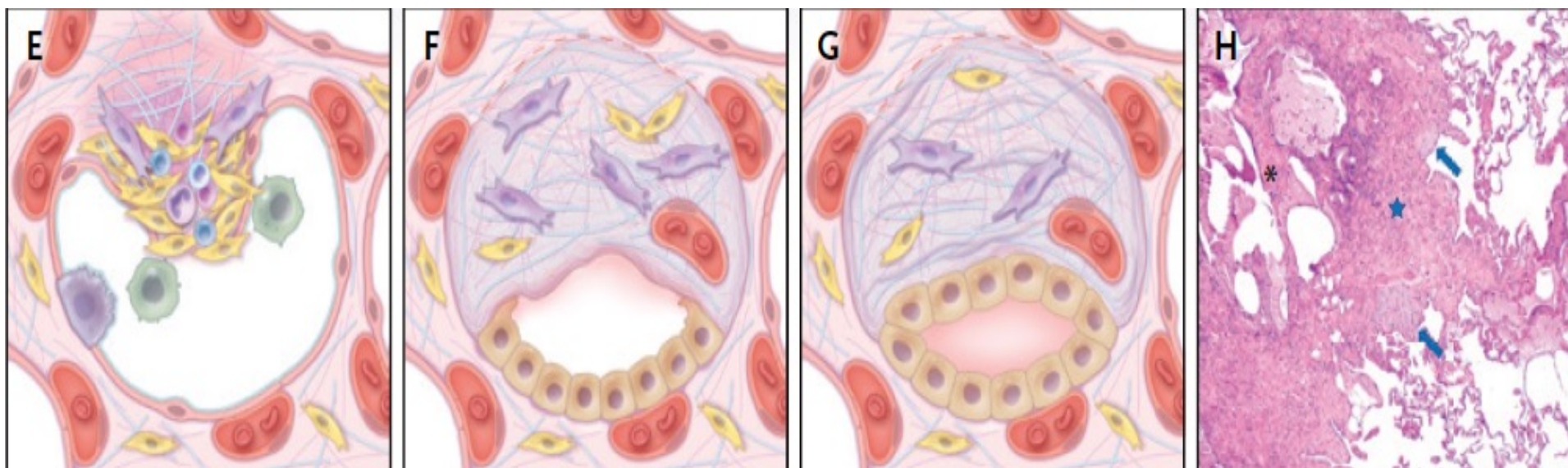


## «Μηχανισμοί προοδευτικής πνευμονικής ίνωσης στα συστηματικά αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα»



**Φάνης Καράγεωργας**  
**Ρευματολόγος – Επ. Συνεργάτης**  
**Μονάδα Ρευματολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας**  
**Δ' Παν/κη Παθολογική Κλινική – Π.Γ.Ν. «Αττικόν»**



# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων:

