

Mukowiscydoza - choroba dobrze poznana, jednak ciągle zagadkowa

MICHAŁ WITT¹, LUCYNA MAJKA²

¹Zespół Genetyki Molekularnej i Klinicznej, Zakład Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

²Klinika Ftyzjopneumonologii, Akademia Medyczna, Poznań

Mukowiscydoza to najczęstsza choroba recesywna autosomalna rasy białej, manifestująca się głównie w układach: oddechowym, pokarmowym i moczopłciowym. W artykule przedstawiono współczesne podejście do genetyki molekularnej tej choroby, jej domniemane patomechanizmy oraz kliniczne cechy dorosłych chorych na mukowiscydozę.

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) została opisana jako odrębna jednostka chorobowa ponad 50 lat temu; jednakże pierwsze wzmianki na temat tajemniczej choroby o objawach identycznych z CF znane są z literatury już począwszy od wieku XVII. Jest to najczęstsza choroba genetyczna rasy białej (kaukaskiej), dziedziczona jako cecha recesywna autosomalna. W populacji polskiej zdarza się w przybliżeniu z częstością 1 na 2500 urodzeń. Jest chorobą wieloukładową, głównie manifestującą się w obrębie układu oddechowego, układu pokarmowego oraz męskiego układu moczopłciowego. Najgroźniejsze objawy kliniczne choroby związane są z nagromadzeniem się lepkiej, spistej wydzieliny w obrębie dolnych i górnych dróg oddechowych. Do typowych objawów mukowiscydozy należą: przewlekły kaszel, nawracające zakażenia dróg oddechowych, znaczne osłabienie przyrostu masy ciała (pomimo prawidłowego lub wręcz wzmożonego apetytu), niedrożność smółkowa (10-15% przypadków), stolce tłuszczowe. U dojrzałych płciowo mężczyzn w znacznej większości przypadków stwierdza się niepłodność związaną z niedrożnością nasieniowodu. Często stwierdzanym wykładnikiem diagnostycznym, mogącym sugerować mukowiscydozę, jest bardzo słony pot - stężenie jonów chlorkowych w pocie chorych na mukowiscydozę z reguły przekracza 60 mmol/l (wartość graniczna). Dzięki olbrzymiemu postępowi w terapii (antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego, fizjoterapia, suplementacja doustna wysokoskoncentrowanymi enzymami trzustkowymi, właściwe odżywianie), jak również coraz lepszej diagnostyce tej choroby, średnia przeżycia chorych na mukowiscydozę wydłużyła się na przestrzeni ostatnich 40 lat od mniej niż 5 lat do około 30 lat. Choroba rozpoznawana jest z reguły w dzieciństwie, jednak zdarzają się również przypadki bądź to o nietypowym

przebiegu klinicznym, bądź zaniedbane, które rozpoznawane są dopiero w wieku lat kilkunastu lub nawet powyżej 20 roku życia [1]. Znaczne wydłużenie średniego czasu przeżycia chorych z CF spowodowało, że mukowiscydoza przestała być zauważana jedynie jako choroba pediatryczna, stwarzając jednocześnie całą nową grupę problemów medycznych, psychologicznych czy socjologicznych związanych z coraz większym udziałem procentowym w populacji chorych osób dorosłych.

Genetyka molekularna mukowiscydozy

Gen, którego uszkodzenia (mutacje) powodują mukowiscydozę wyizolowano i scharakteryzowano w roku 1989 - od tego czasu datuje się burzliwy rozwój badań genetycznych w mukowiscydozie, który w chwili obecnej procentuje dość znaczną i solidną wiedzą na temat genetyki tej choroby. Gen ten znajduje się w środkowej części ramienia długiego chromosomu pary 7 (7q31.2) i koduje białko, które funkcjonuje jako kanał chlorkowy błony apikalnej komórek nabłonkowych; białko oraz kodujący je gen zwane są w skrócie CFTR, od angielskiej nazwy Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator. Gen CFTR jest stosunkowo duży, zawiera 27 eksonów (fragmentów kodujących) rozłożonych w genomowym DNA na przestrzeni ok. 230 tysięcy par zasad.

