

**ACESSO ABERTO** **ATRIBUIÇÃO DO CANAL CFTR NA FIBROSE CÍSTICA**

**Data de Recebimento:** Amanda Lorraine Pereira Silva<sup>1</sup>, Cintia Graziely Miranda Azevedo<sup>1</sup>, Maria Carolina Bezerra di Medeiros Leal<sup>1</sup>  
18/11/2022

**Data de Aceite:** <sup>1</sup> Medicina, UNICEPLAC. Setor Leste Industrial, Lote 2/3, Gama, Brasília - DF, 72445-020.  
05/01/2023

**Data de Publicação:**  
11/01/2023

**\*Revisor por:**  
Carolina Sad Navarro,  
Higor Braga Cartaxo

**\*Autor correspondente:**  
Amanda Lorraine Pereira Silva,  
amanda.pereira@medicina  
uniceplac.edu.br

**Citação:**  
SILVA, A. L. P.; AZEVEDO,  
C. G. M.; LEAL, M. C. B.  
M. Atribuição do canal cfr  
na fibrose cística. **Revista  
Multidisciplinar em Saúde**,  
v. 4, n. 1, 2023. [https://doi  
org/10.51161/integrar/rem/3634](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3634)

**RESUMO**

**Introdução:** fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva ligada à mutação no gene CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística), que determina a expressão proteica constituidora do canal regulador de cloro (Proteína CFTR). No mundo aproximadamente 90 (mil) pessoas são afetadas pela doença, com diagnóstico em torno de 1000 casos por ano e destes, 90% com severidade e mortalidade. **Metodologia:** trata-se de uma revisão bibliográfica na base de dados PUBMED entre os anos de 2016 e 2021 com a seleção de 20 artigos em inglês que abordavam a temática. Foram usados os descritores: “cystic fibrosis”, “channel” e “gene”, além do operador booleano “and” entre as palavras-chave. **Objetivo:** analisar a importância do canal iônico (proteína-CFTR), no desenvolvimento da FC, bem como entender a suas complicações no sistema respiratório. **Resultados e discussão:** o canal (proteína-CFTR) possui 5 domínios distintos, tal estrutura ao ser ativada promove o efluxo do íon cloro. Nessa perspectiva, mutações que levam a disfunção nesse canal afetam o transporte do cloro e intensificam a absorção de sódio. Esses fatores prejudicam a homeostase de vários sistemas orgânicos, como o pulmão e o pâncreas, em função do processo obstrutivo decorrente do muco espesso e da desidratação na superfície epitelial. **Conclusão:** As mutações nos genes CFTR, possuem direta relação na FC, dado que o mau funcionamento dos canais proteicos expressos por esses genes, implicam na desregulação iônica, espessamento e desidratação do muco, acarretando complicações clínicas.

**Palavras-chave:** Canal; Fibrose cística; Gene.

**ABSTRACT**

**Introduction:** cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease linked to a mutation in the CFTR gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), which determines the constitutive protein expression of the chloride regulatory channel (CFTR protein). In the world, approximately 90 (thousand) people have experienced the disease, with a diagnosis of around 1000 cases per year, and of these, 90% with severity and mortality. **Methodology:** this is a bibliographical review of the PUBMED database between the years 2016 and 2021 with the selection of 20 articles in English that addressed the theme. The following descriptors were used: “cystic fibrosis”, “channel” and “gene”, in addition to the Boolean operator “and”

between the keywords. **Objective:** to analyze the importance of the ion channel (protein-CFTR) in the development of CF and to understand its complications in the controlled system. **Results and discussion:** the channel (protein-CFTR) has 5 distinct domains, such structure when activated, promotes the efflux of chlorine ion. From this perspective, he experienced that they led to dysfunction in this channel that carried out chlorine transport and intensified sodium absorption. These factors impair the homeostasis of various organ systems, such as the lung and pancreas, due to the obstructive process resulting from thick mucus and dehydration on the epithelial surface. **Conclusion:** Changes in CFTR genes directly depend on the relationship in CF, given that the malfunction of protein channels expressed by these genes, implies ionic dysregulation, mucus thickening, and dehydration, complications leading to complications.

