje, je prevladujoč vzrok okužb predvsem bakterija *Pseudomonas aeruginosa*, ki predstavlja poseben problem za zdravljenje. Poleg omenjenih so za cistično fibrozo značilne tudi okužbe z bakterijami *Burkholderia cepacia* in *Stenotrophomonas maltophilia* (Liou in sod., 2001).

Diagnostika cistične fibroze še vedno temelji na fenotipskih lastnostih – kronični kašelj, produktivni kašelj, prisotnost nosnih polipov, CT-nepravilnosti paranazalnih sinusov, tipične bakterijske okužbe dihal, pankreatitis, ciroza jeter, zlatenica, hipoproteinemija in drugi znaki (Farrell in sod., 2008). V zadnjem času se postopoma uvaja v diagnostiko genetske metode, s katerimi lahko poleg diagnoze spoznamo tudi tip mutacije gena *CFTR*. Tako kot pri večini dednih bolezni poteka tudi zdravljenje cistične fibroze predvsem simptomatsko. Za zdravljenje se uporablja bronhodilatatorje, antibiotike, encime, vitamine in druga sredstva

(Sawicki in sod., 2009). V prihodnosti naj bi zdravljenje potekalo na genskem nivoju, s čimer bi pozdravili bolezen v njenem izvoru.

## 2 METODOLOGIJA

Raziskovalne naloge smo se lotili tako, da smo po prvem posvetu z mentorico najprej zbrali ustrezno literaturo in jo prebrali. Potem smo predmet obravnavanja razdelili na podteme in si jih razdelili glede na zanimanje vsakega izmed nas.

Na sestankih z mentorico smo sproti določali smernice.

Raziskovali nismo le na podlagi literarnih virov, pač pa smo se povezali z Društvom za cistično fibrozo Slovenije. Vzpostavili smo stik z očetom otroka s cistično fibrozo, g. Davidom Ožuro. Na njegovo željo smo se osredotočili na nove pristope zdravljenja bolezni, predvsem na zdravljenje bakterijskih infekcij (*Pseudomonas*), težave, ki jih povzročajo biofilmi ter dvotirno antibiotično terapijo in pomen inhalacijskih antibiotikov.

Omenjenega gospoda smo prosili tudi za pomoč pri iskanju zdravnikov v Sloveniji, ki se ukvarjajo s to boleznijo in preko njega prišli v stik z go. Slavko Grmek Ugovšek, ki nam je posredovala seznam vseh zdravnikov, ki sodelujejo v strokovnem odboru omenjenega društva in medicinskih sester z različnih klinik, ki sodelujejo pri zdravljenju cistične fibroze.

Osebno smo se obrnili tudi na mag. Andrejo Borinc Beden, dr. med. s Pediatrične klinike v Ljubljani in ji zastavila nekaj vprašanj, ki so skupaj z odgovori zbrana pod točko Priloge. Z laboratorijsko diagnostiko nam je pomagala prof. dr. Katja Seme, dr. med. iz Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete.

## 3 REZULTATI

### 3.1 BAKTERIJSKE OKUŽBE

*Pseudomonas aeruginosa* je ubikvitarna, po Gramu negativna, oportunistično patogena bakterija. Je glavni patogen dihal pri bolnikih s cistično fibrozo in je povezana s progresivno pljučno boleznijo, ki pogosto privede do smrti v prvih štirih desetletjih življenja. Okuži tako odrasle kot otroke. Vsak bolnik pridobi genotipsko unikaten sev (Ernst in sod., 2007). Dolgo je vladalo prepričanje, da *P. aeruginosa* okuži predvsem odrasle bolnike s cistično fibrozo. Beckmann in sod. pa so z uporabo seroloških metod ugotovili, da se velik delež otrok s cistično fibrozo okuži že v prvih letih življenja. Kljub zdravljenju z antibiotiki doseže *P. aeruginosa* pri večini bolnikov gostoto  $10^9$  CFU na mililiter sputuma (D'Argenio in sod., 2007).

*Pseudomonas aeruginosa* je med potekom kronične okužbe dihalnih poti bolnikov s cistično fibrozo zaradi selekcijskih pritiskov podvržena številnim genetskim spremembam. Ena izmed pogostejših mutacij je inaktivacija gena *lasR*, ki kodira regulator transkripcije LasR. Le-ta se odziva na N-acil homoserin lakton (ekstracelularni signal, ki ga sintetizira LasI) in tako aktivira izražanje virulentnih dejavnikov. Z inaktivacijo *lasR* se torej zmanjša virulentnost bakterije. LasR uravnava še številne druge gene, ki so vključeni v metabolizem *P. aeruginosa*. Posledica inaktivacije *lasR* je med drugim tudi povečana aktivnost  $\beta$ -laktamaze, ki omogoča odpornost proti antibiotiku ceftazidimu.

Za obstoj bakterije v gostitelju je nujna uspešna prilagoditev *P. aeruginosa* na dihalne poti bolnikov s cistično fibrozo. Posledica teh prilagoditev je pojav številnih različnih fenotipov: negibljivi, brez izražanja genov sekrecijskega sistema tipa III (upadanje citotoksičnosti), brez produkcije različnih dejavnikov (siderofor pioverdin, O-antigen, piocin), s povečano odpornostjo proti bakteriofagom, strukturnimi spremembami lipida A v zunanji membrani (dodajanje palmitata, aminoarabinoze in 3-hidroksidekanoata), prekomerno produkcijo alginata, eksopolisaharidom pri mukoidnem fenotipu, hipermutabilnostjo in spremembami v prevzemu antibiotikov. K raznolikosti sevov prispevajo številni dejavniki, kot so genotip pacienta (fiziologija dihalnih poti, imunski odgovor), zdravljenje z antibiotiki, medvrstno tekmovanje bakterij in trajanje bakterijske kolonizacije (D'Argenio in sod., 2007).

