

Cystische Fibrose



Johannes Wildhaber
Fribourg

Cystische Fibrose

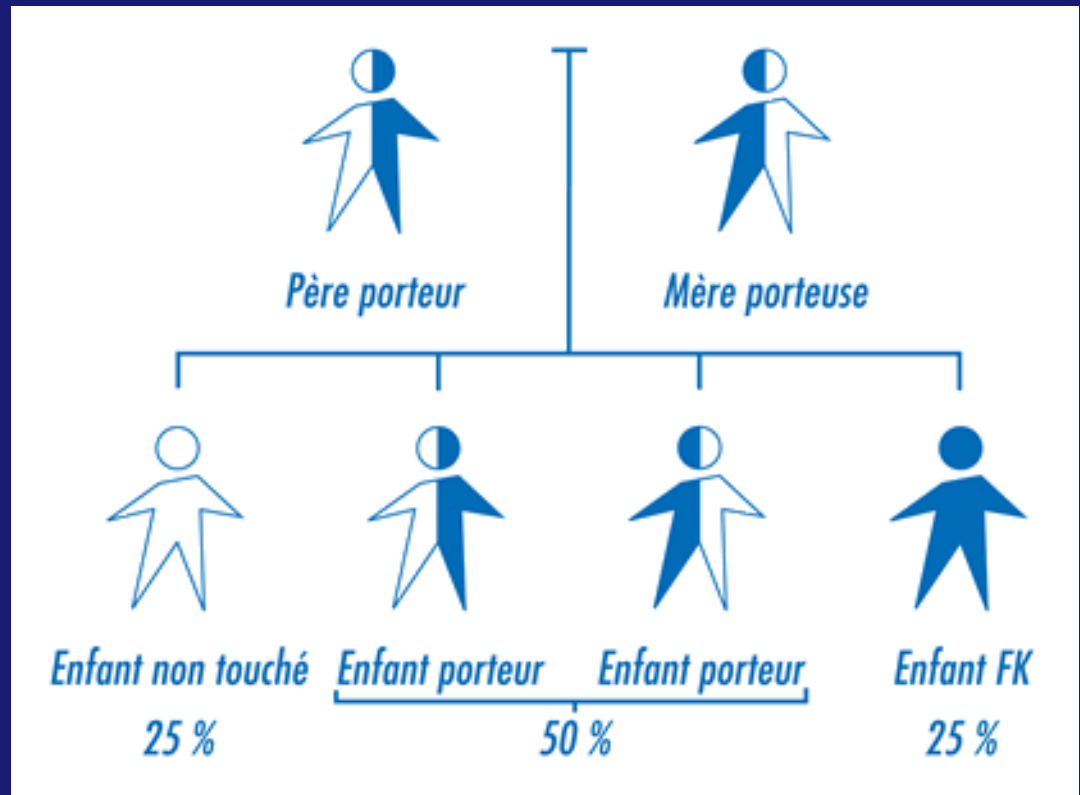
- Häufigste fatale genetische Erkrankung (kaukasisch)
- Multisystemische Krankheit
- Charakterisiert durch eine Pankreasinsuffizienz, eine pulmonale Beteiligung und eine Erhöhung des Chlors im Schweiss (Cl^-)

Geschichte

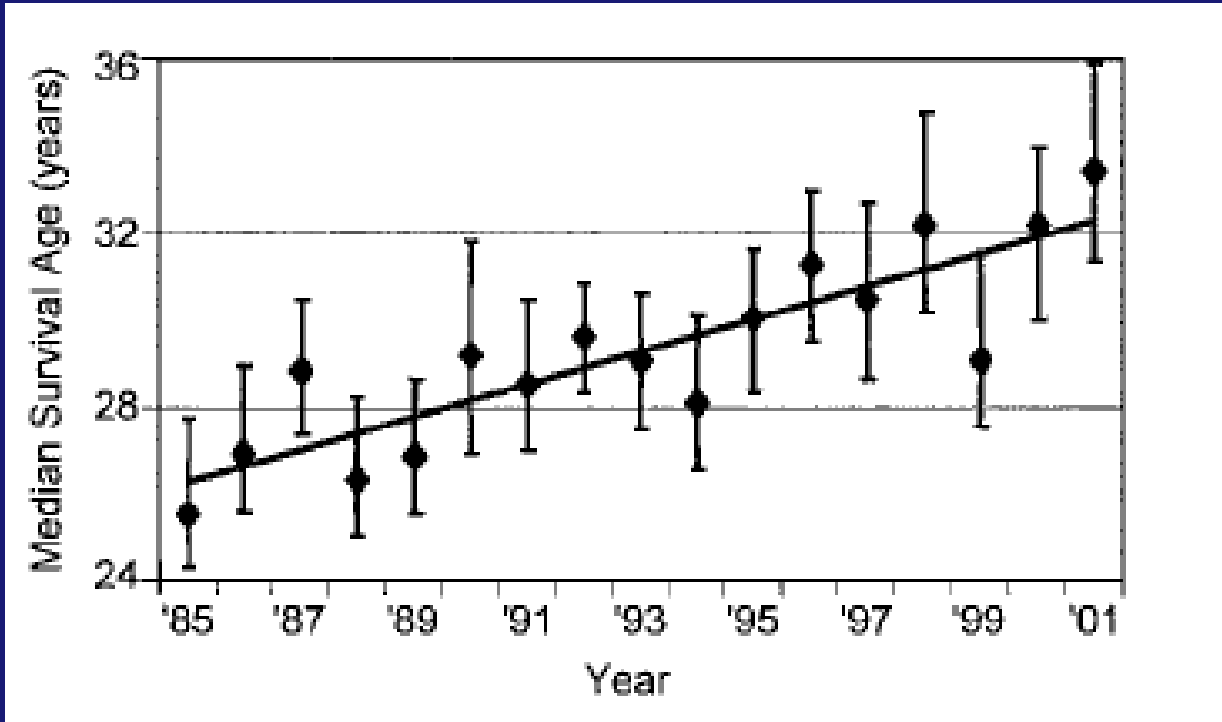
- 1936: Erster Fall einer Pankreasfibrose mit Bronchiektasien beschrieben durch Fanconi. Synonym: dysporia entero-broncho-pancreatica, Mucoviscidose
- 1938: Pathologische und klinische Beschreibung der Cystischen Fibrose durch Anderson
- 1959: Schweißstest
- 1980: Beschreibung der epithelialen Dysfunktion
- 1989: isolation des Gens durch Lap Chee Tsui

Genetische Erkrankung

- autosomal rezessive (AR) Krankheit (Chromosom 7)
- Gesunder Träger:
⇒ 1 anormales Gen
- Betroffener:
⇒ 2 mutierte Gene



...fatal...



- Mittlere Lebenserwartung:
8.4 Jahre 1969, 32-40 Jahre aktuell
- Hauptmorbidity und -mortality:
Chronisch pulmonale Beteiligung, > 80% der Todesfälle

...die häufigste

- $\simeq 60'000$ Betroffene weltweit
- Träger: $1/20$ (5%), 1 auf 1'600 Geburten
- Europe, USA $\simeq 1/2'500$ naissances
- Afro-amerikaner $1/15'000$
- Asiaten $1/30'000$

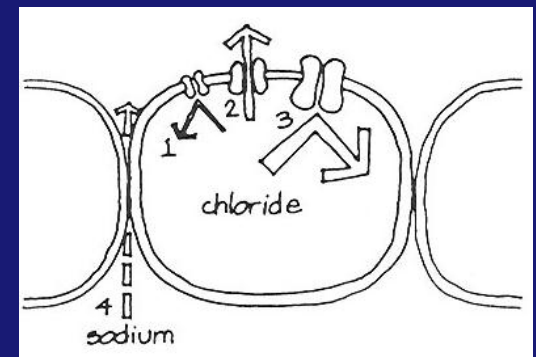
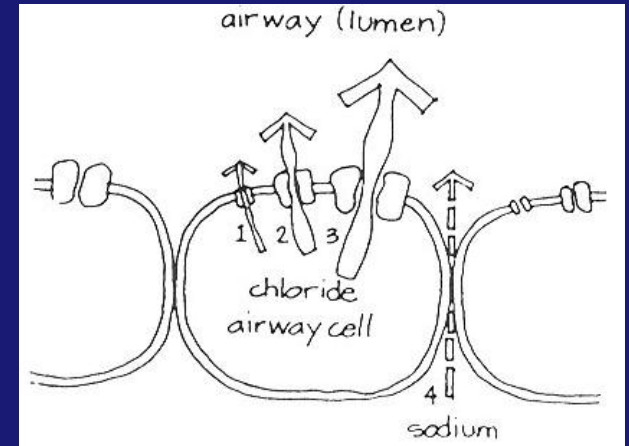
Genetischer Defekt

- Mutation eines Gens, welches das Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator protein (CFTR) kodiert
- Protein liegt auf der apikalen Membran der folgenden Epithelzellen:
 - Sinu-bronchialbaum
 - Verdauungstrakt
 - Hepatobiliären- und Pankreasgängen
 - Reproduktionssystem
 - Haut

CFTR

- AMPc-abhängiger Cl⁻ Kanal
- Regulator des transepitheliale Transport von Na⁺
- Regulator des exkretorischen Cl⁻-Ca²⁺ abhängigen Kanals