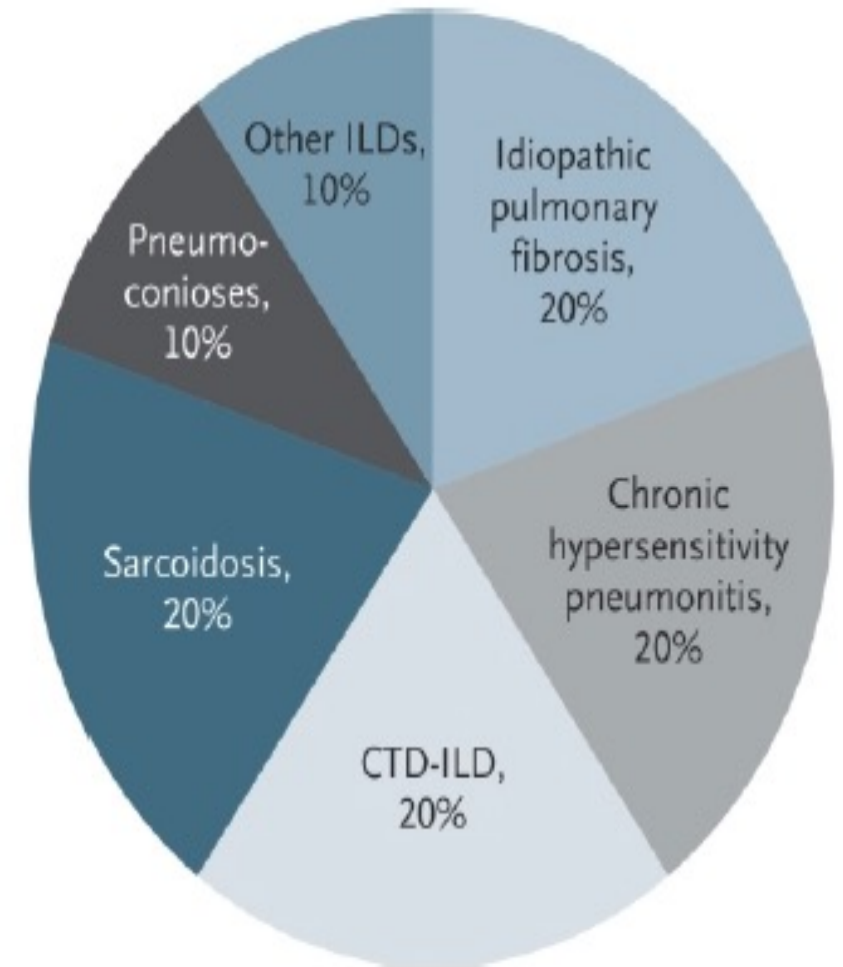
- Ο ομιλητής έχει λάβει την τελευταία διετία αμοιβή για διαλέξεις και υποστήριξη για συμμετοχή σε συνέδρια από τις εταιρείες : UCB, Genesis, Aenorasis, Abbvie, MSD, Roche, ELPEN, Boehringer-Ingelheim
- **Καμία σχετική με τη συγκεκριμένη παρουσίαση**

# Περίγραμμα Ομιλίας

- Εισαγωγή
- Μηχανισμοί Προοδευτικής ίνωσης στα CTD-ILD
- Θεραπευτικοί στόχοι
- Συμπεράσματα

# Εισαγωγή: ILDs

- **ILD: Φλεγμονώδης (+/-) διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος που οδηγεί σε ίνωση.**
- Επιπολασμός: 76 περιπτώσεις /10<sup>5</sup>
- >200 διαφορετικές νόσοι προκαλούν ILD