Poskusi nadzora okužb dihalnih poti s *P. aeruginosa* pri pacientih s cistično fibrozo vključujejo agresivno antimikrobno zdravljenje, katerega posledice so pogosti pojavi večkratno odpornih sevov, antibiotično profilakso ali supresivno terapijo in aktivno

imunizacijo. Pri pacientih, ki so se pravkar okužili, se okužbo pozdravi z antibiotiki. Če pa je le-ta že napredovala v kronično, je ni moč pozdraviti niti z aktivno antibiotično terapijo. Zato bi bila potencialna cepiva, z razvojem katerih se ukvarjajo številni znanstveniki, namenjena predvsem otrokom s cistično fibrozo oziroma pravkar okuženim pacientom. Takšno cepivo zaenkrat še ne obstaja (Beckmann in sod., 2005).

Kronična brohнопulmonalna bakterijska okužba je najpogostejši razlog smrti pri pacientih s cistično fibrozo. Zadnje študije kažejo, da je bakterijska združba v pljučih bolnikov polimikrobna, s tem da so v vsakem vzorcu dokazali prisotnost *P. aeruginosa*. Rezultati te študije so pokazali, da je združba v pljučih pacientov dinamična in da so spremembe v sestavi lahko posledica zdravljenja z antibiotiki (Doud in sod., 2010).

Naslednja gramnegativna bakterija, ki povzroča okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo, je *Burkholderia cenocepacia*. Je člen kompleksa *Burkholderia cepacia*, skupine fenotipsko enakih ubikvitarnih bakterij. Okužba z *B. cenocepacia* je zaskrbljujoča, odkar je bakterija postala prenosljiva med bolniki s cistično fibrozo. Povzroča nastanek nekrotizirajoče pljučnice, ki je v večini primerov smrtna. Bakterija je večkratno odporna, zato je zdravljenje zelo zahtevno. Preživi lahko znotraj različnih evkariontskih celic, kot so epiteljske celice, makrofagi in amebe. Hamad in sod. so dokazali, da se lahko tudi razmnožuje znotraj makrofagov (Hamad in sod., 2010). Kot virulentni dejavnik ji služijo filamentozne strukture (angl. *cable pili*), s katerimi se veže na celice respiratornega epitelijskega in mucin. Ammendolia in sod. so pokazali, da goveji laktoferin učinkovito zavira vdor prostoživečim bakterijam v alveolarne epiteljske celice ali z železom induciranimi agregati in biofilmi. Rezultati študije so pokazali, da je laktoferin sposoben vezave na *B. cenocepacia*, pri čemer so verjetno vključeni pili. Ta interakcija vodi k zmanjšani vezavi bakterij na mucin. Ker so pili vpleteni pri interakcijah bakterij z mucinom in epiteljskimi celicami, lahko igra vezava laktoferina na te strukture pomembno vlogo v nevtralizaciji bakterijskih infekcij pri bolnikih s cistično fibrozo (Ammendolia in sod., 2010).

Za bolnike s cistično fibrozo je pomemben patogen tudi po Gramu pozitivna bakterija *Staphylococcus aureus*. Le-ta izraža številne virulentne dejavnike, kot so proteini površine, ki pospešujejo kolonizacijo gostiteljevih tkiv, dejavniki, ki preprečujejo fagocitozo (kapsula, imunoglobulin-vezoč protein A) in toksini, ki poškodujejo gostiteljevo tkivo ter sprožijo bolezenske simptome (Waness, 2010).

Nedavne raziskave so pokazale, da prevalenca okužb s proti meticilinu odpornimi bakterijami vrste *Staphylococcus aureus* (MRSA) pri bolnikih s cistično fibrozo narašča. Zaznali so tudi atipične seve MRSA s specifičnimi občutljivostmi na antibiotike in edinstvenimi fenotipi.

Zaradi klinične pomembnosti so DNK enega izolata sekvencirali in primerjali z objavljenimi sekvencami. Ugotovili so, da sev vsebuje bakteriofag, ki je induciran z antibiotiki in sproža številne prenose ter posledično širjenje determinant virulence in/ali determinant odpornosti proti antibiotikom. Pojav dobro prilagojenih sevov MRSA je zaskrbljujoč pri takšni populaciji, ki je kronično kolonizirana in prejema številne antibiotike, saj predstavlja model za hiter razvoj in pojav »super odpornih« bakterij v specifični niši (Rolain in sod., 2009).

Pri kronično okuženih bolnikih s cistično fibrozo je bil izoliran tudi SCV (angl. small-colony variant) fenotip *Staphylococcus aureus*. Za razliko od normalnega so pri tem fenotipu kolonije drobne, nepigmentirane in nehemolitične. Razlikuje se tudi v drugih lastnostih, kot so spremenjena ekspresija virulentnih genov, znotrajcelična rast v *in vitro* sistemih, avksotrofnost za različne rastne faktorje in sposobnost preobrazbe v normalni fenotip. Patogeneza SCV fenotipa ni natančno raziskana. Besier in sod. so pokazali, da so pacienti s SCV fenotipom starejši, pogosteje kolonizirani s *P. aeruginosa* in kažejo znake že napredovalne bolezni (Besier in sod., 2007).

*In vitro* je dokazano, da lahko tudi po Gramu negativna bakterija *Haemophilus influenzae*, ki okuži otroke s cistično fibrozo zelo zgodaj v otroštvu, tvori biofilm na epiteliju v spodnjih dihalih. Bakterije znotraj biofilma imajo povečano odpornost proti antibiotikom. Bakterija praviloma sodeluje pri kroničnih okužbah pljuč in akutnih poslabšanih bolnikov s cistično fibrozo (Starner in sod., 2006).

*Stenotrophomonas maltophilia* je prav tako pomemben oportunistični patogen pri bolnikih s cistično fibrozo. Povzroča predvsem nastanek pljučnice. Bakterija je visoko odporna proti večini antibiotikov, razen proti sulfametoksazol trimetoprimu (SXT). Pojavljajo se že poročila o odpornosti tudi proti temu antibiotiku, vendar še mehanizem rezistence ni znan. Izoliran je tudi SCV fenotip *S. maltophilia* iz sputuma. Predvideva se, da je preklop iz divjega tipa na SCV fenotip odvisen od izpostavljenosti SXT. Študija kaže, da je tudi pojav avksotrofnih *S. maltophilia* (za hemin, metionin in timidin) povezan z večkratno odpornostjo proti antibiotikom (Anderson in sod., 2007). Izraža različne virulentne dejavnike, kot so fosfoglukomutaza, ki je ključni encim za sintezo eksopolisaharida, bičke, ekstracelularne proteaze, sintezo različnih lipopolisaharidnih struktur z vsaj 31 različnimi O antigeni in tvorbo biofilmov (Waters in sod., 2007).