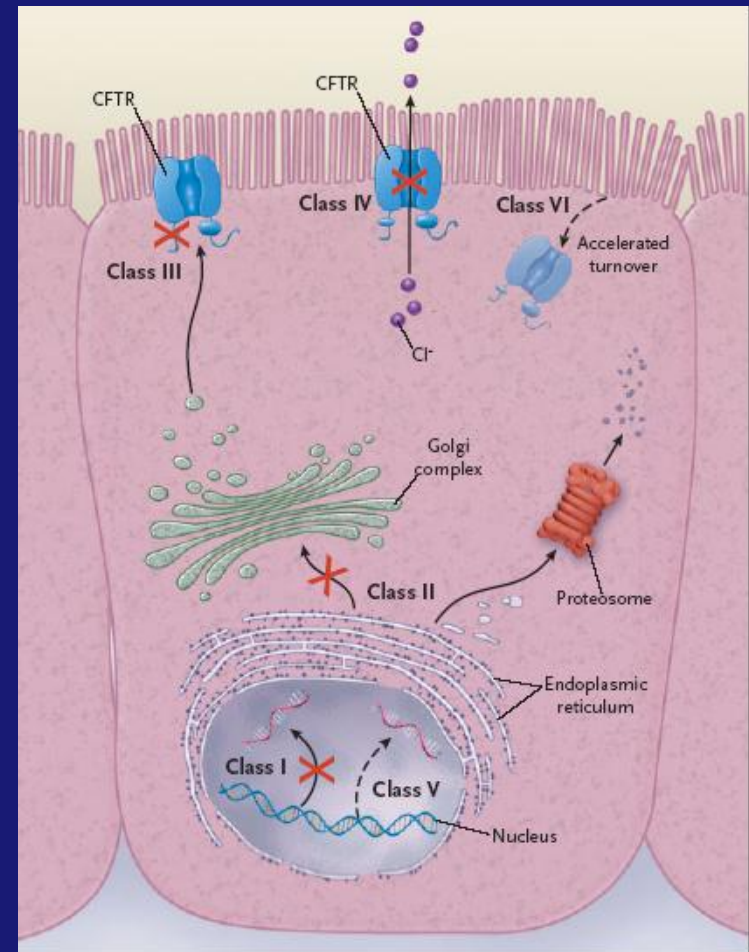
- ⇒ Impermeabilität von Cl⁻, Retention von Cl⁻
- ⇒ Akkumulation von Na⁺
- ⇒ Retention von H₂O
- ⇒ Dehydrierte Sekretion, zäh/ Schweiss « salzig »



CFTR (2)

5 Mutationsklassen:

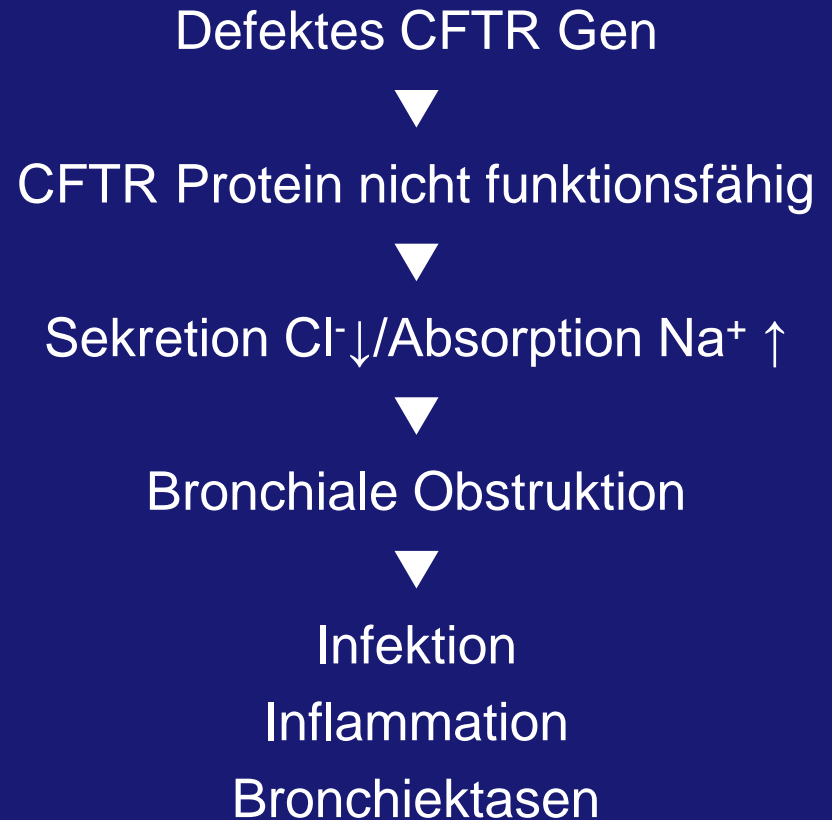
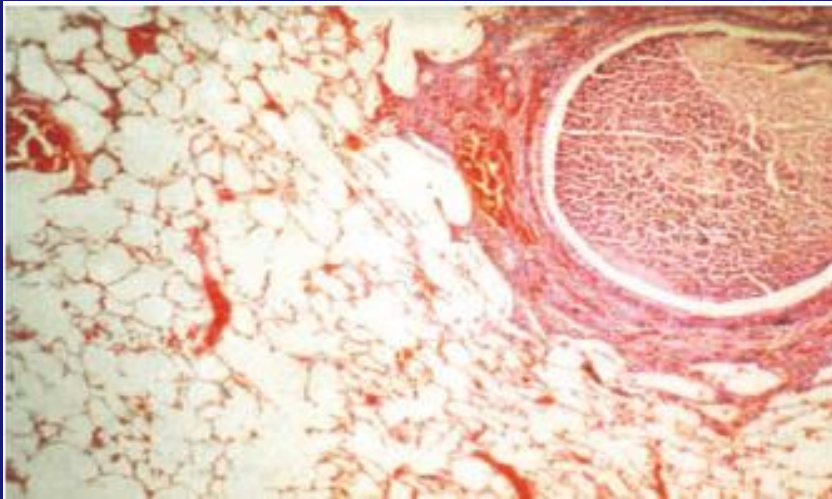
- I. Fehlen der Synthese von CFTR
- II. Retention und Destruktion von CFTR im endoplasmatischen Retikulum
- III. Anormale Antwort auf Aktivierungssignale des CFTR
- IV. Veränderung der Leitfähigkeit und der Ionensekretion
- V. Normale Synthese, aber quantitativ vermindert CFTR

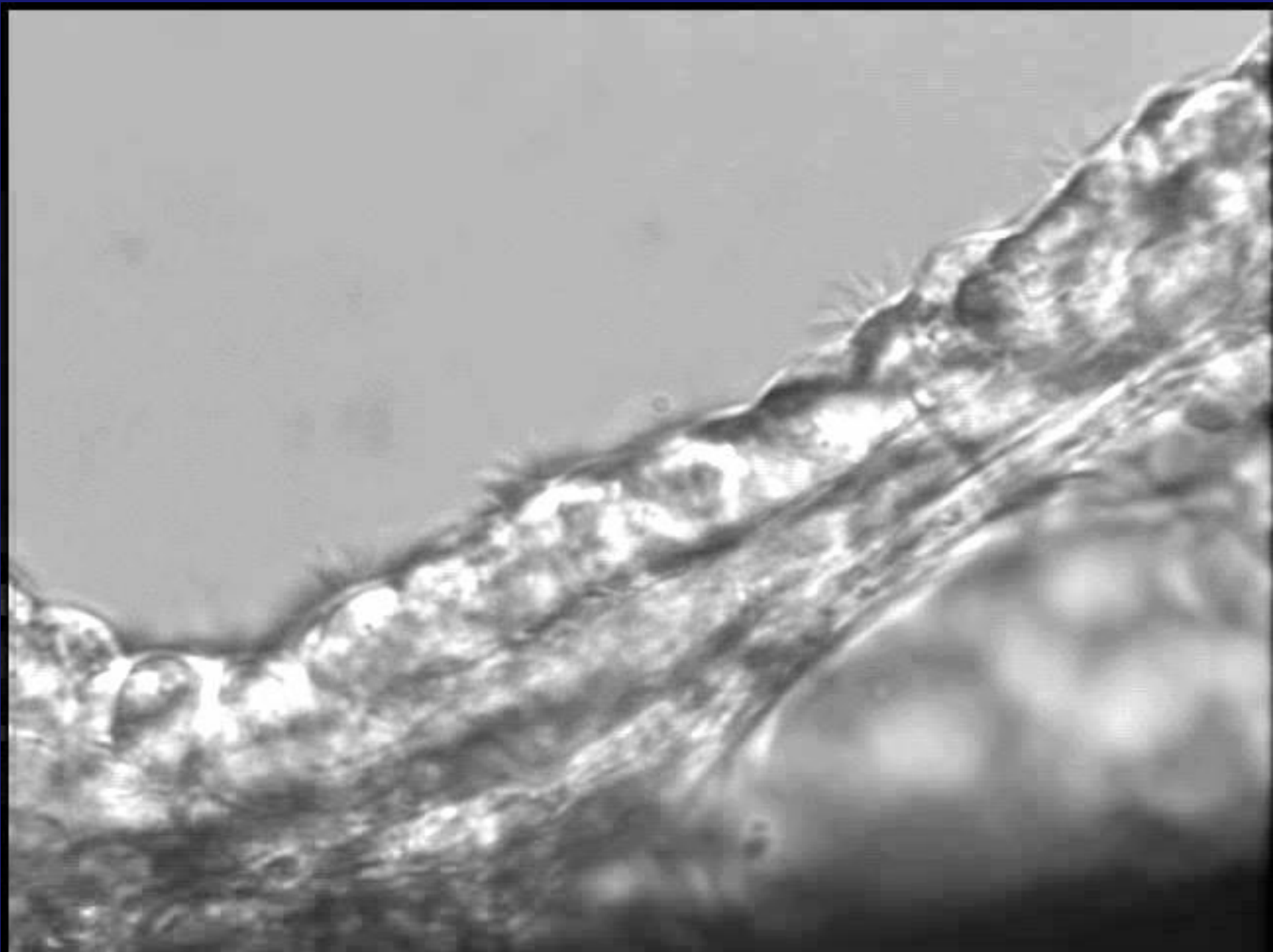


CFTR (3)

- 800 bekannte Mutationen
- Häufigste Mutation: DeltaF508
 - Bei 70% der heterozygoten Träger (kaukasisch)
 - 50% der homozygoten Betroffenen
- Gewisse Mutationen finden sich in bestimmten ethnischen Gruppen (Askhenazijuden: W1282X, Holländer: A455E)

Pathogenese





0233314

06-28-83

15:07:53





Klinische Manifestationen

- **Pulmonale Beteiligung:** Chronischer Husten, Kolonisation mit typischen Erregern (*Staph. aureus*, *H. influenza*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*), chronische bronchiale Obstruktion, Bronchiektasen
- Chronische Sinusitis, Polypen
- **Intestinale Beteiligung:** Mekoniumileus, distal intestinale Obstruktion, Rektalporpals, Hyperbilirubinämie, biliäre Zirrhose
- Metabolische Alkalose