# Παθογένεια ILD

- **Πρώιμη φάση: Νοσο-Ειδική**

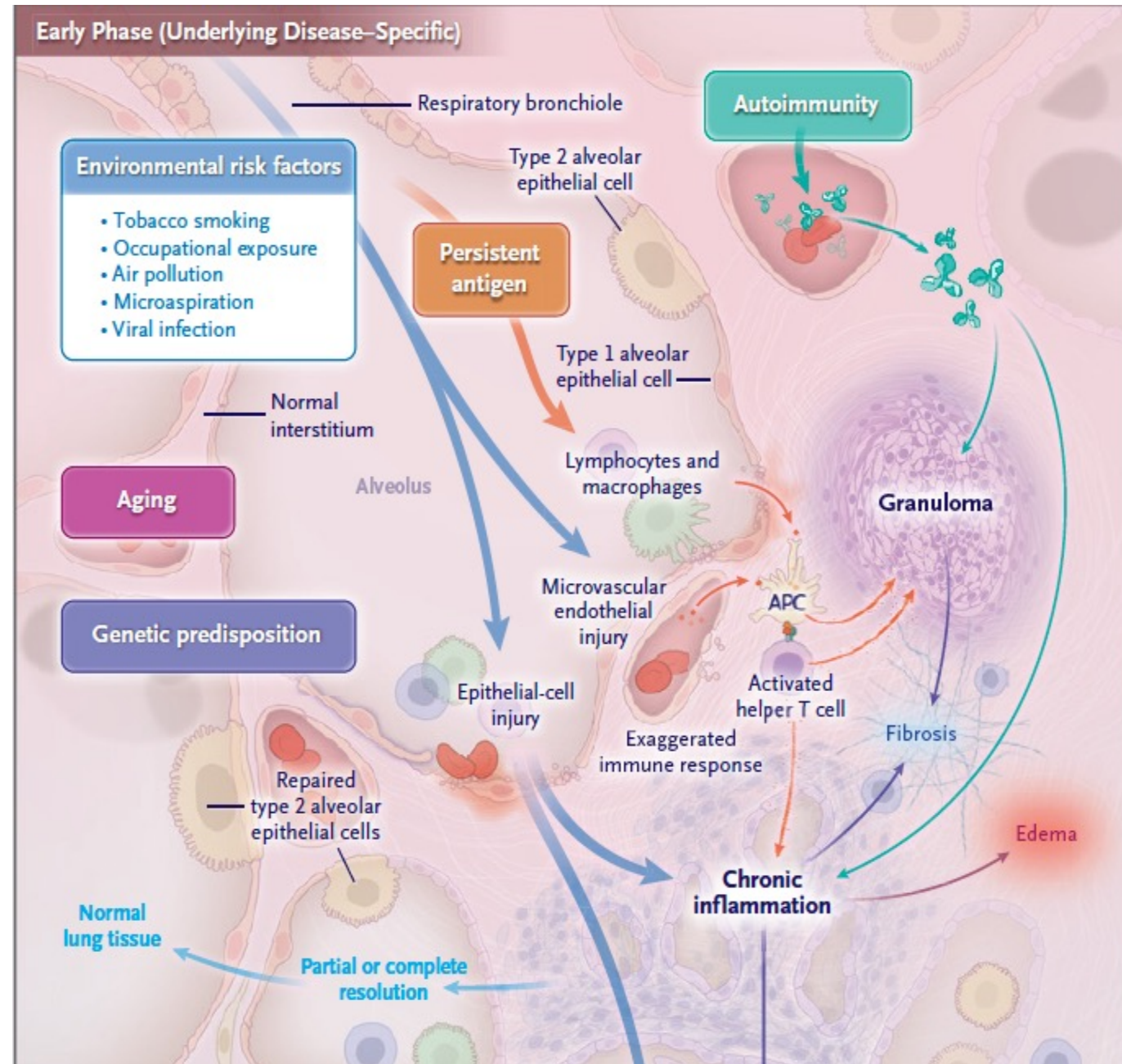
- IPF: Επαναλαμβανόμενη βλάβη κυψελιδικού επιθηλίου
- CTD: Αυτοανοσία
- Εκθεση σε πνευμονοτοξική ουσία (HP, Pneumoconiosis etc)

- **Επιπρόσθετοι παθογενετικοί μηχανισμοί:**

1. Περιβαντολλογικοί παράγοντες : Κάπνισμα, σχετιζόμενοι με την εργασία, ατμοσφαιρική ρύπανση, μικροεισροφήσεις, ιογενείς λοιμώξεις
2. Γήρανση
3. Γονιδιακή προδιάθεση
4. Επιγενετικές τροποποιήσεις

- **Πιθανή εξέλιξη:**

- Μερική ή πλήρης αναστροφή της ILD (HP, Sarcoidosis, CTD-ILD etc)
- Προοδευτική ίνωση – 2<sup>η</sup> φάση





# Παθογένεια ILD

- Δεύτερη φάση: Κοινή για όλες τις PF-ILDs

Προ-ινωτικές Κυτταροκίνες (TGFβ, IL-6, PDGF, IL-13, CXCL12/13, etc)