### 3.2 BIOFILMI

Biofilmi so kompleksne združbe mikroorganizmov, ujetih v polimerni matriks, ki se pritja na neko površino. Biofilm je torej zgrajen iz bakterijskih celic in matriksa, ki je sestavljen iz zunajceličnih polisaharidov, beljakovin, nukleinskih kislin, vezanih in prostih ionov ter vode. Bakterije v biofilmih se fiziološko precej razlikujejo od prostoživečih, planktonskih bakterij iste vrste. V primerjavi s planktonskim načinom življenja prinaša življenje v biofilmih številne prednosti (višjo koncentracijo hranil, stabilno kolonizacijo neke ekološke niše) in predvsem onemogoči delovanje nekaterih protimikrobnih dejavnikov (tok tekočine, protimikrobne snovi, imunske celice in protitelesa itd.). Prav zaradi teh pozitivnih lastnosti predstavlja biofilm način življenja številnih patogenih bakterij, ki povzročajo kronični otitis media, okužbe sečil, dihal, vsadkov, katetrov... (Petrovna in Sauer, 2009). Biofilmi predstavljajo v medicini velik problem, ker so povzročitelji okužb znotraj matriksa precej neobčutljivi za različne načine zdravljenja in za delovanje imunskega sistema. Biofilm močno upočasni difuzijo zdravila ali ga celo veže na svoji površini (Carmen in sod., 2006) in mu tako onemogoči dostop do patogenih bakterij.

Pri cistični fibrozi se v pljučih razvijejo ugodni pogoji za nastanek biofilmov, ker je samoobrambna funkcija dihal močno okrnjena – motnje v delovanju mukociliarne dvigalke, prekomerno izločanje sluzi ipd. Biofilme lahko tvorijo bakterije *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* in *B. cepacia*, vendar so biofilmi *P. aeruginosa* najpogostejši in najbolj preučeni. Raziskave potekajo na kulturah epitelijskih celic.

Bolniki se okužijo z bakterijo *P. aeruginosa* predvsem z inhalacijo okužene zemlje ali vode (Parks in sod., 2009); pri približno 80 % populacije bolnikov se razvije kronična oblika infekcije do pozne adolescence (Moreau-Marquis in sod., 2008). Za nastanek biofilma je potrebna ustrezna celična gostota *P. aeruginosa*, dokaj nizek oksidacijsko-redukcijski potencial ter prisotnost DNA in F-aktina (Moreau-Marquis in sod., 2008). Nizko koncentracijo kisika zagotovi debela plast sluzi, ki prekriva respiratorni epitelij, DNA in aktinski filament pa izhajajo iz odmrlih nevtrofilcev (Moreau-Marquis in sod., 2008). Nastajanje biofilma je kompleksen in močno nadzorovan proces, ki vključuje številne gene. Eden pomembnejših procesov je hiperprodukcija alginata, ki jo omogoča inaktivacija gena *mucA*, alginat namreč predstavlja osnovno ogrodje biofilma (Mulet in sod., 2009). Poleg nastajanja polisaharidnega matriksa je pomembno, da se celice *P. aeruginosa* ireverzibilno pritrdijo na epitelij. Temu nato sledi zorenje biofilma. Oba procesa omogočajo geni *bfiS*, *bfiR* in *mifR*.

Poleg hipermutabilnosti je tvorba biofilma eden glavnih vzrokov za odpornost *P. aeruginosa* proti različnim antibiotikom. Znano je, da so prostoživeče celice bolj občutljive za antibiotike in druge oblike zdravljenja kot pa celice v biofilmih, zato potekajo številne raziskave, kako razbiti biofilme in s tem olajšati zdravljenje okužb. Eden od možnih načinov zdravljenja (kroničnih) okužb s *P. aeruginosa* je uporaba azitromicina. Azitromicin spada v skupino makrolidnih antibiotikov, ki se vežejo s 23S rRNA in tako preprečijo sintezo beljakovin. Glede na *in vitro* testiranje občutljivosti *P. aeruginosa* za antibiotike so makrolidi neučinkoviti (Mulet in sod., 2009), vendar preprečijo tvorbo biofilmov z inhibicijo sinteze alginata in s preprečevanjem zaznavanja celične gostote (angl. quorum sensing) (Mulet in sod., 2009). Preprečijo sintezo 3-okso-C<sub>12</sub>-homoserin laktona, ki ima pomembno vlogo pri iniciaciji procesa nastajanja biofilma ter sodeluje pri imunomodulaciji (Tadera in sod., 2001). Če nam z azitromicinom uspe preprečiti nastanek biofilma, obstaja večja verjetnost, da se kronična okužba pljuč s *P. aeruginosa* ne bo razvila. Pri tem je potrebno tudi akutno okužbo čim prej odpraviti z ustrezno antibiotično terapijo (antibiotike izberemo glede na rezultate antibiograma). Eden od problemov antibiotičnega zdravljenja je tudi slaba prodornost protimikrobnih snovi zaradi kemijsko-fizikalnih lastnosti biofilma. Minimalno inhibitorno koncentracijo globoko v biofilmu lahko dosežemo z uporabo ultrazvoka, ki zmanjša viskoznost alginata oz. polimernega matriksa, ki obdaja celice *P. aeruginosa* in tako olajša difuzijo zdravila (Carmen in sod., 2006).