Klinische Manifestationen (2)

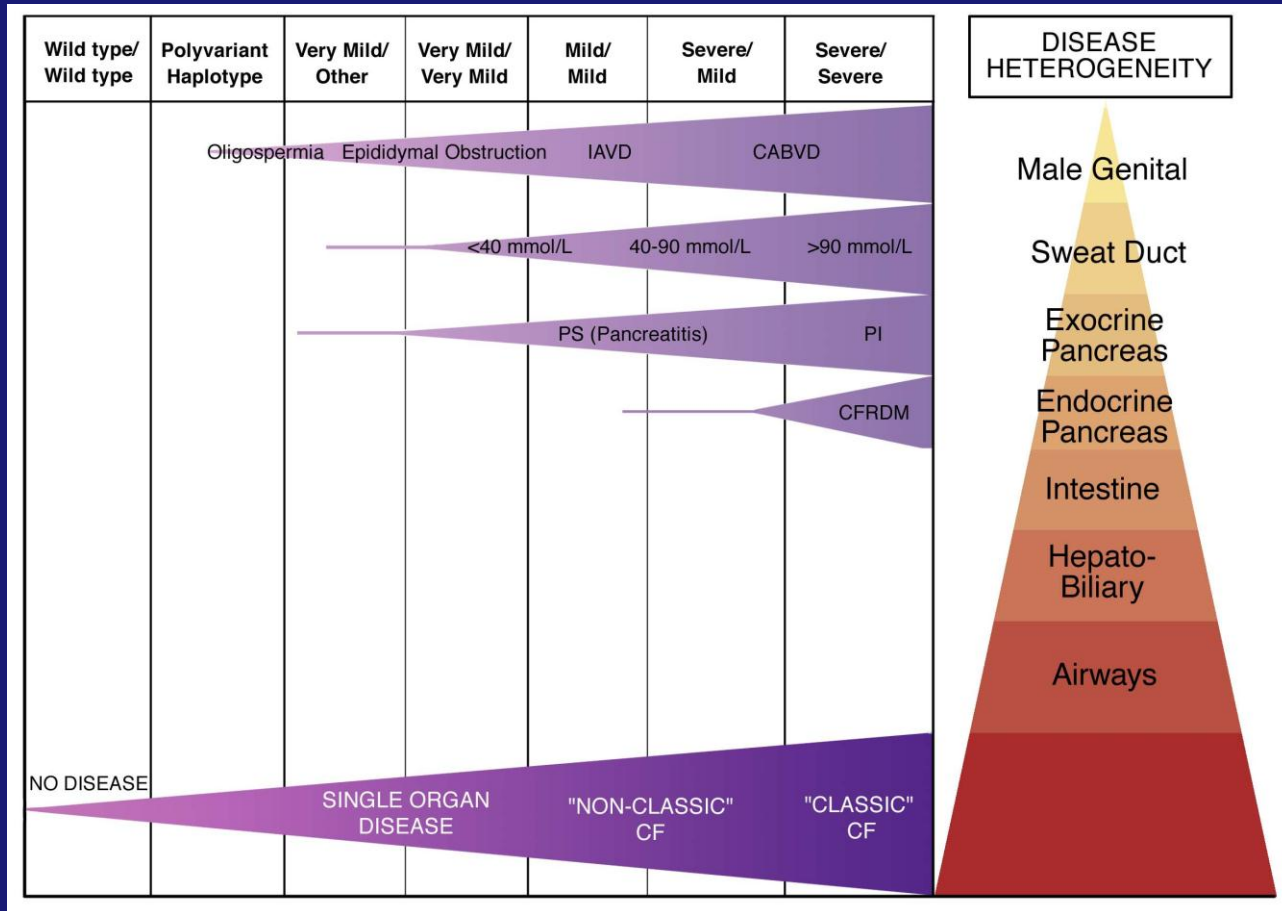
- **Pankreasinsuffizienz:**

Exoktrin, 90% der Patienten > 1 an: Steathorhoe, Malabsorption, Gedeihstörung, Mangel an fettlöslichen Vitaminen und essentiellen Fettsäuren

Endokrin, 50% ab 30 Jahren: Insulinabhängiger Diabetes

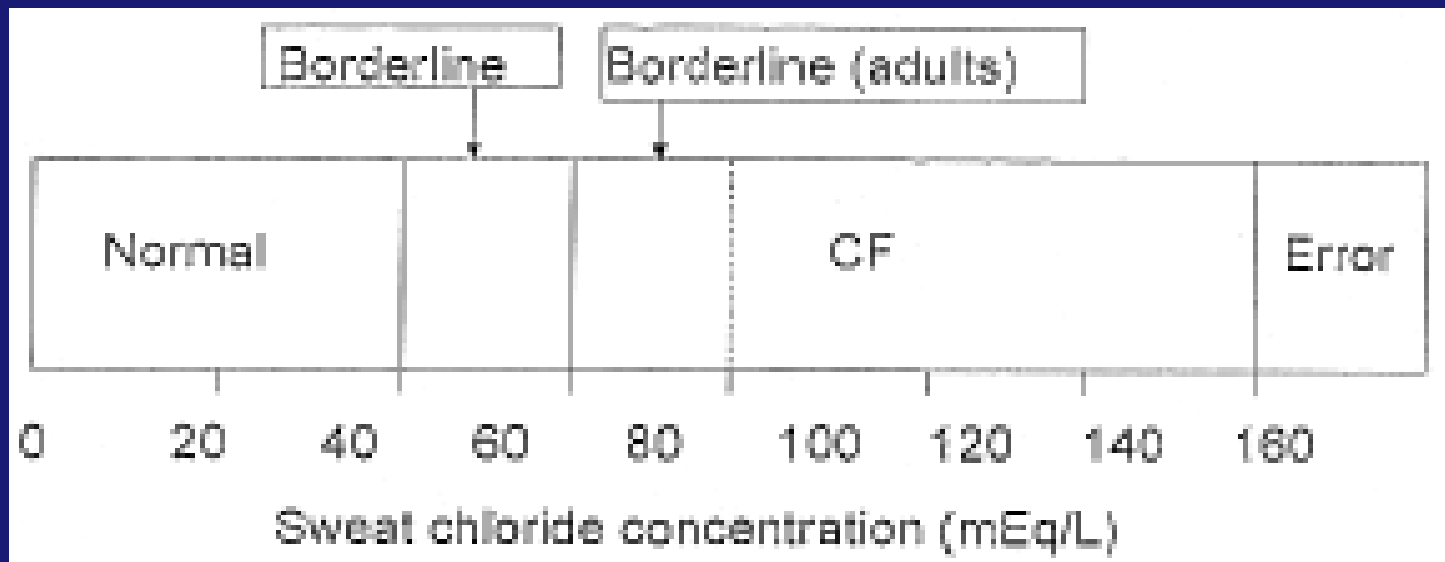
- Verzögerte Pubertät und Infertilität

Heterogenität der Krankheit



Diagnose

- 70% vor 1 Jahr
- Nach 10 Jahren in 8% der Fälle
- **Schweisstest:** Pilocarpinontophorèse Konduktivität und Konzentration von Cl^- und von Na^+ im Schweiß

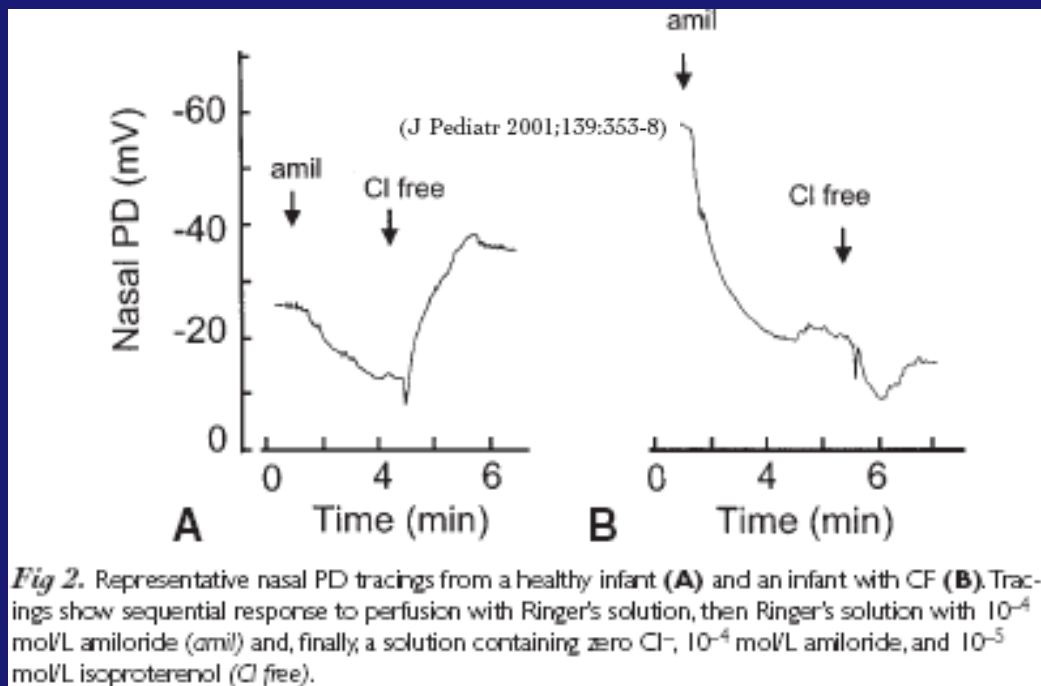


Diagnose (2)