Białko CFTR zawiera 1480 aminokwasów, ma masę cząsteczkową ok. 170.000 i jest kanałem chlorkowym, czyli integralną strukturą błonową, przez którą jony mogą przepływać w obie strony. Na strukturę kanału składa się kilka domen (fragmentów o określonej funkcji). Domeny śródbłonowe, zawierające głównie aminokwasy hydrofobowe (co umożliwia zakotwiczenie w hydrofobowym środowisku błony komórkowej) bezpośrednio otaczają drogę jonów wpoprzek błony komórkowej. W skład białka CFTR wchodzi również

domeny wiążące nukleotydy, które bezpośrednio wpływają na otwieranie i zamykanie kanału. Domena regulatorowa jest fosforylowana przez kinazę białkową A (PKA) zależną od cAMP. Fosforylacja białka powoduje otwarcie kanału chlorkowego. Do właściwego funkcjonowania, obok fosforylacji, kanał wymaga również ATP. Regulacja funkcjonowania białka CFTR jest bardzo skomplikowana [2].

Istnieją przynajmniej cztery zasadnicze klasy mutacji genu CFTR, które powodują zaburzenia funkcji białka CFTR [3]:

- I klasa - mutacje powodujące zaburzenie produkcji białka CFTR; w ich wyniku powstaje białko niepełnej długości, z reguły nie funkcjonalne (np. G542X, 390insT, 621+1G→T)
- II klasa - powodują nieprawidłowe dojrzewanie produktu białkowego w retikulum endoplazmatycznym i aparacie Golgiego; nieprawidłowe upakowanie przestrzenne takiego zmutowanego białka powoduje zatrzymanie go na jednym z etapów biosyntezy, w wyniku czego nie dociera ono do apikalnej błony komórkowej, której jest normalnym składnikiem; najczęściej tak zdefektowane białko jest zatrzymywane w retikulum endoplazmatycznym i tam degradowane (np. ΔI507, ΔF508, S549R, A559T, N1303K)
- III klasa - białko CFTR jest prawidłowo syntetyzowane, podlega prawidłowej obróbce posttranslacyjnej i jest prawidłowo wbudowywane do błony komórkowej, jednakże mimo właściwej lokalizacji komórkowej jego funkcjonowanie podlega nieprawidłowej regulacji; z reguły mutacje te dotyczą jednej z dwóch domen wiążących nukleotydy; mutacje to powodują, że kanał chlorkowy otwiera się znacznie rzadziej niż normalnie i niewłaściwie odpowiada na ATP (np. G551D, G551S, G1244E, S1255P, G1349D)
- IV klasa - białko CFTR prawidłowo syntetyzowane, transportowane, wbudowywane do błony i regulowane, jednakże ilość jonów chlorkowych mogących przepływać przez ten kanał jest znacznie zmniejszona; ich skutkiem jest osłabienie przezbłonowego prądu chlorkowego; powodowane są mutacjami genu CFTR powodującymi zaburzenia struktury fragmentów śródbłonowych białka CFTR (np. R117H, R334W, R347P)
- V klasa mutacje wpływające na ilość normalnego mRNA i białka potrzebnego do prawidłowej funkcji CFTR; wpływają na dojrzewanie pre-mRNA, stabilność mRNA lub białka (np. 3849+10kbC→T, 5T, 1811+1.6kbA→G).

Najczęstszą mutacją genu CFTR jest delecja trójki nukleotydów -CTT, powodująca z kolei w jego produkcie białkowym delecję fenyloalaniny w pozycji

508 - stąd nazwa tej mutacji deltaF508 (ΔF508). Jest ona typowym przykładem mutacji klasy II [4].

Do tej pory zidentyfikowano ponad 750 różnych mutacji genu CFTR. Większość z nich to tzw. mutacje prywatne, występujące tylko w pojedynczych przypadkach i nie mające praktycznego znaczenia dla epidemiologii mukowiscydozy [5]. Częstości najczęstszych mutacji genu CFTR występujących w populacji polskiej przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Względna częstość mutacji genu CFTR w ogólnej populacji chorych na mukowiscydozę oraz w grupie chorych dorosłych (dane poznańskiego ośrodka referencyjnego dla diagnostyki molekularnej mukowiscydozy)

Mutacja genu CFTR	Częstość	
	w ogólnej populacji CF [%] ^a	w populacji dorosłych CF [%] ^b
621+1G→T	0.58	3.95
R117H	0	0
R334W	0.19	0
R347P	0.39	2.63
delta I507	0.19	0
delta F508	62.01	51.31
1717-1G→A	2.52	1.32
G542X	3.10	0
S549I, N	0	0
G551D	0.58	1.32
R553X	0.19	1.32
R560T	1.36	0
2789+5G→A	0.19	1.32
3849+10kbC→T	1.94	9.21
390insT	0	0
W1282X	0.19	0
N1303K	1.94	1.32

^a przebadano 516 chromosomów CF (wliczając również pacjentów dorosłych)

^b przebadano 76 chromosomów CF (wyłącznie pacjentów powyżej 18 r.ż.)

