

# 낭성섬유증 폐질환

정진아

동아대학교 의과대학 소아과학교실

## Cystic fibrosis lung disease: Current perspectives

Jin-A Jung

Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). These mutations alter the synthesis, processing, function, or half-life of CFTR, the main chloride channel expressed in the apical membrane of epithelial cells in the airway, intestine, pancreas, and reproductive tract. Lung disease is the most critical manifestation of CF. It is characterized by airway obstruction, infection, and inflammation that lead to fatal tissue destruction, which causes most CF morbidity and mortality. This article reviews the pathophysiology of CF, recent animal models, and current treatment of CF. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:3-8)

**Keywords:** Cystic fibrosis, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, Chloride-bicarbonate transport, Epithelial sodium channel

### 서론

낭성섬유증(cystic fibrosis)은 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 유전자의 변이에 의해 발생하는 상염색체 열성 유전 질환이다.<sup>1,3</sup> 인체의 상피세포에 존재하는 CFTR은 상피 세포의 표면에 있는 액체로 음이온을 분비하고, epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC)를 억제하여 체내로의 나트륨 흡수를 방해하여 기도표면액체의 수분을 유지하는 역할을 한다. CFTR 유전자에 변이가 생기면 임상적으로는 여러 장기에서 다양한 증상이 발현하지만 그 중에서도 폐질환이 가장 치명적인데, 세균성기도감염, 중성구 염증, 점액에 의한 기도 폐쇄, 그리고 낭성섬유증의 특징적인 소견인 기관지확장증으로 진행되고, 이는 대부분의 이환율 및 사망률과 관계있다. 우리나라에서는 1988년에 첫 증례 보고가 있었고, 2005년 CFTR 유전자 검사와 pilocarpine iontophoresis sweat test 등으로 확진된 증례가 있었지만, 실제 우리 나라에서의 빈도는 매우 드물다.<sup>4,5</sup>

현재까지 CFTR-매개 염화물-중탄산염 운반(chloride-bicar-

bonate transport)의 결함으로 인해 어떻게 만성기도감염이 발생하는지에 대한 기전은 아직 명확하지 않으며, 낭성섬유증을 앓고 있는 3세 이하 환자 3명 중 1명이 짧은 이환기간에도 불구하고 기관지 확장증을 가지고 있으며, 감염을 유발하는 숙주 방어 결함에 대한 논란이 계속되고 있다.<sup>6,7</sup> 또한, 낭성섬유증 환자들은 증상이 나타나기 전부터 폐의 염증과 감염이 자주 관찰되며, 실제 생후 3개월 정도의 낭성섬유증 영아의 대부분은 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 이미 비정상적인 소견을 가지고 있으나, 아직까지 기도의 염증 및 기도 개형 등에 관여하는 요인들에 대해서도 명확하게 밝혀지지 않다. 따라서, 낭성섬유증의 출생 초기 숙주방어 결함의 병태생리를 이해하는 것이 이 질환에 대한 새로운 치료와 예방에 대한 방향을 제시해 줄 수 있으며, 나아가 질환의 상태와 치료 효과를 판단할 수 있을 것으로 생각된다. 최근 동물 모델에서도 사람의 낭성섬유증과 유사한 폐질환을 유발하여 출생 초기 낭성섬유증 기도 질환의 기원을 밝혀내는데 집중하고 있다. 따라서, 이 중설에서는 낭성섬유증의 임상 양상 중 호흡기질환의 병태생리와 치료에 대한 최근 연구 결과들을 중심으로 정리하였다.

