



**Microbiota intestinal, fibrosis quística y eje intestino pulmón intestinal
(Intestinal microbiota, cystic fibrosis and intestinal-lung axis)**

Yalitz Josefina Moreno¹ <http://orcid.org/0009-0006-4978-192X>

¹Magister Scientiarum en Inmunología, Especialista en Pediatría. Adjunto al servicio de alergia e inmunología del Hospital de Especialidades Pediátricas. Maracaibo-Venezuela.

Recibido: 1 de febrero de 2024

Aceptado: 1 de marzo de 2024

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, de afectación multisistémica, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la Fibrosis quística (CFTR) localizado en el cromosoma 7, es la enfermedad hereditaria más frecuente en caucásicos, estas mutaciones causan disfunción o ausencia del CFTR, desencadenando anomalías en la secreción de cloruro, reabsorción de sodio y transporte de agua, afectando múltiples órganos y sistemas, dada la expresión de esta proteína en todas las células epiteliales. La inflamación en la Fibrosis quística es definida como crónica y de bajo grado, en la que participan células de sistema inmune, generando citocinas proinflamatorias, además incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno que generan mayor estrés oxidativo y contribuye en mantener la inflamación intestinal y sistémica. La microbiota intestinal puede tener un vínculo bidireccional y asociación clínica significativa con la salud o con la enfermedad, la disbiosis intestinal se ha reportado desde la sexta semana de vida, guarda relación con la alteración del CFTR y la inflamación, se caracteriza por disminución de la abundancia y la diversidad bacteriana relativa, está asociada con disminución de la función pulmonar a través del eje intestino pulmón, se ha reportado disminución intestinal de *Bacteroides* y *Bifidobacterium* e incremento de *Staphylococcus*, *enterobacterias* y *Veillonella*, la interconexión entre el sistema gastrointestinal y el sistema respiratorio se evidencia a través de la presencia de géneros bacterianos como *Enterococcus* y *Escherichia coli* que colonizan inicialmente el intestino y seguidamente el pulmón.

Palabras claves: Fibrosis quística, CFTR (Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística).

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary, autosomal recessive disease with multisystem involvement, caused by mutations in the gene that encodes the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulatory Protein (CFTR) located on chromosome 7. It is a hereditary disease. More common in Caucasians, these mutations cause dysfunction or absence of CFTR, triggering abnormalities in chloride secretion, sodium reabsorption and water transport, affecting multiple organs and systems, given the expression of this protein in all epithelial cells. Inflammation in Cystic Fibrosis is defined as chronic and low grade, in which immune system cells participate, generating proinflammatory cytokines, it also increases the production of reactive oxygen species that generate greater oxidative stress and contributes to maintaining intestinal inflammation and systemic. The intestinal microbiota may have a bidirectional link and a significant clinical association with health or disease, intestinal dysbiosis has been reported since the sixth week of life, is related to the alteration of CFTR and inflammation, is characterized by a decrease in relative bacterial abundance and diversity is associated with a decrease in lung function through the intestine-lung axis, an intestinal decrease in *Bacteroides* and *Bifidobacterium* and an increase in *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* and *Veillonella* have been reported, the interconnection between the gastrointestinal system and the Respiratory disease is evidenced by the presence of bacterial genera such as *Enterococcus* and *Escherichia coli* that initially colonize the intestine and then the lung.

Key words: Cystic fibrosis, CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory protein).

Autor de correspondencia: Yalitz Josefina Moreno, Magister Scientiarum en Inmunología y Especialista en Pediatría. Adjunto al Servicio de Alergia e inmunología del Hospital de Especialidades Pediátricas. Maracaibo, correo electrónico: yalitza_moreno@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica, crónica y hereditaria con patrón autosómico recesivo, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la Fibrosis quística (CFTR), ubicado en el cromosoma 7 (1,2). Afecta a todas las razas y etnias, siendo la enfermedad hereditaria más frecuente en caucásicos. Con prevalencia mundial de 1:1000 a 1:30000 nacidos vivos dependiendo de la ascendencia genética de la población y una prevalencia aproximada de 82.000 personas diagnosticadas en Estados Unidos y Europa, con variación en los distintos países.