**Keywords:** Channel; Cystic fibrosis; Gene.

## 1 INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva ligada à mutação no gene CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística), que determina a expressão proteica constituidora do canal regulador de cloro (Proteína CFTR). Defeitos nesse canal de cloro transmembranar, implica na desregulação da excreção de íons cloro (Cl<sup>-</sup>) e desequilíbrio hidrodinâmico, impactando a fluidez do muco, tornando-o mais viscoso, o que compromete a função orgânica de vários sistemas, em razão da obstrução provocada por esse muco espesso (GENTZSCH; MALL, 2018).

Em condições normais o cloro consegue atravessar a membrana e com isso garantir a passagem de água, conferindo fluidez ao muco. Quando ocorre falha no transporte decorrente de um distúrbio no canal, o muco se torna espesso e provoca obstrução das vias aéreas (RAFEEQ; MURAD, 2017), dificulta a expulsão dos patógenos devido ao comprometimento da atividade ciliar (GENTZSCH; MALL, 2018), e com isso o ambiente pulmonar torna-se propício a infecções (RAFEEQ; MURAD, 2017). Nesse contexto, a infecção crônica nos pulmões, o processo inflamatório, a bronquiectasia, seguido de insuficiência respiratória (FERNANDEZ et al., 2018) constituem a via crucial que determina a morbidade e a mortalidade em indivíduos portadores de FC (HANSSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021).

No mundo aproximadamente 90 (mil) pessoas são afetadas pela doença (LEE et al., 2021), sobretudo em pessoas brancas (MALL; MAYER-HAMBLETT; ROWE, 2020) com diagnóstico em torno de 1000 casos por ano e destes, 90% com severidade e mortalidade ligados à (três) classes específicas de mutação genética (RAFEEQ; MURAD, 2017), sendo assim, é relevante compreender o impacto dessas mutações prejudiciais no funcionamento desses canais e a sua relação com fenótipo expresso. Calcula-se que em 2025 o número de indivíduos portadores de fibrose cística sofrerá um aumento em 50% (ANGYAL et al., 2021).

As manifestações clínicas ocorrem ao nível pulmonar, digestório, reprodutor, glândulas sudoríparas entre outros, tendo em vista que esses locais possuem receptores para CFTR (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021). Nessa perspectiva, devido à relevância desse canal na manutenção fisiológica dos diversos sistemas, é fundamental entender a interferência do CFTR no estabelecimento da FC. Assim, esta revisão bibliográfica teve por objetivo analisar a importância do canal iônico (proteína-CFTR), no desenvolvimento da FC, bem como entender as suas complicações no sistema respiratório.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que buscou entender a associação do canal CFTR (mecanismo de síntese proteica, mutações associadas e possíveis inerevesões) com a fibrose cística, para

responder essa indagação foi feita uma leitura crítica e reflexiva dos artigos científicos selecionados, no qual discorriam sobre o cerne em questão, sendo realizada no período entre setembro e novembro de 2022. Para a investigação dos trabalhos utilizaram-se os descritores: “cystic fibrosis”, “channel” e “gene”, além do operador booleano “and” entre as palavras-chave.

A triagem dos artigos ocorreu por meio da leitura do título e do resumo, nesse contexto, procurou-se explorar as temáticas que abarcavam a estrutura molecular do canal, a correlação entre a proteína e a FC no acometimento dos sistemas orgânicos, com o foco no pulmão, além da descrição da fisiopatologia e os impactos resultantes das mutações nas manifestações clínicas dos pacientes com FC.

