

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Kristýna Kulichová

Predispozice k rakovině plic u pacientů s cystickou fibrózou.
Lung cancer predisposition in patients with cystic fibrosis.

Bakalářská práce

Školitel: **Mgr. Radek Indra, Ph.D.**

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 23. 04. 2024

Poděkování

Děkuji panu doktoru Indrovi za vedení této práce, nezměrnou trpělivost a cenné rady týkající se psaní bakalářské práce.

Abstrakt

Cystická fibróza je dědičné onemocnění, které postihuje obzvláště dýchací a trávicí soustavu. Ačkoliv je onemocnění dosud nevyléčitelné, díky pokrokům v terapii došlo ke zlepšení kvality života pacientů s cystickou fibrózou a rovněž k prodloužení jejich života. S narůstajícím věkem pacientů však narůstá i riziko rozvoje rakoviny. Ukazuje se, že pacienti trpící cystickou fibrózou pravděpodobně mají zvýšené riziko rozvoje rakoviny zažívacího ústrojí. Obecně nejpostiženějším orgánem přitom bývají plíce, které jsou často kolonizovány bakteriemi. V této rešerši se budu zabývat nejprve popisem samotné rakoviny a cystické fibrózy, poruchami, které cystickou fibrózu provází, dále jak by mohl být rozvoj rakoviny spojen s cystickou fibrózou, a v poslední části se pokusím rozebrat spojitost mezi cystickou fibrózou a rakovinou plic.

Klíčová slova

cystická fibróza, rakovina plic, CFTR kanál

Abstract

Cystic fibrosis is a hereditary disease that particularly affects the respiratory and digestive systems. Although the disease is still incurable, advances in therapy have improved the quality of life of cystic fibrosis patients and also extended their life expectancy. However, as patients live longer, the risk of developing cancer also increases. It turns out that patients suffering from cystic fibrosis are likely to have an increased risk of developing digestive tract cancer. In general, the most affected organ are the lungs, which are often colonized by bacteria. In this research, I will first deal with the description of cancer and cystic fibrosis itself, the disorders that accompany cystic fibrosis, how the development of cancer could be connected with cystic fibrosis, and in the last part I will try to analyze the connection between cystic fibrosis and lung cancer.

Keywords

Cystic fibrosis, lung cancer, CFTR channel

Seznam zkratek:

ABC = ATP-vazebná kazeta

ADC = adenokarcinom

AF6 = afadin

CD = Crohnova choroba

CF = cystická fibróza

CFLD = Jaterní onemocnění vázané na CF

CFRD = diabetes vázaný na cystickou fibrózou

CFTR = transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy

CI = interval spolehlivosti

CPG = gen s predispozicí pro rakovinu

DIOS = distální intestinální obstrukční syndrom

EMT = epiteliálně-mezenchymální tranzice

ENaC = epiteliální sodný kanál

ERK = MAP-kináza

GER = gastroezofageální reflux

GERD = onemocnění vzniklé z gastroezofageálního refluxu

GIT = gastrointestinální trakt

IBD = idiopatické střevní záněty

KO = knockout

LCC = velkobuněčný karcinom

M2-PK = M2-pyruvát kináza

MAPK = mitogenem aktivované proteinkinázy

miRNA = microRNA

NF κ B = Nukleární faktor κ B

NSCLC = nemalobuněčná rakovina plic

ORCC = chloridový kanál

PI = pankreatická insuficience

PS = pankreatická suficience

ROMK = draslíkový kanál

SCLC = malobuněčná rakovina plic

SIBO = syndrom bakteriálního přerůstání

SIR = standardizovaná incidence

SQC = dlaždicobuněčný karcinom

TLR = toll-like receptor

TS = tumorsupresorový

UC = ulcerózní kolitida

uPA = urokináza

uPAR = urokinázový receptor

Wnt = Wingless/Int-1 signalizace

ZN = zhoubný nádor

Obsah

Úvod.....	1
1 Rakovina.....	2
1.1 Rakovina plic.....	3
2 Cystická fibróza	6
2.1 CFTR protein, jeho struktura a funkce	7
2.2 Cystická fibróza a rakovina.....	8
2.3 Propojení <i>CFTR</i> a známých drah karcinogeneze.....	10
2.4 Poruchy doprovázející cystickou fibrózu	10
3 Cystická fibróza a rakovina plic.....	14
3.1 Role <i>CFTR</i> ve vývoji plic	15
3.2 Role CFTR v dráze uPA/uPAR.....	15
3.3 Rakovina plic ve vztahu s <i>CFTR</i> genem.....	16
3.4 Poruchy plic spojené s cystickou fibrózou.....	16
Závěr	18
Zdroje	19

Úvod

Cystická fibróza, dále pouze CF, a rakovina jsou velmi závažná onemocnění. V případě CF se jedná o nevléčitelnou vrozenou poruchu, jejíž průběh můžeme ovlivnit pouze cílenou medikací a přístupem. V případě rakoviny hraje roli mnoho faktorů; genetické predispozice, vystavení karcinogenům, ale také každodenní věci, které často považujeme za příliš obvyčné na to, abychom jim věnovali zvýšenou pozornost. Jedná se například o stravovací návyky, prostředí, ve kterém žijeme a také způsob jakým žijeme.

Ačkoliv mají tato onemocnění odlišné příčiny a mechanismy vývoje, existují mezi nimi zajímavé souvislosti. CF je způsobena mutací v genu *CFTR*, která narušuje činnost chloridového kanálu, který *CFTR* kóduje. Tato skutečnost má v těle postiženého mnoho následků, nejvýraznější je narušená homeostáze chloridů a vody. I když mutace v genu *CFTR* přímo nezpůsobuje rakovinu, jsou to právě mutace v genech, které ovlivňují růst buněk, či jeho regulaci, které jsou klíčové pro rozvoj rakovinného bujení. V poslední době je pak spekulována možná role *CFTR* jako tumorsupresorového genu.

Další asociací mezi CF a rakovinou je chronický zánět, který vzniká zmíněnou narušenou homeostází chloridových iontů a vody a zasahuje zejména dýchací a trávicí trakt. Chronický zánět je známým rizikovým faktorem, který přispívá rozvoji některých druhů rakoviny, například kolorektálního karcinomu. Chronické záněty jsou podmíněny změnami mikrobiomu oproti běžné populaci, proto se pacienti s CF dokonce navzájem nemohou setkávat, respektive proto to není doporučováno. Pro obvyčejného člověka by byl přenos bakterií zcela neškodný, avšak pro pacienta s CF může mít infekce velmi vážné následky.

V důsledku zmíněných chronických zánětů podstupují pacienti s CF různé léčebné postupy, včetně užívání antibiotik, které mohou mít různé vedlejší účinky a při dlouhodobém užívání mohou přispět k dalším zdravotním komplikacím.

Je nutné podotknout, že velmi důležitým jmenovatelem pro vznik rakoviny je věk. Díky pokrokům v terapii, se pacienti s CF dožívají podstatně vyššího věku než v minulosti, což je na jednu stranu velmi dobrá zpráva, zároveň to sebou přináší další komplikace, jako je právě vzrůstající riziko rakoviny.

Souvislost mezi CF a vyšším rizikem rozvoje některých druhů rakoviny však není podložena jiným způsobem než epidemiologickým, tudíž nejsou jednoznačně prokázány jasné příčiny. Asociace těchto dvou onemocnění mohou být velmi spletité a závislé na značném množství faktorů. Výzkum v této oblasti má před sebou pravděpodobně dlouhou cestu k lepšímu popsání a pochopení interakcí, které mohou vést od cystické fibróze k rakovině. Tato rešerše má za cíl shrnout soubor faktorů, které mohou zvyšovat riziko rozvoje rakoviny obecně, a zejména riziko rozvoje rakoviny plic u pacientů s CF.

1 Rakovina

Rakovina je onemocnění, které postihuje všechny vyšší mnohobuněčné organismy, kdy dochází k abnormálnímu nekontrolovanému dělení buněk kvůli změně exprese genů zodpovídajících za buněčné dělení. Proces transformace zdravé buňky v buňku nádorovou je velmi složitý a zpravidla dlouhodobý. Proces transformace buněk má tři fáze (Pitot et al, 1991).

Nejprve se jedná o iniciaci, kdy je do zdravé buňky vnesena mutace. Tato mutace se nemusí projevit bezprostředně po jejím vzniku. Jedná se o mutace v genech, které jsou kritické pro vznik nádorů – tumorsupresorových (TS) genech a onkogenech. Tyto mutace mohou vzniknout spontánně, častěji však vznikají vyvoláním vnějším faktorem. Látky, jejichž působení mohou způsobovat rakovinné bujení, nazýváme karcinogeny (kancerogeny). Dělíme je do tří kategorií podle jejich působení – chemické látky (např. polycyklické aromatické uhlovodíky (Deutsch-Wenzel et al, 1983), těžké kovy (Hamilton et al, 1998), nitrosaminy (Argus et al, 1961)), fyzikální vlivy (UV (Taylor J. S., 1995), RTG a gama-záření (Ron E., 1998)) a biologické faktory (HBV (Song et al, 2019), lidský papillomavirus (Munoz N., 2000)). Mimo faktory, které přímo způsobují rakovinu, musíme brát v potaz i faktory, které ji ovlivňují, jako je věk, životní styl – kouření, obezita, strava, alkohol..., v neposlední řadě i pohlaví (rakovina prsu je více zastoupena u žen). Důležitým faktorem, který ovlivňuje výskyt a vývoj rakoviny je dědičnost. V souvislosti s dědičností se mluví o tzv. CPGs (cancer predisposition genes) neboli o genech s predispozicí pro vznik rakoviny. Mutace v těchto genech způsobuje vyšší pravděpodobnost vzniku rakoviny. Mezi takové geny patří *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH6* a další geny (Rahman N., 2014).

Další fází je promoce, během které se iniciovaná buňka sama začne dělit a přijímá další mutace, které předává dceřiným buňkám. Posledním krokem je progresse, kdy buňky projdou dediferenciací, což umožní vznik metastáz, neoplastických buněk, které se transportují po těle krví nebo lymfou. Šíří se k blízkým i vzdáleným sekundárním místům, kde proliferují a dávají vznik novým rakovinným buňkám tvořící nádory. (Pitot et al, 1991)

Nádory se řadí dle patologie onemocnění do čtyř kategorií, podle tkáně, ze které vznikají. Nejčastější jsou karcinomy, které mají původ v epitelální tkáni, dále sarkomy s původem v pojivové tkáni, leukémie s původem v krvetvorné tkáni a lymfomy s původem v buňkách imunitního systému.