En Norte América la incidencia es de 1:2500 - 1:3500, América del Sur 1:3500 - 8500, Europa 1:1300 - 1:25000, África aproximadamente 1:7000, Asia 1:4000 - 35000, Australia 1: 2900 – 3200, Oriente medio 1:2500 - 1:6000. En América Latina no hay publicaciones precisas de su prevalencia, se estima 1 caso por cada 9000 recién nacidos vivos, siendo esta la enfermedad hereditaria más frecuente en caucásicos (1-5).

Se han identificado más de 2000 mutaciones, de las cuales 401 son causantes de FQ, siendo la mutación más frecuente la Df508, localizada en el cromosoma 7q31.2, presente en un 66% de los casos en todo el mundo y producida por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (5).

Estas mutaciones ocasionan disfunción o ausencia del CFTR, el cual es una ATPasa transmembrana, que también funciona como canal aniónico selectivo dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la proteína quinasa A, sirven como importantes reguladores de iones y agua en múltiples órganos y sistemas, ya que se expresa en la superficie apical de todos los epitelios, células serosas de glándulas submucosas e incluso en células del sistema inmune. (6-10)

Las mutaciones del CFTR han sido clasificadas en VI clases, que reflejan alteración en la síntesis, estructura y función, correspondiendo la clase I a aquellas que inducen un bloqueo en la síntesis de la proteína, las mutaciones clase II sintetizan una proteína CFTR mal plegada, lo que provoca falla en la maduración y tráfico hacia la superficie celular, la mutación clase III afecta la activación de la función de transporte de iones a través del canal, la mutación clase IV se denomina de conducción ya que reduce la cantidad de iones de cloruro transportados a través del canal iónico, la mutación clase V alteran las regiones promotoras a los sitios de empalme y dan como resultado la síntesis de proteínas en cantidades reducidas en la superficie celular, la mutación clase VI genera inestabilidad de la proteína CFTR madura en la superficie celular, provocando aumento del recambio de la proteína funcional y disminución del transporte total de iones a la célula. (5,11-13)

Las tres primeras clases están asociadas con síntomas tempranos del sistema respiratorio y digestivo, la clase IV y V se asocian con manifestaciones respiratorias leves y tardías e insuficiencia pancreática.

La diversidad de fenotipos clínicos entre las personas con FQ se atribuye a la variación de la proteína CFTR causada por las mutaciones, aunado a la presencia de diferentes genes modificadores y alelos complejos en el mismo individuo pueden explicar las diferencias en la gravedad, las manifestaciones clínicas y el ritmo de progresión de la enfermedad, a las



características genéticas se suman los factores ambientales como la contaminación y el humo de cigarrillo, ya que disminuyen la función del CFTR y pueden explicar por qué las mismas mutaciones tienen diferente expresión clínica (14,15).

El fenotipo que afecta el sistema respiratorio provocando disfunción pulmonar e insuficiencia respiratoria por disfunción o expresión defectuosa del CFTR, desencadena anomalías en la secreción de cloruro, reabsorción de sodio y el transporte de agua, lo que conlleva a deshidratación del líquido de las superficies respiratorias, alterando la composición del moco, aumentando la viscosidad de la capa mucosa con obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y facilitando la colonización por microorganismos patógenos como la *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La mayor morbimortalidad en FQ se asocia frecuentemente con este fenotipo, pero también existen manifestaciones extrapulmonares de gran alcance como la enfermedad gastrointestinal, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis, enfermedad hepática, diabetes asociada con FQ e infertilidad masculina (11,16).

La proteína CFTR se expresa en todo el tracto gastrointestinal, principalmente en el intestino delgado y el intestino grueso, siendo su mayor expresión en las criptas intestinales, desempeñando un papel clave en la secreción de cloruro y bicarbonato, particularmente en el duodeno donde el pH es fundamental, mantiene indirectamente la homeostasis del agua al influir en la presión osmótica a través del paso de iones, ejerce efectos reguladores en los canales iónicos de sodio, potasio, calcio y otros canales de cloruro, además mantiene las uniones estrechas en el epitelio intestinal y modula el pH de las secreciones, participa en el transporte extracelular de esfingosina-1-fosfato(S1P) mediador lipídico bioactivo, regulador crítico en la señalización inflamatoria y adhesión celular (17-20).