### 3.3 GLIVIČNE OKUŽBE

Poleg bakterijskih okužb postajajo vedno bolj pomembne tudi okužbe s patogenimi glivami. Večinoma gre za oportunistične patogene iz rodov *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Exophiala* in *Trichosporon* (Nagano in sod., 2007). Kot vsi patogeni mikroorganizmi tudi patogene glive izkoristijo razmere, ki vladajo v pljučih bolnikov s cistično fibrozo (zastajanje sluzi, moteno delovanje mukociliarne dvigalke). Eden od pomembnih dejavnikov tveganja za razvoj glivične okužbe je tudi jemanje več antibiotikov (Nagano in sod., 2007). Večina okužb se začne z inhalacijo konidijev. Po nastanku infekcije lahko pride tudi do hematogene diseminacije glive in s tem do okužbe drugih organov, vendar je ta pojav redek. Bolezni, ki jih najpogosteje povzročijo glive pri bolnikih s cistično fibrozo, so alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, zapleti po presaditvi pljuč (fungemija) in kronične okužbe dihal (bronhitis). Iz izmečka so najpogosteje izolirane glive iz rodu *Aspergillus*, predvsem *A. fumigatus*, najdemo pa tudi *Scedosporium apiospermum*, *Exophiala dermatitidis* in *Trichosporon mycotoxinivorans* (Nagano in sod., 2007; Hickey in sod., 2009). Od naštetih gliv je najbolj zanimiva plesen *T. mycotoxinivorans*, ker za razliko od večine predstavnikov rodu *Trichosporon* povzroča okužbe dihal in ne epidermisa (bela piedra), zaradi česar so *T. mycotoxinivorans* sprva smatrali kot kontaminacijo in ne kot povzročitelja (Hickey in sod., 2009).

### 3.4 DIAGNOSTIKA CISTIČNE FIBROZE

Da bi se izognili nepotrebnim preiskavam in pričeli z zgodnjim ustreznim zdravljenjem, je potrebna čimprejšnja potrditev diagnoze cistične fibroze. Merila, ki jih uporabljamo za postavitev diagnoze, so: vsaj dvakratno povišana koncentracija soli v znoju ali dve bolezenski mutaciji v genu za CFTR, pozitiven presejalni test novorojenčka (IRT), eden ali več kliničnih znakov, značilnih za cistično fibrozo, ter pojav boleznih pri bližjem svojcu. Značilni bolezenski znaki, ki so vezani na dihalne poti in prebavila, omogočajo relativno enostavno prepoznavanje boleznih (Beden in sod., 2008).

Pri kronični bolezni dihalnih poti opazimo:

okužbo z bakterijami *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

kronični kašelj, gnojni izpljuvek in nenormalnosti na rentgenskih posnetkih pljuč,

zaporo dihalnih poti, piskajoč zvok pri dihanju ter betičaste prste.

Motnje prebavne cevi in prehranjevanja se kažejo kot upočasnjena rast, pomanjkanje lipidotopnih vitaminov, kronični pankreatitis in prolaps rektuma. Če je bolezen mogoče hitro prepoznati, jo potrdimo z merjenjem koncentracije soli v znoju (pilokarpinska iontoforeza). Metoda se uporablja že več kot 50 let in predstavlja zlati standard za diagnozo cistične fibroze. Test je pozitiven, če je koncentracija soli večja od 60 mmol/L. Študije navajajo, da pri novorojenčkih, mlajših od 3 mesecev, vrednosti višje od 40 mmol/L dokazujejo bolezen (Rosenstein in Cutting, 1997).

Pri približno 2 % bolnikov se razvije atipična (neznačilna) cistična fibroza. To pomeni, da se bolezen dihal na primer izraža ob normalni dejavnosti trebušne slinavke. V tem primeru se uporablja ugotavljanje genotipa bolnika (potrditev homozigota) in ugotavljanje razlike električnega potenciala nosne sluznice (nosni PD).

V nekaterih državah je uveden presejalni test novorojenčkov, ki pomaga pri zgodnjem odkrivanju cistične fibroze. Temelji na določanju imunoreaktivnega tripsinogena iz kapljice krvi v prvem tednu življenja. Dopolnilni nespecifični testi so pomembni za potrditev diagnoze in opredelitev stopnje prizadetosti posameznih organov (računalniška tomografija pljuč in trebuha, bronhoalveolarni izpirek, test pljučne funkcije, merjenje elastaze v blatu) (Beden in sod., 2008).

### **3.5 RAZVOJ CEPIV**

Cistična fibroza skoraj vedno vodi do kronične okužbe dihalnih poti z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Kljub napredku antibiotične terapije se po kronični okužbi hitro poslabša pljučna funkcija, ki vodi v smrt bolnika. Zato se danes veliko pozornosti posveča razvoju cepiv, s katerimi bi preprečili okužbo.

V zadnjih desetletjih so bila razvita številna eksperimentalna cepiva in monoklonska protitelesa za aktivno in pasivno imunizacijo proti bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Cepiva vsebujejo različne bakterijske antigene, kot so lipopolisaharidi, površinski polisaharidi, zunanji membranski proteini, flageli, pili in DNK sekvence. Čeprav so bila mnoga od teh preizkušena v predkliničnih raziskavah, so le nekatera dosegla klinično fazo. Zaenkrat se še nobeno od raziskanih cepiv ne uporablja za imunizacijo oseb s cistično fibrozo (Döring in sod., 2008).

Cepljenje proti bakteriji *P. aeruginosa* je zaželeno, ker bi na ta način preprečili okužbo spodnjih dihal. Cepiva, ki temeljijo na OprF-OprI rekombinantnem fuzijskem proteinu zunanje membrane *P. aeruginosa*, znatno višajo nivo IgA in IgG protiteles v spodnjih

dihalnih poteh. Takšen rezultat cepljenja so znanstveniki opazili šele po uporabi nosnih in oralnih cepiv, kar daje novo upanje za bolnike s to boleznijo. Klinična študija je pokazala, da sta nosno in sistemsko cepivo varni, s sprejemljivimi stranskimi učinki. Pri testirancih so po sistemskem cepljenju opazili blage bolečine na mestu aplikacije, medtem ko povišane telesne temperature in glavobola ne. Zaradi uporabe nosnega cepiva se lahko pojavi blago ščemenje v nosu in vročina, ki se po dveh dneh vrne v normalno.