Białko CFTR i jego kluczowa rola w patofizjologii CF - czy dobrze ją rozumiemy?

CFTR jest głównym, choć nie jedynym kanałem chlorkowym błony apikalnej komórek nabłonkowych [6]. Obok CFTR znajdują się tu również jeszcze co najmniej trzy rodzaje kanałów dla tych jonów, jednakże ich wydajność, mierzona udziałem procentowym w przezbłonowym prądzie chlorkowym, jest bez porównania mniejsza od CFTR [7, 8]. Wszystkie te kanały połączone są ze sobą siecią wzajemnych sprzężeń, co daje sumaryczny efekt polegający na wypływie jonów Cl⁻ na zewnątrz komórki. Dowiedziono, że CFTR aktywowany przez cAMP nie tylko powoduje przewodnictwo chlorkowe, ale również przewodzi cząsteczki ATP z wewnątrz na zewnątrz komórki. W środowisku zewnątrzkomórkowym ATP aktywuje niejako "z zewnątrz" pozostałe rodzaje kanałów chlorkowych, z reguły za pośrednictwem receptora purynergicznego P_{2U}R. Zaburzenie funkcji białka CFTR, powodowane

obecnością jednej z mutacji genu CFTR, ogranicza znacznie wpływ jonów Cl^- poprzez jego własną aktywność; brak cząsteczek ATP na zewnątrz komórki uniemożliwia normalną stymulację dodatkowych kanałów chlorkowych [9].

Obok alternatywnych kanałów chlorkowych, CFTR reguluje również kanał sodowy, którego głównym zadaniem jest zwrotny wychwyt (reabsorpcja) sodu do wnętrza komórki [10]. W warunkach fizjologicznych CFTR jest silnym inhibitorem funkcji tegoż kanału. W mukowiscydozie funkcjonowanie kanału sodowego nie jest inhibowane przez białko CFTR, czego rezultatem jest znaczna różnica w stężeniu jonów Na^+ po obu stronach błony komórkowej: niska na zewnątrz i wysoka wewnątrz komórki nabłonkowej.

Całość tych zjawisk prowadzi do znacznego zaburzenia dystrybucji jonów: dochodzi do znacznej ich kumulacji wewnątrz komórki, przy jednoczesnym niedoborze po zewnętrznej jej stronie. Ponieważ woda, zgodnie z prawem osmozy, dąży zawsze do środowiska o wysokiej sile jonowej, efektem tych wszystkich zjawisk jest znaczne odwodnienie przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Prowadzi to do dehydratacji normalnej wydzieliny drzewa oskrzelowego, co odbija się na jej właściwościach fizykochemicznych: staje się ona lepka i spoista, a jej umiejscowienie w dolnych drogach oddechowych powoduje, że zaczyna działać tutaj jak korek zmniejszający światło dróg oddechowych, jednocześnie ograniczając oczyszczanie śluzoworzęskowe. Staje się ona wyjątkowo korzystnym podłożem do adsorpcji i wzrostu bakteryjnego. Funkcja leukocytów wielojądrzastych, stanowiących linię naturalnej tkankowej obrony przeciwbakteryjnej, jest wyraźnie upośledzona w środowisku o niskiej zawartości jonów Na^+ . W ten sposób w obrębie tkanki zostają wytworzone lokalne warunki bardzo sprzyjające rozplamowi bakterii, które znajdują tu dobrą pożywkę dla wzrostu oraz nie są niszczone przez mechanizmy obronne ustroju. Czyż można wyobrazić sobie lepsze warunki do rozwoju zakażenia? W oparciu o wyżej opisane fakty podejmuje się już od dłuższego czasu próby leczenia mukowiscydozy poprzez wziewne podawanie środków aktywujących alternatywne, do uszkodzonego CFTR, kanały chlorkowe apikalnej błony komórkowej (środkiem takim jest np. UTP) [11] oraz poprzez blokowanie zwrotnej absorpcji sodu przy użyciu amiloridu, środka od lat znanego i stosowanego jako diuretyk oszczędzający potas [12].

