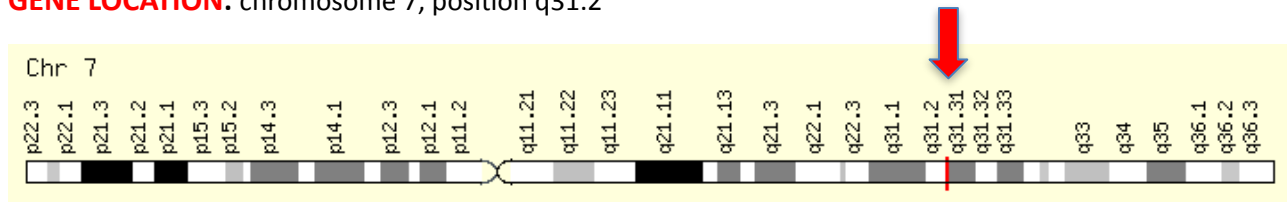


PHENOTYPE NAME: CYSTIC FIBROSIS

[italian version](#)

SYMBOL AND GENE NAME: CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

GENE LOCATION: chromosome 7, position q31.2



PROTEIN NAME AND FUNCTION

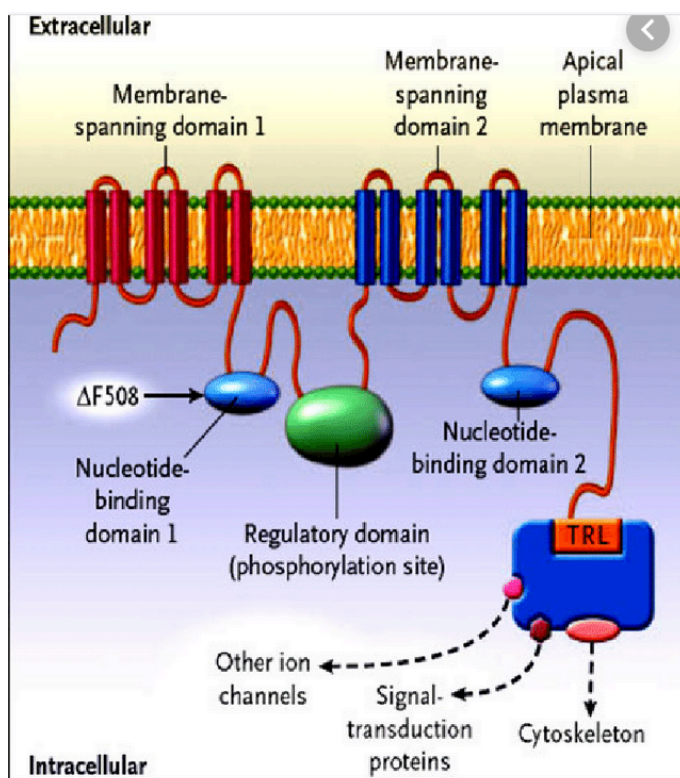
Protein name: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Length: 1480 aminoacid

Molecular weight: 168142 Da

Uniprot access: [P13569](#)

Description and function: the protein functions as a chloride channel and controls ion and water secretion and absorption in epithelial tissues. Exerts its function also by modulating the activity of other ion channels and transporters. Contributes to the regulation of the pH and the ion content of the airway surface fluid layer and thereby plays an important role in defense against pathogens. Chloride channels are a family of anion-selective channels involved in a diverse range of biological processes including the regulation of the excitability of neurons, skeletal, cardiac and smooth muscle, cell volume regulation, transepithelial salt transport, the acidification of intra- and extracellular compartments.



Hypothesized structure of CFTR

The CFTR protein is located in the plasma membrane of the cell and regulates the movement of chlorine ions between the two sides of the membrane.