Os critérios de inclusão selecionou artigos disponibilizados na base de dados PUBMED no idioma inglês que abordavam a temática de maneira gratuita, tendo como ponto de partida os trabalhos que foram publicados recentemente, por isso adotou-se o preceito pelos autores os anos entre 2016 e 2021. Adicionalmente, a investigação teve seu alicerce estabelecido pela questão norteadora, com isso foram incorporados os estudos que tivessem a dimensão requisitada. Por outro lado, pelos critérios de exclusão adotados, foram eliminados trabalhos publicados antes de 2016 e que não respondiam o tema central desta revisão, assim, após aplicação dos parâmetros de subtração, restaram 20 artigos que foram considerados elegíveis para a construção desta pesquisa.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Análise do canal CFTR e a sua relação com a fibrose cística

O desenvolvimento desta seção contou com 16 artigos em inglês que abordavam aspectos sobre a estrutura molecular do canal CFTR relacionando-o com a sua função no que tange ao transporte iônico, além da ênfase de como o mau funcionamento dessa proteína decorrente da mutação e seus tipos implicam no desenvolvimento da fibrose cística.

As pesquisas destacavam os principais íons envolvidos na fibrose cística: cloro, sódio e bicarbonato, correlacionando com as manifestações clínicas nos diversos sistemas orgânicos devido as alterações sofridas no muco, como a viscosidade e a desidratação (GENTZSCH; MALL, 2018; MALL; MAYER-HAMBLETT; ROWE, 2020; ANGYAL et al., 2021).

Com a descoberta do canal CFTR foi possível o esclarecimento acerca do seu papel na FC, além das possíveis soluções terapêuticas que buscam modular a sua função (MALL; MAYER-HAMBLETT; ROWE, 2020). CFTR é uma glicoproteína contendo 1480 aminoácidos em sua estrutura (HANSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021) com 5 domínios distintos, sendo que duas porções atravessam a membrana (MSD1, MSD2), duas porções fazem ligação com adenosina monofosfato (NBD1, NBD2) e uma porção denominada (R) sofre alteração em sua conformação e ativa o canal, promovendo o efluxo do íon Cl<sup>-</sup>, o que garante o funcionamento adequado do canal (LEE et al., 2021). A ativação é dependente de fosforilação, na qual atuam as proteínas quinases (FERNANDEZ et al., 2018), e o seu ajuste é feito pela adenosina trifosfato (ATP) (ANGYAL et al., 2021), essa fase, na qual a porção (R) sofre fosforilação é fundamental para que o canal se torne ativado (HWANG et al., 2018; LUKASIAK; ZAJAC, 2021).

A FC foi mencionada pela primeira vez em 1930 (HANSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021). É caracterizada com uma herança genética autossômica recessiva, relatada na literatura com mais de 2000

variantes, sendo a mais habitual a deleção de fenilalanina (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021) na posição 508 (COONEY; MCCRAY; SINN, 2018; RIMESSI et al., 2021). Não há um consenso entre os estudos no que diz respeito a quantidade de classes relacionadas às mutações, assim existem relatos de quatro, seis e até sete classes de mutações distintas (RAFEEQ; MURAD, 2017; GENTZSCH; MALL, 2018; LEE et al., 2021; LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021), na qual provocam disfunções na síntese proteica, em etapas distintas como, produção, processamento, regulação e condução, inativando ou reduzindo a funcionalidade do canal (GENTZSCH; MALL, 2018; RAFEEQ; MURAD, 2017).

As mutações de classe I estão relacionadas com a transcrição anormal que leva à falta total da proteína na membrana da célula (JENNINGS; FLUME, 2018). Em outro cenário, para a formação proteica é fundamental que no decorrer das etapas o transporte e dobramento das proteínas se faça de maneira adequada, mutações de classe II apresentam falhas nesse processo que culminam com pouca ou nenhuma produção, o que leva a uma redução da expressão na superfície celular (JENNINGS; FLUME, 2018; LEE et al., 2021).

Proteínas defeituosas são degradadas no proteossoma (GENTZSCH; MALL, 2018), 88% possuem esse tipo de variação relacionado primordialmente com a fenilalanina na posição 508 (LEE et al., 2021). Quando ocorre o transporte adequado para a membrana apical, contudo, o canal não se abre de maneira correta a classe correspondente é a III (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021).