Correspondence to: Jin-A Jung  <https://orcid.org/0000-0002-4243-6983>  
Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea  
Tel: +82-51-240-5120, Fax: +82-51-242-2765, E-mail: jina1477@dau.ac.kr  
Received: March 19, 2019 Revised: October 4, 2019 Accepted: October 4, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<https://www.aard.or.kr>

## 본 론

### 1. 낭성섬유증 폐질환의 원인

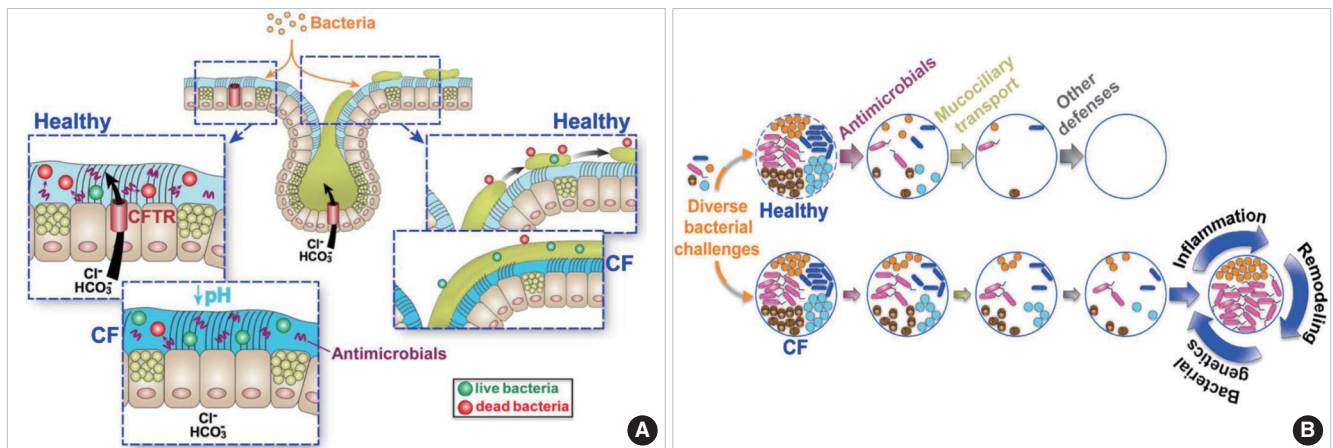
#### 1) CFTR 기능의 상실

CFTR 유전자는 7번 염색체의 장완(7q31.2)에 위치하고 있으며, 1989년에 처음으로 확인되었다. CFTR 유전자는 일차적으로 기도, 췌장, 땀샘, 그리고 기타 외분비선의 상피세포에서 발현되며, 상피세포에서 음이온( $\text{Cl}^-$ 와  $\text{HCO}_3^-$ )을 분비하게 하는 것이 주된 역할이다.<sup>8</sup> 지난 수년 동안 진행되어진 연구를 통해 정상적인 뮤신(mucins)의 표현에 필요한 CFTR-의존 중탄산염 분비의 결함이 낭성섬유증 환자에서 확인되었고,<sup>9</sup> CFTR 결함으로 인해 상피세포 표면에서는  $\text{Cl}^-$ 의 부족으로 airway surface liquid (ASL)의 탈수와 함께  $\text{HCO}_3^-$  운반이 감소됨으로써 뮤신이 응집되는 것이 주요한 병태생리로 알려져 있다. 또한,  $\text{Cl}^-$ 과  $\text{HCO}_3^-$  분비에 문제가 발생하는 것에 더해 ENaC의 과활성화에 의해  $\text{Na}^+$ 의 과흡수가 일어나는 것이 낭성섬유증 상피에서의 또 다른 특징이다. 하지만 CFTR이 어떻게 ENaC를 조절하고, 이러한 역할을 위해 얼마나 많은 CFTR이 필요한지에 대해서는 아직 논쟁 중이다.<sup>10</sup> 정리하면, CFTR 유전자에 이상이 생길 경우 기도 상피에서  $\text{Cl}^-$ 와  $\text{HCO}_3^-$ 가 기도 표면으로 분비되지 못하고, 기도 상피에서  $\text{Na}^+$ 가 과도하게 흡수되어 ASL의 산성화 및 탈수가 발생하게 되고 이로 인해 항균작용이 저하된다. 또한, 점막하 분비샘에서 분비되는 점액의 점도가 비정상적으로 증가하게 되어 분비샘의 점액이 제거되지 못하고 붙어있게 되어 각종 샘