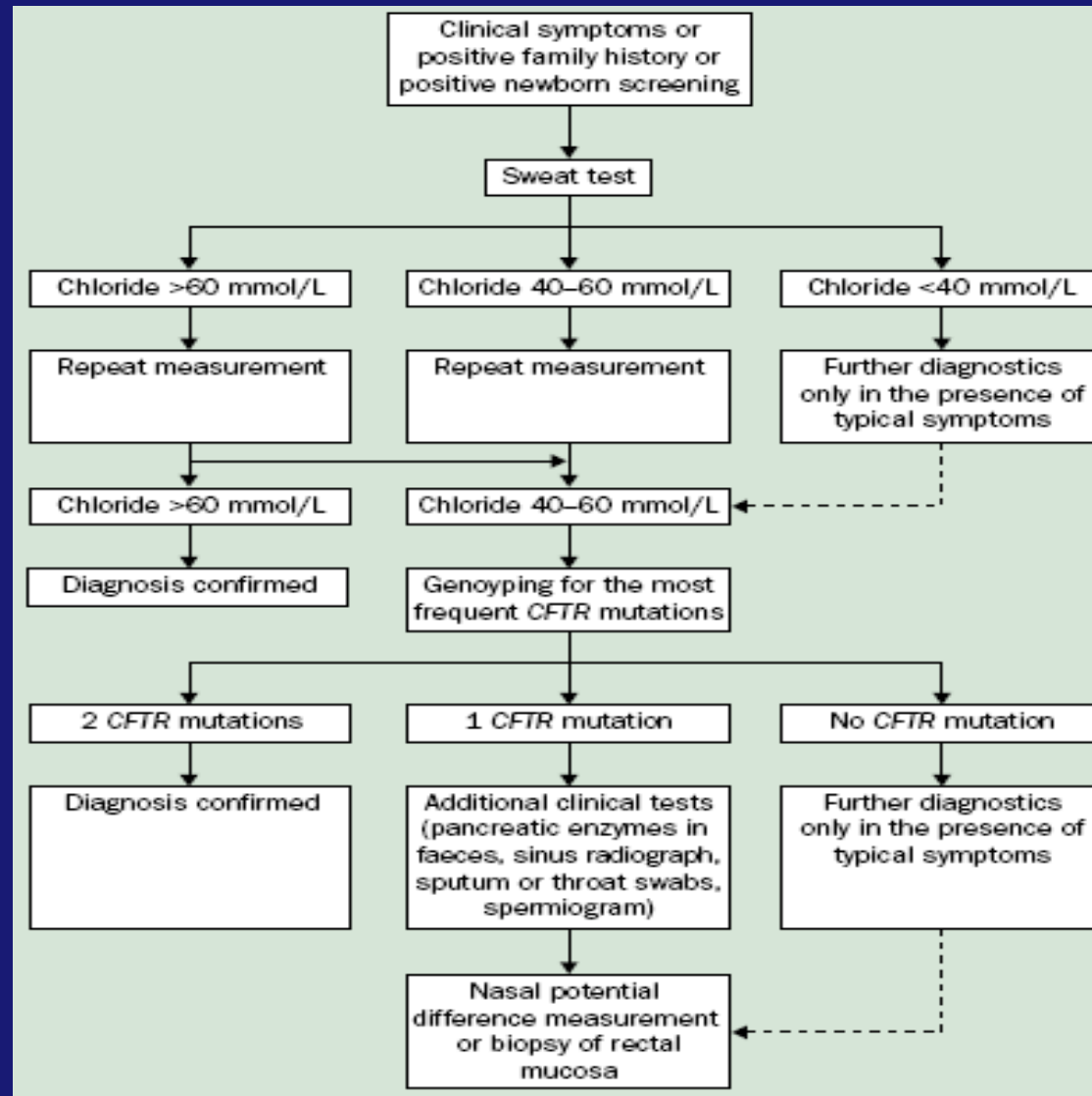
- **Mutationssuche:** Genmutationen im CFTR durch PCR
- Diagnose von 80-85% der bekannten Mutatione
- Spezifische Analyse, aber wenig sensibel, da Multiplizität der Allele
- Sensibilität ↑ wenn Anpassung des Mutationspanels betreffend Ethnizität und Phänotyp

Diagnose (3)

- **Elektrisches Nasenpotential:** Negative Ladung der Membran erhöht (-60mV) wegen der intrazellulären Akkumulation von Cl⁻



Diagnostischer Algorithmus



Resultate Luca

- Schweißstest:
 - Konduktivität 65mmol/l
- Genetik:
 - Homozygot DeltaF508

Neugeborenenenscreening

- Phénylcétonurie
- Galactosémie (déficit en transférase, kinase, épimérase)
- Déficit en Biotinidase
- MCADD (Déficit en déshydrogénase des Acyl-CoA à chaîne moyenne)
- Hypothyroïdie congénitale
- Hyperplasie congénitale des surrénales
- Nouveau: Mucoviscidose

Neugeborenenenscreening

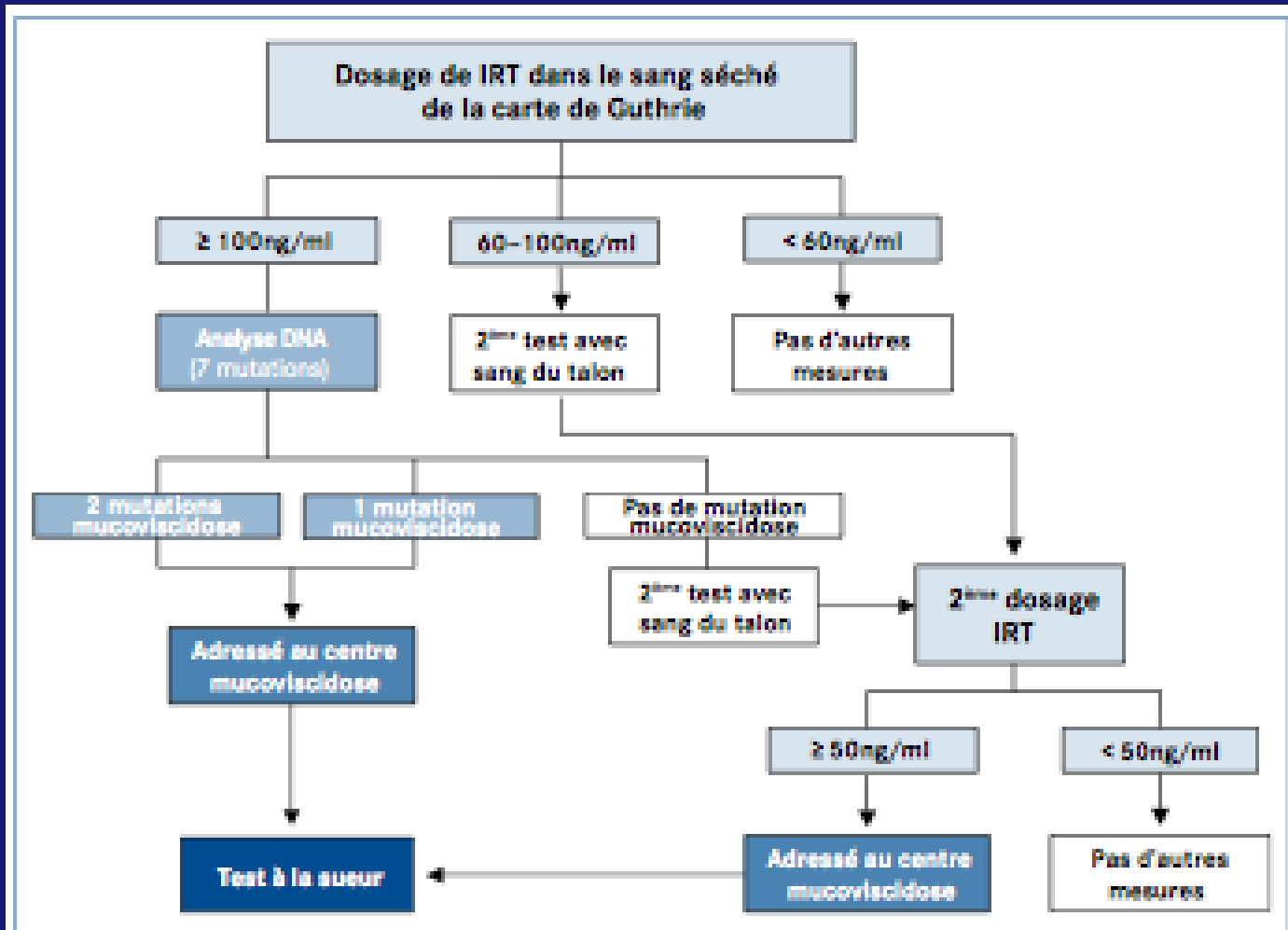


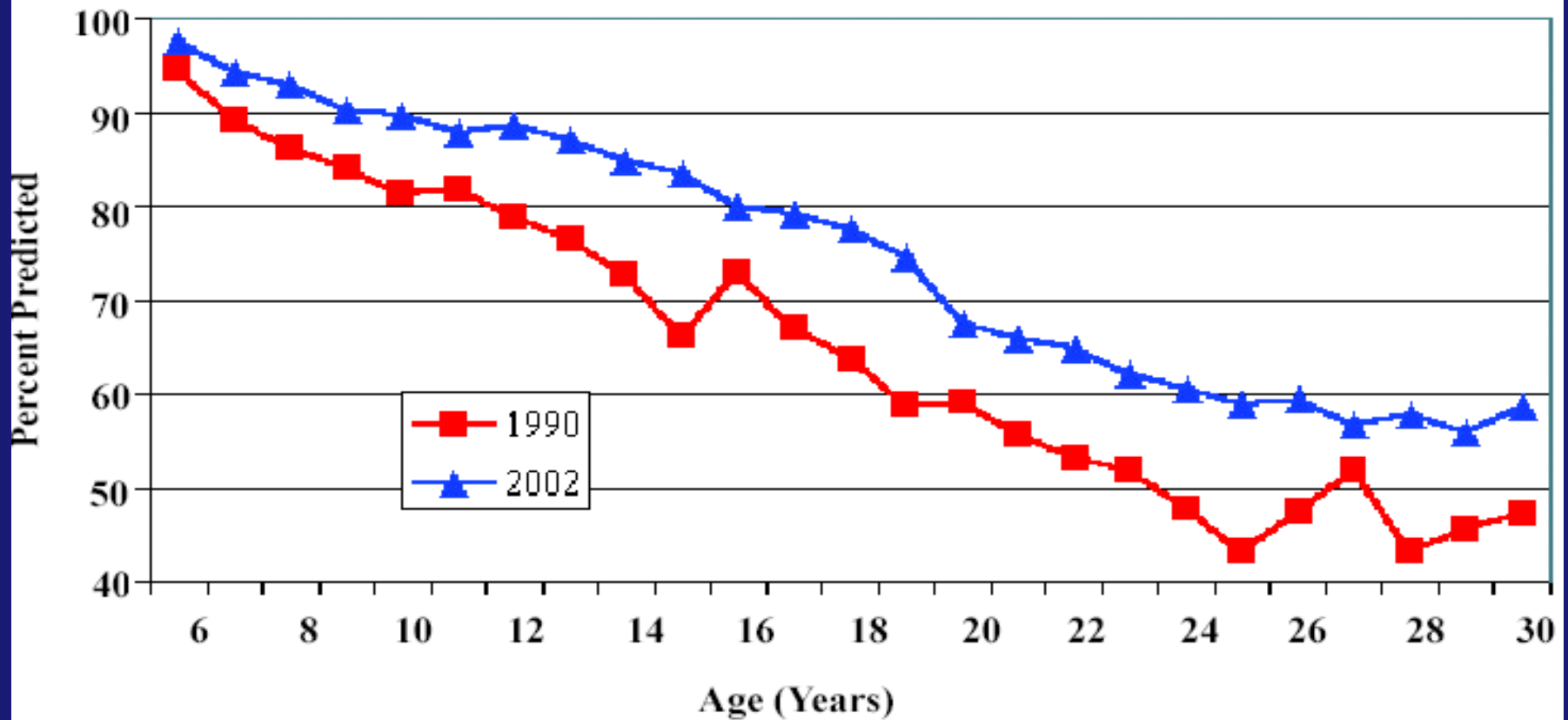
Fig. 1: Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose

Pulmonale Beteiligung

- Hauptursache der Morbidität und der Mortalität
- > 80% sterben wegen einer respiratorischen Insuffizienz, massiven Haemoptyse, cor pulmonale
- Lungen bei Geburt normal
- Bakterielle Kolonisation \Rightarrow Pulmonale Infektion, chronisch, intermittierende Exacerbationen
- Progressive Obstruktion der Bronchiolen, Zerstörung des Lungengewebes, Bronchiektasen
- Chronischer Husten, Atemnot, Anstrengungsintoleranz
- Progressiver Abfall der Lungenfunktion

Abfall der Lungenfunktion

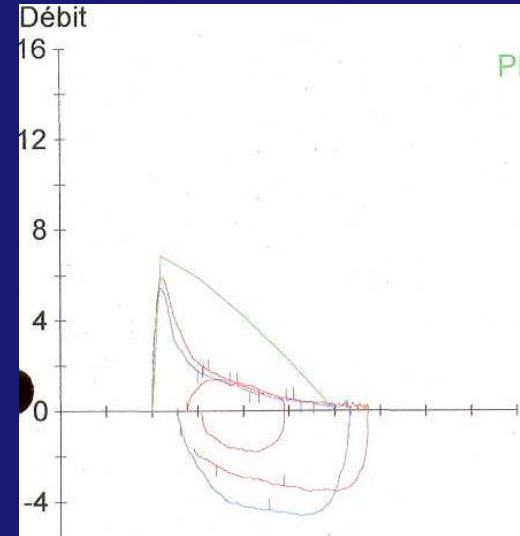
Median Percent Predicted FEV₁ vs. Age, 1990 and 2002



Pulmonale Beteiligung (2)



bronchiectasies



fonctions pulmonaires: syndrome obstructif

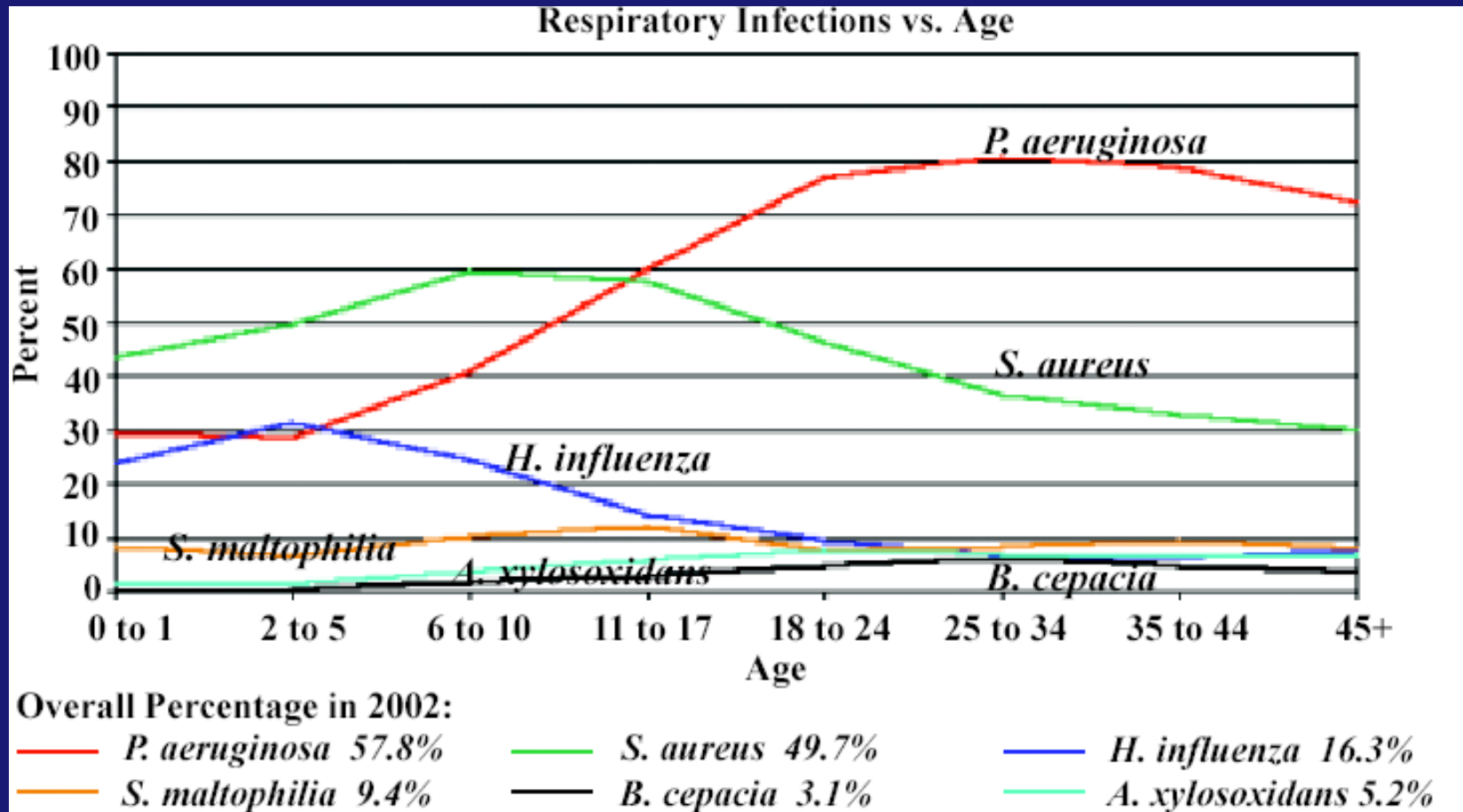


clubbing digital

Pulmonale Beteiligung (3)

- Bakterielle Kolonisation \Rightarrow Inflammation, \uparrow IL8, \downarrow IL10, \downarrow antiinflammatorische Cytokine, Afflux von Neutrophilen
- Erreger:
 - Staph. Aureus* (50% zwischen 6-17 Jahren),
H. influenza (25% zwischen 2-5 Jahren)
 - Pseudomonas aeruginosa* (Pa):
29.8% zwischen 2-5 Jahren, 81.3% zwischen 26-30 Jahren
 - Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*
Mycobactéries (NTM), *Aspergillus*