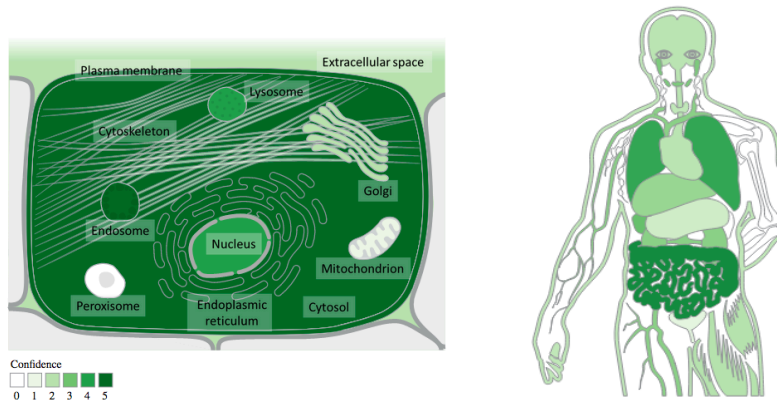
The protein is composed of two motifs, each containing a membrane spanning and a nucleotide binding domain that contains sequence predicted to interact with ATP. In CFTR, the two motifs are linked by a unique domain called the R (regulatory domain) that contains multiple phosphorylation sites. The carboxyl terminal (TRL) is anchored with the cytoskeleton.

In most cases of CF pathology the protein lacks the ATP binding region 1 (ΔF508).

EXPRESSION OF GENE AND SUBCELLULAR LOCATION OF PROTEIN

Gene expression: in all the epithelia of mucous membranes and glands, cytoplasmic organelles primarily in Intestine and Respiratory epithelium

Protein location: plasma membrane, endoplasmic reticulum, endosome e cytosol



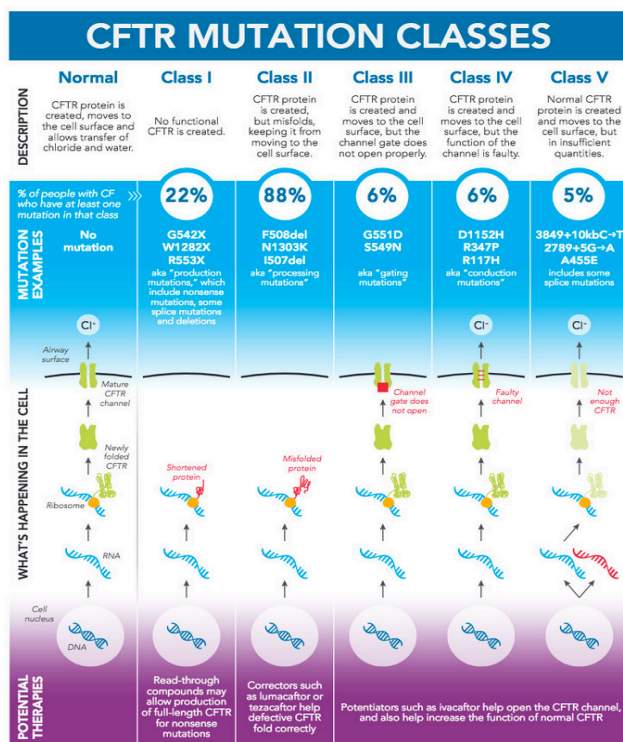
MUTATION AND PATHOLOGY

OMIM: [219700](#)

Mutation: More than 1250 mutations have been reported but the most common in the population are relatively few. In Caucasian populations, in 81% of cases the mutation is a deletion of a triplet in the DNA that causes the loss of a phenylalanine at position 508 in the protein.

There is no clear correlation between genotype and phenotype. In addition to the allelic heterogeneity and the occurrence of multiple mutations in the same gene, a wide range of other factors may influence the phenotype, including the environment and disease modifying genes.

This mutation is severe, as it causes a membrane maturation defect that does not reach the cell membrane and is degraded in the Golgi apparatus. Other mutations cause total absence of protein, proteins with regulation failure of the ion channel and closure, reduced synthesis or early degradation of the protein.



This graphic from the Cystic Fibrosis Foundation illustrates normal CFTR functioning (far left) and the different types of mutation classes in cystic fibrosis.

Inheritance: Cystic fibrosis is a monogenic autosomal recessive disease caused by mutations in the CFTR

Description:

CF is characterized by alterations in the CFTR protein, which plays a role in the regulation of transmembrane hydroelectrolytic flux. Alterations in the protein lead to changes in the characteristics of exocrine excretions. An absence of functional CFTR in the epithelial cell membrane leads to the production of sweat with a high salt content and mucus secretions with an abnormal viscosity (leading to stasis, obstruction and bronchial infection).

Virtually any internal organ may be involved but the principle manifestations concern the breathing apparatus (chronic bronchitis), pancreas (pancreatic insufficiency, adolescent diabetes and occasionally pancreatitis) and, more rarely, the intestine (stercoral obstruction) or liver (cirrhosis). Male sterility is a constant feature.