의 분비와 기능에도 이상이 생기게 된다(Fig. 1).<sup>3</sup>

동물연구를 통해 CFTR이 cAMP-dependent protein kinase에 의한 인산화에 의해 조절되는 apical membrane anion channel인 것으로 알려져 있으며,<sup>11</sup> CFTR이 ENaC를 억제하는 CFTR 기능의 소실로 인해 amiloride에 의해 억제되는 나트륨 과흡수(sodium hyperabsorption)가 발생하고, 이로 인한 기도의 탈수, 섬모 주변 액체의 높이의 감소, 점액섬모 청소(mucociliary clearance)의 손상이 발생하는 것으로도 알려져 있다. 실제 ENaC이 과발현되는 쥐에서는 ASL 높이가 감소되고, 점액섬모 청소가 감소되는데, 이것은 증가된 ENaC 활성이 기도 표면 액체를 변화시킨다는 것을 시사한다.<sup>6,10</sup> 하지만, 이러한 가설과 달리 일부 낭성섬유증 동물의 새끼와 사람의 기도 상피에서 나트륨 흡수가 증가되지 않는다는 증거도 있다.<sup>12-14</sup> 즉, 질환이 진행됨에 따라 기도의 이차적인 변화가 나트륨의 흡수를 증가시킬 수도 있지만, 이러한 자료들은 CFTR의 소실이 직접적으로 질환의 발생 단계에서 ENaC 활성을 증가시키지 않는다는 것을 나타낸다.

앞서 언급한 CFTR 결함으로 인해 낭성섬유증을 가진 신생아 돼지의 ASL pH의 감소뿐만 아니라, 세균을 죽이는 기능이 정상 대조군의 절반 정도로 감소되는 것으로 알려져 있다. 실제 낭성섬유증 돼지의 기도로 염화나트륨을 분무하여 ASL 산도를 증가시켜주면 세균 사멸 기능이 증가하는 것을 볼 수 있다.<sup>15</sup> 또 다른 중요한 기도 방어기능인 점액섬모 운반(mucociliary transport)은 침입한 병원체를 잡아 점액 내로 과립화시킨 후 섬모 운동에 의해 기도 밖으로



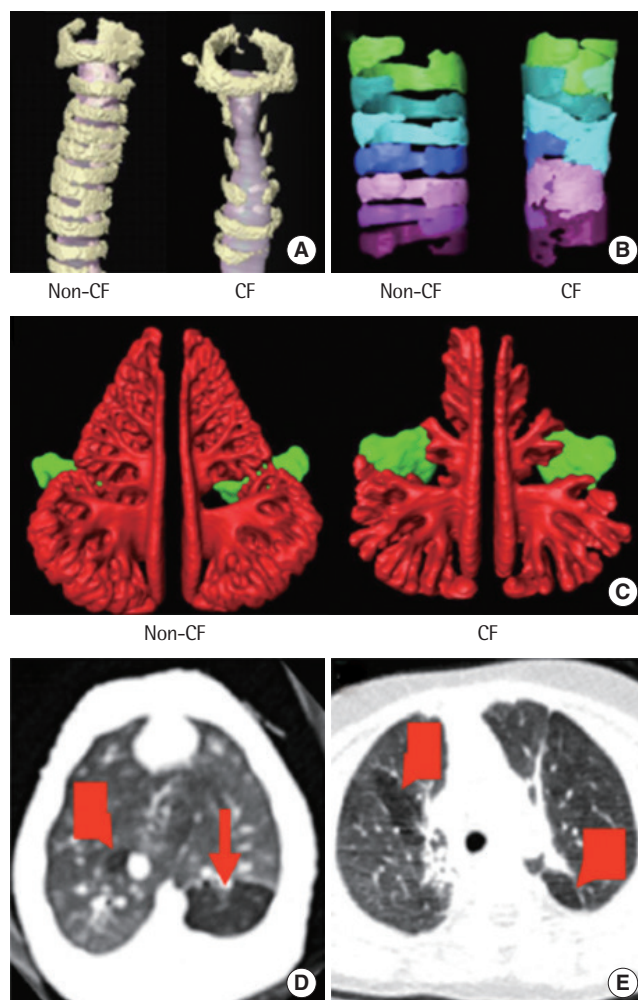
**Fig. 1.** Model of cystic fibrosis airway host defense defects. (A) Cystic fibrosis (CF) airways exhibit 2 host defense defects at the genesis of the disease. On the left, loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) channels that conduct chloride ( $\text{Cl}^-$ ) and bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) onto the airway surface causes the airway surface liquid pH to fall, and the acidic airway surface liquid inhibits the activity of antimicrobials. On the right, loss of CFTR channels in submucosal glands causes mucus to develop abnormal properties so that it does not break free after emerging and remains tethered to the gland ducts. (B) When bacteria enter noncystic fibrosis airways (top) they are killed by airway surface liquid antimicrobials, mucociliary transport sweeps them out of the lung, and other defenses including phagocytic cells eradicate them to maintain sterile lungs. In cystic fibrosis (bottom) antimicrobial activity and mucociliary transport are less effective than in noncystic fibrosis and other defenses may also be impaired. Eventually, the host defenses are overwhelmed, and bacteria proliferate, with inflammation, remodeling, immunity, and genetic changes in the bacteria influencing the species that will dominate. In addition, the resulting inflammation and airway remodeling may further enhance or impair host defense mechanisms. Airway insults will also affect host defenses. Adapted from Stoltz DA, et al. N Engl J Med 2015;372:351-62, with permission of the Massachusetts Medical Society.<sup>3</sup>

