

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (6), p. 75-82, <https://doi.org/10.53453/ms.2021.08.10>

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Diagnosis and treatment of cystic fibrosis in pulmonology

Agnė Pacevičiūtė¹, Skaidra Bieliūnaitė¹, Dalia Balčienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

²Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Pulmonology and Allergology

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is one of the most common of life-shortening genetic diseases, inherited in an autosomal recessive manner and caused by mutations that lead to the accumulation of sticky mucus in the respiratory system. Progressive respiratory failure remains the primary source of mortality, therefore it is important to understand the effects of this disease on the respiratory system.

Aim: to review the cystic fibrosis diagnosis and treatment.

Methodology: the literature used for this review was selected using the “Pubmed” database. The literature search was conducted using selected keywords, the most relevant and recent articles were selected. More than 30 publications on cystic fibrosis were analyzed.

Results. Cystic fibrosis is a life-threatening disease that requires clinical symptoms, family history, laboratory and instrumental tests to confirm the diagnosis. Treatment for cystic fibrosis is evolving rapidly from symptomatic treatment to drugs that modulate the CFTR protein.

Conclusions:

1. Cystic fibrosis is one of the most common of life-shortening genetic diseases, inherited in an autosomal recessive manner and caused by a CFTR mutation. Disease manifests in recurrent wheezing, dyspnea, pneumonia, bronchiolitis and bronchiectasis.
2. The sweat test is the primary laboratory test.
3. Antibiotics, anti-inflammatories, mucolytics only treat the manifestations of the disease, but fundamental knowledge of molecular and cell biology has increased the prospects of targeted therapy.

Keywords: cystic fibrosis, cystic fibrosis gene, newborn screening, sweat test, Ivacaftor.

Cistinės fibrozės diagnostika ir gydymas pulmonologijoje

Agnė Pacevičiūtė¹, Skaidra Bieliūnaitė¹, Dalia Balčienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santrauka

Įvadas. Cistinė fibrozė yra viena iš labiausiai paplitusių gyvenimo trukmę mažinančių genetinių ligų, paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir atsirandanti dėl mutacijų, kurios sukelia storų, lipnių gleivių susikaupimą kvėpavimo sistemoje. Progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas išlieka pagrindine sergančiųjų mirties priežastimi, todėl svarbu suprasti šios ligos sukeltus padarinius kvėpavimo sistemai.

Tikslas: apžvelgti cistinės fibrozės diagnostiką ir gydymą.

Metodika: literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Pubmed“ duomenų bazę. Literatūros paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius, atrinkti aktualiausi ir naujausi straipsniai, iš viso išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų, susijusių su cistine fibroze.

Rezultatai. Cistinė fibrozė yra gyvenimo kokybę bloginanti liga, šios ligos diagnozei patvirtinti reikalingi klinikiniai simptomai, šeiminė anamnezė, laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai. Cistinės fibrozės gydymas sparčiai tobulėja: nuo simptominio gydymo iki CFTR baltymą moduliuojančių vaistų.

Išvados:

1. Cistinė fibrozė yra viena iš labiausiai paplitusių gyvenimo trukmę mažinančių genetinių ligų, paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir yra susijusi su defektyviu CFTR genu, pasireiškianti pasikartojančiu švokštimu, dusuliu, plaučių uždegimu, bronchiolitu bei bronhektazėmis.

3. Prakaito testas yra pagrindinis cistinės fibrozės diagnostiką patvirtinantis laboratorinis tyrimas.

4. Antibiotikai, priešuždegiminiai ir mukolitiniai vaistai gydo tik cistinės fibrozės simptomus, o biologinė taikinių terapija, veikianti chloro jonų kanalus, žymiai padidina cistinės fibrozės gydymo perspektyvas.

Raktažodžiai: cistinė fibrozė, cistinės fibrozės genas, naujagimių patikra, prakaito testas, Ivacaftor.