Dále se nádory rozdělují podle povahy letality. Rozlišujeme dvě formy, benigní a maligní, přičemž benigní nádory jsou nezhoubné, nešíří se a značí pro pacienta lepší prognózu, maligní nádory jsou zhoubné, šíří se a celkově jsou spojovány s horší prognózou. Tato klasifikace je však příliš obecná, proto vznikla mezinárodní klasifikace nádorů, která má čtyři kategorie: C00-C97 maligní nádory, D00-D09 novotvary *in situ*, D10-D36 benigní nádory a D37-D48 nádory neznámého nebo nejistého původu (WHO, 2013).

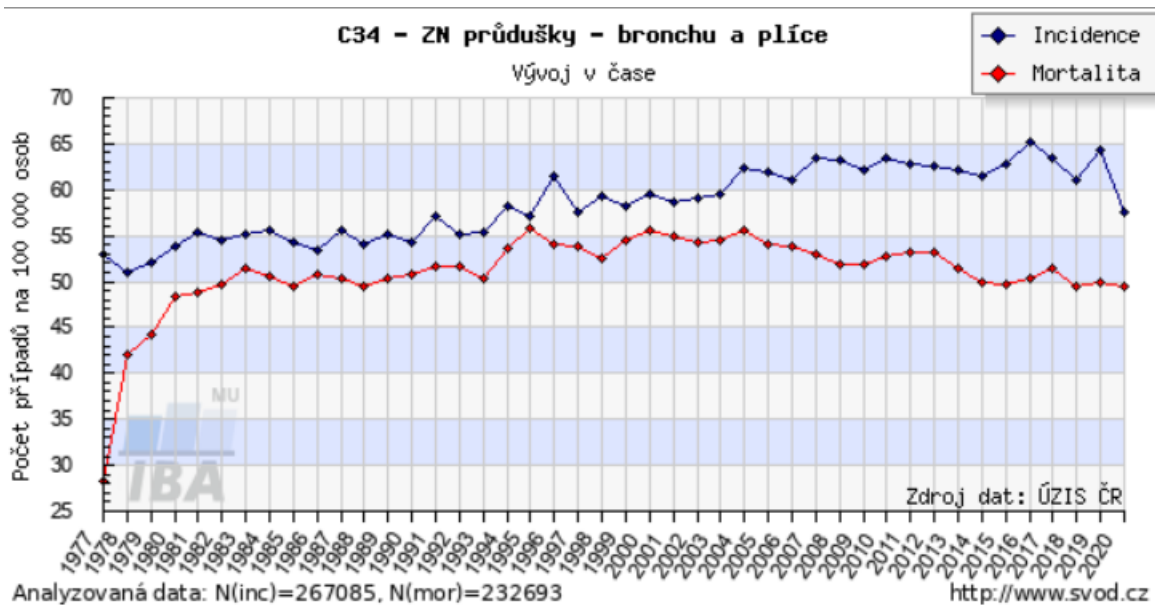
Za rok 2021 přibylo v České republice 58 461 nově diagnostikovaných případů zhoubných novotvarů, mimo nemelanomových kožních (C44). Mezi nejčastější diagnózy pak patřil zhoubný nádor (ZN) prostaty u mužů, ZN prsu u žen, dále ZN tlustého střeva a konečníku, a ZN průdušnice, průdušek a plic, které tvořily 48,5 % všech diagnostikovaných ZN (není uvažována diagnóza C44) v České republice. (ÚZIS, 2023)

Příznaky rakovinného bujení mohou být rozmanité a nespecifické. Bolest může být způsobena samotným mechanickým působením nádoru, ale i látkami, které nádor vylučuje do okolí. V závislosti na typu postižené tkáně je určeno navazující vyšetření. Nejčastěji bývá využito krevní vyšetření, kdy se v krvi hledají nádorové markery, a radiologické zobrazovací metody – magnetická rezonance a výpočetní tomografie. Nádorové markery jsou používány převážně současně s dalšími diagnostickými metodami a využívají se převážně pro sledování úspěšnosti léčby.

Léčbu rozlišujeme na 4 typy dle cíle léčby. Cílem kurativní léčby je pacienta zcela uzdravit, považujeme za ní operaci, převážně následovanou chemoterapií či radioterapií. Paliativní léčbou rozumíme léčbu, kdy například nelze pacienta operovat, cílem paliativní léčby tedy není pacienta úplně uzdravit, ale umožnit mu, aby mohl žít i s nádorem. V posledních stádiích rakoviny využíváme symptomatickou léčbu, která neléčí samotnou nemoc, ale pouze symptomy. V průběhu celého procesu léčby je využívána podpůrná léčba, která pomáhá zvládat vedlejší účinky jiné léčby. (Schofield et al, 2006)

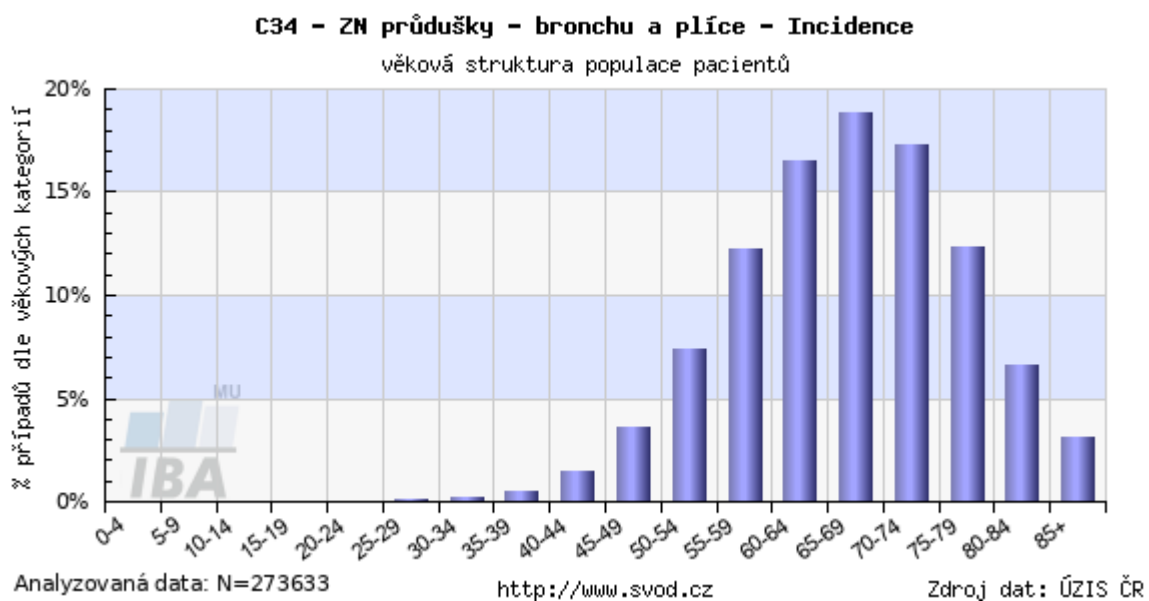
1.1 Rakovina plic

V České republice i ve světě je rakovinou s celkově nejvyšší mortalitou diagnóza C34, zhoubný nádor průdušek a plic. Podle dat webového portálu SVOD byl vývoj incidence diagnózy C34 v České republice nejdříve mírně rostoucí, v posledních letech je však relativně stabilní a mortalita má v posledních letech mírně klesající tendenci (vizte Obrázek 1). V roce 2020 bylo v České republice zaznamenáno 6150 nových případů tohoto nádoru a 5294 případů úmrtí. (SVOD, 2020) Ve světě bylo v roce 2020 zaznamenáno 2,21 milionu nových případů diagnózy C34 a 1,80 milionu případů úmrtí. (Ferlay et al, 2021)



Obrázek 1 – Graf závislosti incidence (modrá křivka) a mortality (červená křivka) diagnózy C34 (zhoubný nádor průdušek a plic) v České republice v závislosti na čase.

Její incidence je 3-4krát vyšší ve vyspělých zemích (země s vysokou hodnotou indexu lidského rozvoje). (Sung et al, 2021) Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů výskytu rakoviny plic je kouření tabáku, dalšími faktory jsou například vystavení azbestu a těžkým kovům, a chronické obstrukční plicní choroby (Malhotra et al, 2016). Významným faktorem, který rakovinu plic ovlivňuje, je věk. Nejpočetnější se v České republice dle dat webu SVOD jeví věková skupina od 65 do 69 let, nicméně postihuje i další věkové skupiny. Pro detailní věkové rozložení vizte Obrázek 2.



Obrázek 2 – Graf věkové struktury populace pacientů diagnózy C34 České republiky (webový portál SVOD).

Rakovinu plic rozdělujeme na dvě velké kategorie, na malobuněčnou rakovinu plic (SCLC) a nemalobuněčnou rakovinu plic (NSCLC). NSCLC dále rozdělujeme na tři hlavní histologické typy: adenokarcinom (ADC), dlaždicobuněčný karcinom (SQC) a velkobuněčný karcinom (LCC) (Collins et al, 2007). Nejčastějšími typy rakoviny plic jsou ADC a SQC (Travis et al, 1995). Za prekurzory pro ADC se považují Clarovy buňky a pneumocyty typu II (Mizutani et al, 1988), SQCs se pravděpodobně diferenciují z bazálních buněk, Clarových buněk a pneumocytů typu II (Ferone et al, 2020).

Prognóza rakoviny plic bývá obecně velmi špatná, s mediánem předpokládaného dožití okolo 13 měsíců. V posledních dekádách se však míra přežití zvyšuje obzvláště díky pokrokům v terapii a diagnostice (Siegel et al, 2021).

2 Cystická fibróza

Cystická fibróza je vzácná porucha vazkosti hleny na sliznicích. Jedná se o autosomálně recesivní geneticky podmíněné onemocnění, kdy je poškozen gen *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), jehož produktem je chloridový kanál.

CF byla odlišena od celiakie v roce 1938, předtím bylo toto onemocnění považováno za stav způsobený jinou chorobou. Délka dožití byla přibližně 6 měsíců a předpokládalo se, že toto onemocnění vzešlo z ucpaní exokrinních žláz hlenem. Smrt většinou způsobila infekce plic. V roce 1953 bylo zjištěno, že v potu nemocných je nadměrné množství soli, což v roce 1959 pomohlo ke standardizaci potního testu, a tak bylo možné identifikovat případy s mírnějším dopadem. (P. B. Davis, 2005)

Porucha se projevuje zvýšenou koncentrací solí v potu postiženého (Farrell & Koscik, 1996) a obzvláště opakovanými infekcemi dýchacích cest, které způsobují poškození plic pacienta. V plicích pacienta je totiž tvořen mukus, který je ideálním místem pro bakterie (Oliver et al, 2000). Mimo dýchací soustavu však tato porucha postihuje i další soustavy – trávicí a reprodukční. Slinivka břišní není schopná syntetizovat funkční trávicí enzymy, tudíž je musí postižení pacienti nahrazovat (Bronstein et al, 1992). Muži trpící tímto onemocněním bývají zpravidla neplodní z důvodu absence chámovodů (Chillón et al, 1995).