Frequency: 1-9 / 100 000. It is the most common genetic disorder among Caucasian children (between 1/8,000 and 1/10,000). The frequency of healthy carriers (asymptomatic heterozygotes) is 1 / 25-30 individuals

Diagnostic methods: Diagnosis is suspected on the basis of sweat test results (chloride concentration above 60 mmol/L) and is confirmed by identification of a CFTR mutation. Neonatal testing has been widely available

Therapy: Treatment of cystic fibrosis remains purely symptomatic, revolving around bronchial drainage, antibiotics for respiratory infections, pancreatic analysis and administration of vitamins and calorific supplements for digestive and nutritional problems. These cost-effective treatments have significantly improved the prognosis for cystic fibrosis patients: in the 1960's the majority of patients died before 5 years of age, whereas the current average life-span exceeds 35 years and life-expectancy is 40 years.

Gene therapy. Gene therapy is in early clinical trials. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273902>)

CURIOSITY: Numerous hypotheses have been advanced as to why such a lethal mutation has persisted and spread in the human population. Other common autosomal recessive diseases such as sickle-cell anemia have been found to protect carriers from other diseases, an evolutionary trade-off known as heterozygote advantage. Resistance to the Typhoid and Cholera have been proposed as possible sources of heterozygote advantage because they are deadly diseases that cause dehydration and excessive fluid loss and that in the past have triggered serious epidemics.

In heterozygous humans a lower level of functioning CFTR in the intestine would result in a protective mechanism that avoids or reduces dehydration in response to the infection.

[Five Feet Apart](#) is a 2019 American romantic drama. The film was inspired by real life couple Dalton and Katie Prager, who both suffered from cystic fibrosis. The two young patients with cystic fibrosis try to have a relationship despite always being forced to stay a certain distance away from each other. The Cystic Fibrosis Foundation welcomed the opportunity to raise awareness about the struggle many patients experience with the disease.



Links

Gene Therapy Case Study: Cystic Fibrosis

<https://learn.genetics.utah.edu/content/genetherapy/casestudy/>

GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>

Cystic Fibrosis Foundation: <https://www.cff.org/>

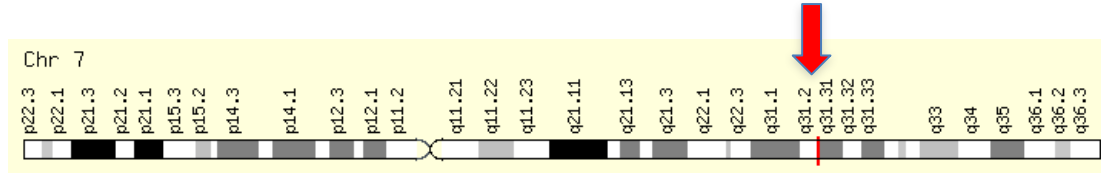
FIBROSI CISTICA

NOME GENE: **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

Entrez Gene: [1080](#)

Il gene è costituito da 27 esoni

LOCALIZZAZIONE GENE: cromosoma 7, posizione q31.2



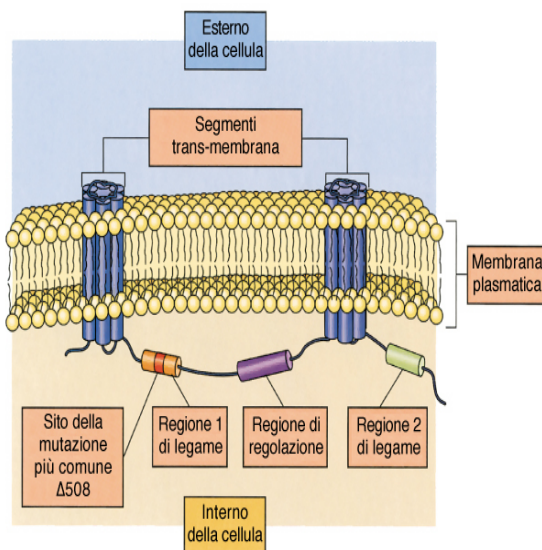
Nome proteina: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