1.1. Įvadas. Cistinė fibrozė

Cistinė fibrozė (CF) yra autosominiu recesyviniu būdu paveldimas genetinis sutrikimas, kurį sukelia CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) geno mutacija, koduojanti ir gaminanti defektyvius chloro jonų kanalus [1]. Ši liga yra viena iš labiausiai paplitusių gyvenimo trukmę mažinančių genetinių ligų [2], ypač paplitusi Europoje, Šiaurės Amerikoje ir Australijoje [3]. Dažni CF požymiai ir simptomai kvėpavimo sistemoje yra pasikartojantis švokštimas, dusulys fizinio krūvio metu, plaučių uždegimas, bronchiolitas bei bronhektazių išsivystymas, tačiau vaikai, sergantys CF, dažniausiai skundžiasi lėtiniu kosuliu ir švokštumu [4,5]. Liga komplikuojasi pneumotoraksu, hemoptize, kvėpavimo nepakankamumu, plautine hipertenzija [6]. Pneumotoraksas pripažįstamas kaip dažna ir gyvybei pavojinga komplikacija CF sergantiems pacientams [7], turi neigiamų prognostinių padarinių [8]. Hemoptizė paprastai pasireiškia vyresniems pacientams ir sergantiems sunkesne ligos forma [9]. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas pasireiškia hiperkapnija, hipoksija ar abiem [6]. Sergantiems CF plautinę hipertenziją daugiausiai sukelia lėtinė hipoksija [10].

Šiuo metu vidutinis išgyvenamumas sergantiems CF yra 36 metai ir, nepaisant milžiniškos pažangos gydant šią ligą, progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas išlieka pagrindine sergančiųjų CF mirtingumo priežastimi [1].

1.2. CFTR genas ir jo mutacijos

CFTR genas yra atsakingas už chloro jonų pernešimą per epitelinių ląstelių membranas kvėpavimo takų, žarnyno, kasos, inkstų, prakaito

liaukų ir vyrų reprodukcinės sistemos audiniuose. Šiuo metu yra žinoma, kad baltymas turi daugiau funkcijų, tokių kaip bikarbonato sekrecija, reguliuojanti kvėpavimo takų paviršiaus skysčio pH, ir epitelio natrio kanalo slopinimas [11].

CFTR geno identifikavimas 1989 m. atvėrė naują erą CF supratimui. Nuo tada buvo nustatyta maždaug 2000 mutacijų ir išaiškinti sunkūs struktūriniai baltymo defektai [12]. Šiuo metu CFTR geno mutacijos yra suskirstytos į šešias kategorijas, atsižvelgiant į jų disfunkcijos ir poveikio baltymui mechanizmus. Nepaisant keleto sunkumų pritaikant kai kurias mutacijas į šią klasifikaciją, šios klasės yra naudingos atliekant funkcinis tyrimus ir išbandant naujus gydymo būdus, kurie turėtų veikti specifinius baltymo defektus [13].

Dėl defektyvaus CFTR geno ląstelėje vyksta nenormalus druskos ir vandens judėjimas, kuris sukelia kvėpavimo takų paviršiaus dehidrataciją [14]. CFTR geno mutacijos lemia epitelio ląstelių viršūninės membranos anijonų kanalo defektus [15] ir šie defektai, esantys sekrecinėse epitelio ląstelėse, dažnai sukelia storų, lipnių gleivių susikaupimą kvėpavimo sistemoje, kurios slopina mukociliarinį klirensą ir didina kvėpavimo takų kolonizaciją infekcijų sukėlėjais, dažniausi iš jų yra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* ir *Burkholderia cepacia* [16].

1.3. Cistinės fibrozės diagnostika

Dažniausiai CF yra diagnozuojama visuotinės naujagimių patikros metu, tačiau tiems, kuriems yra retos mutacijos ar CF pasireiškia netipiškai (pavyzdžiui, lengvais kvėpavimo takų simptomais ar nevaisingumu vyrams), liga gali būti nediagnozuota iki pat pilnametystės [17].

Remiantis CF fondo nutarimu - rekomenduojama atlikti prakaito testą asmenims, kuriems yra įtariama CF dėl teigiamo visuotinės naujagimių patikros rezultato, taip pat asmenims, turintiems būdingus simptomus ar šiai ligai palankią šeimos anamnezę. Dažniausiai atliekamas naujagimio patikros metodas apima imunoreaktyvaus tripsino, kasos fermento pirmtako, kiekio matavimą kraujyje, kurio jautrumas yra didelis, tačiau jo specifiškumas yra mažas ir dėl to gaunama daug klaidingai teigiamų rezultatų. Jei imunoreaktyvaus tripsinogeno lygis yra aukštas, kai kuriose valstybėse testas yra pakartojamas. Dauguma valstybių atlieka imunoreaktyvų tripsinogeno tyrimą ir DNR analizę. Svarbu pažymėti, kad net ir šis DNR tyrimas vis dar yra tik „atrankinis testas“ CF ir visi kūdikiai, kurių naujagimių patikra yra teigiama, turi būti siunčiami atlikti diagnostinį prakaito tyrimą.