CF patří mezi 18 vzácných poruch, které se testují při novorozeneckém screeningu v České republice (Věstník MZ ČR, částka 6/2016). Novorozenecký screening je prováděn pomocí kapky krve odebrané z paty novorozence mezi 72. a 96. hodinou života. Tento test má vysokou senzitivitu, ale nízkou specifitu, screening totiž měří koncentraci imunoreaktivního trypsinu. Imunoreaktivní trypsin se může vztahovat k CF, ale abnormální koncentrace může mít i jiné příčiny. Proto se navíc provádí potní test, který spočívá v měření koncentrace chloridů v malém množství potu odebraném z předloktí.

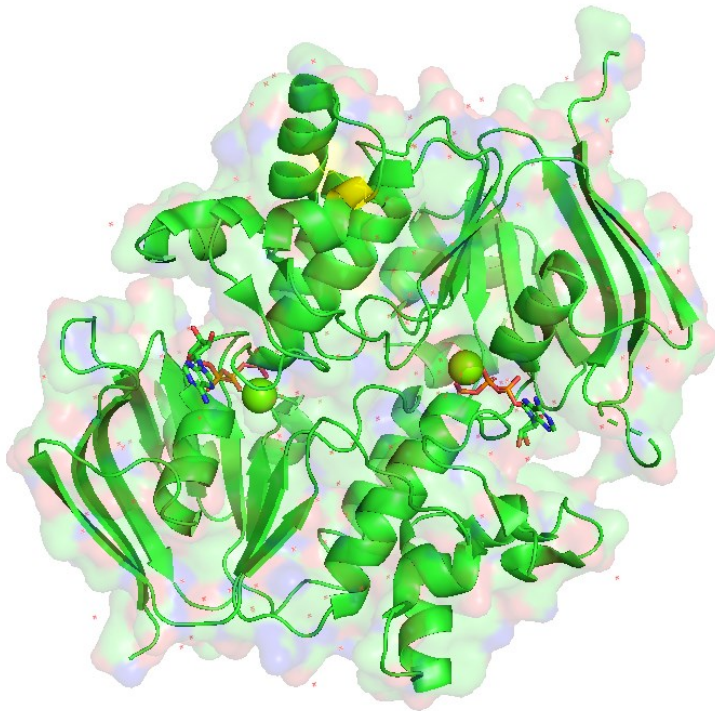
K současnému datu se jedná o nevléčitelné onemocnění. Terapie však nesmí být zanedbána. Symptomatická léčba je zaměřená hlavně na ochranu průchodnosti dýchacích cest a boji proti infekci. Důležitá je rovněž výživa, protože postižený potřebuje více energie. Nemocný musí mít dostatečný příjem tekutin a solí, zvýšený příjem vitamínů rozpustných v tucích, a náhradu pankreatických enzymů pro lepší absorpci živin. V poslední dekádě jsou ke kauzální léčbě CF využívány modulátory CFTR proteinu. Využívají se kombinace terapie pomocí korektorů (např. lumakaftor) a potenciátorů (např. ivakaftor), kdy korektory zlepšují intracelulární transport CFTR proteinu na povrch buňky a potenciátory zlepšují průchodnost chloridových iontů CFTR kanálem. (Grasemann H., 2017)

2.1 CFTR protein, jeho struktura a funkce

CFTR gen kóduje CFTR protein o velikosti 1480 aminokyselin a nachází se na dlouhém raménku chromozomu 7 v lokusu q31-q32. Nejběžnější mutace způsobující CF je $\Delta F508$, tato mutace tvoří okolo 70 % případů CF v rámci kavkazské populace. Jedná se o delecii o velikosti 3 base-pairs, která odpovídá delecii fenylalaninu na pozici 508 (místo delece je označeno v **Obrázku 3**). (Zielenski et al, 1991)

Exprimují jej epiteliální buňky pankreatu, tenkého i tlustého střeva, hepatobiliárního traktu, potní žlázy a také tkáň reprodukčních orgánů (chámovody, čípek, děloha). Je exprimován také epitelem dýchacích cest, nejvíce během prenatálního vývoje, obzvláště během druhého trimestru těhotenství. Od druhého trimestru těhotenství do dospělosti se míra jeho exprese snižuje. (Marcorelles et al, 2007)

CFTR protein patří do rodiny ABC (ATP-binding cassette) transportérů. Skládá se ze dvou transmembránových domén (TMDs) a ze dvou navazujících cytosolických domén zodpovědných za vazbu nukleotidu (NBDs). Mezi těmito doménami se nachází regulační podjednotka R. Ačkoliv rodina ABC transportérů zahrnuje tisíce proteinů, většina ostatních ABC transportérů funguje jako pumpa. CFTR protein se chová jako iontový kanál. Jeho regulace spočívá ve fosforylaci R podjednotky proteinkinázou A, což umožní změnu konformace kanálu (otevírání a zavírání). Samotná sekrece iontů je podmíněná vazbou ATP na NBDs a jeho následnou hydrolýzou. (Liu et al, 2017)



Obrázek 3 – Nukleotid vazebná doména CFTR proteinu s delecí fenylalaninu na pozici 508, oblast delece je označena žlutě. Generováno a upraveno v programu PyMOL (verze 2.5) s využitím dat

získaných z databáze Protein Data Bank (PDB) s identifikačním kódem PDB: 2PZF. Úpravy zahrnovaly označení sekvence I507|del|G509. Zdroj původní struktury: Atwell, S. et al. (2010). „Structures of a minimal human CFTR first nucleotide-binding domain as a monomer, head-to-tail homodimer, and pathogenic mutant,“ *Protein Engineering, Design and Selection*, Volume 23, Issue 5, May 2010, Pages 375–384, <https://doi.org/10.1093/protein/gzq004>

Obecně CFTR funguje jako chloridový kanál, nicméně sekretuje i jiné ionty. Je například permeabilní pro HCO_3^- ionty (Linsdell et al, 1997), glutathion (Gao et al, 1999) nebo také SCN^- iont (Conner et al, 2007), přičemž glutathion zastává v buňkách důležitou funkci hlavního antioxidantu a jeho nedostatek může vést ke zvýšenému oxidativnímu stresu buněk. SCN^- iont slouží jako prekurzor pro produkci OSCN^- iontu v laktoperoxidázovém systému, který funguje v respiračním traktu jako baktericid (Conner et al, 2007).

Ježto regulátor vodivosti CFTR reguluje chloridový kanál ORCC, sodíkový kanál ENaC a draselný kanál ROMK, takže kromě transportu chloridových iontů má vliv také na transport sodných a draselných iontů (Souza-Menezes et al, 2014).

Z výsledků několika studií vyplynula možná role *CFTR* jako tumorsupresorového genu. (Zhang et al, 2013; Sun et al 2014; Tu et al 2016) Konkrétní mechanismus pro tuto funkci je k dnešnímu datu neznámý. S činností CFTR však bylo propojeno několik drah asociovaných s karcinogenezí, které některé studie považují za možné vysvětlení. Hlavním důvodem toho, proč by se dalo předpokládat, že se skutečně jedná o TS gen, je, že u několika nádorů byla zjištěna jeho hypermethylace, tedy jeho umlčení. Konkrétně Moribe et al, 2009 hlásili hypermethylaci u hepatocelulárního karcinomu ve 100 % zkoumaných případů (25/25 nádorů), u nádorů močového měchýře Yu et al, 2007 označili *CFTR* jako jeden z nejčastěji methylovaných genů v 55 % zkoumaných případů (73/132 nádorů), u nemalobuněčných karcinomů plic pak ve 30,2 % zkoumaných případů (42/139) (Son et al, 2011). Byla také hlášena methylace u rakovinných buněk krku a hlavy (Shin et al, 2020). Ve spojení s rakovinou prostaty bylo hypermethylováno 64 % nádorů, které byly navíc spojeny s horší prognózou (Ashour et al, 2014). S horší prognózou byly spojeny i případy rakoviny prsu, které měly hypermethylovaný *CFTR* gen s tím, že všichni jedinci (19/19 zkoumaných případů) měli invazivní karcinomy (Liu et al, 2020).

Tato zjištění naznačují, že by se mohlo jednat o konzervovaný mechanismus pro přežití rakovinných buněk u různých tkání.

2.2 Cystická fibróza a rakovina

Délka dožití se u pacientů s CF od dob, kdy byla popsána poprvé, znatelně prodloužila obzvláště díky výzkumu a zlepšení péče o pacienty. Při objevení této nemoci se pacienti dožívali v průměru věku 6 měsíců (P. B. Davis, 2005), v roce 2021 však byl ve Spojených státech medián věku úmrtí pacientů

33,9 let (Cystic fibrosis foundation, 2022). Věk hraje u pacientů rakoviny důležitou roli. Změna zdravé buňky v rakovinnou buňku obvykle trvá několik let a pacienti s rakovinou často patří mezi starší věkovou skupinu. Kvůli komplikacím, které sebou CF přináší, může být průběh rakoviny a její léčby mnohem náročnější než u běžné populace.

Od doby, kdy se délka života pacientů s CF začala prodlužovat, se několik studií zabývalo spojitostí mezi CF a rakovinou. Jedna z nejstarších zmínek o podezření vztahu mezi CF a rakovinou pochází z roku 1986, kdy se v úzkém časovém rozmezí objevili dva jedinci s CF, u kterých se rozvinula leukémie. (Biggs et al, 1986)

První kohortovou studii vydala skupina Sheldon et al v roce 1993. Kohorta zahrnovala 412 pacientů, kteří navštěvovali CF kliniku mezi roky 1961 a 1989. Ze 412 pacientů se mezi těmito lety objevily 4 případy rakoviny, z toho 2 případy adenokarcinomu pankreatu, 1 případ leukémie a 1 případ rakoviny terminálního ilea. Odhadovaný celkový počet malignit se zahrnutím faktorů jako jsou věk a pohlaví byl 0,89; odhadovaný počet adenokarcinomů pankreatu byl 0,008 a terminálního ilea 0,001. Věk dvou z těchto čtyř pacientů přitom nedosahoval ani 30 let.