Se han reportado varios mecanismos por los cuales la disfunción de la CFTR modula el microbioma intestinal:

- 1.- La disfunción del canal de cloruro produce moco espeso que se acumula a lo largo de las vellosidades y se elimina lentamente favoreciendo la adherencia bacteriana y colonización.
- 2.- Mala absorción de los nutrientes de la dieta en especial las grasas.
- 3.- Reducción en la producción de ácidos biliares, disminución de la secreción de enzimas pancreáticas y bicarbonato, favoreciendo un pH intestinal más bajo.
- 4.- Disminución de la producción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth en las criptas. (21)

A estos factores se suman aquellos adquiridos por el individuo como la administración de antibióticos en ciclos repetidos, lo cual se asocia a disminución de la diversidad bacteriana, la dieta rica en grasa y el uso de inhibidores de la bomba de protones, relacionados con disminución de la diversidad de especies y aumento de *Escherichia coli*, *Enterococcus spp* y *Streptococcus*, además de incrementar el riesgo de infección por *Clostridium difficile*, *Salmonella spp* y *Campilobacter spp*. (22)

Inflamación en la Fibrosis quística:

La inflamación y la disfunción de la CFTR, desempeñan un papel clave en la evolución de la enfermedad. La inflamación aguda y subaguda presente en la vías respiratorias de pacientes con FQ, se ha relacionado con varias vías inmunitarias incluida la del inflammasoma de la proteína 3



en los neutrófilos de las vías respiratorias, la generación de especies reactivas de oxígeno y una mayor producción de proteasas, como la elastasa de neutrófilos y la metaloproteinasa de matriz -9 y mediadores proinflamatorios que conducen al daño del tejido pulmonar aún en ausencia de infección, proceso que se inicia con la alteración de la secreción aniónica y la deficiencia en el aclaramiento mucociliar, que incrementa con las infecciones crónicas de las vías respiratorias, esta estrecha relación entre la inflamación y la infección se vuelve más compleja a medida que el paciente avanza en edad. (14,23)

Las distintas poblaciones leucocitarias ejercen funciones en el proceso inflamatorio de la FQ, se reporta que los neutrófilos infiltran la mucosa de las vías respiratorias y llenan el espacio intraluminal de los bronquios, lo que es una característica distintiva de la enfermedad, por su parte los macrófagos presentan desgranulación y supervivencia prolongada, lo que se traduce en alteración para fagocitar y eliminar las bacterias eficazmente, en relación a las células linfoides se reporta incremento de células T durante las exacerbaciones. La FQ es una enfermedad mediada predominantemente por Th2 con aumento en la liberación de IL-13 e IL-4, así como la participación de células Th17 productoras de IL-17A, cuyos valores altos están asociados con función pulmonar deficiente, siendo esta una citocina proinflamatoria que participa en la granulopoyesis, el reclutamiento, activación y migración de los neutrófilos al sitio de la inflamación. Se reporta además reducción cualitativa y cuantitativa de células T reguladoras y disminución de células NK en relación a controles sanos. (24,25)

Desde hace un poco más de dos décadas se estudia el proceso inflamatorio intestinal presente en pacientes con FQ, el cual se define como un proceso crónico y de bajo grado, el cual es mediado por el sistema inmunológico y evidenciado por niveles elevados de piruvato quinasa M2, óxido nítrico rectal y calprotectina, siendo esta última un marcador no invasivo confiable, reportado elevado de manera constante en pacientes portadores de la enfermedad, en relación a individuos sanos, útil para detectar inflamación gastrointestinal y relacionado con la gravedad de la enfermedad intestinal en pacientes con FQ.

La inflamación y los cambios en el microbioma pueden tener un vínculo fisiopatológico bidireccional, además existen evidencias que la inflamación gastrointestinal puede tener asociación clínica significativa con el crecimiento, la nutrición, la calidad de vida y la función respiratoria. Los niveles de calprotectina fecal están asociados con bajo peso y reducción de la puntuación Z de peso y talla, la inflamación se asocia con mayor riesgo de infección pulmonar y deterioro progresivo (26)

La insuficiencia pancreática también se asocia con inflamación intestinal, ya que provoca cambios en la estructura del espacio intercelular de la mucosa intestinal y aumento en el tiempo del tránsito, lo que puede conducir al aumento de la permeabilidad intestinal e inflamación. (27) La inflamación incrementa la liberación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en mayor estrés oxidativo y niveles elevados de oxígeno que contribuyen a la inflamación continua en el intestino con consecuencias en la inflamación sistémica. (28)