내보내는 역할을 하는데, 낭성섬유증 환자에서는 이러한 점액섬모 운반 능력이 느려져 있다.<sup>16</sup> 컴퓨터 단층촬영을 통해 낭성섬유증 새끼돼지의 기도관찰한 결과 일부 점막하 분비샘에서 분비된 점액이 기도에 달라붙어서 움직이지 않고, 분비샘의 관에 저류되어 제거되지 않는 것 또한 확인되었다.

## 2) 기도의 구조적 이상(structural airway abnormality)

CFTR이 결핍된 돼지에서도 낭성섬유증 환자에서 관찰되는 태변 장폐색증, 외분비 췌장 파괴, 부분적인 담도 경화, 비정상적인 포도당 항상성 등의 전형적인 특징들이 나타난다.<sup>17</sup> 또한 출생 후 주-수 개월 이내의 낭성섬유증 돼지에서도 자발적인 기도 및 비부비동의 감염, 염증, 조직 개형, 점액 축적, 그리고 폐쇄 등과 같은 낭성섬유증 환자의 특징적인 증상들이 나타난다.<sup>18</sup> 기도 폐쇄와 비부비동의 저형성이 낭성섬유증 영아의 매우 초기에 발생하기 때문에 이러한 임상적 특징이 선천적인 문제일 수 있다는 의문이 지속적으로 제기되었다. 실제 CFTR 유전자는 발생 초기에 발현되기 때문에 낭성섬유증 동물들은 출생 직후 기관(trachea)의 구조적 이상(좁아진 근위부, 기도 연골의 이상, 저형성된 점막하 분비샘, 뚜렷한 기도 평활근 다발)을 보이는 것이 동물연구를 통해 밝혀졌다(Fig. 2A, B).<sup>3,18,19</sup> 또한, 부비동의 저형성 또한 출생 당시 낭성섬유증 돼지에서 관찰되는데, 이는 일차적인 낭성섬유증의 결함이 선천적인 변화에 의한 것이라는 것을 제시해준다(Fig. 2C).<sup>3,20</sup> 이러한 이상은 출생 직후의 낭성섬유증 새끼돼지에서 염증이나 점액에 의한 폐쇄 없이 기류 폐쇄와 공기결림(air trapping)이 관찰되기 때문에 생리적인 심각성을 가질 것으로 생각된다(Fig. 2D, E).<sup>3,21</sup> 또한 최근의 한 연구에서는 낭성섬유증을 가진 어린 영유아(평균 나이 16개월)의 15%에서 기관지내시경으로 기관연화가 확인되었는데, 이것은 기도질환의 악화와 관계가 있을 것으로 생각된다.<sup>22</sup> 이처럼 생후 2-3개월 정도의 어린 낭성섬유증 영아에서 기도 폐쇄와 공기 결림이 관찰되는 것으로 미루어 일부에서는 이러한 문제가 선천적으로 발생되는 것으로 추측되어 진다.<sup>6</sup>