CF diagnozė yra labai tikėtina, jei atlikus prakaito tyrimą chloro jonų koncentracija yra 60 mmol/l. Normali prakaito esanti chloro jonų koncentracija (iki 29 mmol/l) rodo, kad liga yra mažai tikėtina. Asmenims, kurių chloro jonų koncentracija prakaito yra 30–59 mmol/l, reikalinga tolimesnė genetinė analizė [9]. Taip pat CFTR funkciją galima išmatuoti naudojant nosies transepitelinio potencialo skirtumo matavimus [18].

Taigi, norint diagnozuoti CF reikia nustatyti ligai specifinius simptomus arba teigiamą naujagimių atrankos testo rezultatą arba nustatyti, jog šia liga serga tiriamojo brolis ar sesuo kartu su dviem padidėjusiomis chloro jonų koncentracijomis prakaito (> 60 mmol/l), nustatytomis atskiromis dienomis arba nustatant 2 CF mutacijas, arba nenormalius nosies potencialo skirtumo tyrimų rezultatus dvi atskiras dienas [19].

Sergančiųjų CF klinikiniai plaučių vaizdavimo metodai gali patvirtinti ligos diagnozę ir

suteikti papildomos informacijos gydant pacientą. Šiuo metu „auksinis standartas“ – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija [20]. Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija vertina: bronhektazių sunkumą, bronhektazių mastą, peribronchinį sustorėjimą, gleivių kamščių mastą, abscesus/sakuliaciją, bronchų dalijimosi bendruosius požymius, burbuliukų skaičių, emfizemą, kolapsą/konsolidaciją [21]. Svarbu paminėti tai, kad būdingi kvėpavimo takų pokyčiai - gleivių užsikimšimas kartu su uždegiminiu kvėpavimo takų sienelių sustorėjimu ir progresuojanti bronhektazė - dažniausiai pasireiškia nevienalyčiais skirtingo sunkumo dariniais, todėl instrumentiniai tyrimai (KT, MRT) dažniausiai būna neišsamūs. Tačiau bronhektazė yra laikoma viena iš ankstyviausių negrįžtamų struktūrinių pokyčių, nustatyta instrumentiniais tyrimais, net besimptomiams kūdikiams, kurie buvo identifikuoti atliekant naujagimių atranką, koreliuoja su ligos sunkumu ir paūmėjimo dažniu [22].

1.4. Rekomendacijos ir gydymas

Devintajame dešimtmetyje vaikai, sergantys CF, retai išgyvendavo iki suaugusiųjų amžiaus. Pažangios naujovės, pagrįstos kasdienine krūtinės ląstos kineziterapija, siekiant palengvinti gleivių šalinimą, sveika mityba ir ankstyvas gydymas antimikrobiniais vaistais, siekiant greitai sustabdyti infekciją, prailgino gyvenimo trukmę iki ketvirto dešimtmečio [23]. Iš tiesų sparčiai augant suaugusiųjų, sergančių CF, populiacijai, visuose centruose turėtų būti parengtos išsamios pereinamojo laikotarpio priežiūros programos, reguliariai bendraujant tarp vaikų ir suaugusiųjų grupių. Pagrindiniai visų CF sergančių žmonių kvėpavimo sistemos apsaugos komponentai yra žinios, dalyvavimas ir mukociliarinio

klirenso stebėjimas bei mukolitinė terapija, antibiotikų vartojimas [24]. Tačiau antibiotikai, priešuždegiminiai ir mukolitiniai vaistai gydo tik ligos simptomus ir nepanaikina chloro jonų kanalų defektų. Pastaraisiais metais pagrindinės molekulinės ir ląstelinės biologijos žinios padėjo suvokti pagrindinius chloro jonų kanalo defektus ir padidino taikinių terapijos perspektyvas [23].