Nedavno so razvili oralno živo cepivo, ki vsebuje rekombinantni sev bakterije *Salmonella typhi* CDV908, ki je sposoben izražanja OprF-OprI proteina. Pri dveh cepljenih prostovoljcih so poročali o občutku slabosti, glavobolu in bolečinah v trebuhu.

Cepljenje, s katerim bi preprečili kronično okužbo spodnjih dihal z bakterijo *P. aeruginosa* pri bolnikih s cistično fibrozo, je še vedno velik izziv. Cepivo, ki temelji na OprF-OprI rekombinantnem fuzijskem proteinu bakterije *P. aeruginosa*, ponuja dve možni izboljšavi. Prvič, da je navzkrižno reaktivno z vsemi znanimi serotipi bakterije *P. aeruginosa* in drugič, dokazano poveča protitelesno indukcijo na površini spodnjih dihal. Nosno in oralno cepivo povzročata visok nivo OprF-OprI specifičnih protiteles, predvsem IgA razreda, ter sta učinkovitejši od sistema cepjenja (Baumann in sod., 2009).

### **3.6 ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE**

Cistična fibroza je kompleksna bolezen, katere zdravljenje zahteva celostni pristop in traja celo bolnikovo življenje. Bistvo je ohranjanje delovanja prizadetih organskih sistemov, torej dihal, gastrointestinalnega trakta in reproduktivnih organov, ter s tem zagotavljanja čim večje kakovosti življenja bolnikov in svojcev. Zdravljenje je tako še vedno le simptomatsko, vse več raziskav pa poteka v smeri razvoja genske terapije, s katero bi mutirani oz. okvarjeni gen nadomestili z delujočo različico.

V tujini naj bi se večina bolnikov s cistično fibrozo zdravila v posebnih centrih z visokokakovostno oskrbo in stalnim nadzorom bolezni in morebitnih zapletov. Pri tem sodeluje ekipa različnih strokovnjakov – zdravnikov specialistov (pediatrov, internistov, pulmologov, infektologov, mikrobiologov), medicinskih sester, fizioterapevtov, dietetikov, socialnih delavcev, farmacevtov ter kliničnih psihologov – njihovo delo pa usklajuje glavni zdravnik specialist (<http://www.drustvocf.com/cf.php>). Široka skupina oz. komite evropskih strokovnjakov je pripravil evropsko soglasje o standardih za oskrbo bolnikov s cistično fibrozo. Soglasje zajema standarde za rutinsko ocenjevanje, sledenje in zdravljenje bolnikov v Evropi (Kerem in sod., 2005).

Pri bolezni je najpomembnejše preprečevanje pljučnih okužb, saj te skupaj z vnetji lahko povzročijo hude strukturne poškodbe pljuč. Zato bolniki z različnimi tehnikami respiratorne fizioterapije iz dihalnih poti čistijo sluz, npr. s posturalno ali položajno drenažo, perkusijo, vibracijsko masažo prsnega koša, avtogeno drenažo, asistiranim izkašljevanjem (<http://www.drustvocf.com/cf.php>; Jeruc in Tubin, 2009). Sočasno bolniki preko inhalatorjev ali vdihavajo različna aerosolizirana zdravila, ki olajšajo čiščenje. To so bronhodilatatorji in antiholinergiki, ki širijo dihalne poti oz. preprečujejo njihovo zoženje; encimi DNAze ter mukolitiki, ki zmanjšujejo viskoznost sluzi; protivnetno pa delujejo nesteroidna protivnetna zdravila ter kortikosteroidi. Za krepitev pljuč oziroma dihalnih mišic se priporočajo tudi redne dihalne vaje ter aerobna telovadba. Pri hudi oslabelosti je čiščenje možno tudi s posebnimi napravami, ki bolniku pomagajo kašljati in mehansko izsesavajo sputum.

Stroka se pri bolnikih s cistično fibrozo trudi predvsem preprečevati različne okužbe dihal, ki se navadno začnejo že v zgodnjem otroštvu. Za zdravljenje bakterijskih okužb se uporablja mnogo različnih antibiotikov, odvisno od vrste povzročitelja. Pogosti so amoksicilin, ceftazidim, ciprofloksacin, gentamicin in tobramicin. Doziranje je bodisi inhalacijsko, oralno ali intravenozno.

**Pomen inhalacijskih zdravil** je predvsem v tem, da jih vnesemo na željeno mesto delovanja, torej v dihala, in sicer v zadostni koncentraciji. Iz pljuč naj bi zdravila v manjši meri prehajala v druge organe, s čimer se zmanjšajo sistemski nezaželeni stranski učinki, predvsem toksičnost. Z aerosoliziranimi antibiotiki naj bi zdravili prve okužbe, suprimirali kronične okužbe in ustavili poslabšanje pri akutnih okužbah dihal. Pri zdravljenju zgodnjih okužb z bakterijo *Pseudomonas* je željeni rezultat popolna odprava okužbe. Pri kronični izpostavitvi antibiotikom je pomembno porajanje mikrobne odpornosti, ki narašča tako ob uporabi aerosolnih kot intravenoznih antibiotikov. Vendar je klinični učinek inhalacijskih antibiotikov opazen tudi pri pacientih, ki so znano kolonizirani z visoko odpornimi patogeni, saj je koncentracija zdravila po inhalaciji mnogo višja od minimalne inhibitorne koncentracije rezistentnih patogenov. Intravenozni antibiotiki znano zmanjšajo delovanje vnetnih mediatorjev in s tem preprečijo velik del poškodb dihal zaradi vnetja. Ta učinek bi bilo potrebno preveriti tudi pri delovanju inhalacijskih zdravil. Po podatkih iz leta 2008 (Flume, 2008) je za uporabo pri pacientih s cistično fibrozo odobrena le inhalacijska raztopina antibiotika tobramicin (komercialno ime TOBI), čeprav so poizkusno uporabili že mnogo različnih vrst antibiotikov (aminoglikozidi, penicilini, cefalosporini, monobaktami, polimiksini, florokinoloni, vankomicin). Do odobrenja je prišlo na podlagi relativne razlike v forsiranem ekspiracijskem volumnu v 1 sekundi ( $FEV_1$ ) med zdravljenjem s placebom in

inhalacijskim tobramicinom, ki je znašala 12 %. Porast FEV<sub>1</sub> se namreč pogosto interpretira kot izboljšanje funkcije delovanja dihal. Kot pri načrtovanju ostalih zdravil moramo tudi pri potencialnih inhalacijskih antibiotikih testirati mnogo različnih faktorjev delovanja ter stranskih učinkov. Znan je namreč primer smrti po uporabi neodobrenega inhalacijskega antibiotika, torej negativni učinki niso nikdar povsem izključeni (Flume, 2008).