CFTR의 기능적 이상이 기도의 성장과 발달에 영향을 미치는 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않지만, 선천적으로 기도 내경이 감소된다는 연구들을 통해서 몇 가지 가능성을 유추해 볼 수 있다. 첫째, 폐 발달과 성장이 태아 폐 액체와 chloride 분비에 영향을 받지 않을까, 둘째, 임신 초기에 근위부, 그리고 큰 기도의 발달이 이루어 지는데, 낭성섬유증 동물 실험에서도 주로 근위부의 기도 내경이 좁아지는 소견이 보인다는 점, 셋째, 기도 내경이 감소되는 양상이 폐 발생 동안 CFTR 발현 시기 및 분포와 관련이 있을 것으로 여겨지는데, 동물과 사람의 발생 과정 중 기도 상피에서의 CFTR 발현이 주로 배아 때 많이 나타난다는 점, 마지막으로 기도 내경의 감소에는 기도 상피세포 외에 연골세포, 신경세포, 기도 평활근 세포 등과 같은 다양한 세포가 관여한다는 점 등이다.<sup>21</sup>



**Fig. 2.** Structural airway abnormalities in cystic fibrosis. Panel A shows 3-dimensional reconstructions from microcomputed tomography images of the laryngeal and upper tracheal region of non-cystic fibrosis (non-CF) and cystic fibrosis (CF) mice (6–8 weeks old). Cartilage ring structure (yellow) is disrupted, and the tracheal lumen (gray) is narrowed in cystic fibrosis mice. Panel B shows 3-dimensional reconstructions from optical coherence tomography (OCT) images of tracheal cartilage rings in noncystic fibrosis and cystic fibrosis newborn pigs. Individual cartilage rings are highlighted by different colors. Panel C shows 3-dimensional reconstructions from computed tomography images of ethmoid (red) and maxillary (green) sinuses in newborn noncystic fibrosis and cystic fibrosis pigs. Cystic fibrosis pigs have hypoplastic ethmoid sinuses. Panel D shows chest computed tomography (CT) image of a cystic fibrosis piglet on the day of birth and before airway infection, inflammation, and mucus obstruction. Air trapping (red arrows), a sign of airway obstruction, is already present. For comparison, Panel E shows air trapping on chest CT image from a 14-month-old human with cystic fibrosis. Murine tracheas were provided by Drs. Craig Hodges and Mitch Drumm (Case Western Reserve University) and analyzed by Ryan Adam (University of Iowa). OCT image acquisition and analysis were performed by Drs. Melissa Suter (Massachusetts General Hospital) and Eman Namati (University of Iowa). Sinus image analysis was performed by Dr. Eugene Chang and Tanner Wallen (University of Iowa). Adapted from Stoltz DA, et al. *N Engl J Med* 2015;372:351-62, with permission of the Massachusetts Medical Society.<sup>3</sup>