CFTR baltymą moduliuojantis vaistas - „Ivacaftor“ („Kalydeco®“) - pirmasis vaistas, patvirtintas 2012 m. rinkodarai, skirtas ištaisyti pagrindinį CF defektą. Šis vaistas, skirtas gydyti G551D mutacijos sukeltai CF, vartojamas tik 10% sergančiųjų. Pagrindiniai vaisto klinikinės naudos įrodymai – kvėpavimo funkcijos pagerėjimas, plaučių uždegimo paūmėjimų retėjimas, ženkliai sumažėjusi chloro jonų koncentracija prakaitu. Įrodyta, kad vaistas FEV1 padidina vidutiniškai 10% ir pagerina kūno masės indeksą. Tačiau dabartinių CFTR moduliatorių aktyvumas yra ribotas visiems sergantiems CF, taip pat šie vaistai yra brangūs [25–27].

Genų terapijos koncepcija gydyti CF yra išradinga, bet iki šiol yra nemažai neišspręstų techninių kliūčių. Kadangi liga yra daugialypė, pažeidžianti daug organų, sukelta CFTR mutacijų, manoma, kad genų terapija, nukreipta į visus CFTR geno defektus, bus veiksminga kaip individualizuota terapija. Žvelgiant iš šios perspektyvos, manoma, kad artimiausiu metu genų terapija gali būti svarbi klinikinė priemonė, gydant CF, ir gali pasiūlyti aiškų gydymą [28,29].

1.5. Apibendrinimas

Cistinė fibrozė yra viena iš labiausiai paplitusių gyvenimo trukmę mažinančių genetinių ligų, paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir atsirandanti dėl CFTR geno mutacijų, kurios sukelia

storų, lipnių gleivių susikaupimą kvėpavimo sistemoje. Progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas išlieka pagrindine sergančiųjų mirties priežastimi, todėl svarbu suprasti šios ligos sukiamus padarinius kvėpavimo sistemai.

Dažni CF simptomai kvėpavimo sistemoje - pasikartojantis švokštimas, dusulys fizinio krūvio metu, plaučių uždegimas, bronchiolitas bei bronhektazių išsivystymas, o ligai būdingos komplikacijos - pneumotoraksas, hemoptizė, hiperkapninis ir hipoksinis kvėpavimo nepakankamumas, plautinė hipertenzija.

Norint diagnozuoti cistinę fibrozę svarbu įvertinti paciento kliniskus simptomus, šeiminę anamnezę, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus. Svarbiausias tyrimas, patvirtinantis CF diagnozę, yra chloro jonų koncentracijos nustatymas prakaitu.

Ligos simptomams malšinti ir komplikacijoms gydyti gali būti skiriami antibiotikai, priešuždegiminiai ir mukolitiniai vaistai. Taip pat CF gydymui yra skiriami CFTR baltymą moduliuojantys vaistai, tačiau jų aktyvumas yra ribotas. Artimiausiu metu genų terapija gali būti svarbi klinikinė priemonė gydant cistinę fibrozę.

1.6. Išvados

1. Cistinė fibrozė yra viena iš labiausiai paplitusių gyvenimo trukmę mažinančių genetinių ligų, paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir yra susijusi su defektyviu CFTR genu, pasireiškianti pasikartojančiu švokštumu, dusuliu, plaučių uždegimu, bronchiolitu bei bronhektazėmis.
2. Prakaito testas yra pagrindinis cistinės fibrozės diagnostiką patvirtinantis laboratorinis tyrimas.
3. Antibiotikai, priešuždegiminiai ir mukolitiniai vaistai gydo tik cistinės fibrozės simptomus, o

biologinė taikinių terapija, veikianti chloro jonų kanalus, žymiai padidina cistinės fibrozės gydymo perspektyvas.