La insuficiencia pancreática, la mala absorción de grasa, el bajo nivel de proteína fijadora de vitamina D, el uso de corticosteroides y baja exposición a la luz solar se asocia con deficiencia de vitamina D. Esta vitamina tiene varias funciones la más conocida es la participación en la mineralización ósea, pero además participa en estimulación de la producción de péptidos



antimicrobianos, que actúan en las células bronquiales contra *Pseudomona aeruginosa* y disminución de citocinas proinflamatorias como la interleucina 17 A y la interleucina 23 en vías respiratorias (29).

La vitamina D modula la composición del microbiota intestinal, disminuyendo la inflamación y la permeabilidad intestinal, aumentando la función de la barrera intestinal y la estimulación de péptidos antimicrobianos, estudios reportan que grupos con ingesta dietética de vitamina D tenían mayor abundancia de *Prevotella* y menor abundancia de *Haemophilus* y *Vellonella*. Mayor abundancia de microorganismos beneficiosos como *Bifidobacterium* y *Akkermansia* (30).

Existen evidencias de interrelación entre la inflamación intestinal y la disbiosis en la FQ, bacterias abundantes como la *Escherichia coli* se han correlacionado con niveles de calprotectina fecal, mientras que géneros disminuidos como *Ruminococaceae* producen ácidos grasos de cadena corta con efectos antiinflamatorios. (30)

Microbiota y fibrosis quística:

Las superficies del cuerpo humano como la piel, el tracto respiratorio, digestivo y genitourinario están colonizadas por gran cantidad de microorganismos incluyendo bacterias, hongos, arqueas y virus, siendo el intestino el órgano más densamente colonizado con más de 1000 especies diferentes, con un papel esencial en el desarrollo de la homeostasis y del sistema inmune (31). El medio microbiano gastrointestinal es la interacción dinámica y compleja entre el huésped y los microbios, de múltiples factores fisicoquímicos como la disponibilidad de nutrientes, el ambiente anaeróbico, las secreciones antimicrobianas como el ácido gástrico y la bilis, y la motilidad normal del tracto gastrointestinal.

El desarrollo de la microbiota intestinal ocurre durante los tres primeros años de vida, esta interacción entre la microbiota y el huésped es fundamental para el entrenamiento inmunológico durante ese periodo de tiempo, la disbiosis potencia la susceptibilidad a infecciones, trastornos inflamatorios, alérgicos y metabólicos, este desarrollo progresa desde la infancia y está influenciado por factores como el tipo de parto, el contacto físico con la madre. la exposición a medicamentos como los antibióticos y al tabaco (32).

La disbiosis de la microbiota intestinal no solamente modula las respuestas inmunes de este sistema, sino que afecta la inmunidad de órganos a distancia como el sistema respiratorio, existe evidencia de la relación entre la microbiota intestinal y la salud, así como también con enfermedades respiratorias crónicas entre ellas la FQ (32).

La disbiosis intestinal en la FQ se produce tempranamente y de manera crónica por lo que es evidente desde las primeras etapas de la vida y continúa hasta la edad adulta, está asociada a la disfuncionalidad de la CFTR y varios factores adquiridos que pueden perpetuar aún más la disbiosis, como la dieta rica en grasa, ingestión de medicamentos (antibióticos, supresores de ácidos, opioides y anticolinérgicos).

La disbiosis se caracteriza por disminución de la abundancia y diversidad bacteriana lo que constituye el sello distintivo en la FQ. La microbiota se diversifica a un ritmo más lento que en la población sana. Se reportan diferencias en la composición microbiana, encontrando mayor



abundancia de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *enterobacterias* y *Veillonella dispar*, encontradas aún en etapas tempranas de la vida y disminución de *Bacteroides*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Faecalibacterium prausnitzii* en intestino. (31,32)

Un elemento que contribuye en la disbiosis intestinal es el aumento de la permeabilidad intestinal asociada a la disfunción del CFTR, deficiencia de ácidos grasos esenciales, anomalía en las uniones estrechas y disminución de la fosfatasa alcalina intestinal, siendo esta última un importante factor de defensa de la mucosa, este aumento de la permeabilidad permite la translocación de microorganismos y sustancias proinflamatorias que posteriormente induce inflamación, lo que a su vez puede alterar el microbioma intestinal (30,32). Se ha observado mayor grado de disbiosis intestinal en paciente con expresión fenotípica grave, caracterizada por mayor cantidad de microbiota proinflamatoria como *Escherichia* y *Enterococcus*, que los géneros inmunomoduladores como *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. Las enterobacterias, en especial *Escherichia coli* puede encontrarse hasta 10 veces más elevadas que en los individuos sanos.