V roce 1995 byla vydána retrospektivní studie, která se zabývala frekvencí případů rakoviny u jedinců s CF mezi roky 1985-1992 ve Spojených Státech a Kanadě a mezi roky 1982 až 1994 v Evropě. Jejich výsledky naznačily zvýšené riziko rakoviny spojené s GIT (gastrointestinální trakt). (Neglia et al, 1995)

V roce 2003 a 2013 pak byly vydány výsledky sledování pacientů s CF po dobu deseti a poté dvaceti let. Maisonneuve et al rovněž zjistili, že ačkoliv je riziko rakoviny u pacientů podobné běžné společnosti, riziko zahrnující pouze rakovinu týkající se GIT bylo zvýšené (SIR (standardizovaná incidence) = 3.5, 95 % CI (interval spolehlivosti) = 2.6 až 4.7). Mimo rakoviny spojené s GIT však nahlásili i zvýšené riziko rakoviny varlat (SIR = 1.7, 95 % CI = 1.02 až 2.7) a lymfoidní leukémie (SIR = 2.0, 95 % CI = 1.2 až 3.1). Naproti těmto datům bylo zjištěno snížené riziko maligních melanomů (SIR = 0.4, 95 % CI = 0.2 až 0.9). Největším rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny u pacientů s CF se ukázala být transplantace plic (SIR = 2.7, 95 % CI = 1.8 až 3.9) a to obzvláště u rakoviny GIT (SIR = 17.3, 95 % CI = 10.7 až 26.5) s nejvíce případy týkajícími se střev.

V roce 2022 studie Archangelidi et al pozorovala vyšší případovost rakoviny GIT a zároveň uvedla jako rizikový faktor transplantaci a přidala nový rizikový faktor, kterým je CFRD (diabetes vázaný na cystickou fibrózu).

Zvýšená incidence rakoviny spojené s trávicí soustavou je tedy u pacientů s CF pozorovaná už několik let. Rakovina u těchto jedinců je často pozorovaná v relativně nízkém věku oproti výskytu v běžné populaci, proto je u nich důležitá prevence ve formě pravidelných vyšetření.

2.3 Propojení *CFTR* a známých drah karcinogeneze

Jak bylo řečeno, s činností *CFTR* byla spojená i jeho možná TS funkce a možných drah je u různých tkání hned několik. Co se týče pankreatu, bylo pozorováno, že downregulace *CFTR* vedla v pankreatických rakovinných buňkách ke zvýšení exprese tumor-vázaného mucinu MUC4, který podporuje růst adenokarcinomů pankreatu. (Singh et al, 2007)

V případě rakoviny prostaty bylo zjištěno, že overexprese *CFTR* vede k upregulaci tumorsupresorové miRNA-193b, která potlačuje uPA (urokinázu) spojenou s proliferací a invazivností rakovinných buněk prostaty. (Xie et al, 2013) Podobný efekt byl pozorován u rakoviny prsu, kde byla zjištěna inhibice uPA přes potlačení NFκB dráhy, která aktivuje uPA. Downregulace *CFTR* byla spojená obzvláště s tvorbou metastáz. (Zhang et al, 2013)

U kolorektální rakoviny bylo zjištěno, že downregulace *CFTR* vede k snížené stabilitě a degradaci AF6/afadinu, mezi jehož funkce patří tvorba adherentních spojů. Knockdown *CFTR* měl za následek sníženou těsnost epitelů a zvýšení malignit. Invazivní fenotyp *CFTR*-knockdownovaných buněk se podařilo zvrátit overexprimováním AF-6/afadinu a také inhibitory ERK (MAP-kináza), což by mohlo znamenat zapojení v AF-6 a MAPK drahách. (Sun et al, 2014)

Than et al, 2016 zjistili, že možnou příčinou rakoviny střev je kombinace chronických zánětů, mikrobiální dysbiózy a rozdílné imunitní odpovědi u CF jedinců. Tyto faktory mohou potenciálně přispět k aktivaci beta-kateninu, což by mohlo vést k rozvoji rakoviny spojené s dysregulací signální dráhy Wnt.

Existují však rakoviny, kdy je exprese *CFTR* naopak zvýšená, nikoli snižená. Jedná se o rakovinu čípku a rakovinu vaječnicků, kde je overexprese *CFTR* spojená s progresí rakoviny, agresivním chováním nádorů a celkově špatnou prognózou. (Xu et al, 2015; Peng et al 2012) Možným vysvětlením tohoto jevu by mohl být estrogen, který kromě toho, že hraje důležitou roli v rakovině vaječnicků i čípku, také podporuje expresi *CFTR*. (Rochwerger & Buchwald, 1993)

2.4 Poruchy doprovázející cystickou fibrózu

Porucha *CFTR* kanálu u pacientů s CF vede ke vzniku hustého muku na površích celého gastrointestinálního traktu v důsledku jeho nesprávného fungování. Mukus je tak nejčastější příčinou obstrukcí vznikajících ve střevech.

DIOS (distální intestinální obstrukční syndrom) je obstrukční choroba týkající se obzvláště distálního tenkého střeva a tlustého střeva. Vzniká v důsledku nesprávné absorpce živin. Stolice, která střevo blokuje, bývá velmi hustá. DIOS se projevuje nevolností a bolestí břicha. Na rozdíl od obvyčejné zácpy bývá DIOS akutnější a nezlepšuje se po podání laxativ. Obstrukční porucha se může projevit už u novorozenců jako mekoniový ileus. Tehdy zasahuje obzvláště tenké střevo. Mekonius u dětí s CF bývá

abnormálně hustý, což je důvodem, proč se u nich projevuje mekoniový ileus častěji než u zdravých dětí. Mekoniový ileus manifestuje u zhruba 15 % novorozenců s CF a je prokázáno, že u těchto dětí je průběh CF závažnější. (Kappler et al, 2009; van der Doef et al, 2010; Blackman et al, 2006)

IBD (idiopatické střevní záněty) je skupina poruch asociovaná s celým GI traktem. Její příčina nebyla dosud objasněna, nicméně je spojována s nárůstem mikroflóry (Ribaldone et al, 2019). Rozděluje ji na dvě hlavní formy – Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). CD manifestuje kdekoli v GIT, zatímco UC pouze v tlustém střevě. Dalším rozdílem je vznik, kdy se obecně předpokládá, že CD je vyvolaná přehnanou reakcí imunitního systému na bakterie GIT, zatímco UC je autoimunitní onemocnění. Tento předpoklad vychází ze skutečnosti, že modely bez mikroflóry nevykazují IBD (Sellon et al, 1998). Hlavními příznaky jsou průjem, krev ve stolici a malabsorpce živin ve střevech. I přes to, že není známý konkrétní mechanismus rozvoje rakoviny u pacientů CD, statisticky nelze popřít spojení CD s rakovinou tenkého a tlustého střeva (Hemminki et al, 2009), u mladé populace pak spojení mezi CD a kolorektální rakovinou (Von Roon et al, 2007).

SIBO (syndrom bakteriálního přerůstání) je stav, kdy abnormálně vzroste množství biomasy v tenkém střevě. U pacientů s CF je poměrně běžná, zjistí se až u zhruba 50 % případů. (Lisowska et al, 2009; Fridge et al, 2007; Lewindon et al, 1998) Vzhledem k ostatním popsaným obstrukčním chorobám, problémům s malabsorpčí a pankreatickou insuficiencí je střevo pacienta ideálním místem pro růst bakterií. Pro diagnózu tohoto stavu se používají tzv. vodíkové dechové testy (Lisowska et al, 2009). *Ma et al*, 2019 uvedli, že propuknutí SIBO pozitivně koreluje s expresí Toll-like receptoru 4 (TLR4). TLRs patří mezi receptory, které hrají důležitou roli v regulaci zánětů. Mohou aktivovat NF-κB dráhu, která aktivuje protizánětlivou a antiapoptickou odpověď, čímž se může podílet na karcinogenezi (Pradere et al, 2014).

Další z poruch GIT, která se objevuje u pacientů s CF častěji než u běžné populace, je GER, jícnový reflux (Scott et al, 1985). Jedná se o nejčastější zaznamenanou poruchu GIT ve Spojených státech (Peery et al, 2012). GERD (onemocnění vzniklé z gastroezofageálního refluxu) je momentálně definován jako stav, kdy žaludeční reflux způsobuje nepříjemné příznaky (např. pálení žáhy) a další komplikace. (Vakil et al, 2006) Studie naznačují, že GER by mohl být možnou příčinou plicních chorob z důvodu mikroaspirace refluxovaných natrávených částic, ačkoliv to není snadné dokázat. (Orenstein S. R., 1991)

U pacientů s CF byly pozorované také problémy týkající se žlučníku. Santamaria et al, 1990 se zaměřili na objem a vyprazdňování žlučníku u pacientů s CF. Zjistili, že ačkoliv se kontraktilita žlučníku příliš neliší od kontrolní skupiny, nejnižší kontraktilita byla zaznamenaná právě u pacientů s CF. Zároveň zjistili, že se u nich objevují žlučové kameny ve vyšší míře než u běžné populace. Několik studií ukázalo, že výskyt žlučových kamenů je silným rizikovým faktorem pro rakovinu spojenou s biliárním traktem (Hsing et al, 2007; Nogueira, 2014). Vysvětlením by mohlo být, že žlučové kameny způsobí změnu

prostředí žlučníku, kterou mohou doprovázet záněty žlučníku a jeho sousedních orgánů, a tyto záněty mohou být asociovány s karcinogenezí.

Většina pacientů s CF si během svého života vyvine pankreatickou insuficienci. Je to stav, při kterém pankreas není schopný produkovat dostatečné množství enzymů pro trávení potravy. Nejčastěji se PI (pankreatická insuficience) objevuje již v prvním roce života (Bronstein et al, 1992). PI obecně zhoršuje průběh CF, pacienti s pankreatickou suficiencí mívají mírnější průběh respiračních chorob oproti PI pacientům s CF (Gaskin et al, 1982).

Již v roce 1969 byla popsána nedostatečná tvorba inzulinu u dětí s CF. (Milner A. D., 1969) Tento problém může vést k CFRD. Ačkoliv je diagnóza CFRD častější u PI pacientů, může se vyskytnout i u PS (pankreaticky suficientních) pacientů (Olesen et al, 2020). Thompson et al (2020) vydali kohortovou studii, kdy z CFF Patient Registry vybrali pacienty, kteří mezi lety 2009 a 2015 dosáhli věku 10 let. Zjistili, že z 3553 pacientů bylo 445 (13 %) diagnostikováno s CFRD v průměrném věku 13 let. CFRD má podobné rysy jako diabetes typu 1 a typu 2. Pankreas neprodukuje dostatek inzulinu stejně jako u diabetu typu 1 a stejně jako u typu 2 si pacienti vyvinou inzulinovou rezistenci. (Moran et al, 1999) Nedostatečná tvorba inzulinu je pravděpodobně zapříčiněná progresivním zhoršením funkce β -buněk pankreatu, které ho produkují. (Arrigo et al, 1993) Statisticky jsou faktory spojené se vznikem CFRD např. genotyp delF508, pankreatická insuficience a horší funkce plic. (Marshall et al, 2005) Jak již bylo zmíněno, studie Archengelidi et al (2022) označila CFRD jako jeden z možných rizikových faktorů pro výskyt rakoviny.