## 2. CFTR 변이의 분류

CFTR 변이는 6종류로 분류된다.<sup>23</sup> Class I, II, III, VI는 형질막(plasma membrane)에 CFTR 단백질이 거의 발현되지 않기 때문에 대부분 중증 질환인 반면, class IV와 V는 CFTR 활성의 일부만 소실되기 때문에 경미한 질환을 야기시킨다.<sup>24,25</sup> Class I 변이는 전 세계적으로 CFTR 변이의 10% 정도이며, 특히 Ashkenazi Jewish 인구에서 자주 발생하는데, 이들의 50% 정도에서 W1282X 변이를 가지고 있다. Polypeptide chain synthesis 과정에서 stop codon의 mRNA 잘라임(splicing) 또는 조기 삽입(premature insertion)에 문제가 있는 것으로 알려져 있다. Class II 변이는 단백질 처리와 형질막으로의 수송(trafficking)에 문제가 발생하는 것으로, 가장 흔한 낭성섬유증 대립유전자(allele)인 F508del-CFTR이 환자의 70% 정도에서 발견된다. Class III 변이는 비교적 드문 변이로 Celtic 변이로 알려져 있는 G551D 변이가 대표적이며, 북서 유럽과 중앙 유럽의 낭성섬유증 대립유전자의 2%~3%에서 나타난다. 이 변이는 동기(gating)를 변화시키고, 통로의 개방 확률을 감소시키는 특징을 가지고 있다. Class IV 변이는 형질막에 정확하게 들어가지만 channel single conductance에 문제가 생기며 가장 흔한 변이는 R117H (1.3%)와 R347P (0.37%)이다. Class V (eg, A455E and 2789+5G→T)와 VI (eg, 4326delTC and 4279insA) 변이는 CFTR mRNA (stability, alternative splicing, etc)에 영향을 주거나 CFTR 단백질의 회전을 증가시켜서 형질막의 CFTR 단백질 양을 감소시킨다. 일부 CFTR 변이는 한 가지 이상의 기능 장애를 나타낸다. 예를 들어, F508del-CFTR은 Class II의 특징인 형질막으로의 수송 결함 뿐만 아니라 Class III의 특징인 통로 개방 확률 감소와 Class IV의 특징인 형질막 안정성 감소를 함께 표현한다.<sup>26</sup>

## 3. 치료

### 1) 감염 조절

낭성섬유증 환자들은 반복되는 호흡기감염에 의해 발생한 폐손상과 호흡 부전이 가장 흔한 사망 원인이므로, 호흡기감염을 조절하는 것이 낭성섬유증 치료에서 가장 중요하다. 비교적 나이가 어린 낭성섬유증 환자에서는 *Staphylococcus aureus*가 가장 흔한 감염원이지만, 성장하면서는 *Pseudomonas aeruginosa*가 가장 흔한 병원균으로 알려져 있다. 또한, 점차 항생제 내성균이 증가하고, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, atypical mycobacteria와 같은 균주들이 새로운 병원체로 떠오르면서 치료에 어려움을 겪기도 한다(Fig. 3).<sup>27</sup> 낭성섬유증 환자에서 추천되어지는 항생제의 종류나 사용 기간에 대한 증거는 부족한 상황이지만, 우선적으로 선택되는 항생제는 amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, 2세대 cephalosporin이다. 그리고, 흡입 tobramycin, colistin, aztreonam, levofloxacin, ciprofloxacin 등도 종종 사용되며, macrolides 유지요법과 고용량 ibuprofen도 낭성섬유증 악화와 폐

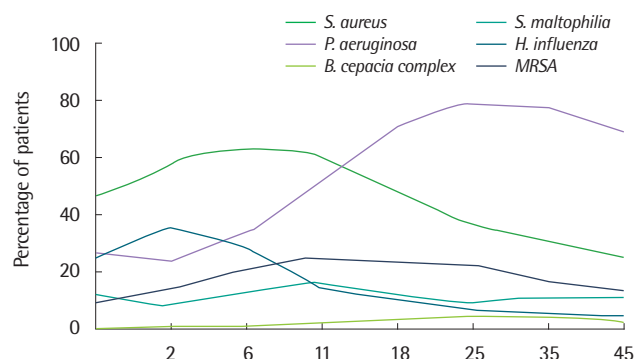


Fig. 3. Bacterial incidence in cystic fibrosis (from <http://www.cff.org/>). MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

기능 감소를 예방하는데 도움이 된다는 연구도 있다.<sup>28,29</sup> 출생 후 첫 해부터 flucloxacillin 예방치료가 시도되기도 하지만 이에 대해서는 아직 의견이 나뉘어져 있다. 낭성섬유증 환자에서 대부분의 폐손상은 세균의 직접적인 작용보다는 염증에 의해 발생하는 경우가 더 많기 때문에 적절한 항염증 치료에 대한 연구가 매우 중요한 것으로 생각되어진다. 세균의 집락화, 만성감염, 염증 등으로부터 폐를 보호하기 위해서는 출생 전 또는 출생 시에 진단되어지는 신생아들을 대상으로 하여 평생 동안 치료가 지속되어야 하는 것이 현실이다.