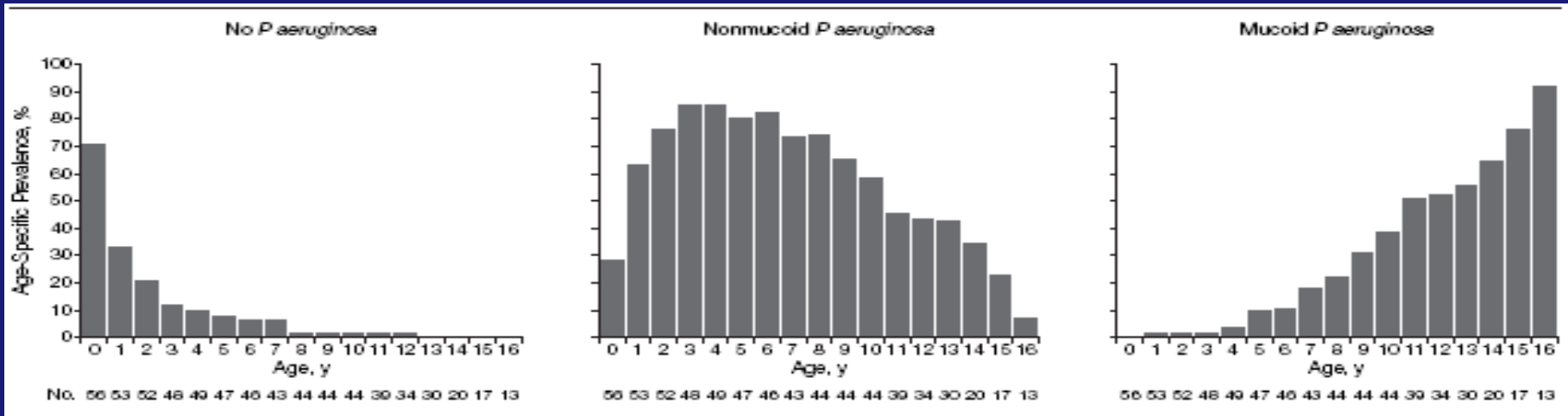
Erreger und respiratorische Infekte



Pseudomonas aeruginosa

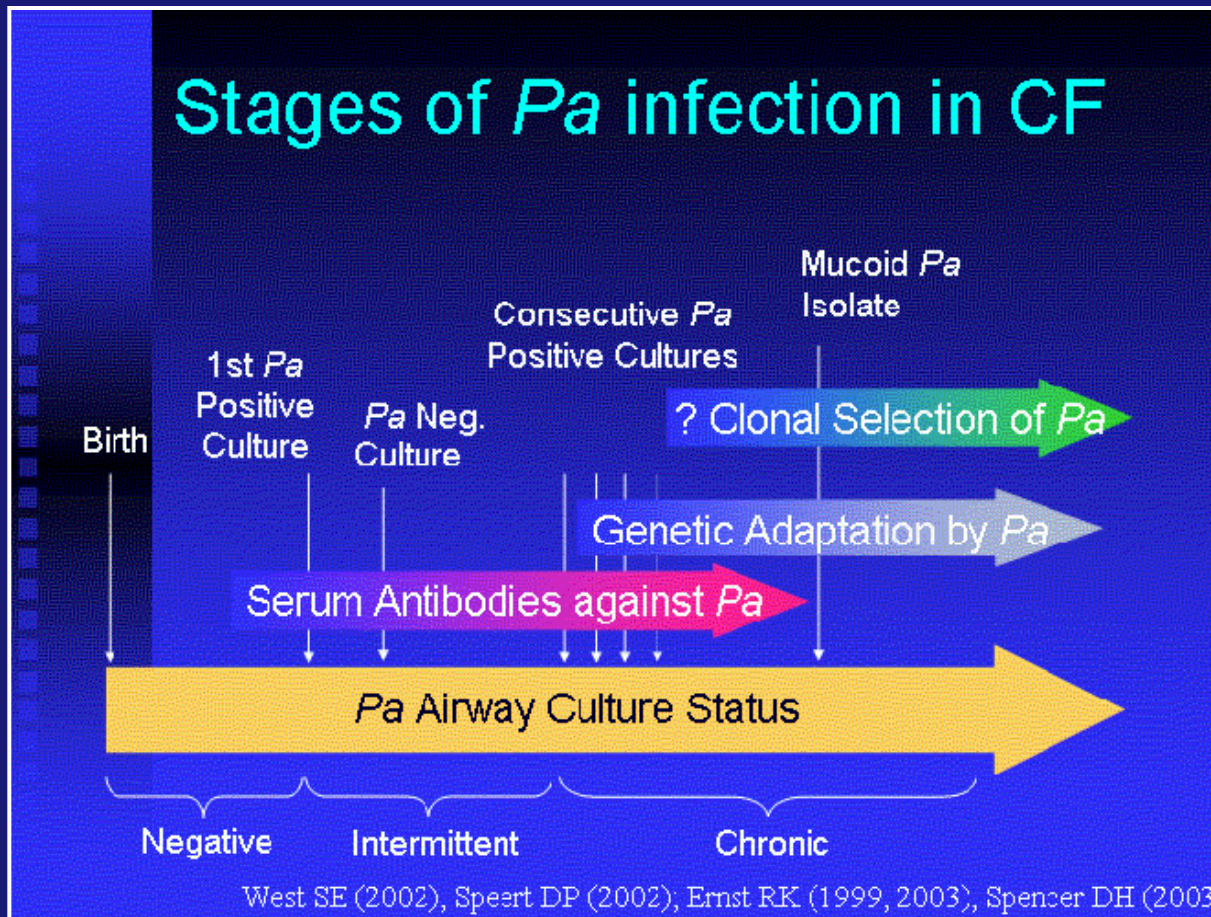
- Ubiquitärer Erreger, nicht pathogen bei normaler Immunität
- Interaktion *Pa* ↔ Epithelzellen , Mucine
- Initialkolonisation (Rachenabstrich, Sputum, BAL): *Pa* non-mucoid, sensibel auf AB ⇒ allenfalls eradiziert
- Wachstum in anaeroben Milieu ⇒ Mutation, Produktion von Exopolysacchariden (Alginate), Biofilm
- *Pa* mucoid: resistent auf AB, Phagozytose, kann nicht eradiziert werden

Evolution von *Pa*



- Alter der Erstmanifestation: *Pa* non-mucoid 1 Jahr
Pa mucoid 13 Jahren
- Kurze Latenzzeit (1 Jahr) zwischen 0 *Pa* et *Pa* non-mucoid, lang (10.9 Jahre) zwischen *Pa* non-mucoid und *Pa* mucoid

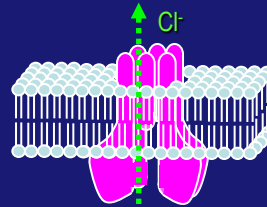
Evolution von *Pa*



Pulmonaler Infekt mit *Pa*

- ↑ Produktion von Sekretion, Obstruktion der Atemwege, Destruktion des Lungengewebes
- Abfall der Lungenfunktion dramatischer
- Lebenserwartung: 28 Jahre *Pa+*, 39 Jahre *Pa-*
- Risikofaktoren: homozygot DeltaF508, weibliches Geschlecht, *Staph. aureus*, virale Infektionen

CFTR gen



Verminderung der Flüssigkeitsschicht
=
zäher Schleim

Verminderung der Atemwegsreinigung

Infektion

Entzündung

Reparaturprozesse

Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

Therapieansatz



N-acetyl L-cysteine (NAC) is the archetype of a classic mucolytic

No evidence for the clinical efficacy of NAC

Inhaled NAC can cause bronchospasm

There is some evidence that inhaled NAC can worsen CF lung disease.

However there maybe a role for oral NAC

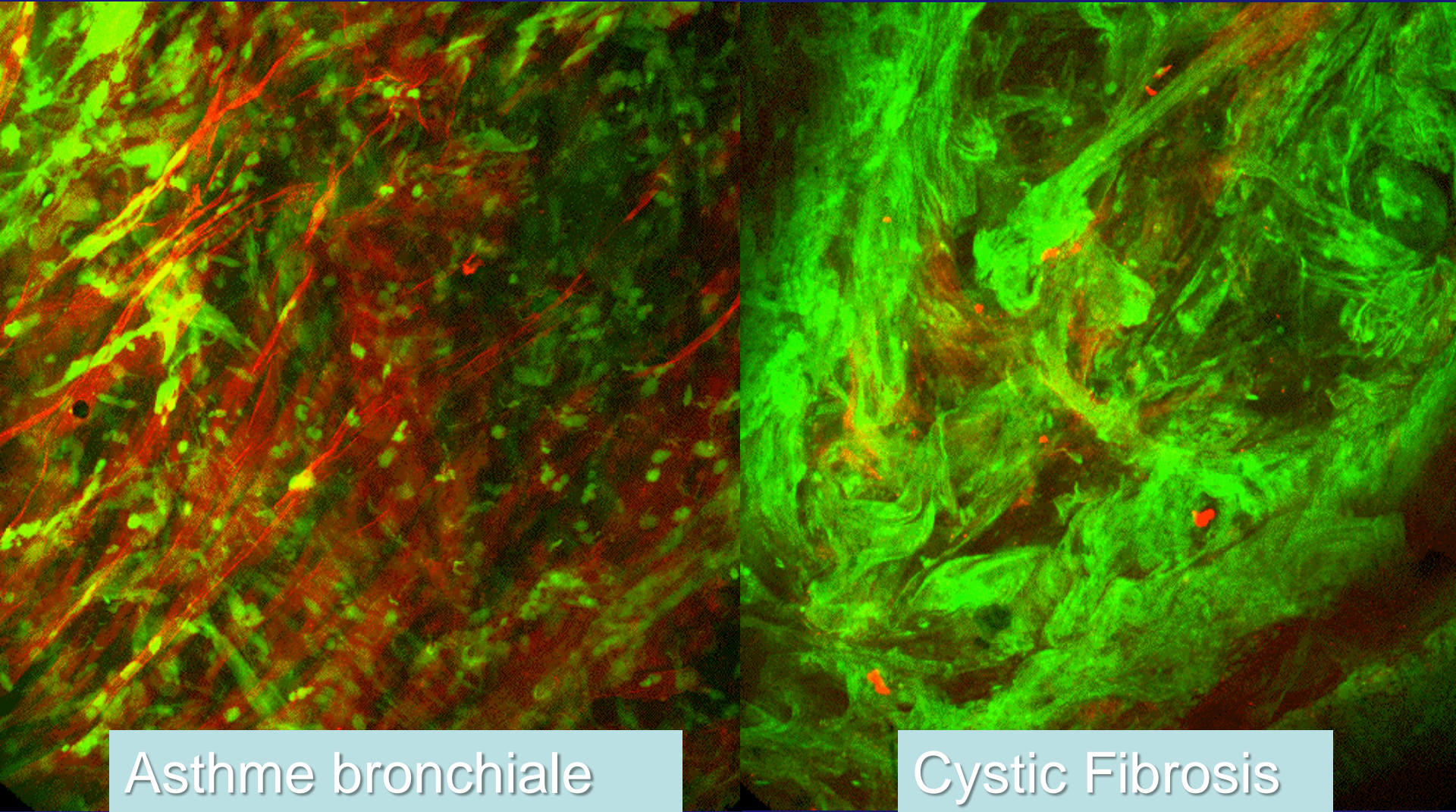
Sputum Viscosity (Poise at 1350 sec⁻¹)
(Lopez-Vidriero & Reid, 1978)

	Mucoid	Mucopurulent	Purulent
Chronic Bronchitis	0.41 (.08-1.25)	0.61 (.15-1.63)	1.07 (.46-1.38).
Bronchiectasis		0.39 (.07-.89)	0.61* (.21-1.63)
Cystic Fibrosis	0.25 (.04-.46)	0.39 (.16-.84)	0.84 (.39-1.60)
Asthma	.56 (.09-1.72)	1.46* (.26-3.10)	

Airway pathology in asthma: mucus plugging



Mucin and DNA polymers in sputum



Asthme bronchiale

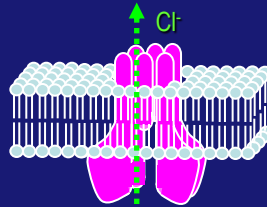
Cystic Fibrosis

Confocal micrograph showing mucin polymers (Texas red-UEA) and DNA polymers (Green - YoYo1) in bronchitis and CF sputum