Do jisté míry ovlivní cystická fibróza také játra. Vcelku běžná diagnóza je pro pacienty s CF cirhóza jater, ačkoliv u většiny pacientů se neobjeví. Častější je však diagnóza jaterního onemocnění vázaného na CF (CFLD). Termín CFLD neoznačuje konkrétní poruchu jater, jako spíše shrnuje několik patologií jater, které se u pacientů s CF mohou objevovat (Flass & Narkewicz, 2013). Většinou se CFLD diagnostikuje u dětí do 10 let (Rowland et al, 2023). Chrystostalis et al (2011) označili CFLD jako faktor spojený s transplantací plic a úmrtím pacienta.

Pacienti CF mají již od útlého dětství zvýšený obrat buněk ve střevech oproti běžné populaci. Toto pozorování učinili Hardt PD et al (2004), kteří si všimli, že hladina M2-pyruvát kinázy (M2-PK) je vyšší již u novorozenců s CF. Jedná se o dimerní formu pyruvát kinázy, která je exprimovaná rychle proliferujícími buňkami. Pang et al (2015) vydali studii, která se také zaměřovala na hladinu M2-PK u dětí s CF a zjistili, že zvýšená hladina M2-PK se nachází obzvláště u pacientů s PI. Tato studie vyslovila hypotézu, že by zvýšený obrat buněk ve střevech mohl být spojen s malignitami GI traktu.

Dalším faktorem, který je třeba vzít v úvahu, je malaabsorpce a nedostatek antioxidantů. Pacienti s CF často vykazují snížené hladiny vitamínů a zvýšené množství indikátorů poukazujících na zvýšený oxidativní stres. Stead et al (1985) na klinice v Southamptonu náhodně vybrali 20 dospělých jedinců

s CF, kterým měřili koncentraci selenu a vitamínu E v krevním séru. Zjistili, že ačkoliv netrpí akutním nedostatkem selenu, pohybují se oproti kontrolám spíše ve spodní hranici běžné koncentrace. Michalke (2004) se kromě selenu soustředil také na koncentraci selenocysteinu a zjistil, že oproti běžné populaci mají pacienti s CF signifikantně sníženou koncentraci selenocysteinu v krevním séru. Back et al (2004) zjistili u náhodně vybraných pacientů s CF sníženou koncentraci vitamínu C v plazmě a sníženou koncentraci vitamínu E v kostní dřeni, tyto koncentrace se výrazně snižovaly s věkem pacientů. Dále oproti kontrolním skupinám naměřili snížené hladiny β -karotenu, β -kryptoxantinu a lykopenu. Nedostatek endogenních antioxidantů může mít za následek zhoršení obranyschopnosti proti oxidativnímu stresu a také vznik rakovinného bujení.

Kvalitu života s CF také ovlivňuje, stejně jako jiné chronické poruchy, psychický stav jednotlivců. Ačkoliv tato problematika není přímo spojená s rakovinou, může mít vliv na jiné, již uvedené poruchy a problémy, které naopak s rakovinou přímo souvisí. Meta-analýza Pinguart et al (2011) ukázala, že se příznaky deprese objevují u chronicky nemocných adolescentů častěji než u jejich zdravých vrstevníků. Tato analýza konkrétně u CF nezjistila žádný výrazný rozdíl mezi pacienty CF a jejich vrstevníky, což se snažila vysvětlit mj. tím, že v té době nebylo vydáno mnoho studií na téma deprese u pacientů s CF. V roce 2014 Quittner et al vydali studii, která se zabývala depresí a úzkostí nejen u mladých pacientů s CF, ale také u jejich rodičů. Zjistili, že u obou skupin byly symptomy deprese a úzkosti častější než u běžné populace. Review a meta-analýza Guta et al (2021) došla k závěru, že úzkosti a deprese jsou u pacientů s CF běžné. Touto problematikou se však nezabývá dostatek primárních studií, proto je spíše spekulativní.

Je třeba vzít v úvahu, že ke vzniku rakoviny většinou nepřispívá pouze jeden faktor, či jedna porucha, která CF provází. Není tomu tak ani u populace, která CF netrpí. Rakovina je onemocnění, které bývá podmíněno mnoha faktory, a to včetně prostředí, ve kterém žijeme.

3 Cystická fibróza a rakovina plic

V rámci celého těla bývá při CF nejvíce zasažená dýchací soustava. Respirační selhání je nejčastější příčina smrti pacientů s CF bez transplantace plic (Martin et al, 2016). Chronické obstrukční choroby časem působí nevratné poškození plic. Zcela na místě je tedy otázka, zda CF může být asociována se vznikem rakoviny plic, případně pak do jaké míry. Dále se nabízí otázka, jaké mechanismy by mohly být v rakovinném procesu unikátní pro buňky s defektním *CFTR*.

Fink et al (2017) se zabývali rizikem vzniku rakoviny u recipientů plicních transplantátů na základě dat z US transplant registry a z 16 registrů rakoviny ve Spojených státech z let 1987-2011. U recipientů plicních transplantátů s CF nebyl zjištěn zvýšený risk rakoviny plic, což Fink et al (2017) zdůvodňují tím, že transplantace u recipientů s CF bývají častěji bilaterální, a v případě rakoviny plic se nádorové bujení rozvíjí typicky v netransplantované plíci recipienta. Dále uvádí jako možné vysvětlení velmi nízké počty kuřáků s CF. Rousset-Jablonski et al (2022) hodnotili data pacientů s CF ve Francii z let 2006 až 2017 ve vztahu k rakovině u pacientů s a bez plicního transplantátu. Z celkových 7,671 pacientů, kteří byli zahrnuti ve French CF registry, bylo zaznamenáno 211 případů malignit, z toho v 31 případech se jednalo o rakovinu plic. Zvýšená incidence rakoviny plic byla oproti běžné populaci pozorována u skupiny, která transplantaci plic podstoupila (SIR = 40.36, 95%CI 24.30 až 63.03) i u skupiny, která ji nepodstoupila (SIR = 4.96, 95%CI 2.57 až 8.67).

Podle statistiky Li et al (2010) mají heterozygotní nositelé F508del *CFTR* genu nižší riziko rakoviny plic než běžná populace. Li et al (2010) vychází z dat Kliniky Mayo v minnesotském Rochesteru. Autoři se však obávají, že výsledky by mohly být zkreslené, protože mezi jednotlivými podskupinami podle pohlaví, kouření a histologických typů není potřebná heterogenita. Došli k závěru, že by variace *CFTR* genu mohly modulovat riziko vzniku rakoviny plic. O sníženém riziku rakoviny plic u heterozygotních nositelů F508del hovoří také Shi et al (2020), kteří vycházeli z dat UKB (United Kingdom Biobank). Shi et al (2020) se soustředili na heterozygotní F508del nositele, kteří nemají diagnózu CF. Zjistili, že přenašeči tohoto genu mají snížené riziko rakoviny plic a průdušek (poměr šancí výskytu = 0.77 (0.61-0.95), P = .02). Naproti těmto statistikám dánská studie Çolak et al (2020) uvedla zvýšené riziko rakoviny plic (poměr rizik = 1.52 (95% CI 1.12–2.08)) a také zvýšené riziko bronchiektázie (poměr rizik = 1.88 (95% CI 1.03–3.45)) u přenašečů F508del mutace *CFTR* genu.

Rozdíly v těchto studiích mohou být vysvětleny například nedostatečným množstvím subjektů, či nedostatečnou heterogenitou zkoumané populace, nebo také růzností časových rozmezí, ze kterého data pochází. Dalším možným vysvětlením by mohl být odlišný životní styl jednotlivých populací.

Mc Ewan et al (2012) zkoumali běžnost rizikového chování u dospělých jedinců s CF a zjistili, že se pacienti s CF spíše vyhýbají rizikovému chování (např. kouření a pití alkoholu). Domnívají se však, že se zlepšením kvality života pacientů s CF by se mohla běžnost rizikového chování zvýšit.

3.1 Role *CFTR* ve vývoji plic

Exprimace *CFTR* se zvyšuje do doby okolo 20. týdne těhotenství a poté je downregulován okolo 23.-24. týdne těhotenství až do konce těhotenství. Tato doba souhlasí s dobou, kdy probíhá vývoj a diferenciacie plicní tkáně. V této době se mění lokalizace *CFTR* z cytoplazmy v nediferenciováných buňkách na apikální stranu řasinkových buněk průdušek. (Marcorelles et al, 2007) Změna z nepolarizované k polarizované buňce ve vztahu se změnou lokalizace *CFTR* kanálu byla popsána také v souvislosti s králičími dýchacími cestami. (McGrath et al, 1993)

Bonvin et al (2008) popsali pozorování souvislosti exprese *CFTR* a vývoje dýchacího ústrojí. Porovnávali skupiny dospělých knockout (KO)-*CFTR* myši, dále myši, které nesly mutaci F508del-*CFTR* a wild-type *CFTR* kontrolní skupiny myši, kdy hledali jejich morfologické a funkční rozdíly trachey a průdušek. Výsledkem jejich pozorování bylo, že u 23/25 KO-*CFTR* myši byly nalezené defekty prstenců trachey, u F508del-*CFTR* myši se jednalo o 11/12. Funkční analýza ukázala, že KO-*CFTR* myši měli sníženou kontraktilní odpověď proximální trachey a sníženou frekvenci dýchání. U F508-del *CFTR* myši byla expirační doba delší, než u wild-type *CFTR*. Autoři článku se domnívají, že výsledky tohoto experimentu by mohly poukazovat na roli *CFTR* ve vývoji dýchacích cest.

Strukturní analýza dýchacích cest (Long et al, 2004) porovnávala tloušťku, délku a průměr průdušek novorozenců a malých dětí s CF a zdravých kontrol. Zjistili, že průdušky dětí s CF mají tlustší stěny, jsou delší a rozšířenější. Tloušťka dýchacích cest může ovlivňovat funkčnost, průchodnost průdušek a jejich ochranu, kdy tlustší dýchací stěny mohou omezovat imunitní odpověď na infekci. Zvýšená délka průdušek může mj. být náchylnější k infekcím, protože délka zvyšuje plochu, na které mohou být zachyceny patogeny. Zvýšená dilatace průdušek pak může být spojena s bronchiektázií.