Kot pri drugih boleznih, kjer so bakterijske okužbe kronično prisotne, tudi pri bolnikih s cistično fibrozo zaradi stalne uporabe antibiotikov prihaja do pojava bakterijske rezistence. Temu pojavu se izognemo z **dvotirno ali večtirno antibiotično terapijo**, pri čemer se uporabita dve ali več zdravil v kombinaciji. Taka terapija se uspešno uporablja tudi pri zdravljenju AIDS-a, gobavosti in tuberkuloze.

Epizode poslabšanja običajno spremljajo upad pljučne funkcije. Edina možnost za preživetje je tedaj presaditev pljuč, in sicer obeh pljučnih kril zaradi morebitne ponovne okužbe zdravih pljuč (<http://www.drustvocf.com/cf.php>).

Motena prebava in absorbcija hranil je vzrok za podhranjenost bolnikov, ki se ji zoperstavimo s povečanim energijskim vnosom. Zaradi okvare trebušne slinavke bolniki uživajo tudi nadomestne encime trebušne slinavke ter lipidotopne vitamine. Pri nekaterih bolnikih je potrebno hrano dodatno vnašati skozi nosno žrelno cevko v črevo (<http://www.drustvocf.com/cf.php>). Pri hudi sladkorni bolezni je včasih možna presaditev trebušne slinavke, pri jetrni bolezni pa presaditev jeter. V izogib konstipaciji se uporabljajo odvajala in klistiranje. Z jemanjem pripravkov vitamina D in kalcija se prepreči nastanek osteoporoze. Neplodnost premostimo z ekstrakcijo sperme iz testisov in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Napredujoče znanje o načinu nastanka bolezni z okvarjenim CFTR vseskozi postavlja nova potencialna tarčna mesta za delovanje zdravil. Poleg genske terapije se veliko pozornosti namenja spojinam, ki bi vplivale na transport, ekspresijo in funkcioniranje CFTR kanalčka. To so npr. šaperoni, ki bi popravili napake v mRNA okvarjenega CFTR gena ali napake v okvarjenem CFTR proteinu, ki so odgovorne za njegovo abnormalno produkcijo in lokalizacijo. Na nivoju celičnega jedra bi poleg genske terapije zdravljenje lahko pričeli s spodbujanjem transkripcije. Več različnih molekul, ki bi delovale na omenjene tarče, je v različnih fazah kliničnega testiranja (Brennan in Geddes, 2004).

Za zdravljenje mutacij razreda I – prezgodnjih stop kodonov – se preizkušajo aminoglikozidi, ki inducirajo prepis preko prezgodnjih stop kodonov. Pri topičnem nanosu v noseem epiteliju pacientov s CF izboljšajo delovanje CFTR, vendar je potrebna koncentracija za želejeni efekt previsoka za primernost klinične uporabe. PTC 124 (angl. premature termination codon) je

derivat brez antibiotičnega delovanja in toksičnosti, ki v kliničnih testiranjih kaže zanimive rezultate. K mutacijam razreda II sodi tudi najpogostejša mutacija  $\Delta F508$ , pri čemer napačno zgubani CFTR med transportom razgradijo proteasomi. Mutirani CFTR ima vseeno določeno stopnjo aktivnosti pri prenosu kloridnih ionov, zato se kot potencialna zdravila iščejo tudi substance, ki bi zmanjšale razgradnjo CFTR in aktivirale prenos do membrane. To so t.i. popraviljalci (angl. correctors). Mutacije razreda III zmanjšajo verjetnost odpiranja CFTR kanalčka, zato se iščejo substance, ki bi kanalčke aktivirale – to so t.i. ojačevalci (angl. potentiators). Dokaj učinkovita in varna substanca je VX770, ki se klinično testira pri pacientih z G551D mutacijo. Izločanje kloridnih ionov v epiteliju dihal ni omejeno le na CFTR, izločajo jih tudi od kalcija odvisni kloridni kanalčki in lahko nadomestijo okvarjeni CFTR. Klinično se testirata dve substanci, ki aktivirata alternativne kanalčke – denufozol in lankovutid (Moli1901). Zanimiv pristop k zdravljenju je tudi inhibiranje absorpcije natrija skozi natrijeve kanalčke v epiteliju. Eden the inhibitorjev je amilorid, ki pa v testiranjih ni dal želenih učinkov. Razvoj novih substanc še poteka (Ratjen, 2009).



#### 4 PRISTOPI ZDRAVLJENJA V PRIHODNOSTI

Smernice za zdravljenje cistične fibroze se nagibajo k pristopom genskega zdravljenja. Gre za povsem nove metode, ki se za splošno zdravljenje danes še ne uporabljajo, vendar v zadnjih letih na tem področju potekajo mnoge raziskave.

Gensko zdravljenje bi temeljilo na ciljanem spreminjanju genskega materiala ljudi, to pa je v današnjem času zelo sporno področje. V celice izbranih tkiv bolnikov bi točno določene gene vnesli s pomočjo ciljano spremenjenih virusov, ki sodijo med retroviruse, lentiviruse, adenoviruse in adenovirusom sorodne viruse – zadnji sistem je trenutno najbolj obetaven. Med virusnimi sistemi so adenovirusni vektorji edini, ki so že prišli v fazo kliničnega preizkušanja, vendar je težava ta, da povzročajo vnetni odziv. Vsak virusni sistem ima svoje prednosti in slabosti, za retroviruse na primer velja, da imajo potencial za stalno izražanje vključene DNA v gostiteljskih celicah.