A classe IV está vinculada a condutância do canal que dificulta a saída de íons (JENNINGS; FLUME, 2018) e ao menor tempo de abertura (RAFEEQ; MURAD, 2017). Em outras situações existem diminuições na síntese do canal (JENNINGS; FLUME, 2018), acontece a construção, todavia, de forma escassa, resulta o fenótipo de classe V. Condições, na qual a duração da proteína na membrana celular é limitada, representa a classe VI (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021), já a classe VII é descrita como a não produção do RNA mensageiro (LEE et al., 2021), ou seja, não se processam as porções do canal (LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021).

**Tabela 1** - Explicação das principais mutações relacionadas a proteína CFTR

<b>Tipos de mutações</b>	<b>Consequências</b>	<b>Referência</b>
Classe I	Transcrição anormal que reflete na falta total da proteína	JENNINGS; FLUME, 2018
Classe II	Falha no dobramento proteico com pouca expressão na superfície celular	JENNINGS; FLUME, 2018; LEE et al., 2021
Classe III	Presença do canal na célula sem abertura	LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021
Classe IV	Dificuldade no efluxo iônico	JENNINGS; FLUME, 2018
Classe V	Síntese diminuída do canal	LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021
Classe VI	Alteração no tempo de permanência da proteína	LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021
Classe VII	Falhas de processamento nas porções do canal	LÓPEZ-VALDEZ et al., 2021

O CFTR atua como um “portão”, isto é, um canal iônico que permite a saída de íons  $\text{Cl}^-$  e bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) pela superfície epitelial das células encontrada nas vias aéreas, trato gastrointestinal e glândulas sudoríparas (GENTZSCH; MALL, 2018). O transporte inadequado do íon cloro exerce influência sobre os canais de sódio — aumenta o influxo — e interferem na absorção de água, o que reflete nas manifestações clínicas dos portadores de FC (FERNANDEZ et al., 2018). Logo, mutações que levam a disfunção desse canal alteram o transporte do cloro e intensificam a absorção de íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) (GENTZSCH; MALL, 2018), já que o CFTR exerce influência sobre outros canais e por consequência modifica a dinamicidade iônica (LUKASIAK; ZAJAC, 2021). Esses fatores perturbam a homeostase de vários sistemas orgânicos, em função do processo obstrutivo do muco espesso, equilíbrio ácido/básico e desidratação na superfície epitelial (GENTZSCH; MALL, 2018). A partir disso, o paciente portador de FC pode ser mais suscetível as infecções pulmonares (LEE et al., 2021), pancreatite (ANGYAL et al., 2021) e disfunções reprodutivas, sobretudo masculina, vinculada aos fluxos iônicos essenciais para o desenvolvimento adequado dos espermatozoides (KUNZELMANN; SCHREIBER; HADORN, 2017).

Estudo feito por Kunzelmann et al., (2017) destaca que a disfunção do canal era atribuída apenas a transporte do  $\text{Cl}^-$  e o  $\text{HCO}_3^-$  não era levado em consideração, apesar disso, é essencial analisar sua importância no contexto da FC, já que está ligado com a manutenção nos sistemas biológicos, como a basicidade no espaço extracelular.

Na fração exócrina do pâncreas ocorre aumento na viscosidade do muco e secreção reduzida desse conteúdo, isso foi encarregado a interferência do CFTR na membrana basolateral, que dificulta a formação de  $\text{HCO}_3^-$  e promove diminuição na sua excreção através da membrana apical, levando alterações secretórias (KUNZELMANN; SCHREIBER; HADORN, 2017).

A permeabilidade do CFTR ao íon  $\text{Cl}^-$  é maior em relação ao íon  $\text{HCO}_3^-$  que é 4/5 vezes menos permeável. A partir disso, é imprescindível que haja um fluxo alto de bicarbonato no interior da célula para que ele consiga ser excretado, caso contrário possuirá dificuldades em deixar o meio intracelular (ANGYAL et al., 2021). Em decorrência desse processo, ocorrem prejuízos digestivos (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019) devido à diminuição na absorção de nutrientes e dificuldade de estabilizar a acidez proveniente do estômago ao nível duodenal. A soma de fatores relacionados a acidificação e a consistência do muco contribui para obstrução dos ductos pancreáticos favorecendo a colonização de patógenos e processos inflamatórios (ANGYAL et al., 2021).