Tenacity = adhesion x cohesion

CFTR gen



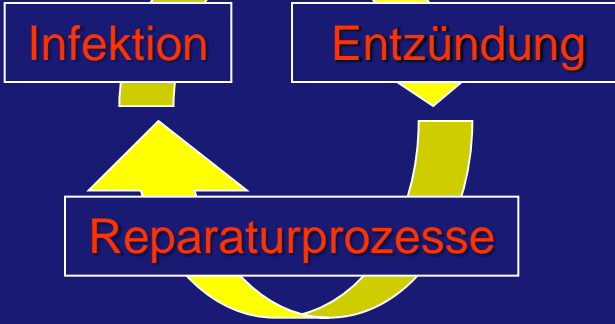
Verminderung der Flüssigkeitsschicht
= Schleim

Hypertone
Kochsalzlösung
Mannitol

rhDNAase

Verminderung der Atemwegsreinigung

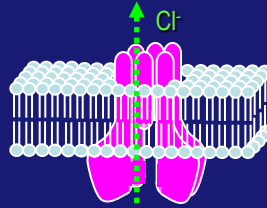
Physiotherapie



Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

CFTR gen



Verminderung der Flüssigkeitsschicht
=
Schleim

Verminderung der Atemwegsreinigung

Infektion

Entzündung

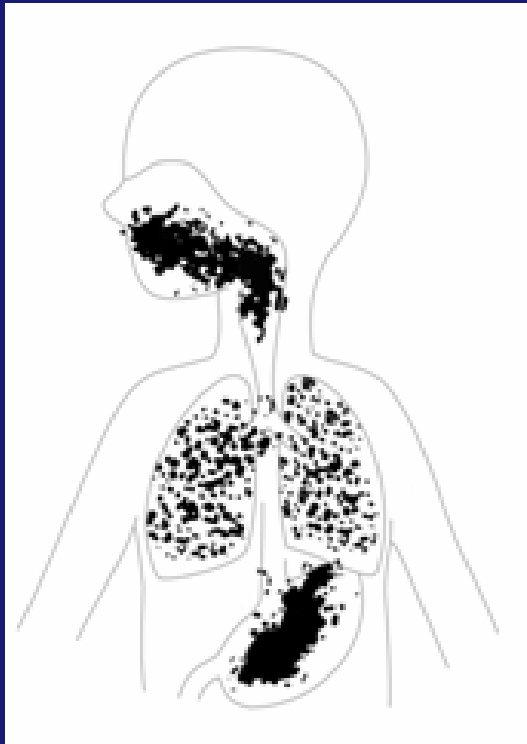
Reparaturprozesse

Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

rhDNAase

Hypertone
Kochsalzlösung
Mannitol

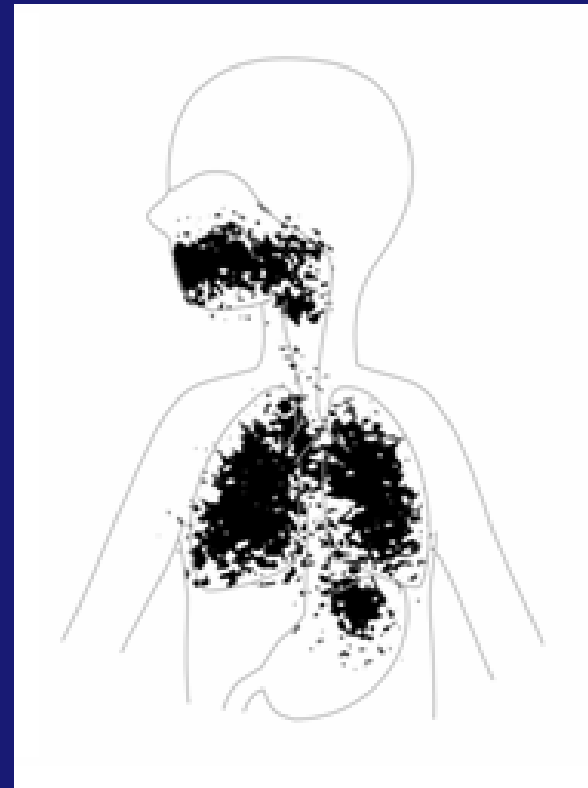


Lungen-Dosis: 8%

34 Monate

Klassisches Gerät:

MMD 4.2 μm



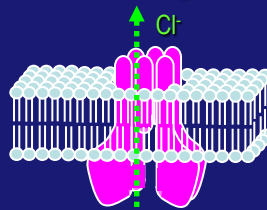
Lungen-Dosis: 36%

33 Monate

Adaptiertes Gerät

MMD 2.5 μm

CFTR gen



Verminderung der Flüssigkeitsschicht
=
Schleim

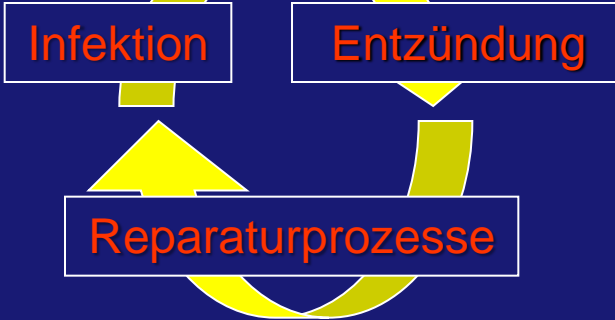
Hypertone
Kochsalzlösung
Mannitol

rhDNAase

Verminderung der Atemwegsreinigung

Physiotherapie

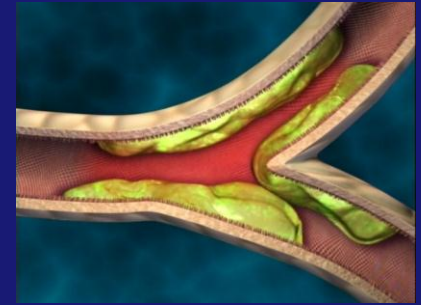
Therapieansatz



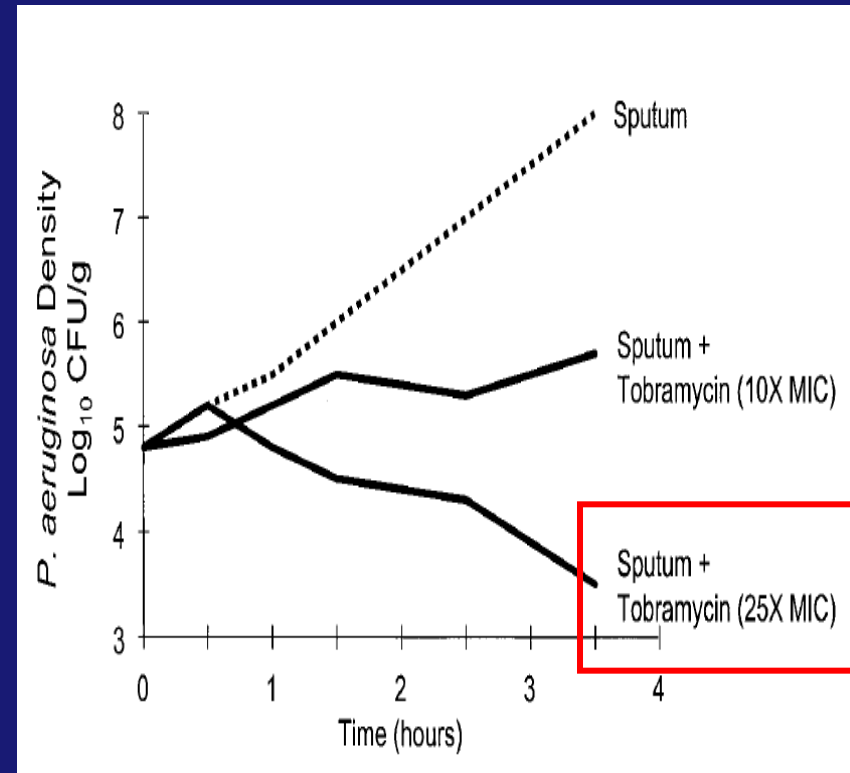
Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