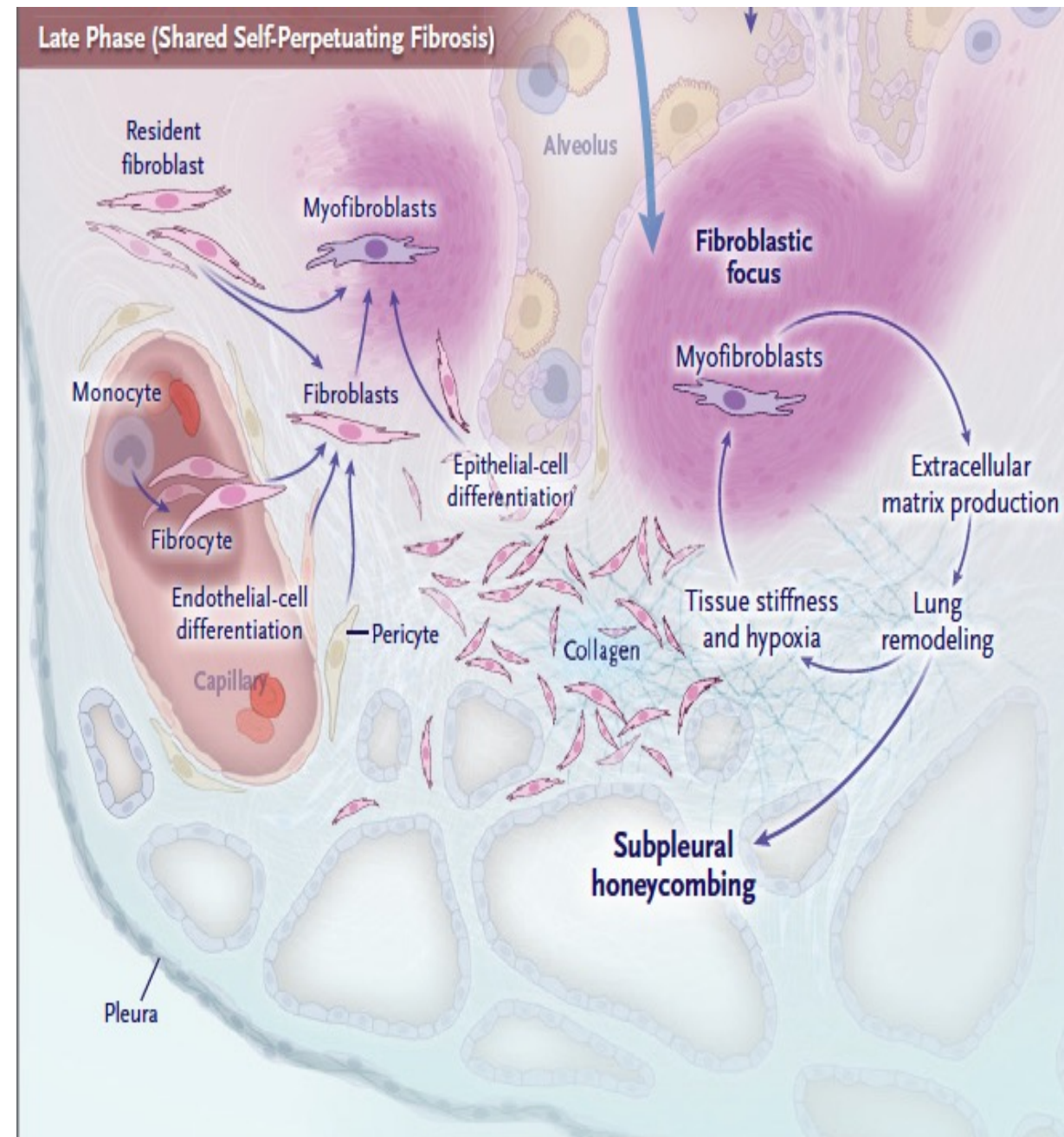
Ενεργοποίηση Ινοβλαστών (resident and non)

Ινοβλάστες → Μυοινοβλάστες → Ινοβλαστικές Εστίες → ↑ παραγωγή ECM

Lung remodelling → ↓ Ιστική ενδοτικότητα και υποξία

- Εξέλιξη:

- Ιστολογική μελικηρήθρα
- Αρχιτεκτονική καταστροφή πνευμονικού παρεγχύματος

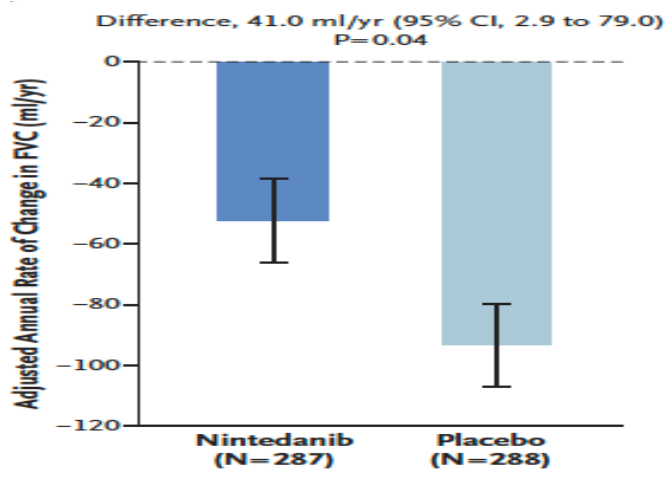


# Προοδευτική Ίνωση

## *Lessons from the bedside...*

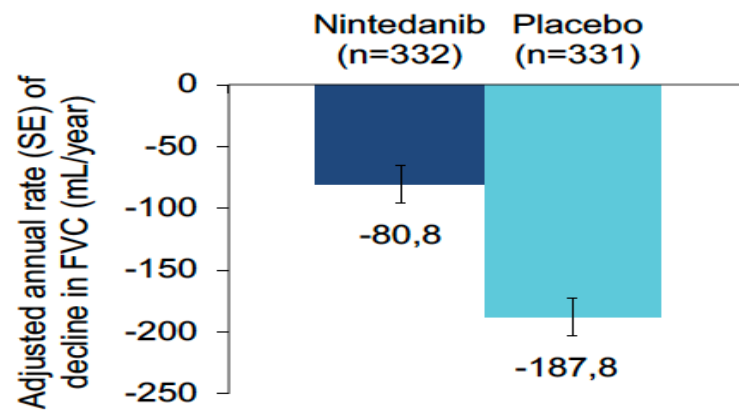
Δεδομένα από RCTs: Αποτελεσματικότητα «αντι-ινωτικών» φαρμάκων ανεξαρτήτου αιτιολογίας PF-ILD