### 2) 유전자형 특이 치료(genotype-specific therapy)

High-throughput screening assays가 발전되면서 많은 화학적 구조들이 밝혀졌다. 또한 CFTR의 구조와 기능에 대한 연구가 발전되고, 다양한 CFTR 변이의 기능적 특징, 그리고 구조와 활성에 관한 연관성 등에 대한 연구가 발전되면서 서로 다른 단계에서 CFTR 결함을 교정하기 위한 약물치료가 점차 개발되어졌다. CFTR modulators는 변이의 분류 또는 그들이 목표로 하는 비정상적인 기능에 따라 구분되어진다.<sup>23,30,31</sup>

### 3) 조합요법(combitherapies)과 개별화된 약물(personalized medicine)

최근 변이된 CFTR 활성을 바로잡기 위한 많은 약제들이 개발되어졌다.<sup>23</sup> 이러한 약제들은 점차 특성화되어지고 특정 유전형을 가진 환자들을 목표로 하고 있다. 현재 환자들에게 사용되어지는 가장 발전된 치료는 Ivacaftor이다. 그러나, Ivacaftor이 폐기능을 호전 시키기는 하지만 단독으로 모든 낭성섬유증 환자에서 유사한 효과가 있는 것은 아니다. F508del-CFTR과 같은 CFTR 변이를 가지고 있는 환자들은 다양한 기능장애를 가지기 때문에, 여러 가지 분자들의 조합이 좀 더 나은 임상적 결과를 이끌어내게 된다. 따라서, rescued F508del-CFTR의 세포막 불안정성을 치료하기 위해 최근에는 N91115 안정성에 대해 연구하고 있으며, homozygous

F508del 환자(NCT02589236)에서 lumacaftor/Ivacaftor 복합제의 안정성에 대해 연구되고 있다. 또 다른 복합제는 PTI-428 (CFTR amplifier)로써 CFTR 단백질의 미숙한 형태를 선택적으로 증가시키는 것을 목표로 연구 중이다. 가까운 미래에는 대체 염화물 대체 염화물 통로 활성제 또는 ENaC의 억제제의 복합치료에 대해서도 검토 중인 것으로 알려져 있다.<sup>32</sup>

## 결론

낭성섬유증 폐질환 병태생리의 근원과 이들을 야기시키는 인자들은 질환의 진행, 중등도, 나아가 삶에 미치는 질환의 무게를 결정하는 중요한 요소들이다. 따라서, 질환 발생의 근본적인 병인을 이해하고, 초기 결함을 발견하여, 초기에 필요한 치치들이 시행되는 것이 낭성섬유증에 이환된 환자들의 삶의 질을 향상시키는데 매우 중요한 것으로 생각되며, 나아가 낭성섬유증 치료를 위한 새로운 약제들의 개발 또한 지속적으로 이어져야 할 것이다.