1.7. Literatūra

1. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation [Internet]. *Curr. Opin. Pulm. Med.* *Curr Opin Pulm Med*; 2011 [cited 2021 Apr 22]. p. 467–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21897255/>
2. Paranjape SM, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2014 [cited 2021 Apr 22];35:194–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790073/>
3. Elborn JS. Cystic fibrosis [Internet]. *Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 May 18]. p. 2519–31. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616005766/fulltext>
4. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing. *J Am Acad Physician Assist* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Apr 22];30:23–7. Available from: <https://journals.lww.com/01720610-201705000-00004>
5. Nikolic A. Pathophysiology and Genetics of Bronchiectasis Unrelated to Cystic Fibrosis [Internet]. *Lung*. Springer New York LLC; 2018 [cited 2021 Apr 22]. p. 383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754320/>
6. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019 [cited 2021 Apr 22];40:804–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697639>
7. Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, Li Q, Dryllis G, Pitsiou G, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis* [Internet]. AME Publications; 2014 [cited 2021 Apr 22];6:S480-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337406>
8. Lord RW, Jones AM, Webb AK, Barry PJ. Pneumothorax in cystic fibrosis: beyond the guidelines [Internet]. *Paediatr. Respir. Rev.* W.B. Saunders Ltd; 2016 [cited 2021 Apr 22]. p. 30–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374621/>
9. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care* [Internet]. American Association for Respiratory Care; 2020 [cited 2021 Apr 22];65:233–51. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/65/2/233>
10. Li D, Wang B, Wang H, Liu Q. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis [Internet]. *Med. (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2021 Apr 22]. Available from: </pmc/articles/PMC5839836/>
11. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [Internet]. *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 22]. p. 65–124. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570318/>
12. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view [Internet]. *Cell. Mol. Life Sci.* Birkhauser Verlag AG; 2017 [cited 2021 Apr 22]. p. 129–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709245/>
13. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis [Internet]. *Lancet Respir. Med.* Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 Apr 22]. p. 662–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053340/>
14. MM S, TW F. Twenty Facts About Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2017 [cited 2021 Apr 22];196:P23–4. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243949/>
15. Cuthbertson L, Walker AW, Oliver AE, Rogers GB, Rivett DW, Hampton TH, et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome* [Internet]. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2021 Apr 22];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238195/>
16. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med* [Internet]. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2021 Apr 22];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919253/>
17. Villanueva G, Marцениuk G, Murphy MS, Walshaw M, Cosulich R. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance [Internet]. *BMJ*. BMJ; 2017 [cited 2021 Apr 23]. p. j4574. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074599/>
18. Sands D. Transepithelial nasal potential difference (NPD) measurements in cystic fibrosis (CF). [Internet]. *Med. Wieku Rozwoj. Med Wieku Rozwoj*; 2013 [cited 2021 Apr 26]. p. 13–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749691/>
19. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis [Internet]. *Press. Medicale*. Elsevier Masson s.r.l.; 2017 [cited 2021 Apr 23]. p. e97–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576637/>
20. Kołodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, Egan GF, Thompson BR. Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease [Internet]. *Respir. Res*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2021 Apr 26]. Available from: [/pmc/articles/PMC5436457/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290721/)
21. Sasihuseyinoglu AS. (No Title). *Korean J Intern Med* [Internet]. 2019;34:335–43. Available from: <http://www.kjim.orghttps://doi.org/10.3904/kjim.2017.287>
22. Wielpütz MO, Eichinger M, Biederer J, Wege S, Stahl M, Sommerburg O, et al. Imaging of Cystic Fibrosis Lung Disease and Clinical Interpretation [Internet]. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren*. Georg Thieme Verlag; 2016 [cited 2021 Apr 26]. p. 834–45. Available from: <http://dx.doi.org/>
23. Kumar S, Tana A, Shankar A. Cystic fibrosis - What are the prospects for a cure? [Internet]. *Eur. J. Intern. Med*. Elsevier; 2014 [cited 2021 Apr 24]. p. 803–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447947/>
24. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis [Internet]. *Nat. Rev. Dis. Prim. Nat Rev Dis Primers*; 2015 [cited 2021 Apr 24]. p. 15010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189798/>
25. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol. Ther*. Elsevier Inc.; 2017. p. 205–11.
26. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis [Internet]. *Lancet Respir. Med*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 Apr 26]. p. 662–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053340/>
27. Guerra L, Favia M, Di Gioia S, Laselva O, Bisogno A, Casavola V, et al. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. Taylor and Francis Ltd; 2020 [cited 2021 May 18];15:873–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290721/>
28. Schneider-Futschik EK. Beyond cystic fibrosis transmembrane conductance regulator therapy: a perspective on gene therapy and small molecule treatment for cystic fibrosis [Internet]. *Gene Ther*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Apr 26]. p. 354–62. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300729/>

29. Cooney AL, McCray PB, Sinn PL. Cystic fibrosis gene therapy: Looking back, looking forward [Internet]. *Genes (Basel)*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 Apr 26]. Available from: [/pmc/articles/PMC6266271/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300729/)