### Nintedanib



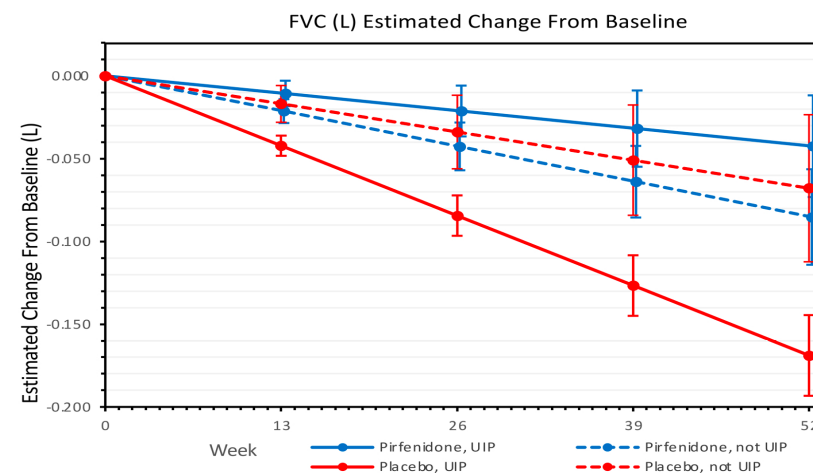
SENSIS trial NEJM 2019

### Overall population



INBUILD trial NEJM 2020

### Pirferidone

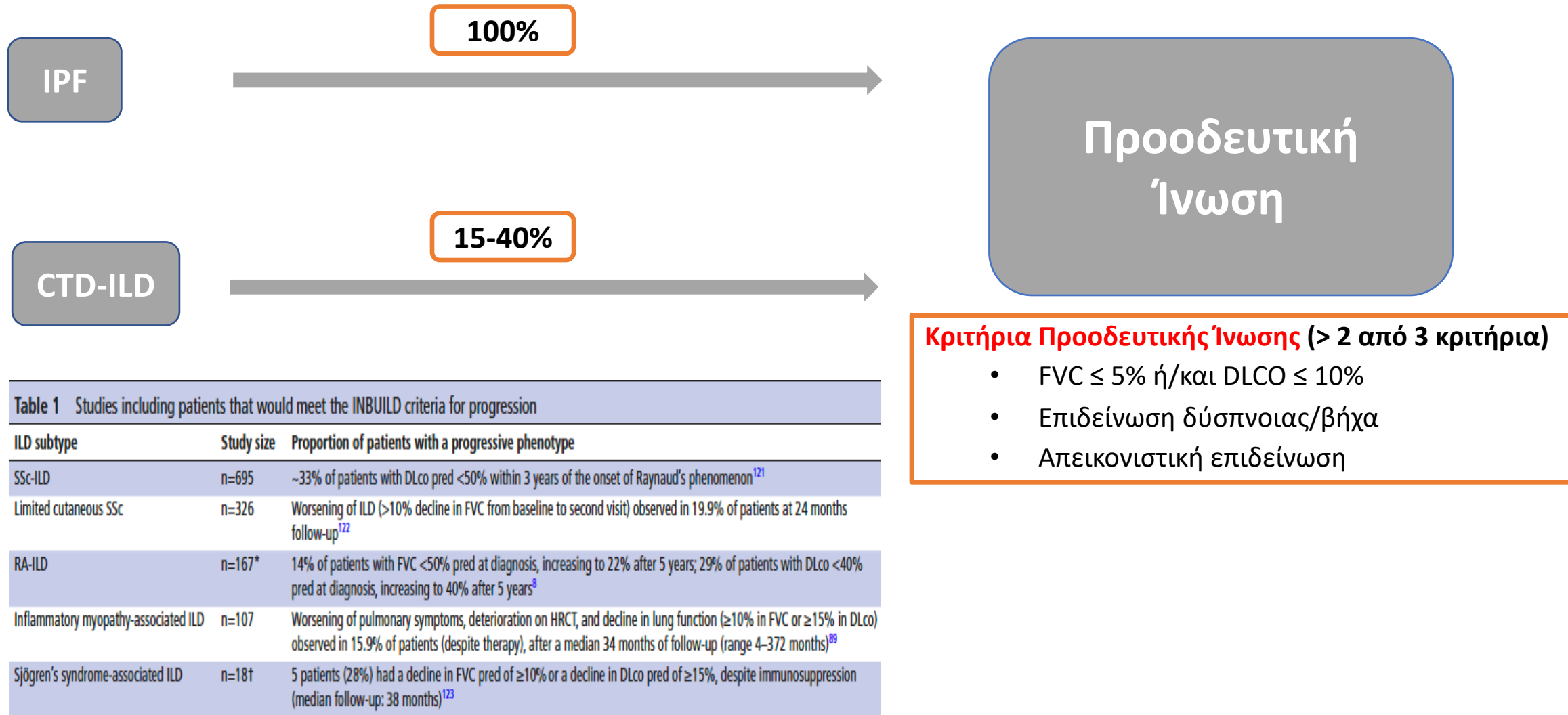


TRAIL-1 trial, The Lancet 2022

Κοινοί Μηχανισμοί Προοδευτικής Ίνωσης?