### 3.2 Complicações pulmonares

Para o desdobramento deste segmento foram aplicados 11 artigos cujas discussões literárias sobre as complicações clínicas e fisiológicas da FC, correlacionam fortemente as mutações da proteína CFTR com as desordens pulmonares. Os aspectos moleculares do muco e suas propriedades biofísicas comprometem a estrutura pulmonar e o seu funcionamento. As observações dos autores evidenciaram a forte relação da doença obstrutiva pulmonar crônica progressiva consonante com as constantes infecções que refletem na mortalidade e na morbidade do paciente. Por último, alguns artigos mostravam a importância de conhecer a função e a estrutura do canal, para que assim haja a possibilidade do desenvolvimento de drogas moduladoras (RAFEEQ; MURAD, 2017; FERNANDEZ et al., 2018; MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019).

Muitos pacientes apresentam manifestações pulmonares, bem como as suas complicações



(KUNZELMANN; SCHREIBER; HADORN, 2017). A ventilação é fundamental para a obtenção de oxigênio (O<sub>2</sub>) e manutenção fisiológica dos tecidos. Durante o mecanismo de inspiração, o O<sub>2</sub>, microrganismos e outras partículas são aspiradas para o trato respiratório, apesar disso componentes que são prejudiciais à saúde do indivíduo tendem a ficar aderidos sobre a camada de líquido das superfícies aéreas, representada por muco hidratado, no qual recobre o espaço respiratório (LEWIS; PATIAL; SAINI, 2019).

O muco encontrado nas vias aéreas é composto por diversas moléculas: água (90-95%), proteínas como mucina, lipídios e eletrólitos, sendo produzido nas glândulas submucosas e nas células caliciformes. A mucina ganha destaque dentro do muco por possuir propriedades viscoelásticas que garantem a adesão dos microrganismos. Algumas citocinas, como IL-13 e IL-1 que atuam na regulação da secreção de muco por estimularem as células caliciformes, por essas razões situações que favoreçam a formação dessas substâncias químicas mediadoras podem ampliar a quantidade de secreção, essas características são percebidas em portadores com FC (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019).

Quando acontece a exocitose da mucina os íons cálcio (Ca<sup>2+</sup>) são trocados por íons Na<sup>+</sup> e, ao mesmo tempo, o íon HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> participa da quelação, retirando o Ca<sup>2+</sup> da rede de muco, falhas nessa depuração de cálcio sugere uma das causas para explicar a FC (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019). O papel do cálcio é crucial para a expressão do CFTR na membrana celular, tendo em vista a sua função na sinalização celular. Descrições literárias o relacionam com a amplificação da resposta inflamatória. Isso é observado a partir do estímulo a um agente agressor, no qual é gerado um Ca<sup>2+</sup> disfuncional que atua nas vias de sinalização e leva produção de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas), além de estimular a fosforilação do fator nuclear kappa B (NF-KB) (RIMESSI et al., 2021).

A literatura sugere que 10-50% das células de vias aéreas apresentem o canal CFTR. O efluxo do Cl<sup>-</sup> e do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mediada pelo CFTR é o que garante o muco adequado, hidratação e equilíbrio de acidez/basicidade, nessa perspectiva ao inibir a saída iônica do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a superfície celular tende a aumentar o nível de acidez, o que dificulta o combate contra patógenos (SHAH *et al.*, 2016), visto que a acidificação propicia modificações iônicas na camada de muco comprometendo a sua finalidade (MORRISON; MARKOVETZ; EHRE, 2019). A interferência do CFTR nos canais de sódio propicia uma quebra da homeostase na camada de líquido sobre a superfície aérea, tornando-a fina e espessa por motivo de desidratação provocada pelo intenso influxo de Na<sup>+</sup> com posterior entrada de água, o que dificulta a defesa do organismo e o expõe a infecções (SHEI et al., 2018).