Z těchto studií vyplývá, že by *CFTR* mohl mít nějakou roli v diferenciaci respiračního epitelu. Mutantní *CFTR* by tedy mohl regulovat vývoj plic nesprávně. Tato role je však spekulativní, jelikož nebyla popsána.

3.2 Role *CFTR* v dráze uPA/uPAR

Velmi zajímavá je možná role *CFTR* v dráze uPA/uPAR (urokináza/receptor urokinázy). Tato dráha ovlivňuje interakce mezi buňkami a extracelulární matrix proteolytickou kaskádou. Expres uPAR je zvýšená během zánětů, remodelace tkáně a také je asociována s růstem nádorů, angiogenezí a metastázováním nádoru (Lv et al, 2021). Li et al (2015) pozorovali, že aplikace inhibitoru *CFTR* aktivity v rakovinných buňkách vedla ke změně jejich morfologie, downregulaci E-cadherinu a upregulaci mezenchymálních markerů, což naznačuje že umlčení *CFTR* funkce podněcuje EMT (epiteliálně-mezenchymální tranzici) ve tkáni karcinomu plic. Vliv *CFTR* na EMT byl také podpořen pozorováním, že overexprimace *CFTR* inhibovala EMT.

CFTR je zapojeno v NF- κ B/uPA dráze (vizte Propojení CFTR a známých drah karcinogeneze). Vzhledem k tomu, že EMT je mj. regulována uPA/uPAR dráhou, Li et al (2015) se domnívají, že CFTR by mohl zasahovat do regulace EMT. Jeho umlčení by tedy mohlo zhoršovat prognózu rakoviny plic, respektive hrát důležitou roli ve schopnosti rakovinných buněk metastázovat přes uPA/uPAR dráhu. Pozorovali, že výsledkem KO-*CFTR* v rakovinných buňkách bylo zvýšení aktivovaného uPA a exprese proteinu uPAR, mezitím co overexpimace *CFTR* vedla k inhibici uPA a uPAR exprese. Neutralizací protilátek uPA a uPAR bylo v KO-*CFTR* buňkách dosaženo vyšší migrace a invazivnosti.

Tato zjištění naznačují, že upregulace uPA/uPAR dráhy je možný mechanismus vedoucí ke schopnosti rakovinné buňky metastázovat a že exprese *CFTR* tuto dráhu downreguluje.

3.3 Rakovina plic ve vztahu s *CFTR* genem

Li et al (2015) zkoumali vztah rakoviny plic, konkrétně NSCLC, a genu *CFTR*. Zjistili, že kromě toho, že ve tkáni NSCLC nádorů byla hladina transkriptů *CFTR* nižší než ve zdravé plicní tkáni, byla nižší exprese *CFTR* spojená s pokročilejšími stádii nádorů.

Son et al (2011) se zabývali hypermethylací promotorové oblasti *CFTR* ve tkáni NSCLC oproti zdravé plicní tkáni, která vede ke snížené expresi *CFTR*. Methylace *CFTR* byla oproti zdravé tkáni zvýšená, a to celkem ve 30,2 % případů, u nemaligní plicní tkáně se jednalo o 18,7 %. Dále bylo zjištěno, že methylace byla spojena více s dlaždicobuněčnými nádory než s adenokarcinomy. Son et al (2011) dále uvedli, že methylace *CFTR* byla spojena s horší prognózou zejména u mladých pacientů.

K podobným výsledkům došla také studie Wang et al (2022), která se zabývala hypermethylací *CFTR* ve tkáni plicních adenokarcinomů a studie Xiao et al (2022). Xiao et al (2022) analyzovali expresi ABC transportérů ve vzorcích nádorů u 14 různých typů rakoviny. Zjistili asociaci mezi nízkou hladinou *CFTR* a sníženou mírou přežití, a to hned ve dvou na sobě nezávislých kohortách, u kuřáků i nekuřáků. V souvislosti s tímto zjištěním zkoumali Xiao et al (2022) in vitro použití *CFTR* potenciátorů, konkrétně Ivacaftoru, s tím, že by se možná dal použít jako adjuvatní léčba nádorů, a to nejen u buněk s nedostatečnou aktivitou *CFTR*, ale také u těch, které se neodchylují. Výsledkem in vitro pokusu bylo snížení proliferace plicních adenokarcinomálních buněk, což nahrává hypotéze, že jednou z rolí *CFTR* je právě tumorsupresorová.

3.4 Poruchy plic spojené s cystickou fibrózou

Pro správné fungování respiračního traktu je důležitá tzv. mukociliární clearance. Jedná se o systém, kterým jsou odstraňovány z povrchu dýchacích cest cizorodé částice a nečistoty. Mukociliární clearance se skládá ze dvou hlavních částí. Jednou částí je hlen, který je produkován buňkami epitelu a zachycuje částice na povrchu, druhou částí je pohyb řasinek, který odnáší zachycené částice z plic a dýchacích cest. V případě CF dochází k vzniku hyperkoncentrovaného hlenu nadměrnou absorpcí tekutin, což

tento systém značně narušuje. (Turcios, 2020) Následkem pokrytí dýchacích cest velmi hustým hlenem bývají obstrukce dýchacích cest a přemnožení bakterií. Hlen je totiž ideální prostředí pro bakterie, např. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* či *Pseudomonas aeruginosa*. V důsledku přemnožení těchto bakterií se imunitní systém snaží zabránit jejich dalšímu šíření formou protizánětlivé odpovědi, která kromě samotných bakterií může poškozovat i plicní tkáň. Studie ukázaly, že infekce v plicích CF pacientů se vyvine už během novorozeneckého období. (Armstrong et al, 1997; Rosenfeld et al, 2001)

Laurila et al (1998) byla první studie, která hlásila hypotézu na základě dat, že infekce bakterií *C. pneumoniae* by mohla zvyšovat pravděpodobnost vzniku rakoviny plic. Analýza Littman et al (2005) zahrnuje 6 různých epidemiologických studií, včetně studie Laurila et al (1998), a zjistili, že všechny hlásí pozitivní korelaci mezi infekcí *C. pneumoniae* v minulosti a vyšší případovostí rakoviny plic. Novější analýzy (Zhan et al, 2011; Premachandra & Jayaweera, 2022) pozorování potvrzují. Ačkoliv přesný mechanismus asociace infekce *C. pneumoniae* a rakoviny plic neznáme, nabízí se hned několik možných vysvětlení. Jeden mechanismus hovoří o dráze skrze mediátory zánětu, kdy zánět vede k tvorbě reaktivních forem kyslíku, které mohou poškozovat DNA. Další možností je, že infekce působí zároveň s cigaretovým kouřem, které zhoršuje obranyschopnost plic. *C. pneumoniae* by také mohla regulovat apoptózu buněk indukci interleukinu IL-10. (Littman et al, 2005)

Častou obtíží spojenou s CF je bronchiektázie. Pod pojmem bronchiektázie rozumíme zpravidla nezvratné rozšíření průdušek, které bývá v případě CF způsobeno chronickými záněty. Bronchiektázie může být pozorována již u novorozenců s CF (Sly et al, 2013) a může způsobovat hemoptýzu, což znamená vykašlávání krve z plic či průdušek. Epidemiologická studie Chung et al (2014) zpracovala data z tchajwanské národní databáze zdravotního pojištění, kdy hledali souvislost mezi bronchiektázií a rozvojem rakoviny plic. Riziko rozvoje rakoviny plic sledovali jak u skupiny lidí, které byla diagnostikována bronchiektázie, tak u skupiny bez diagnózy. Výsledkem bylo 2,36krát vyšší riziko rakoviny plic u skupiny, která trpěla bronchiektázií.

Závěr

Cystická fibróza sebou nese mnoho obtíží, od narušení homeostáze v rámci jedné buňky až k jednotlivým poruchám, které byly v rámci této práce popsány. Ačkoliv se terapie v této oblasti zlepšuje a věk pacientů se nadále prodlužuje, stále přichází nové problémy, které je třeba řešit. Do budoucna by jedním z těchto problémů mohlo být u pacientů s CF riziko rakoviny GIT a také riziko rakoviny plic.

Role *CFTR* jakožto tumorsupresorového genu k nynějšímu datu zůstává nejasná i přes skutečnost, že se zdánlivě podařilo propojit některé dráhy, které jsou asociovány s karcinogenezí, s regulací spojenou s *CFTR*. Umlčením *CFTR* se prognóza rakoviny často zhoršuje, teoreticky by to mohlo být proto, že nějakým způsobem inhibuje epiteliálně-mezenchymální tranzici, a tedy také metastázování nádorů. Vadný *CFTR* by pak tuto roli nemusel plnit správně.

Poruchy, které jsou spojené s CF, jsou často zánětlivého původu, což (nevratně) poškozuje tkáň plic a GIT. Plíce pak bývají nezřídka v důsledku jejich poškození transplantovány. Je třeba brát v úvahu, že i transplantace plic může být rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny.

Epidemiologické studie potvrzují zvýšené riziko mezi CF a rakovinou plic. Mechanismy, které ke zvýšenému riziku rakoviny plic vedou, však prozatím nejsou úplně objasněny. Zda se jedná o tumorsupresorovou roli *CFTR*, zda k rakovině plic vedou poruchy s CF spojené, či jestli je odpovědí kombinace obojího tak zůstává nezodpovězenou otázkou.

Zdroje

(Sekundární zdroje jsou značeny hvězdičkou.)

Argus, M. F., & Hoch-Ligeti, C. (1961). Comparative study of the carcinogenic activity of nitrosamines. *Journal of the national cancer institute*, 27(3), 695-709.

Archangelidi, O., Cullinan, P., Simmonds, N. J., Mentzakis, E., Peckham, D., Bilton, D., & Carr, S. B. (2022). Incidence and risk factors of cancer in individuals with cystic fibrosis in the UK; a case-control study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21(2), 302-308.

Armstrong, D. S., Grimwood, K., Carlin, J. B., Carzino, R., Gutierrez, J. P., Hull, J., ... & Phelan, P. D. (1997). Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156(4), 1197-1204.

Arrigo, T., Cucinotta, D., Nibali, S. C., Cesare, E. D., Benedetto, A. D., Magazzu, G., & De Luca, F. (1993). Longitudinal evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in non-diabetic children and adolescents with cystic fibrosis: results of a two-year follow-up. *Acta Paediatrica*, 82(3), 249-253.