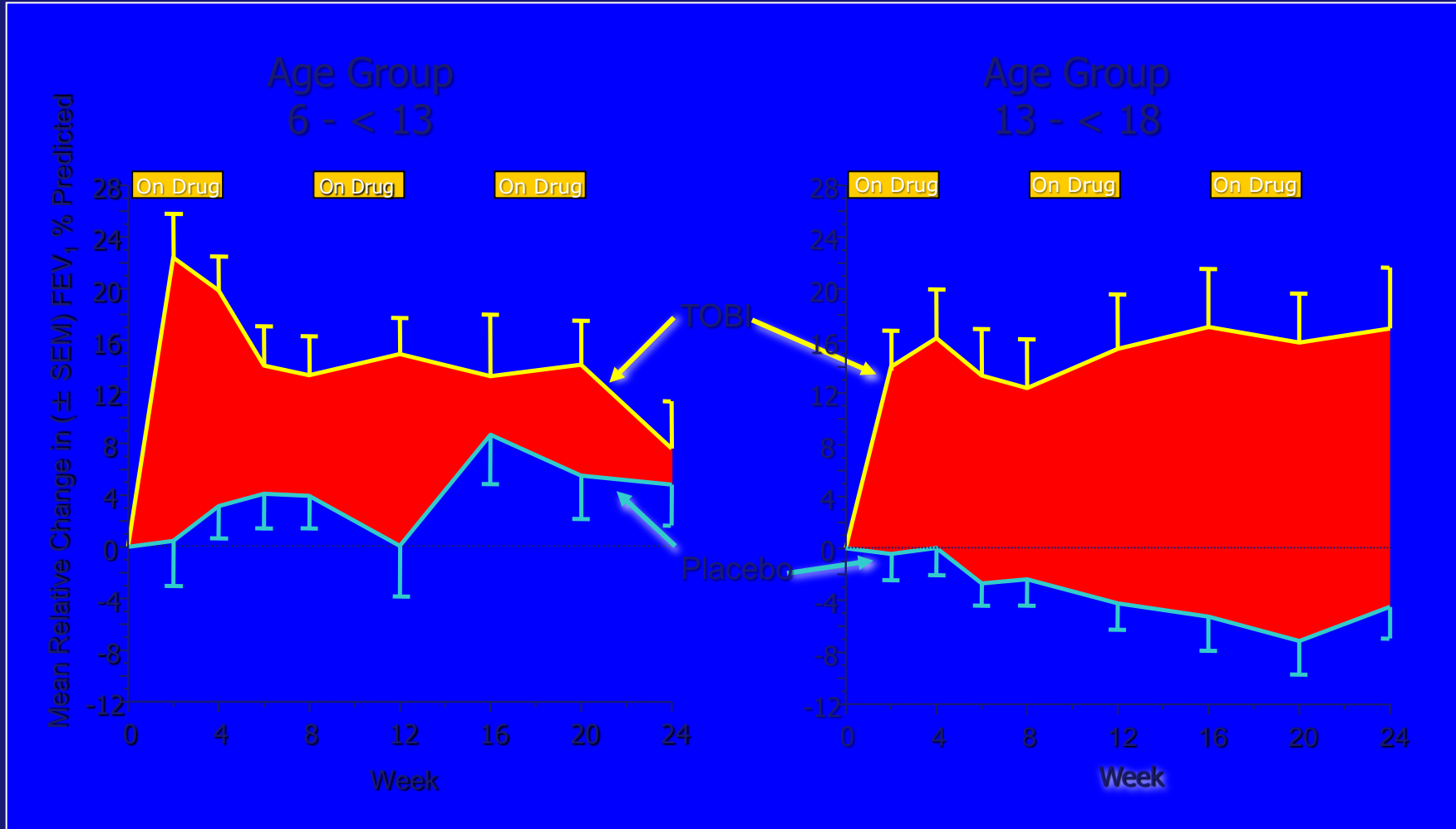
Antibiotika gegen *Pa*



- Schleim
 - Schleim-Penetration
 - Inaktivierung der Aminoglycoside durch enge Bindung an Makromoleküle (DNA und Glycoproteine)
- bakterielle Biofilmproduktion



Tobramycin



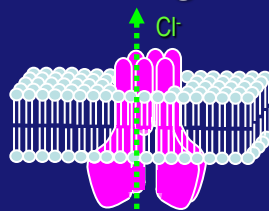
Antibiotika gegen *Pa*

- Eradikation bei frühzeitiger Kolonisation / Infektion:
 - Colistin® inhalativ + Ciproxine po 3 Wochen - 3 Monate
 - Tobramycin (TOBI®) inhalativ 28 Tage
- Eradikation: 81% der Fälle
- 18 Monate durchschnittliches Intervall vor erneuter Infektion

Taccetti G, Eur Respir J, 2005;26:458

- Langzeittherapie: inhalative Antibiotika, Colistin® ou TOBI® +/- AB IV
- Behandlung von Exazerbationen: zweifach kombinierte anti-*Pa* AB IV (oder po) minimum 2 Wochen

CFTR gen



Verminderung der Flüssigkeitsschicht
= Schleim

rhDNAase

Hypertone Kochsalzlösung
Mannitol

Verminderung der Atemwegsreinigung

Physiotherapie

Antibiotika p.o,
i.v., inhalativ



Steroide
NSAID

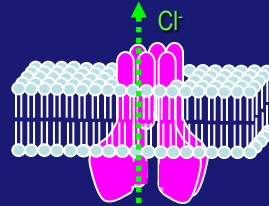
Steroide
?

Bronchodilatoren

Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

Gentherapie → CFTR gen



Mutationspezifische Therapie
„Korrektoren“ und „Potentiatoren“

Verminderung der Flüssigkeitsschicht
=
zäher Schleim

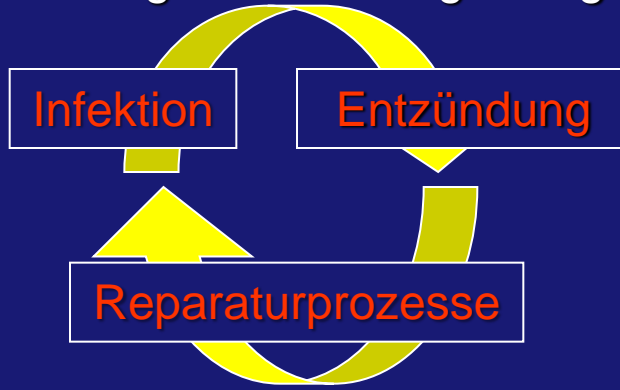
Hypertone
Kochsalzlösung
Mannitol

rhDNAase

Verminderung der Atemwegsreinigung

Physiotherapie

Antibiotika p.o,
i.v., inhalativ



Steroide
NSAID

Steroide
?

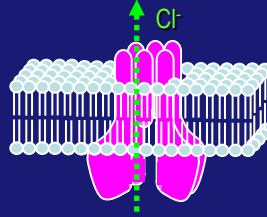
Bronchodilatoren

Atemwegsenge /
Lungenschädigung

Störung der Lungenfunktion,
Krankheitssyptome

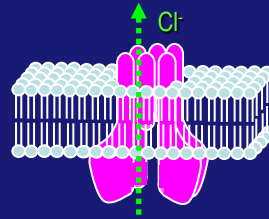
Gentherapie

→ CFTR gen

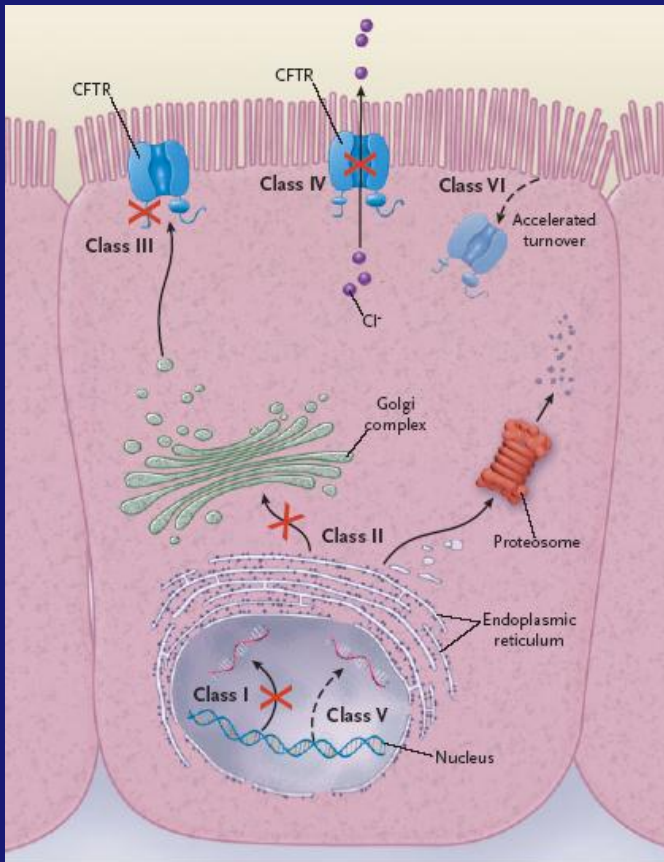


- Enthusiasmus, >20 Studien
- Verschiedene Vektorsysteme:
 - Adenoviruses
 - Adeno-associated viruses
 - Cationic lipids
- Nicht erfolgreich:
 - Schleimbarriere
 - Entzündungs- und Immunantworten
 - Zielzellen und Zielgrösse
- Aktuell UK «cationic-lipid-based vector»

CFTR gen

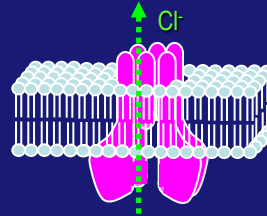


Mutationspezifische Therapie
„Korrektoren“ und „Potentiatoren“



- Class I:
 - PCT-124 (premature termination codons)
- Class II:
 - Polyamine deoxyspergualin
 - VX-809
 - Cationic lipids
- Class III:
 - VX-770 (Ivacaftor-Kalydeco – G551D – non conventional mode of gating by binding to the channel directly)
 - Flavonoid compounds (genistein)

CFTR gen



Mutationspezifische Therapie
„Korrektoren“ und „Potentiatoren“

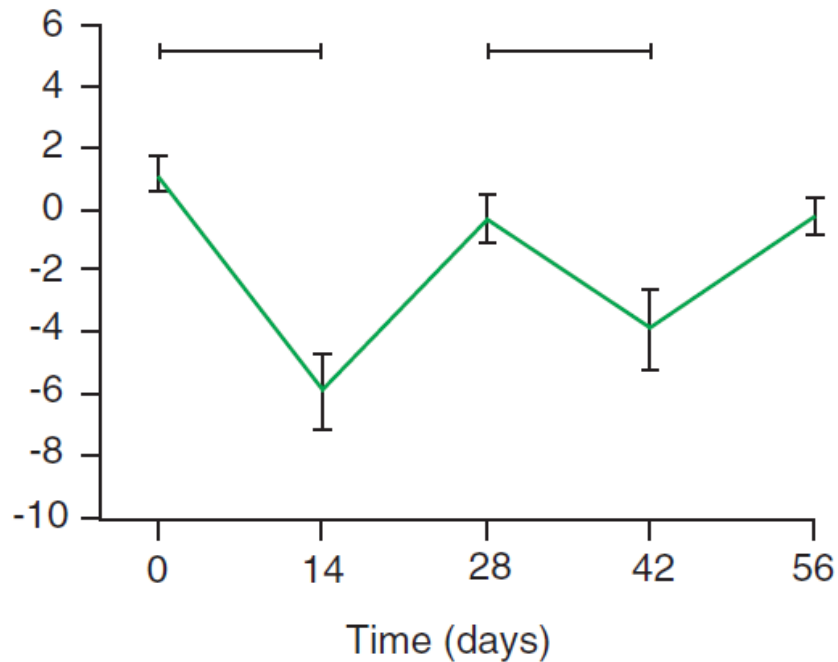


Figure 2. Nasal potential difference change after 2 weeks of oral PTC124 treatment in CF patients carrying stop mutations.

Conclusion

