

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Genotyp a funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki w mukowiscydozie*

Genotype and exocrine pancreatic function in cystic fibrosis

ALEKSANDRA LISOWSKA^{1, E, F}, MACIEJ BICZYSKO^{2, E, F}, JAROSŁAW WALKOWIAK^{1, E, F}¹ Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Cichy

² Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Michał Drews

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Jednym z istotnych zagadnień związanych z oceną stanu klinicznego w mukowiscydozie jest monitorowanie zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki. Wynik badania molekularnego genu *CFTR* u chorych na mukowiscydozę posiada znaczenie rokownicze co do stopnia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Obecność dwóch „ciężkich” mutacji genu *CFTR* prowadzi do wystąpienia ciężkiej postaci niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, dwóch „łagodnych” mutacji – determinuje wydolność narządu. Natomiast obecność jednej łagodnej mutacji genu *CFTR* nie wyklucza wystąpienia ciężkiej postaci niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. U pacjentów z mukowiscydozą występowanie biegunki tłuszczowej w połączeniu z pomiarem stężenia elastazy-1 w stolcu pozwala na ocenę funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, genotyp, mutacje genu *CFTR*, funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki.

Summary One of the important issues of the assessment of the clinical status in CF is monitoring of exocrine pancreatic function. *CFTR* gene analysis in CF patients displays prognostic value in relation to the degree of exocrine pancreatic insufficiency. The presence of two “severe” *CFTR* mutations leads to pancreatic insufficiency, while the presence of two “mild” mutations determines pancreatic sufficiency. However, the presence of one “mild” *CFTR* mutation does not exclude the severe form of exocrine pancreatic insufficiency. In CF patients the presence of steatorrhea and fecal elastase-1 concentration allows for exocrine pancreatic function assessment.

Key words: cystic fibrosis, genotype, *CFTR* gene mutations, exocrine pancreatic function.

Choć wydaje się, że u wszystkich chorych na mukowiscydozę (*cystic fibrosis* – CF) występują zaburzenia zewnątrzwydzielniczej sekrecji trzustkowej, to jednak nie wszyscy pacjenci wykazują kliniczną manifestację choroby – biegunkę tłuszczową [1]. W przeszłości stwierdzono, że homozygoty F508del są niewydolne trzustkowo¹, podczas gdy złożone heterozygoty F508del były zarówno wydolne², jak i niewydolne trzustkowo. Stąd zachowanie sekrecji trzustkowej przypisano obecności co najmniej jednej „łagodnej” mutacji genu *CFTR*, dominującej nad „ciężką”. Do ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki prowadzić miała-

by natomiast obecność dwóch ciężkich mutacji na allelach genu *CFTR* [2]. Zgodnie z molekularnymi konsekwencjami mutacji genu *CFTR*, dokonano ich podziału na pięć klas powodujących [3]:

- I – zaburzenie biosyntezy białka,
- II – brak lub niekompletną potranslacyjną modyfikację polipeptydu,
- III – wadliwą regulację kanału chlorkowego,
- IV – zaburzenia przewodnictwa jonów chlorkowych,
- V – redukcję syntezy normalnego białka.

W wyniku prowadzonych badań udowodniono, że klasa I, II i III, przeciwnie do IV i V, obejmuje ciężkie mutacje [4]. Jednakże determinacja wydolności/niewydolności trzustki nie wydaje się tak jednoznaczna w odniesieniu do mutacji klasy IV i V, jak sądzono wcześniej. W świetle wszystkich dostępnych danych obecność dwóch „cięż-

* Praca finansowana z projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego N407 08732.

¹ Z biegunką tłuszczową.