Ashour, N., Angulo, J. C., Andrés, G., Alelú, R., González-Corpas, A., Toledo, M. V., ... & Ropero, S. (2014). A DNA hypermethylation profile reveals new potential biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis. *The Prostate*, 74(12), 1171-1182.

Back, E. I., Frindt, C., Nohr, D., Frank, J., Ziebach, R., Stern, M., ... & Biesalski, H. K. (2004). Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action?. *The American journal of clinical nutrition*, 80(2), 374-384.

Biggs, B. G., Vaughan, W., Colombo, J. L., Sanger, W., & Purtilo, D. T. (1986). Cystic fibrosis complicated by acute leukemia. *Cancer*, 57(12), 2441-2443.

Blackman, S. M., Deering-Brose, R., McWilliams, R., Naughton, K., Coleman, B., Lai, T., ... & Study, S. (2006). Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology*, 131(4), 1030-1039.

Bonvin, E., Le Rouzic, P., Bernaudin, J. F., Cottart, C. H., Vandebrouck, C., Crié, A., ... & Bonora, M. (2008). Congenital tracheal malformation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *The Journal of physiology*, 586(13), 3231-3243.

Bronstein, M. N., Sokol, R. J., Abman, S. H., Chatfield, B. A., Hammond, K. B., Hambidge, K. M., ... & Accurso, F. J. (1992). Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 120(4), 533-540.

Çolak, Y., Nordestgaard, B. G., & Afzal, S. (2020). Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. *European Respiratory Journal*, 56(3).

Collins, L. G., Haines, C., Perkel, R., & Enck, R. E. (2007). Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician*, 75(1), 56-63.

Conner, G. E., Wijkstrom-Frei, C., Randell, S. H., Fernandez, V. E., & Salathe, M. (2007). The lactoperoxidase system links anion transport to host defense in cystic fibrosis. *FEBS letters*, *581*(2), 271-278.

Cystic Fibrosis Foundation. (2022). Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual Data Report.

*Davis, P. B. (2006). Cystic fibrosis since 1938. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *173*(5), 475-482.

Deutsch-Wenzel, R. P., Brune, H., Grimmer, G., Dettbarn, G., & Misfeld, J. (1983). Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *Journal of the National Cancer Institute*, *71*(3), 539-544.

Farrell, P. M., & Kosciak, R. E. (1996). Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*, *97*(4), 524-528.

*Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

Ferone, G., Lee, M. C., Sage, J., & Berns, A. (2020). Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies. *Genes & development*, *34*(15-16), 1017-1032.

Fink, A. K., Yanik, E. L., Marshall, B. C., Wilschanski, M., Lynch, C. F., Austin, A. A., ... & Engels, E. A. (2017). Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*, *16*(1), 91-97.

*Flass, T., & Narkewicz, M. R. (2013). Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, *12*(2), 116-124.

Fridge, J. L., Conrad, C., Gerson, L., Castillo, R. O., & Cox, K. (2007). Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *44*(2), 212-218.

Gao, L., Kim, K. J., Yankaskas, J. R., & Forman, H. J. (1999). Abnormal glutathione transport in cystic fibrosis airway epithelia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *277*(1), L113-L118.

Gaskin, K., Gurwitz, D., Durie, P., Corey, M., Levison, H., & Forstner, G. (1982). Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *The Journal of pediatrics*, *100*(6), 857-862.

Grasemann, H. (2017). CFTR modulator therapy for cystic fibrosis. *N Engl J Med*, *377*(21), 2085-2088.

Guta, M. T., Tekalign, T., Awoke, N., Fite, R. O., Dendir, G., & Lenjebo, T. L. (2021). Global burden of anxiety and depression among cystic fibrosis patient: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Diseases*, 2021.

Hamilton, J. W., Kaltreider, R. C., Bajenova, O. V., Ihnat, M. A., McCaffrey, J., Turpie, B. W., ... & Lariviere, J. P. (1998). Molecular basis for effects of carcinogenic heavy metals on inducible gene expression. *Environmental Health Perspectives*, 106(suppl 4), 1005-1015.

Hardt PD, Mazurek S, Toepler M, Schlierbach P, Bretzel RG, Eigenbrodt E, et al. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:980-4. (<https://www.nature.com/articles/6602033>)

Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2009). Cancer risks in Crohn disease patients. *Annals of oncology*, 20(3), 574-580.

Hsing, A. W., Gao, Y. T., Han, T. Q., Rashid, A., Sakoda, L. C., Wang, B. S., ... & Fraumeni, J. F. (2007). Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *British journal of cancer*, 97(11), 1577-1582.

Chillón, M., Casals, T., Mercier, B., Bassas, L., Lissens, W., Silber, S., ... & Estivill, X. (1995). Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New England Journal of Medicine*, 332(22), 1475-1480.

Chryssostalis, A., Hubert, D., Coste, J., Kanaan, R., Burgel, P. R., Desmazes-Dufeu, N., ... & Sogni, P. (2011). Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *Journal of hepatology*, 55(6), 1377-1382.

Chung, W. S., Lin, C. L., Hsu, W. H., & Kao, C. H. (2016). Increased risk of lung cancer among patients with bronchiectasis: a nationwide cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 109(1), 17-25.

Kappler, M., Feilcke, M., Schröter, C., Kraxner, A., & Griese, M. (2009). Long-term pulmonary outcome after meconium ileus in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 44(12), 1201-1206.

Laurila, A. L., Anttila, T., Läärä, E., Bloigu, A., Virtamo, J., Albanes, D., ... & Saikku, P. (1997). Serological evidence of an association between Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer. *International journal of cancer*, 74(1), 31-34.

Lewindon, P. J., Robb, T. A., Moore, D. J., Davidson, G. P., & Martin, A. J. (1998). Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing. *Journal of paediatrics and child health*, 34(1), 79-82.

Li, J., Zhang, J. T., Jiang, X., Shi, X., Shen, J., Feng, F., ... & Chan, H. C. (2015). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator as a biomarker in non-small cell lung cancer. *International journal of oncology*, 46(5), 2107-2115.

Li, Y., Sun, Z., Wu, Y., Babovic-Vuksanovic, D., Li, Y., Cunningham, J. M., ... & Yang, P. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation and lung cancer risk. *Lung cancer*, 70(1), 14-21.

Linsdell, P., Tabcharani, J. A., Rommens, J. M., Hou, Y. X., Chang, X. B., Tsui, L. C., ... & Hanrahan, J. W. (1997). Permeability of wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channels to polyatomic anions. *The Journal of general physiology*, 110(4), 355-364.

Lisowska, A., Wójtowicz, J., & Walkowiak, J. (2009). Small intestine bacterial overgrowth is frequent in cystic fibrosis: combined hydrogen and methane measurements are required for its detection. *Acta biochimica polonica*, 56(4), 631-634.

*Littman, A. J., Jackson, L. A., & Vaughan, T. L. (2005). Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(4), 773-778.

Liu, F., Zhang, Z., Csanády, L., Gadsby, D. C., & Chen, J. (2017). Molecular structure of the human CFTR ion channel. *Cell*, 169(1), 85-95.

Liu, K., Dong, F., Gao, H., Guo, Y., Li, H., Yang, F., ... & Zou, C. (2020). Promoter hypermethylation of the CFTR gene as a novel diagnostic and prognostic marker of breast cancer. *Cell biology international*, 44(2), 603-609.

Long, F. R., Williams, R. S., & Castile, R. G. (2004). Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 144(2), 154-161.

*Lv, T., Zhao, Y., Jiang, X., Yuan, H., Wang, H., Cui, X., ... & Wang, J. (2021). uPAR: an essential factor for tumor development. *Journal of Cancer*, 12(23), 7026.

Ma, X., Wang, H., Zhang, P., Xu, L., & Tian, Z. (2019). Association between small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor 4 in patients with pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(2), 177.

Maisonneuve, P., FitzSimmons, S. C., Neglia, J. P., Campbell III, P. W., & Lowenfels, A. B. (2003). Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(5), 381-387.

Maisonneuve, P., Marshall, B. C., Knapp, E. A., & Lowenfels, A. B. (2013). Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(2), 122-129.

*Malhotra, J., Malvezzi, M., Negri, E., La Vecchia, C., & Boffetta, P. (2016). Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*, 48(3), 889-902.

Marcorelles, P., Montier, T., Gillet, D., Lagarde, N., & Ferec, C. (2007). Evolution of CFTR protein distribution in lung tissue from normal and CF human fetuses. *Pediatric pulmonology*, 42(11), 1032-1040.

Marshall, B. C., Butler, S. M., Stoddard, M., Moran, A. M., Liou, T. G., & Morgan, W. J. (2005). Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *The Journal of pediatrics*, 146(5), 681-687.

Martin, C., Hamard, C., Kanaan, R., Boussaud, V., Grenet, D., Abély, M., ... & Burgel, P. R. (2016). Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies!. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(2), 204-212.

Mc Ewan, F. A., Hodson, M. E., & Simmonds, N. J. (2012). The prevalence of “risky behaviour” in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 11(1), 56-58.

McGrath, S. A., Basu, A., & Zeitlin, P. L. (1993). Cystic fibrosis gene and protein expression during fetal lung development. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 8, 201-201.

Michalke, B. (2004). Selenium speciation in human serum of cystic fibrosis patients compared to serum from healthy persons. *Journal of Chromatography A*, 1058(1-2), 203-208.

Milner, A. D. (1969). Blood glucose and serum insulin levels in children with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*, 44(235), 351.

Mizutani, Y., Nakajima, T., Morinaga, S., Gotoh, M., Shimosato, Y., Akino, T., & Suzuki, A. (1988). Immunohistochemical localization of pulmonary surfactant apoproteins in various lung tumors: special reference to nonmucus producing lung adenocarcinomas. *Cancer*, 61(3), 532-537.

Moran, A., Hardin, D., Rodman, D., Allen, H. F., Beall, R. J., Borowitz, D., ... & Zipf, W. B. (1999). Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes research and clinical practice*, 45(1), 61-73.

Moribe, T., Iizuka, N., Miura, T., Kimura, N., Tamatsukuri, S., Ishitsuka, H., ... & Oka, M. (2009). Methylation of multiple genes as molecular markers for diagnosis of a small, well-differentiated hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*, 125(2), 388-397.

Munoz, N. (2000). Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of clinical virology*, 19(1-2), 1-5.

Neglia, J. P., FitzSimmons, S. C., Maisonneuve, P., Schöni, M. H., Schöni-Affolter, F., Corey, M., ... & Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. (1995). The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 332(8), 494-499.

Nogueira, L., Freedman, N. D., Engels, E. A., Warren, J. L., Castro, F., & Koshiol, J. (2014). Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *American journal of epidemiology*, 179(6), 731-739.

