**Date recente despre microbiomul asociat fibrozei chistice**

Fibroza chistică (CF) sau mucoviscidoza este o maladie genetică autozomal recesiva frecventă în populațiile caucaziene. CF este produsa prin mutațiile genei care codifică proteina CFTR (*cystic ﬁbrosis transmembrane regulator*). Pana in prezent, au fost identificate mai mult de 1600 mutatii (http: // www.genet.sickkids.on.ca/cftr/), dar consecintele lor functionale si asocierea lor cu severitatea simptomelor bolii au fost definite numai pentru un numar relativ mic de genotipuri. Consecințele funcționale ale mutației CFTR sunt astazi in general clasificate în: I absența sintezei proteice; II procesarea necorespunzătoare; III reglarea defectuoasă; și IV producția defectuoasă a proteinei (Collins, 1992). De exemplu, mutația ΔF508 este destul de comună si are drept rezultat eliminarea reziduului de aminoacid fenilalanină din poziția 508, ceea ce conduce la ‚impachetarea’ (plierea) defectuoasă a proteinei și la degradarea ei proteazomală consecutiva, determinând astfel lipsa transportorului cu functie cruciala de la nivelul polului apical al celulelor epiteliale. Majoritatea copiilor avand mutația ΔF508 fiind homozigoți au boala in forma cea mai severă, iar parintii lor sunt heterozigoti pentru aceasta mutatie. Alteori copiii bolnavi asociaza mutatii diferite in gena ce codifica CFTR si atunci ei sunt considerati din punct de vedere genetic heterozigoti compusi, tabloul clinic putand varia de la o forma silentioasa de boala pana la una foarte grava.

Canalul transmembranar in care CFTR joaca un rol important este implicat in transferul ionilor de clor și, mai recent, a fost descoperit rolul său în transportul tiocianatului (SCN-), al bicarbonatului (HCO-), precum și al proteinelor (Quinton 2001; Riordan 2008), transport realizat la nivelul suprafețelor epiteliale. Afectarea tesutului epitelial determina o boala sistemica cu manifestari in principal pulmonare si gastrointestinale.

Microbiota intestinală a subiecților cu CF cat si diversitatea acesteia s-au dovedit a fi diferite de ceea ce este prezent la persoanele sănătoase. Diversitatea microbiotei intestinale a persoanelor cu CF a fost, de exemplu, semnificativ redusă comparativ cu cea a persoanelor sănătoase. Aceasta este o concluzie obișnuită a studiilor privind microbiomul intestinal din CF în comparație cu cel al cazurilor martor. Din studiile privind copiii cu CF a devenit evident faptul că scăderea diversității apare la începutul vieții pentru pacienții cu CF. Odată cu inaintarea in vârsta se reduce diferența in diversitatea microbiomului intre o persoana bolnava cu CF si una sanatoasa, astfel ca la adolescenții bolnavi a fost inregistrat un nivel de diversitate asemănător cu cel observat la sugarii sănătoși (cu varsta de 1 an).

Pe măsură ce pacienții cu CF trăiesc mai mult, datorita interventiilor terapeutice, va exista o nevoie crescută de a aprecia modul în care diversitatea microbiana scade odată cu vârsta și modul cel mai bun de minimizare a acestui declin. Rezultatele studiilor efectuate pana acum nu au aratat o legatura cauzala intre tipul si evolutia diversitatii comunitatilor bacteriene intestinale si respectiv prezenta anumitor mutații, a expunerii la antibiotice, sau a altor parametri clinici. Astfel, în timp ce CF afectează în mod evident diversitatea globală a microbiotei intestinale, principalul factor cauzal pentru acest lucru este neclar și cel mai probabil ea se datorează mai multor factori, incluzând expunerea la antibiotice, genotip etc. În plus, s-a constatat o scădere a Faecalibacterium, Roseburia și Bifidobacterium la cei cu CF, aceste bacterii fiind în general considerate markeri, indicatori pentru o microbiotă intestinală sănătoasă. Daca la persoanele sanatoase au predominat Bacteroidetes, in schimb la cele cu CF au fost Actinobacteria si Firmicutes. Totodata s-a evidentiat nu numai scăderea in cazul speciei Bacteroidetes, ci si in cazul proteobacteriilor, cianobacteriilor, a tipurilor RF3, Tenericutes, Lentisphaerae si Verrucomicrobia.

La nivel pulmonar Pseudomonas aeruginosa si Stenotrophomonas maltophilia sunt mai frecvent prezenti si nu Haemophilus inﬂuenzae, dar si in acest caz sunt necesare studii mai numeroase si mai precise in ceea ce priveste corelarea cu genotipul, varsta pacientilor, dieta si stilul de viata al acestora, tratamentul efectuat.

**Dr. Rodica M. Dragotoiu**