² Bez biegunki tłuszczowej.

kich" mutacji genu *CFTR* prowadzi zazwyczaj do wystąpienia ciężkiej postaci niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, a dwóch „łagodnych” determinuje wydolność narządu [5–10]. Obecność jednej „łagodnej” mutacji genu *CFTR* nie wyklucza natomiast pojawienia się biegunki tłuszczowej [11]. W wyniku przeprowadzonych badań do mutacji ciężkich zakwalifikowano m.in.: G551D, G542X, R553X, W1282X, 621+1G-T, 1717-1G-A, N1303K, W1282X, *CFTR* dele2,3 (21kb), 2183AAG oraz 2184insA, za łagodne uznano natomiast: R347W, R117H, R334W i 3849+10kbC-T [4–11].

W zdrowej trzustce więcej niż 99% lipazy syntetyzowanej w komórkach pęcherzykowych przechodzi do przewodów trzustkowych, natomiast mniej niż 1% przedostaje się przez podstawny biegun komórek do naczyń limfatycznych i kapilar. Wydzielanie ziaren zymogenowych (z enzymami trzustkowymi) zależne jest od normalnej funkcji kanału *CFTR* i skojarzonej z nią prawidłowej sekrecji wodorowęglanów. Nieprawidłowa/zaburzona funkcja kanału *CFTR* prowadzi do zmiany pH przewodów wewnątrztrzustkowych oraz wtórnego wytrącania się bogatobiałkowej wydzieliny. Syntetyzowane i wydzielane enzymy nie mogą się dostać w naturalny sposób. W konsekwencji do-

chodzi do autodestrukcji mięszu trzustki [12]. U niewydolnych trzustkowo chorych na CF taka blokada prowadzi ostatecznie do totalnej destrukcji mięszu trzustki. U wydolnych trzustkowo pacjentów opisany powyżej proces występuje z różnorodnym nasileniem, z szerokim spektrum możliwości manifestacji narządowej – od ciężkich nawracających zapaleń trzustki, do bardzo łagodnych zmian, niewykrywalnych z zastosowaniem dostępnych metod [1, 10].

U większości chorych na CF ocena występowania biegunki tłuszczowej w połączeniu z pomiarem stężenia elastazy-1 w stolcu pozwala na ocenę funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Uważa się, że u niewydolnych trzustkowo pacjentów praktyczne zastosowanie każdej z metod obrazowych pozwala na wiarygodną ocenę uszkodzenia mięszu trzustki. Natomiast chorzy na CF wydolnie trzustkowo niewątpliwie stanowią wyzwanie diagnostyczne. U pacjentów tych z definicji występują zaburzenia sekrecji wodorowęglanów (niekiedy i enzymów trzustkowych). Aczkolwiek testy czynnościowe (poza inwazyjnym i niepraktycznym, chociaż bardzo dokładnym testem sekretynowo-cholecystokininowym) nie zapewniają w ich przypadku wiarygodnych danych [1].

Piśmiennictwo

1. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 107–114.
2. Borgo G, Mastella G, Gasparini P, et al. Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis. *J Med Genet* 1990; 27: 665–669.
3. Ahmed N, Corey M, Forstner G, et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52: 1159–1164.
4. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 387–395.
5. Cystic fibrosis genetic analysis consortium (Worldwide survey of the delta F508 mutation – report from the cystic fibrosis genetic analysis consortium. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 354–359.
6. Santis G, Osborne L, Knight RA, et al. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet* 1990; 336: 1081–1084.
7. Kristidis P, Bozon D, Corey M, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178–1184.
8. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium: Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1308–1313.
9. Hubert D, Bienvenu T, Desmazes-Defeu N, et al. Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 2207–2214.
10. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857–1864.
11. Walkowiak J, Herzig KH, Witt M, et al. Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild *CFTR* mutation does not exclude pancreatic insufficiency. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 796–801.
12. Scheele GA, Fukuoka S-I, Kern HF, et al. Pancreatic dysfunction in cystic fibrosis occurs as a result of impairments in luminal pH, apical trafficking of zymogen granule membranes, and solubilization of secretory enzymes. *Pancreas* 1996; 12: 1–9.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jarosław Walkowiak

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

I Katedra Pediatrii UM

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

Tel.: (61) 848-03-10

E-mail: jarwalk@am.poznan.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.03.2011 r.

Po recenzji: 4.04.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 11.04.2011 r.