En relación al sistema respiratorio se ha reportado que el microbioma bacteriano de las vías respiratorias en la FQ es complejo formado por *Actinobacterias*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacterias* y *Proteobacterias*, encontrando en el microbioma pulmonar cantidad excesiva *Proteobacterias* y *Actinobacterias*. El viroma pulmonar es afectado por las características de la secreción mucosa e inmunológicas de la enfermedad, los virus respiratorios comunes se encuentran en el 60% de los pacientes, causando mayor morbilidad y asociados con la activación de las vías de transcripción nuclear relacionadas con la inflamación, además contiene fagos que impactan en el microbioma impulsando la adaptación de los microorganismos patógenos y la resistencia a los antimicrobianos. El microbioma está formado en su mayoría por las familias *Cándida* y *Malassezia*, por lo general son transitorios, pueden interactuar con el viroma y el microbioma incrementando la respuesta inflamatoria e inmune. Todos los filos de arqueas muestran abundancia en la FQ. (33)

La Disbiosis ha sido reportada desde edades muy tempranas. Antosca y col. Reportaron disminución de *Bacteroides* a la sexta semana de vida en paciente con FQ y persistiendo así durante el primer año, el género *Roseburia* también se encontró significativamente disminuido durante el primer año de vida y *Veillonella* significativamente aumentado. (34)

Eje intestino pulmón y Fibrosis Quística:

El eje intestino pulmón es un eje bidireccional que conecta los pulmones y los intestinos, es la capacidad de la microbiota intestinal de influir en el curso o el resultado de la enfermedad pulmonar subyacente y viceversa, descrito en otras enfermedades pulmonares como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14,35).

La comunidad bacteriana intestinal tiene una estrecha relación con el sistema inmune a través de las endotoxinas, metabolitos, hormonas y citocinas, teniendo efecto modulador, por ejemplo *Bacteroides fragilis* modula el equilibrio Th1/Th2 y las bacterias filamentosas segmentadas estimulan la diferenciación de las células Th17, mientras que *Clostridium spp* induce la formación de células T reguladoras, metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) participan en el reclutamiento y maduración de células inmunes, brindando protección contra respuestas inflamatorias, mitigando la respuesta inflamatoria pulmonar



(32,36-38) esta interacción de gran alcance entre el intestino y los pulmones es mediado por el sistema linfático mesentérico a través del cual se intercambian metabolitos microbianos (38). En esta relación participan los reinos bacteriano, fúngico y viral, existiendo evidencias del cruce de diferentes reinos para mantener la homeóstasis y la evolución de enfermedades, esta interrelación se manifiesta también en las alteraciones intestinales con implicación en enfermedades pulmonares (33).

Esta relación entre intestino y los pulmones es importante en la FQ, ya que ambos sitios tienen alterada la función de la CFTR y presentan disbiosis. Madan y col. observaron en un grupo de pacientes con FQ, evaluados desde el nacimiento hasta los 21 meses de edad, un efecto significativo en la diversidad del tracto respiratorio de aquellos que recibieron lactancia materna, además observaron cambios en la microbiota respiratoria con la dieta, encontrando concordancia entre los géneros bacterianos que aumentaron o disminuyeron en ambos compartimientos, para algunos géneros la colonización intestinal presagia la colonización en el tracto respiratorio demostrando una fuerte interconexión entre los dos sistemas.(39) Algunas alteraciones de la microbiota intestinal como la disminución de *Parabacteroides* precede la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (33).

Bazett y col. Reportaron hiperreactividad pulmonar en respuesta a la disbiosis intestinal inducida por antibióticos. (40) Se ha reportado además disbiosis intestinal desde las seis semanas de vida, asociada con inflamación sistémica y desregulación inmune que conlleva a exacerbaciones pulmonares (32).