O desequilíbrio iônico na superfície pulmonar dificulta a depuração mucociliar e facilita a colonização por patógenos, como a *Pseudomonas aeruginosa*, o que acaba expondo o paciente ao processo inflamatório constante. Essa exposição inflamatória agride o tecido pulmonar (RIMESSI et al., 2021) e obstrui as vias aéreas. Disfunções relacionadas ao HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> estão relacionadas com diminuição do pH, atividade inadequada das mucinas em razão de deformações no dobramento. Esses princípios contribuem para a lesão progressiva pulmonar com evolução para insuficiência respiratória (FERNANDEZ et al., 2018).

Novos grupos de drogas CFTR-moduladoras, prometem a retificação dessas proteínas defeituosas, no entanto, esse tipo de terapia é alvo específico (GENTZSCH; MALL, 2018). Nesse cenário, esse tipo de tratamento visa recuperar os distúrbios do CFTR por meio de agentes potenciadores, corretores (MORENO et al., 2021), estabilizadores e amplificadores (LEE *et al.*, 2021). Os agentes potenciadores atuam na abertura do canal (MORENO et al., 2021), se ligam à porção NBD e contribuem para o funcionamento adequado (LEE et al., 2021), tendo como um representante o ivacaftor que devolve a utilidade do canal

(GENTZSCH; MALL, 2018). Os corretores atuam sobre erros na síntese (MORENO et al., 2021) e buscam ajustar o dobramento incorreto do processamento proteico (LEE et al., 2021). Para a terapêutica da FC é comum a junção dos moduladores do tipo potenciadores e corretores (ALMUGHEM et al., 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

As mutações nos genes CFTR possuem direta relação na FC, dado que o mau funcionamento dos canais proteicos expressos por esses genes implica na desregulação iônica, espessamento e desidratação do muco, acarretando complicações, tais como: pancreatite, infertilidade e infecções. Dentro dos sistemas orgânicos, o pulmonar merece destaque, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta algum comprometimento na sua funcionalidade, já que, o muco espesso e desidratado interfere na depuração mucociliar, o que torna o ambiente favorável a colonização de bactérias. Esse fator impacta na morbidade e na mortalidade e exprime uma das principais queixas nos indivíduos que possuem mutação nesse canal. Além das implicações diretas do CFTR com a FC, existe a sua perturbação em outros canais, modulando a dinâmica iônica que corrobora com a clínica apresentada pelos seus portadores.

Dessa maneira, ficou claro como o distúrbio no CFTR leva o paciente a desenvolver a FC, assim, nessa perspectiva torna-se essencial considerar toda a manifestação clínica e seus principais acometimentos, para que a atenção médica efetiva passe, não só pelo cuidado paliativo, mas principalmente pela compreensão da natureza da mutação e do desdobramento estrutural do canal, de modo a compreender os mecanismos fisiopatológicos da FC que propicie o desenvolvimento de novas terapias, com intuito de retificar o funcionamento do CFTR, e a partir do conhecimento de sua atribuição, buscar uma intervenção CFTR-moduladora seja eficiente.

As pesquisas clínicas, bioquímicas e de biologia molecular multidisciplinar, são essenciais no contexto da FC, bem como para o avanço necessário do ponto de vista tecnológico, terapêutico e propositivo de solução do problema.

As insuficiências que limitam a pesquisa transcorrem da ausência de pesquisa clínica, sendo assim, é preciso que haja mais estudos experimentais e clínicos que tragam esclarecimento acerca desse tópico.

#### CONFLITO DE INTERESSE:

Não há conflito de interesse.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMUGHEM, F. A., ALDOSSARY, A. M., TAWFIK, E. A., ALOMARY, M. N., ALHARBI, W. S., ALSHAHRANI, M. Y., ALSHEHRI, A. A. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. **Pharmaceutics**, Basel, v. 12, n.7, p. 1-29, 2020.

ANGYAL, D.; BIJVELDS, M. J. C.; BRUNO, M. J.; PEPPELENBOSCH, M.P.; JONGE, H.R.D. Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. **Cells**, Basel, v.11, n.1, p. 1-18, 2021.

COONEY, A. L.; MCCRAY, P. B. J.; SINN, P. L. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. **Genes**, Basel, v.9, n.11, p.1-23, 2018.