Ta stosunkowo dobrze ugruntowana hipoteza wyjaśniająca patomechanizm infekcji bakteryjnych w CF znalazła ostatnio bardzo silną konkurencję w postaci innej hipotezy, która właściwie zaprzecza swej poprzedniczce. Jej podstawą jest twierdzenie, iż głównym mechanizmem powodującym zaburzenie w rozkładzie jonów na poziomie tkankowym jest upośledzenie nie tyle wydzielania, co absorpcji jonów

Cl^- do wnętrza komórki nabłonkowej [13]. Jest to podstawą powszechnie znanego w CF faktu zaburzenia absorpcji soli (czyli jonów Na^+ i Cl^-) manifestującego się na poziomie organizmalnym charakterystycznym, bardzo słonym potem. Według tej hipotezy wydzielina pokrywająca powierzchnię nabłonków bardzo cienką warstewką (ok. 10 μm) zawiera wcale nie mniej, ale wręcz przeciwnie, więcej jonów. W tym środowisku o wysokim stężeniu soli nie może prawidłowo działać substancja zwana β -defensyną 1 (hBD-1). Okazuje się, że β -defensyna 1 jest peptydem normalnie występującym na powierzchni nabłonków, również w drzewie oskrzelowym człowieka, i charakteryzuje się silnym działaniem antybakteryjnym. Patogeneza nawracających zakażeń układu oddechowego, według tej hipotezy, sprowadzałaby się do inhibicji działania defensyny przez wysokie stężenie soli w środowisku zewnątrzkomórkowym [14].

Czy obie powyższe hipotezy się wzajemnie wykluczają? Która z nich jest prawdziwa? A może jawią się tu jakieś nowe sposoby terapii choroby płucnej w mukowiscydozie? Na dzień dzisiejszy pytania te pozostają bez jednoznacznej odpowiedzi, jednocześnie stymulując kolejne badania w tej dziedzinie.

Specyfika mukowiscydozy u dorosłych

Osiągnięcia współczesnej medycyny doprowadziły do powstania nowej populacji przewlekłe chorych. W 1938 roku 70% chorych na mukowiscydozę umierało w pierwszym roku życia [15]. Na początku lat dziewięćdziesiątych naszego stulecia, średnia wieku prawie połowy chorych na mukowiscydozę w krajach Europy Zachodniej, a w szczególności Kanady i Stanów Zjednoczonych, zbliżała się do trzydziestu lat. Aktualne dane statystyczne podają, że oczekiwana średnia długość życia dziecka z CF urodzonego w latach 90. ma wynieść co najmniej 40 lat [16]. Mukowiscydoza przestaje być domeną pediatrów. Życie chorych na mukowiscydozę w wieku dorosłym ma wiele wyzwań i problemów. W miarę upływu lat pogłębia się dysfunkcja wielu narządów, pojawia się konieczność zintensyfikowania rutynowych zabiegów leczniczych, wzrasta ryzyko powikłań.

Choroba oskrzelowo-płucna

Postępujące zmiany w układzie oddechowym są główną przyczyną chorobowości (75% przypadków hospitalizowanych) i najczęstszą przyczyną zgonów (90-97%) chorych dorosłych [16, 17]. Śluz w mukowiscydozie jest doskonałym medium dla wzrostu bakterii, z których najczęściej wykrywano są *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Haemophilus influenzae*. Przewlekłe zakażenie bakteryjne prowadzi do nadmiernej i długotrwałej stymulacji odpowiedzi immunologicznej i w efekcie przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych.

Cytokiny i enzymy lizosomalne uwalniane w nadmiarze w czasie reakcji odpornościowych stymulują dalszy wzrost produkcji śluzu i niszczenie miąższu płucnego. W oparciu o badania histologiczne stwierdzono, że najcięższe zmiany dotyczą oskrzelików o średnicy poniżej 2 mm, w których stwierdza się najpierw zapalenie przewlekłe, ropne, postępujące w zwężające i następnie zarostowe [17]. W miarę postępowania zmian zapalnych i strukturalnych, rosną zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji, co prowadzi do hipoksji. Rozwija się nadciśnienie płucne i, w końcowym okresie choroby, serce płucne. Tak rozumiana patogeneza zmian w układzie oddechowym ma swoje implikacje terapeutyczne i wyjaśnia typowe powikłania. Próbuje się wpłynąć na różne etapy błędnego koła zapalenia w mukowiscydozie. Ograniczenie stanu zapalnego - stosując antybiotyki, sterydy lub niesterydowe środki przeciwzapalne (Ibuprofen), rozluźnienie śluzu - podając w inhalacji mukolityki, rekombinowaną DNA-zę (Pulmozyme), amilorid, zwiększenie ewakuacji śluzu przez odpowiednią fizykoterapię. Do najczęściej występujących powikłań choroby oskrzelowo-płucnej u dorosłych należy odma samoistna (19%), krwiotłucie (w tym groźne dla życia w 1%), alergiczna aspergiloza płucna (11%) [16].