Za vnos večjih delov DNA pa bi namesto virusov lahko uporabili liposom-DNA kompleks. Prednost slednjega pred virusnimi sistemi je v tem, da ne sproža imunskega odziva. Raziskave potekajo tudi na področju biolistike, kjer bi v bolnikove celice direktno vnesli golo DNA.

Med vsemi dostopnimi metodami so kationski lipidni DNA kompleksi najenostavnejša metoda za vnos genov v celice pljučnega tkiva. Njihova izdelava je enostavna in cenena, poleg tega pa se proizvajalci ne srečujejo s težavami **licenciranja**, ki so povezane z virusnimi vektorji. Njihova prednost je tudi v možnosti dostave v pljuča z aerosolom. Zaradi omenjenih prednosti veliko kliničnih preizkušanj poteka ravno v smeri raziskovanja in optimizacije tega sistema. Težava pri tem pristopu zdravljenja bi bila premajhna učinkovitost. Da bi na primer izboljšali vnos v celico, preizkušajo možnost vgraditve specifičnih beljakovin v steno liposoma, ki bi se specifično vezal na integrine tarčne celice.

Raziskave so pokazale, da je največji problem, ki spremlja gensko zdravljenje, imunski odziv pacienta na uporabljene virusne vektorje. Glede na to, da je življenjska doba celic epitelija pljuč okoli 120 dni – te celice so namreč tarča genskega zdravljenja – to pomeni, da bi bilo terapijo potrebno ponavljati na nekaj mesecev. Izkazalo se je tudi, da je vsaka naslednja takšna terapija manj učinkovita. Težavo bi morda lahko obšli s sočasno uporabo imunosupresivov. Za uveljavitev te in podobnih metod je potrebnih še veliko študij.

Cilj je v splošnem najti metodo, pri kateri bi bil vnos DNA v gostiteljeve celice in vključitev v genom prejemnika dovolj učinkovit ter izražanje vnesenih genov čim dalj trajajoče.

Najboljša rešitev, ki bi pomenila pomemben korak naprej, pa bi predstavljala genska terapija »zarodne pljučne celice«.

Ko rečeno, genska terapija obeta zdravljenje v prihodnosti, danes pa se hkrati z raziskovanjem novih možnosti razvoj ukvarja z izboljšanjem obstoječih terapij in iskanjem novih tarč.

Trenutno se izboljšuje sestavo diet, išče se različne možnosti za preprečevanje pljučnih infekcij, oblikuje pacientu prijaznejše encimske nadomestne terapije, uvaja se nove in zanesljivejše teste in podobno (Blažič in sod., 2006).

## 5 LITERATURA

Ammendolia M. G., Bertuccini L., Iosi F., Minelli F., Berlutti F., Valenti P. (2010) Bovine lactoferrin interacts with cable pili of *Burkholderia cenocepacia*. *Biometals*.

Baumann D., Behre C., Behre K., Herz S., Gewecke B., Gessner J.E., Specht B., Baumann U. (2009) Systemic, nasal and oral live vaccines against *Pseudomonas aeruginosa*: A clinical trial of immunogenicity in lower airways of human volunteers. *Vaccine* 28: 707-713

Beckmann C., Brittnacher M, Ernst R, Mayer-Hamblett N., Miller S. I., Burns J. L. (2005) Use of phage display to identify potential *Pseudomonas aeruginosa* gene products relevant to early cystic fibrosis airway infections. *Infect Immun* 73(1): 444-52.

Beden B. A., Breclj J., Bratanič N., Homan M., Homšak M., Jenko K., Kenig A., Oštir M., Skočir L., Čampa Š. A. (2008) Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 77: 679-692.

Besier S., Smaczny C., Mallinckrodt C., Krahl A., Ackermann H., Brade V., Wichelhaus T. A. (2007) Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 45(1): 168-72.

Brennan A.L., Geddes D.M. (2004) Bringing New Treatments to the Bedside in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 37: 87–98.

Carmen J. C., Nelson J. L., Beckstead B. L., Runyan C. M., Robison R. A., Schaalje G. B., Pitt G. B. (2006) Ultrasonic-enhanced gentamicin transport through colony biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* 10(4): 193-199

D'Argenio D. A., Wu M., Hoffman L. R., Kulasekara H. D., Déziel E., Smith E. E. et al. (2007) Growth phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa lasR* mutants adapted to the airways of cystic fibrosis patients. *Mol Microbiol* 64(2): 512-33.

Doud M. S., Light M., Gonzalez G., Narasimhan G., Mathee K. (2010) Combination of 16S rRNA variable regions provides a detailed analysis of bacterial community dynamics in the lungs of cystic fibrosis patients. *Hum Genomics* 4(3): 147-69.

Döring G., Pier B.G. (2008) Vaccines and immunotherapy against *Pseudomonas aeruginosa*. *Vaccine* 26: 1011-1024.

Ernst R. K., Moskowitz S. M., Emerson J. C., Kraig G. M., Adams K. N., Harvey M. D. et al. (2007) Unique lipid A modifications in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the airways of patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 196(7): 1088-92.

Farrell P. M., Rosenstein B. J., White T. B., Accurso F. J., Castellani C., Cutting G. R. et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr* 153(2): 4-14.

Flume P.A (2008). A Role for Aerosolized Antibiotics. *Pediatric Pulmonology* 43: S29–S34.

Hamad M. A., Skeldon A. M., Valvano M. A. (2010) Construction of aminoglycoside-sensitive *Burkholderia cenocepacia* strains for studying intracellular bacteria by the gentamicin protection assay. *Appl Environ Microbiol*

Hickey P. W., Sutton D. A., Fothergill A. W., Rinaldi M. G., Wickes B. L., Schmidt H. J., Walsh T. J. (2009) *Trichosporon mycotoxinivorans*, a novel respiratory pathogen in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 47(10): 3091–3097

Jeruc M., Tubin D. (2009) Način dela oziroma fizioterapevtske obravnave bolnika s cistično fibrozo. Cistična fibroza – zbornik predavanj. Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije, Sekcija za cistično fibrozo.