FERNANDEZ, E. F.; SANTI, C. D.; ROSE, V. D.; GREENE, C. M. CFTR dysfunction in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. **Expert Rev Respir Med**, Saskatoon, v.12, n.6, p.483-492, 2018.

- GENTZSCH, M.; MALL, M. A. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. **Chest**, Glenview, v.154, n.2, p.383-393, 2018.
- HANSSENS, L.S.; DUCHATEAU, J.; CASIMIR, G. J. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel?. **Cells.**, Basel, v.10, n.11, p. 1-15, 2021. PubMed PMID: 34831067.
- HWANG, T. C.; YEH, J. T.; ZHANG, J.; YU, Y. C.; YEH, H.I.; DESTEFANO, S. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. **J Gen Physiol**, Nova Iorque, v.150, n.4, p.539-570, 2018.
- JENNINGS, M. T.; FLUME, P. A. Cystic Fibrosis: Translating Molecular Mechanisms into Effective Therapies. **Ann Am Thorac Soc**, Nova Iorque, v.15, n.8, p.897-902, 2018.
- KUNZELMANN, K.; SCHREIBER, R.; HADORN, H. B. Bicarbonate in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**, Chermside, v.16 n.6, p.653-662, 2017.
- LEE, A. J.; CHO, A.; HUANG, E. N.; XU, Y.; QUACH, H.; HU, J.; WONG, A. P. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. **J Transl Med**, Londres, v.19, n.1, p. 1-15, 2021.
- LEWIS, B. W.; PATIAL, S.; SAINI, Y. Immunopathology of Airway Surface Liquid Dehydration Disease. **J Immunol Res**, Londres, v. 2019, p. 1-12, 2019.
- LÓPEZ-VALDEZ, J. A.; AGUILAR-ALONSO, L. A.; GÁNDARA-QUEZADA, V.; RUIZ-RICO, G. E.; ÁVILA-SOLEDAD, J. M.; REYES, A. A.; PEDROZA-JIMÉNEZ, F. D. Cystic fibrosis: current concepts. **Permanyer**, Barcelona, v.78, n.6, p.584-596, 2021.
- LUKASIAK, A.; ZAJAC, M. The Distribution and Role of the CFTR Protein in the Intracellular Compartments. **Membranes**, Basel, 2021 v.11, n.11, p. 1-21, 2021.
- MALL, M. A.; MAYER-HAMBLETT, N.; ROWE, S. M. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. **Am J Respir Crit Care Med**, Nova Iorque, v.201, n.10, p. 1193-1208, 2020.
- MORENO, R. M. G., GARCÍA-CLEMENTE, M., DIAB-CÁCERES, L.; MARTÍNEZ-VERGARA, A.; MARTÍNEZ-GARCÍA, M. Á.; GÓMEZ-PUNTER, R.M. Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis: A Comprehensive Review. **Antibiotics**, Basel, v. 10, n.5, p.1-41, 2021.
- MORRISON, C. B.; MARKOVETZ, M. R.; EHRE, C. Mucus, mucins, and cystic fibrosis. **Pediatr Pulmono**, Hoboken, v.54, n.3, p. 84-96, 2019.
- RAFEEQ, M. M.; MURAD, H. A. S.; Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. **J Transl Med**, Londres, v.15, n.1, p. 1-9, 2017.
- RIMESSI, A.; VITTO, V. A. M.; PATERGNANI, S., PINTON, P. Update on Calcium Signaling in Cystic Fibrosis Lung Disease. **Front Pharmacol**, Lausanne, v. 12, p.1-12, 2021.
- SHAH, V. S.; ERNST, S.; TANG, X. X.; KARP, P. H.; PARKER, C. P.; OSTEDGAARD, L. S.; WELSH, M. J. Relationships among CFTR expression, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion, and host defense may inform gene- and cell-based cystic fibrosis therapies. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v.113, n.19, p.5382-5387, 2016.
- SHEI, R. J.; PEABODY, J. E.; KAZA, N.; ROWE, S. M. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis. **Curr Opin Pharmacol**, Amsterdã, v.43, p.152-165, 2018.