UniProtKB accesso: P13569

Lunghezza: 1480 aminoacidi

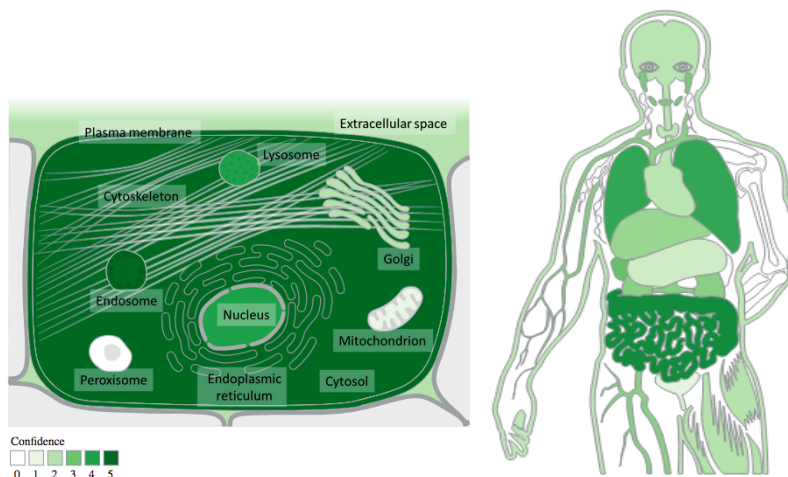
Peso Molecolare: 168142 Da

DESCRIZIONE E FUNZIONE La proteina *CFTR* appartiene alla superfamiglia dei trasportatori con siti di legami con ATP, denominate ABC (*ATP binding cassette*), ed ha diverse funzioni: proteina regolatrice del pH di organelli citoplasmatici, trasportatore di membrana, canale ionico che regola la secrezione di ioni cloro, sodio e bicarbonato nei tessuti epiteliali. I canali del cloruro coinvolti in una vasta gamma di processi biologici tra cui la regolazione dell'eccitabilità dei neuroni, della muscolatura scheletrica, cardiaca e liscia, la regolazione del volume cellulare, il trasporto del sale transepiteliale, l'acidificazione dei compartimenti intra ed extracellulari.



La proteina CFTR è localizzata nella membrana plasmatica della cellula e regola il movimento degli ioni cloro tra i due lati della membrana. Nella maggior parte dei casi di CF (mutazione $\Delta F508$) la proteina è priva della regione 1 di legame dell'ATP.

Espressione del gene: in tutti gli epiteli di rivestimento mucose e ghiandole, organelli citoplasmatici
Localizzazione: membrane plasmatica delle cellule e degli organelli cellulari



MUTAZIONI

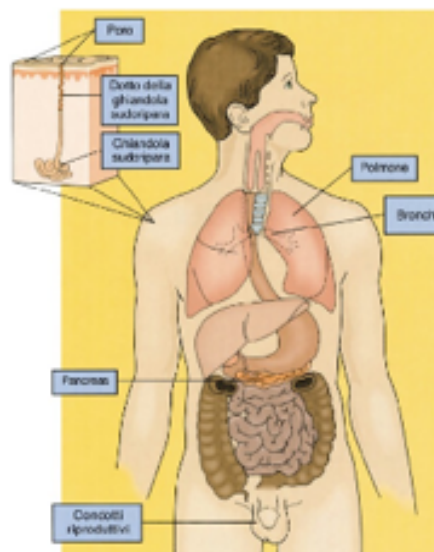
Sono state descritte più di 1250 mutazioni diverse, situate in qualunque punto del gene, ma quelle più comuni nella popolazione sono relativamente poche. Nelle popolazioni caucasiche, in 81% dei casi la mutazione è una delezione di una tripletta nell'esone 10 che causa la perdita di una Fenilalanina in posizione 508 nella proteina. Questa mutazione è grave, in quanto causa un difetto di maturazione della proteina che non arriva alla membrana cellulare e è degradata nell'apparato del Golgi. Altre mutazioni causano assenza totale di proteina, proteine con difetto di regolazione dell'apertura e chiusura del canale ionico, sintesi ridotta o degradazione precoce della proteina.

Poiché la malattia è autosomica recessiva, un soggetto malato ha entrambe le copie del suo gene CFTR mutate. L'elevato numero di mutazioni (eterogeneità allelica) unito al fatto che in un soggetto malato le due mutazioni possono essere uguali o diverse tra loro è la causa della elevata eterogeneità clinica (gravità, manifestazioni) della malattia.