Kaj je cistična fibroza? (2009) Društvo za cistično fibrozo Slovenije. <http://www.drustvocf.com/index.php>. (3. 5. 2010)

Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. (for the Consensus Committee). (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4: 7–26.

Legssyer R., Huaux H., Lebacq J., Delos M., Marbiac E., Lebecque P. et al. (2006) Azithromycin reduces spontaneous and induced inflammation in  $\Delta$ F508 cystic fibrosis mice. *Respir Res* 7(1): 134.

Liou T. G., Adler F. R., FitzSimmons S. C., Chaill B. C., Hibbs J. R., Marshall B. C. (2001) Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 153(4): 345-352.

Moreau-Marquis S., Bomberger J. M., Anderson G. G., Swiatecka-Urban A., Ye S., O'Toole G. A., Stanton B. A. (2008) The  $\Delta$ F508-CFTR mutation results in increased biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* by increasing iron availability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295(1): L25–L37

Moreau-Marquis S., Stanton B. A., O'Toole G. A. (2008) *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation in the cystic fibrosis airway. A short review. *Pulm Pharmacol Ther* 21(4): 595-599

Mulet X., Maciá M. D., Mena A., Juan C., Pérez J. L., Oliver A. (2009) Azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Bactericidal activity and selection of *nfxB* mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 53(4): 1552–1560

Nagano Y., Millar B. C., Johnson E., Goldsmith C., E., Elborn J. S., Rendall J., Moore J. E. (2007) Fungal infections in patients with cystic fibrosis. *Reviews in medical microbiology* 18(1): 11-16

Navodila študentom za problemsko orientirano učenje (POU) pri predmetu mikrob in patogeneza za študente 4. Letnika mikrobiologije.

Parks Q. M., Young R. L., Poch K. R., Malcolm K. C., Vasil M. L., Nick J. A. (2009) Neutrophil enhancement of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development: Human F-actin and DNA as targets for therapy. *J Med Microbiol* 58(4): 492-502

Petrovna O. E., Sauer K. (2009) A novel signaling network essential for regulating *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *PLoS Pathog* 5(11): e1000668

Ratjen F.A. (2009) Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care*; 54(5): 595– 602.

Rolain J. M., François P., Hernandez D., Bittar F., Richet H., Fournous G. et al. (2009) Genomic analysis of an emerging multiresistant *Staphylococcus aureus* strain rapidly spreading in cystic fibrosis patients revealed the presence of an antibiotic inducible bacteriophage. *Biol Direct* 4: 1.

Rosenstein J.B, Cutting R.G. (1997) The diagnosis of cystic fibrosis: A concensus statement. *J Pediatr* 134(4): 589-595

Sawicki G. S., Sellers D. E., Robinson W. M. (2009) High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros* 8(2): 91-96.

Starner T. D., Zhang N., Kim G., Apicella M. A., McCray P. B. (2006) *Haemophilus influenzae* Forms Biofilms on Airway Epithelia: implication in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 174(2): 213-20.

Blažič P., Bukovec P., Hohler M., Kandič L., Pajk S., Štrukelj B. (2006) Cistična fibroza.

Tadera K., Comte R., Pechere J. C., Köhler K., Yamaguchi K., Van Delden C. (2001) Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 45(6): 1930–1933

Waters V. J., Gómez M. I., Soong G., Amin S., Ernst R. K., Prince A. (2007) Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun* 75(4): 1698-703.

## **6 PRILOGE**

*Intervju z mag. Andrejo Borinc Beden, dr. med., Pediatrična klinika Lj. (pulmolog) – pediater, z dne 22. 5. 2010.*

### **Ali je možno diagnosticirati cistično fibrozo pri plodu? Kako poteka?**

V kolikor je dokazano, da nekdo od svojcev ima cistično fibrozo ali da se je staršem prvi otrok rodil s to boleznijo, se pri naslednji nosečnosti naredijo genetske preiskave z namenom diagnostike le-te pri plodu. Ta se dela bolj v smislu genetskega svetovanja, ker se na osnovi izvidov staršem svetuje in se lahko odločijo za splav.

Nosečnici se odvzame vzorec amnijske tekočine (amniocentza) ter se pregleda. To opravi ginekolog, ki vodi oz. sledi takšni nosečnosti.

### **V katerem tednu nosečnosti se ta pregled opravi?**

Pregled se opravi najkasneje do dvajsetega tedna nosečnosti.

### **Kateri so prvi bolezenski znaki, ki jih opazimo pri novorojenčkih (otročih) s cistično fibrozo?**

Novorojenčki, ki se rodijo s cistično fibrozo, slabše resorbirajo hranila, zato opazimo nenapredovanje na telesni teži. To pomeni, da otrok pri enem mesecu starosti ostane na porodni teži.

### **Koliko otrok v Sloveniji ima to bolezen?**

V Sloveniji ima cistično fibrozo 58 otrok.

### **Kolikšna je povprečna življenjska doba bolnikov s cistično fibrozo?**

Pričakovana življenjska doba bolnikov s cistično fibrozo je 38 let.

### **Kateri načini zdravljenja se uporabljajo v praksi?**

Za dihala se najbolj uporabljajo antibiotiki za zdravljenje okužb, respiratorna fizioterapija in inhalacija (zmanjšujemo viskoznost izmečka).

V primeru, da ima bolnik prizadeta prebavila, nadomeščamo encime trebušne slinavke, minerale, vitamine ter dajemo zdravila, ki vplivajo na funkcijo jeter.

**Se transplantacija pljuč opravlja v Sloveniji ali drugod v EU?**

V Sloveniji ne opravljamo transplantacije pljuč bolnikom s cistično fibrozo ali zaradi kakršnokoli druge bolezni, ki zahteva ta operativni poseg. Pri nas se naredijo vsi potrebni pregledi, poseg pa se opravi na Univerzitetni bolnišnici Allgemeinen Krankenhaus na Dunaju.

**Kako dolgo živijo bolniki po transplantaciji, če je ta opravljena uspešno?**

V primeru uspešne transplantacije znaša petletno preživetje 80%.