Zmiany w układzie pokarmowym

85% chorych na mukowiscydozę w wieku dorosłym ma zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki i wymaga stałej suplementacji enzymatycznej. U około 10% chorych zaburzona jest również funkcja wewnątrzwydzielnicza trzustki - rozwija się, często trudna do kontroli, cukrzyca. Ciężka postać zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki występuje np. u homozygot DF508. Jest to pierwsza poznana i określona dla mukowiscydozy korelacja genotypowo-fenotypowa [18].

Blisko 5% chorych dorosłych ma kliniczne objawy marskości wątroby, choć żółciowa marskość wątroby, typowa dla mukowiscydozy, stwierdzana jest w 25% badań sekcyjnych [18]. Patologię układu pokarmowego charakterystyczną dla chorych w wieku dorosłym z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki jest zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego (DIOS- *distal ileal obstruction syndrome*) określany również jako ekwiwalent niedrożności smółkowej (MIE - *meconium ileus equivalent*). Silne kolkowe bóle brzucha oraz masa badalna w prawym podbrzuszu są typowymi objawami tego zespołu o wciąż nieustalonej przyczynie, który wymaga różnicowania m.in. z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego. W dużych badaniach retrospektywnych potwierdzono także zwiększone ryzyko zachorowania chorych dorosłych na nowotwory układu pokarmowego [19].

Chociaż objawy ze strony układu oddechowego i pokarmowego dominują w obrazie klinicznym mukowiscydozy i podręcznikowych opracowaniach, bezpośrednie lub pośrednie konsekwencje nieprawidłowej czynności CFTR dotyczą również wielu innych narządów. Dla wieku dorosłego bardzo charakterystyczne są: opóźnione dojrzewanie, niepłodność u mężczyzn i zaburzenia płodności u kobiet, zaburzenia immunologiczne o typie zapalenia naczyń, zapalenia stawów, rumienia guzowatego.

Pisząc o mukowiscydozie wieku dorosłego należy wspomnieć również o chorych z atypową prezentacją choroby. U większości z nich rozpoznanie mukowiscydozy stawiane jest bardzo późno lub nawet nie jest brane pod uwagę. Chorzy z nietypową prezentacją mukowiscydozy często nie mają charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego i pokarmowego. Zwykle zgłaszają się do lekarza z objawami polipów nosa, zapalenia trzustki, niepłodności spowodowanej niedrożnością nasieniowodów. W tych przypadkach (często z granicznymi poziomami chlorków w pocie) diagnostyka genetyczna oddaje nieocenione usługi* [20]. U chorych dorosłych częstości poszczególnych mutacji genu CFTR kształtują się inaczej niż w ogólnej populacji chorych CF: wyraźnie częstsze są tutaj tzw. "mutacje rzadkie" (Tabela I). Rokowanie w mukowiscydozie zmieniło się w istotny sposób; liczne badania naukowe potwierdzają skuteczność nowych metod leczniczych. Wyniki przeszczepiania płuc wydają się bardzo obiecujące, z przeżyciem 1-letnim w ponad 70% i 3-letnim w około 60% przypadków [21]. Wiele innych metod, jak na przykład terapia genowa, jest jednak nadal na etapie eksperymentu.

Zakończenie

W tym artykule chcieliśmy przedstawić pewien logiczny ciąg: od pozornie abstrakcyjnej wiedzy genetycznej na poziomie molekularnym, przez subtelne patomechanizmy działające na poziomie komórkowym, do zagadnień klinicznych związanych ze stosunkowo nową w dziejach mukowiscydozy grupą chorych - osobami dorosłymi. W praktyce wszystkie te wątki wzajemnie się zazębiają, potwierdzając jeszcze raz konieczność opierania skutecznej praktyki klinicznej na ścisłych podstawach naukowych. Mukowiscydoza stanowi modelowy przykład efektywności współdziałania specjalistów z różnych dziedzin: genetyków, patofizjologów, farmakologów, fizjoterapeutów, dietetyków, psychologów i klinicystów, dla jednego wspólnego wszystkim celu - dobra chorego człowieka.