PATOLOGIA: FIBROSI CISTICA OMIM: 219700

La fibrosi cistica (CF) è la malattia ereditaria, recessiva, più comune nella popolazione. La patologia interessa la secrezione del muco e ghiandole sudoripare e quindi colpisce molteplici come la respiratoria, la digestiva e la riproduttiva; i maschi che le femmine ed è caratterizzata da regolazione del trasporto degli elettroliti le membrane epiteliali e quindi da una conseguente alterazione della composizione salina secrezioni delle ghiandole esocrine e dalla di muco molto denso a livello delle mucose.

I sintomi più gravi sono: infezioni respiratorie, manifestazioni gastrointestinali seguite da malassorbimento dovuta a insufficienza pancreatica; nei maschi frequentemente si ha infertilità.



autosomica caucasica. delle funzioni, colpisce sia un'anomala attraverso delle produzione ricorrenti, sindrome

INCIDENZA

Colpisce un neonato su 2500-3500 nati vivi; la frequenza dei portatori sani (eterozigoti asintomatici) è di 1/25-30 individui

TERAPIA

Gli approcci, spesso combinati, per curare i diversi aspetti della malattia comprendono:

- fisioterapia respiratoria: per aiutare a liberare le vie aeree dal muco che può causare infezioni
- esercizio fisico
- somministrazione di farmaci (mucolitici, antibiotici ecc.) per ripulire il muco e combattere le infezioni
- nutrizione ed assunzione di enzimi pancreatici digestivi
- specifiche terapie per curare le complicanze tardive della malattia (sterilità, diabete, epatopatia, calcoli biliari ecc.)
- trapianto d'organo, in particolare polmone e fegato

L'aspettativa di vita rimane poco prevedibile individualmente; mediamente è ridotta rispetto a quella della popolazione generale, ma dipende dalla gravità della malattia e va progressivamente aumentando con la disponibilità di terapie sempre più efficaci..

Pubblicazione su trial clinico per la terapia genica della fibrosi cistica

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273902>

Animazione sullo studio della terapia genica per la fibrosi cistica

<https://learn.genetics.utah.edu/content/genetherapy/casestudy/>

CURIOSITA'

SPUNTO DI RIFLESSIONE

Perché vi è una così notevole diffusione delle mutazioni del gene CFTR nelle popolazioni caucasica?

La teoria del vantaggio del portatore ipotizza che il portatore di una mutazione CFTR abbia avuto, in tempi remoti, un vantaggio nella salute su individui non portatori, per la resistenza a qualche infezione cui invece il resto della popolazione era suscettibile, come il tifo o il colera, malattie mortali perchè causano disidratazione e eccessiva perdita di liquidi e che in passato hanno scatenato epidemie gravissime. Recentemente una ricerca condotta in una popolazione indonesiana, in un'area in cui il tifo è endemico, cioè abitualmente presente, ha confermato che effettivamente i portatori di FC hanno un rischio di contrarre il tifo molto più basso dei non portatori.

A che cosa è dovuto il vantaggio degli eterozigoti?

In un modello di FC nel topo è stato dimostrato che gli animali eterozigoti per il CFTR mutato, in risposta alla tossina colerica, hanno una secrezione (perdita di liquidi) del 50% inferiore rispetto ai topi normali. Come nel modello animale, nell'uomo eterozigote un più basso livello di CFTR funzionante a livello intestinale si tradurrebbe in un meccanismo protettivo che evita o riduce la disidratazione in risposta alla tossina.

[A un metro da te](#) è un film romantico americano del 2019. Il film si ispira ad una storia vera di una coppia di ragazzi, Dalton e Katie Prager, entrambi malati di fibrosi cistica. La storia è quella di un amore romantico e drammatico, ostacolato dalla malattia che tiene i due protagonisti lontani, privati di qualsiasi contatto fisico che possa minacciare la cura sperimentale che stanno seguendo. La malattia li costringe a restare sempre a una distanza di sicurezza di un metro e

mezzo, per non rischiare di trasmettersi tra loro batteri che potrebbero essere letali, e questo rende tutto molto complicato. Il film e il romanzo *A un metro da te* hanno quindi ricevuto il patrocinio della [Lega Italiana Fibrosi Cistica onlus-LIFC](https://www.legafibrosi.it/), l'Associazione di pazienti che lavora per migliorare la qualità della vita e delle cure per le persone con fibrosi cistica.

Link utili

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/> (GeneReviews)

Fondazione Fibrosi Cistica: <https://www.fibrosicisticaricerca.it/>