En pacientes jóvenes con FQ se ha demostrado que géneros seleccionados como *Enterococcus* y *Escherichia coli* que colonizan las vías respiratorias tienden a aparecer primero en los intestinos, lo que indica que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la predicción de la salud pulmonar (34, 41).

La diversidad microbiana es reconocida como un marcador de la función pulmonar y su disminución se correlaciona con la aparición de un patógeno dominante, generalmente *Pseudomonas aeruginosa*, también se ha reportado correlación positiva entre la diversidad del microbioma intestinal y el valor del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) (42). Así mismo se ha relacionado el desarrollo de bacterias anaeróbicas con el microambiente hipóxico de las vías respiratorias en la FQ (43).

CONCLUSIONES

La FQ es una enfermedad con frecuentes exacerbaciones pulmonares y diversas manifestaciones extrapulmonares, relacionadas con la disfunción o ausencia de CFTR, asociado al proceso inflamatorio de bajo grado descrito en la enfermedad y la disbiosis intestinal caracterizada por disminución de la diversidad microbiana, lo cual se relaciona con el estado inflamatorio y la disminución de la función pulmonar, con participación del eje intestino pulmón, a través de metabolitos que pueden actuar de manera bidireccional, influyendo en la progresión de la enfermedad, su conocimiento es de gran relevancia para el manejo y tratamiento de la enfermedad, lo cual ha permitido aumento en la calidad y el promedio de vida.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caley L, White H, de Goffau M, Floto R, Parkhill J, Marsland B, Peckham D. Cystic Fibrosis-Related Gut Dysbiosis: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences* 2023;68(5):1797-1814.
2. Stand I, Páez D, Vega M. Fibrosis quística, Sociedad Colombiana de Pediatría 2023. *Precop SCP*. 22(2)
3. Farinha C, Callebaut I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis-How mutations lead to misfunction and guide therapy. *Biosci. Rep.* 2022;42.
4. Turcios N. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care* 2020; 65:233–251.
5. Jia Sh, Taylor-Cousar J. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med* 2023;74:413-426.
6. Havamani A, Salem I, Sferra T, Sankararaman S. Impact of Altered Gut Microbiota and Its Metabolites in Cystic Fibrosis. *Metabolites* 2021; 11:123.
7. Imhann F, Bonder M, Vich V, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar E, Jankipersadsing S, Cenit M, Harmsen H. Proton pump inhibitors affect the gut. *Gut* 2016;65:740-748.
8. Melo J, Fernández P. Fibrosis quística en el adulto. *Revista Médica las Condes* 2015;26(3):276-284.
9. Guerra M, Rabasco A, González M. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharm* 2020.61(2)
10. Averna M, Melotti P, Sorio C. Revisiting the Role of Leukocytes in Cystic Fibrosis. *Cells* 2021;10(12):3380.
11. Fonseca O, Salomé M, Cordeiro A. Cystic Fibrosis Bone Disease: The Interplay between CFTR Dysfunction and Chronic Inflammation. *Biomolecules* 2023; 13(3): 425.
12. Moliteo E, Sciacca M, Palmeri A, Papale M, Manti S, Parisi G, Leonardi S. Cystic Fibrosis and Oxidative Stress: The Role of CFTR. *Molecules* 2022;27(16):5324.
13. Turcios N. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respiratory Care* February 2020;65(2):233-251
14. Caverly L, Riquelme M, Hisert K. The Impact of Highly Effective Modulator Therapy on Cystic Fibrosis Microbiology and Inflammation *Clin Chest Med* 2022;43(4):647–665.
15. Philip M, Polgreen, Alejandro P. Comellas. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annu Rev Med* 2022;73:563–574.
16. Farinha C, Callebaut I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis - how mutations lead to misfunction and guide therapy. *Biosci Rep* 2022;42(7).
17. Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spieker koetter E, Nicolls MR. The Human Respiratory Microbiome: Current Understandings and Future Directions. *J Respir Cell Mol Biol* 2023;68(3):245-255.
18. Zhang D, Li S, Wang N, Tan H-Y, Zhang Z, Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol* 2020;11:301.
19. Liou T.G. The Clinical Biology of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Protein: Its Role and Function in Extrapulmonary Disease. *Chest* 2019;155:605–616.
20. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21:2891.
21. Turcios N. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care* 2020;65(2):233-251.
22. Testa I, Crescenzi O, Esposito S. Microorganisms. Gut Dysbiosis in Children with Cystic Fibrosis: Development, Features and the Role of Gut-Lung Axis on Disease Progression 2022;11(1):9.
23. Hanssens L, Duchateau J, Casimir G. 2021. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells* 2021;10(11):2844.
24. Mulcahy E, Hudson J, Beggs S, Reid D, Roddam L, Cooley M. High peripheral blood th17 percent associated with poor lung function in cystic fibrosis. *ONE* 2015;10: e0120912.
25. Mulcahy E, Cooley M, McGuire H, Asad S, Fazekas B, Beggs S, Roddam L. Widespread alterations in the peripheral blood innate immune cell profile in cystic fibrosis reflect lung pathology. *Immunol. Cell Biol* 2019;97:416–426.
26. Esposito S, Testa I, Mariotti E, Cunico D, Torelli L, Grandinetti R, Fainardi V, Pisi G, Principi N. Probiotics Administration in Cystic Fibrosis: What Is the Evidence? *Nutrients* 2022. 30;14(15):3160.