* W Polsce funkcjonują dwa ośrodki referencyjne dla molekularnej diagnostyki genetycznej mukowiscydozy: w Zakładzie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu oraz w Zakładzie Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

Dzięki tej współpracy o mukowiscydozie dużo już wiemy. Ciągle jednak jeszcze wiele musimy się o tej chorobie dowiedzieć. Również po to, żeby zaspokoić swoją ciekawość. Przede wszystkim jednak, żeby jeszcze lepiej pomagać.

Artykuł napisany w ramach realizacji projektu badawczego Komitetu Badań Naukowych 4PO5B 060 10.

Piśmiennictwo

1. Welsh M.J., Tsui L-C., Boat T.F., Beaudet A.L.: Cystic Fibrosis. w: The metabolic and molecular bases of inherited disease, (red.) C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, New York: McGraw-Hill 1995: 3799-3876.
2. Hodson M.E., Geddes D.M. (red.) Cystic Fibrosis. London: Chapman & Hall Medical 1995.
3. Welsh M.J., Smith A.E.: Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993, 73: 1251-1254.
4. Kerem B.S., Rommens J., Buchanan J., Markiewicz D., Cox T., Chakravarti A., Buchwald M., Tsui L-C.: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989, 245: 1073-1080.
5. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum.Mutat.* 1994, 4: 167-177.
6. Quinton P.M.: Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983, 301: 421-422.
7. Boucher R.C., Cheng E.H., Paradiso A.M.: Chloride secretory response of cystic fibrosis human airway epithelia. Preservation of calcium but not protein kinase C- and A-dependent mechanisms. *J.Clin.Invest.* 1989, 84: 1424-1431.
8. Smith S.N., Alton E.W., Geddes D.M.: Ion transport characteristics of the murine trachea and caecum. *Clin.Sci.* 1992, 82: 667-672.
9. Clarke L.L., Boucher R.C.: Chloride secretory response to extracellular ATP in human normal and cystic fibrosis nasal epithelia. *Am.J.Physiol.* 1992, 263: C348-356.
10. Willumsen N.J., Boucher R.C.: Transcellular sodium transport in cultured cystic fibrosis human nasal epithelium. *Am.J. Physiol.* 1991, 261: C332-341.
11. Knowles M.R., Clarke L.L., Boucher R.C.: Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 1991, 325: 533-542.
12. Knowles M.R., Church N.L., Waltner W.E., Yankaskas J.R., Gilligan P., King M., Edwards L.J., Helms R., Boucher R.C.: A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 1990, 322: 1189-1190.
13. Wine J.J.: A sensitive defense: Salt and cystic fibrosis. *Nature Medicine* 1997, 3: 494-495.
14. Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh J.: Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996, 85: 229-236.
15. Andersen D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am.J.Dis.Child.* 1938, 56: 344-99.
16. Hodson, M.E. Respiratory System. w: Cystic fibrosis (red.) Hodson M.E., Geddes D.M., Chapman & Hall Medical, London, 1995, 237-253.
17. Pogorzelski A., Żebrak J.: Zasady leczenia chorych na mukowiscydozę. *Klinika Pediatryczna* 1996, 4: 33-42.
18. Mulherin D., FitzGerald, M.X.: Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Dig.Dis.* 1992,10:29-37.
19. Neglia, J.P., FitzSimmons S.C., Maisonneuve P. i wsp.: The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N.Engl. J.Med.* 1995, 332: 494-499.
20. Stern R.C.: The diagnosis of cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 1997, 336: 487-491.
21. Trulock E.P.: Lung transplantation. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1997; 155: 789-818.

Cystic fibrosis - a disease well studied but still mysterious

MICHAŁ WITT, LUCYNA MAJKA

Summary

Cystic fibrosis is the most frequent recessive autosomal genetic disorder of man. It affects mainly respiratory, gastrointestinal and genitourinary tracts. In this article current view on molecular genetics of this disease, it's presumed patomechanisms and clinical features of CF adults are presented.