Olesen, H. V., Drevinek, P., Gulmans, V. A., Hatziagorou, E., Jung, A., Mei-Zahav, M., ... & ECFSPR Steering Group. (2020). Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(2), 321-327.

Oliver, A., Cantón, R., Campo, P., Baquero, F., & Blázquez, J. (2000). High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*, 288(5469), 1251-1253.

*Orenstein, S. R. (1991). Gastroesophageal reflux. *Current problems in pediatrics*, 21(5), 193-241.

Pang, T., Leach, S. T., Katz, T., Jaffe, A., Day, A. S., & Ooi, C. Y. (2015). Elevated fecal M 2-pyruvate kinase in children with cystic fibrosis: A clue to the increased risk of intestinal malignancy in adulthood?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(5), 866-871.

Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., ... & Shaheen, N. J. (2012). Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, 143(5), 1179-1187.

Peng, X., Wu, Z., Yu, L., Li, J., Xu, W., Chan, H. C., ... & Hu, L. (2012). Overexpression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is associated with human cervical cancer malignancy, progression and prognosis. *Gynecologic Oncology*, 125(2), 470-476.

Pinquart, M., & Shen, Y. (2011). Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *Journal of pediatric psychology*, 36(4), 375-384.

*Pitot, H. C., & Dragan, Y. P. (1991). Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *The FASEB journal*, 5(9), 2280-2286.

*Pradere, J. P., Dapito, D. H., & Schwabe, R. F. (2014). The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer. *Oncogene*, 33(27), 3485-3495.

*Premachandra, N. M., & Jayaweera, J. S. (2022). Chlamydia pneumoniae infections and development of lung cancer: systematic review. *Infectious Agents and Cancer*, 17(1), 11.

Quittner, A. L., Goldbeck, L., Abbott, J., Duff, A., Lambrecht, P., Solé, A., ... & Barker, D. (2014). Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*, 69(12), 1090-1097.

*Rahman, N. (2014). Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*, 505(7483), 302-308.

Ribaldone, D. G., Caviglia, G. P., Abdulle, A., Pellicano, R., Ditto, M. C., Morino, M., ... & Astegiano, M. (2019). Adalimumab therapy improves intestinal dysbiosis in Crohn's disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1646.

Rochwerger, L., & Buchwald, M. (1993). Stimulation of the cystic fibrosis transmembrane regulator expression by estrogen in vivo. *Endocrinology*, 133(2), 921-930.

Ron, E. (1998). Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiation research*, 150(5s), S30-S41.

Rosenfeld, M., Gibson, R. L., McNamara, S., Emerson, J., Burns, J. L., Castile, R., ... & Ramsey, B. W. (2001). Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 32(5), 356-366.

Rousset-Jablonski, C., Dalon, F., Reynaud, Q., Lemonnier, L., Viprey, M., Van Ganse, E., & Durieu, I. (2022). Cancer incidence and prevalence in cystic fibrosis patients with and without a lung transplant in France. *Frontiers in Public Health*, 10, 1043691.

Rowland, M., Drummond, J., Connolly, L., Daly, E., McCormick, P. A., Bourke, B., ... & Rohininath, T. (2023). The natural history of cystic fibrosis liver disease a prospective cohort study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 22(6), 1054-1061.

Santamaria, F., Vajro, P., Oggero, V., Greco, L., Angelillo, M., Carrillo, F., & De Ritis, G. (1990). Volume and emptying of the gallbladder in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 10(3), 303-306.

Scott, R. B., O'Loughlin, E. V., & Gall, D. G. (1985). Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 106(2), 223-227.

Sellon, R. K., Tonkonogy, S., Schultz, M., Dieleman, L. A., Grenther, W., Balish, E. D., ... & Sartor, R. B. (1998). Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis

and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infection and immunity*, 66(11), 5224-5231.

Sheldon, C. D., Hodson, M. E., Carpenter, L. M., & Swerdlow, A. J. (1993). A cohort study of cystic fibrosis and malignancy. *British journal of cancer*, 68(5), 1025-1028.

Shi, Z., Wei, J., Na, R., Resurreccion, W. K., Zheng, S. L., Hulick, P. J., ... & Xu, J. (2021). Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank. *International Journal of Cancer*, 148(7), 1658-1664.

Shin, Y., Kim, M., Won, J., Kim, J., Oh, S. B., Lee, J. H., & Park, K. (2020). Epigenetic modification of CFTR in head and neck cancer. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 734.

Schofield, P., Carey, M., Love, A., Nehill, C., & Wein, S. (2006). 'Would you like to talk about your future treatment options?' Discussing the transition from curative cancer treatment to palliative care. *Palliative medicine*, 20(4), 397-406.

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin*, 71(1), 7-33.

Singh, A. P., Chauhan, S. C., Andrianifahanana, M., Moniaux, N., Meza, J. L., Copin, M. C., ... & Batra, S. K. (2007). MUC4 expression is regulated by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreatic adenocarcinoma cells via transcriptional and post-translational mechanisms. *Oncogene*, 26(1), 30-41.

Sly, P. D., Gangell, C. L., Chen, L., Ware, R. S., Ranganathan, S., Mott, L. S., ... & Stick, S. M. (2013). Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 368(21), 1963-1970.

Son, J. W., Kim, Y. J., Cho, H. M., Lee, S. Y., Lee, S. M., KANG, J. K., ... & Kim, D. S. (2011). Promoter hypermethylation of the CFTR gene and clinical/pathological features associated with non-small cell lung cancer. *Respirology*, 16(8), 1203-1209.

Song, C. I., Lv, J., Liu, Y., Chen, J. G., Ge, Z., Zhu, J., ... & China Kadoorie Biobank Collaborative Group. (2019). Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types. *JAMA network open*, 2(6), e195718-e195718.

*Souza-Menezes, J., da Silva Feltran, G., & Morales, M. M. (2014). CFTR and TNR-CFTR expression and function in the kidney. *Biophysical reviews*, 6, 227-236.

Stead, R., Hinks, L., Hodson, M., Redington, A., Clayton, B., & Batten, J. (1985). Selenium deficiency and possible increased risk of carcinoma in adults with cystic fibrosis. *The Lancet*, 326(8460), 862-863.

Sun, T. T., Wang, Y., Cheng, H., Zhang, X. H., Xiang, J. J., Zhang, J. T., ... & Chan, H. C. (2014). Disrupted interaction between CFTR and AF-6/afadin aggravates malignant phenotypes of colon cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(3), 618-628.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

SVOD.cz, software pro vizualizaci onkologických dat. (2020).

*Taylor, J. S. (1995). DNA, sunlight and skin cancer. *Pure and applied chemistry*, 67(1), 183-190.

Than, B. L. N., Linnekamp, J. F., Starr, T. K., Largaespada, D. A., Rod, A., Zhang, Y., ... & Cormier, R. T. (2016). CFTR is a tumor suppressor gene in murine and human intestinal cancer. *Oncogene*, 35(32), 4191-4199.

Thompson, E. F., Watson, D., Benoit, C. M., Landvik, S., & McNamara, J. (2020). The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: a CF patient registry study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(2), 316-320.

Travis, W. D., Travis, L. B., & Devesa, S. S. (1995). Lung cancer. *Cancer*, 75(1 Suppl), 191–202. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1+<191::aid-cnrcr2820751307>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<191::aid-cnrcr2820751307>3.0.co;2-y)

Tu, Z., Chen, Q. U., Zhang, J. T., Jiang, X., Xia, Y., & Chan, H. C. (2016). CFTR is a potential marker for nasopharyngeal carcinoma prognosis and metastasis. *Oncotarget*, 7(47), 76955.

*Turcios, N. L. (2020). Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respiratory care*, 65(2), 233-251.

ÚZIS. (2018). Novotvary 2018 ČR [Cancer Incidence in the Czech Republic 2018].

Vakil, N., Van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., & Global Consensus Group. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 101(8), 1900-1920.

van der Doef, H. P., Sliker, M. G., Staab, D., Alizadeh, B. Z., Seia, M., Colombo, C., van der Ent, C. K., Nickel, R., Witt, H., & Houwen, R. H. (2010). Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50(3), 347–349.

Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, částka 6/2016

Von Roon, A. C., Reese, G., Teare, J., Constantinides, V., Darzi, A. W., & Tekkis, P. P. (2007). The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the colon & rectum*, 50, 839-855.

Wang, Y., Tang, L., Yang, L., Lv, P., Mai, S., Xu, L., & Wang, Z. (2022). DNA Methylation-Mediated Low Expression of CFTR Stimulates the Progression of Lung Adenocarcinoma. *Biochemical Genetics*, 1-15.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O)–3rd edition, 1st revision. 2013: 5.

Xiao, Q., Koutsilieris, S., Sismanoglou, D. C., & Lauschke, V. M. (2022). CFTR reduces the proliferation of lung adenocarcinoma and is a strong predictor of survival in both smokers and non-smokers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(12), 3293-3302.

Xie, C., Jiang, X. H., Zhang, J. T., Sun, T. T., Dong, J. D., Sanders, A. J., ... & Chan, H. C. (2013). CFTR suppresses tumor progression through miR-193b targeting urokinase plasminogen activator (uPA) in prostate cancer. *Oncogene*, 32(18), 2282-2291.

Xu, J., Yong, M., Li, J., Dong, X., Yu, T., Fu, X., & Hu, L. (2015). High level of CFTR expression is associated with tumor aggression and knockdown of CFTR suppresses proliferation of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 33(5), 2227-2234.

Yu, J., Zhu, T., Wang, Z., Zhang, H., Qian, Z., Xu, H., ... & Zhu, J. (2007). A novel set of DNA methylation markers in urine sediments for sensitive/specific detection of bladder cancer. *Clinical cancer research*, 13(24), 7296-7304.

*Zhan, P., Suo, L. J., Qian, Q., Shen, X. K., Qiu, L. X., Yu, L. K., & Song, Y. (2011). Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 47(5), 742-747.

Zhang, J. T., Jiang, X. H., Xie, C., Cheng, H., Da Dong, J., Wang, Y., ... & Chan, H. C. (2013). Downregulation of CFTR promotes epithelial-to-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(12), 2961-2969.

Zhang, J. T., Jiang, X. H., Xie, C., Cheng, H., Da Dong, J., Wang, Y., ... & Chan, H. C. (2013). Downregulation of CFTR promotes epithelial-to-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(12), 2961-2969.

Zielenski, J., Rozmahel, R., Bozon, D., Kerem, B. S., Grzelczak, Z., Riordan, J. R., ... & Tsui, L. C. (1991). Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*, 10(1), 214-228.