27. Saeedeh T, Andrew S, Majid K, Golnaz R, Mitra Z, Mahammad S. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022;25(1):1-12.
28. Barrack K, Hampton T, Valls R, Surve S, Gardner T, Sanville J. An In Vitro Medium for Modeling Gut Dysbiosis Associated with Cystic Fibrosis. *bioRxiv.* 2023.
29. Hadeel A, Iman B, Ahmed A, Hanaa B. Correlation of Gut Microbiota, Vitamin D Status, and Pulmonary Function Tests in Children with Cystic Fibrosis. *Front Nutr* 2022;9: 884104.
30. Aggeletopoulou L, Tsounis E, Mouzaki A, Triantos C. Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota. *Front Biosci* 2023;28(6):116-
31. Li Chunxi, Liu Haiyue, Lin Yanxia, Pan Jianbing, Su Jin. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence *J Immunol Res.* 2020;2340670.
32. Thavamani A, Salem I, Sferra T, Sankararaman S. Impact of Altered Gut Microbiota and Its Metabolites in Cystic Fibrosis. *Metabolites* 2021;11(2):123.
33. Castañeda C. Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. *Rev Cubana Pediatr* 2022;93(4).
34. Antosca K, Chernikova D, Courtney E, Kathryn L, Kewei L. Altered Stool Microbiota of Infants with Cystic Fibrosis Shows a Reduction in Genera Associated with Immune Programming from Birth. *J Bacteriol.* 2019;201(16): e00274-19.
35. Yawei D, Lanlan H, Zhongbo Z, Fan Y, Quan M, Yanmei Z, Xuhui Z, Xiping L. The mechanism of gut-lung axis in pulmonary fibrosis *Front Cell Infect Microbiol* 2024;14: 1258246
36. Testa LL, Esposito S. Gut Dysbiosis in Children with Cystic Fibrosis: Development, Features and the Role of Gut-Lung Axis on Disease Progression. *Microorganisms* 2022;11(1): 9. doi: 10.3390
37. Burke D, Fouhy F, Harrison M, Rea M, Cotter P, O'Sullivan O. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol* 2017; 17:1–11.
38. Lussac F, Charpentier E, Imbert S, Lefranc M, Bui S. The gut-lung axis in the CFTR modulator era *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13: 1271117.
39. Madan J, Koestler D, Stanton B, Davidson L, Moulton L, Housman M, Moore J, Guill M, Morrison M, Sogin M. Serial Analysis of the Gut and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis in Infancy: Interaction between Intestinal and Respiratory Tracts and Impact of Nutritional Exposures. *mBio* 2012; 3(4): e00251-12
40. Françoise A, Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease. *Genes* 2020;11(5):5362020.
41. Price C, O'Toole G. The Gut-Lung Axis in Cystic Fibrosis. *J Bacteriol.* 2021;203(20): e0031121.
42. Burke D, Fouhy F, Harrison M, Rea M, Cotter P, O'Sullivan O. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol* 2017;17:1–11.
43. Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, Mishra N. Short Chain Fatty Acids: Fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases. *Chem Biol Interact* 2022;368:110231.