## REFERENCES

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
- Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein, B, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:5121-89.
- Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med* 2015;372:351-62.
- Moon HR, Ko TS, Ko YY, Choi JH, Kim YC. Cystic fibrosis--a case presented with recurrent bronchiolitis in infancy in a Korean male infant. *J Korean Med Sci* 1988;3:157-62.
- Ahn KM, Park HY, Lee JH, Lee MG, Kim JH, Kang JJ, et al. Cystic fibrosis in Korean children: a case report identified by a quantitative pilocarpine iontophoresis sweat test and genetic analysis. *J Korean Med Sci* 2005; 20:153-7.
- Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007;58:157-70.
- Cohen TS, Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med* 2012;18:509-19.
- Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991;253:202-5.
- Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008;372:415-7.
- Hobbs CA, Da Tan C, Tarran R. Does epithelial sodium channel hyperactivity contribute to cystic fibrosis lung disease? *J Physiol* 2013;591:4377-87.
- Chen JH, Stoltz DA, Karp PH, Ernst SE, Pezzulo AA, Moninger TO, et al. Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway epithelia. *Cell* 2010;143:911-23.
- Tuggle KL, Birket SE, Cui X, Hong J, Warren J, Reid L, et al. Characterization of defects in ion transport and tissue development in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-knockout rats. *PLoS One* 2014;9:e91253.
- Sun X, Olivier AK, Liang B, Yi Y, Sui H, Evans TI, et al. Lung phenotype of juvenile and adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferrets. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:502-12.
- Itani OA, Chen JH, Karp PH, Ernst S, Keshavjee S, Parekh K, et al. Human cystic fibrosis airway epithelia have reduced Cl<sup>-</sup> conductance but not increased Na<sup>+</sup> conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:10260-5.
- Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature* 2012;487:109-13.
- Hoegger MJ, Fischer AJ, McMenimen JD, Ostedgaard LS, Tucker AJ, Awadalla MA, et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. *Science* 2014;345:818-22.
- Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Taft PJ, et al. Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. *Science* 2008;321:1837-41.
- Bonvin E, Le Rouzic P, Bernaudin JF, Cottart CH, Vandebrouck C, Crié A, et al. Congenital tracheal malformation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *J Physiol* 2008;586:3231-43.
- Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E, Ramachandran S, Pezzulo AA, Smith AR, et al. Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function produces abnormalities in tracheal development in neonatal pigs and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1251-61.
- Chang EH, Pezzulo AA, Meyerholz DK, Potash AE, Wallen TJ, Reznikov LR, et al. Sinus hypoplasia precedes sinus infection in a porcine model of cystic fibrosis. *Laryngoscope* 2012;122:1898-905.
- Adam RJ, Michalski AS, Bauer C, Abou Alaiwa MH, Gross TJ, Awadalla MS, et al. Air trapping and airflow obstruction in newborn cystic fibrosis piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1434-41.
- Fischer AJ, Singh SB, Adam RJ, Stoltz DA, Baranano CF, Kao S, et al. Tracheomalacia is associated with lower FEV1 and Pseudomonas acquisition in children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:960-70.
- Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, Noel S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clin Pharmacol* 2016;8:127-40.
- Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N, Lukacs GL. C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. A novel class of mutation. *J Biol Chem* 1999;274:21873-7.
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251-4.
- Varga K, Goldstein RF, Jurkuvenaite A, Chen L, Matalon S, Sorscher EJ, et al. Enhanced cell-surface stability of rescued DeltaF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) by pharmacological chaperones. *Biochem J* 2008;410:555-64.
- Cystic Fibrosis Foundation. 2013 CF Foundation Patient Registry Annual Data Report to the Center Directors [Internet]. Bethesda (MD): Cystic Fibrosis Foundation; c2014 [cited 2019 Mar 19]. Available from: [https://www.cff.org/2013\\_CFF\\_Annual\\_Data\\_Report\\_to\\_the\\_Center\\_Directors.pdf](https://www.cff.org/2013_CFF_Annual_Data_Report_to_the_Center_Directors.pdf).
- McCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2007;30:487-95.
- Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007;151:249-54.
- Pedemonte N, Lukacs GL, Du K, Caci E, Zegar-Moran O, Galletta LJ, et al. Small-molecule correctors of defective DeltaF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. *J Clin Invest* 2005;

- 115:2564-71.
31. Van Goor F, Straley KS, Cao D, González J, Hadida S, Hazlewood A, et al. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L1117-30.
32. Dhooghe B, Haaf JB, Noel S, Leal T. Strategies in early clinical development for the treatment of basic defects of cystic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:423-36.