# Προοδευτική Ίνωση

## *Lessons from the bedside...*





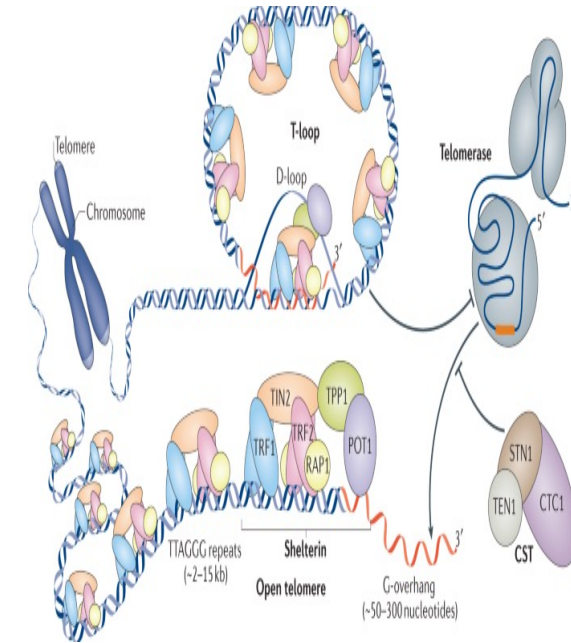


**Γιατί μια υποομάδα ασθενών με CTD –ILD συμπεριφέρεται σαν IPF και παρουσιάζει Προοδευτική Ίνωση παρά τη θεραπεία?**

# Μηχανισμοί PF

## 1. Γονιδιακοί Παράγοντες

- **Γονίδια σχετιζόμενα με τα τελομερή**
  - **telomere attrition** (βράχυνση τελομερών) → ↓ turnover και επούλωση των επιθηλιακών κυττάρων τύπου I και II των κυψελίδων → ίνωση
  - IPAF με μήκος τελομερών <10<sup>th</sup> percentile vs >10<sup>th</sup> percentile → PF
  - RA-ILD: Μεταλλάξεις στα γονίδια RTEL-1, TERT → Πρώιμη RA-ILD
- Γονίδια σχετιζόμενα με την **ομοιόσταση του surfactant** στην RA-ILD
  - Δυσλειτουργία των πνευμονοκυτταρων AT2 → ίνωση +/- PF?
- **MUCB5 Promoter variant rs35705950**
  - Μείζων γονιδιακός παράγοντας κινδύνου για IPF αλλά και RA-ILD και IPAF
    - ειδικά UIP (x6)
    - όχι συσχέτιση με SScI-ASS-IIM
      - RA-ILD MUC5B χωρίς συσχέτιση με PF?



**Υπάρχουν άγνωστα γονίδια που ευοδώνουν ή προστατεύουν από PF?**

Newton CA et al, Eur Respir J 2019; 53 180641

Spagnolo P, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8

P.-A. Juge et al. / Seminars in Arthritis and Rheumatism 51 (2021) 996–1004

# Μηχανισμοί PF

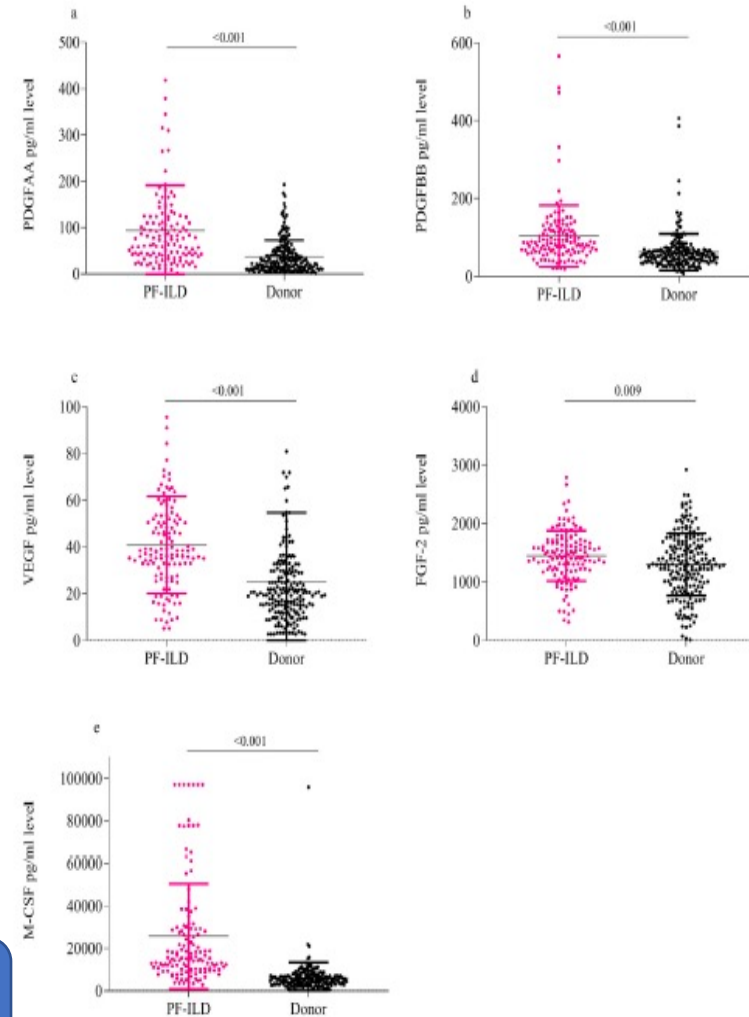
## 2. Κοινή Μεταγραφική υπογραφή (Transcriptomic signatures)

- Ιστολογικά Δείγματα πνεύμονα ασθενών με IPF και non-IPF vs controls

- Αυξημένα επίπεδα:

- PDGF-AA,
- PDGF-BB,
- FGF-2,
- VEGF και
- M-CSF

- Μετανάστευση και ενεργοποίηση Ινοβλαστών
- «Ανώμαλη» Αγγειογένεση

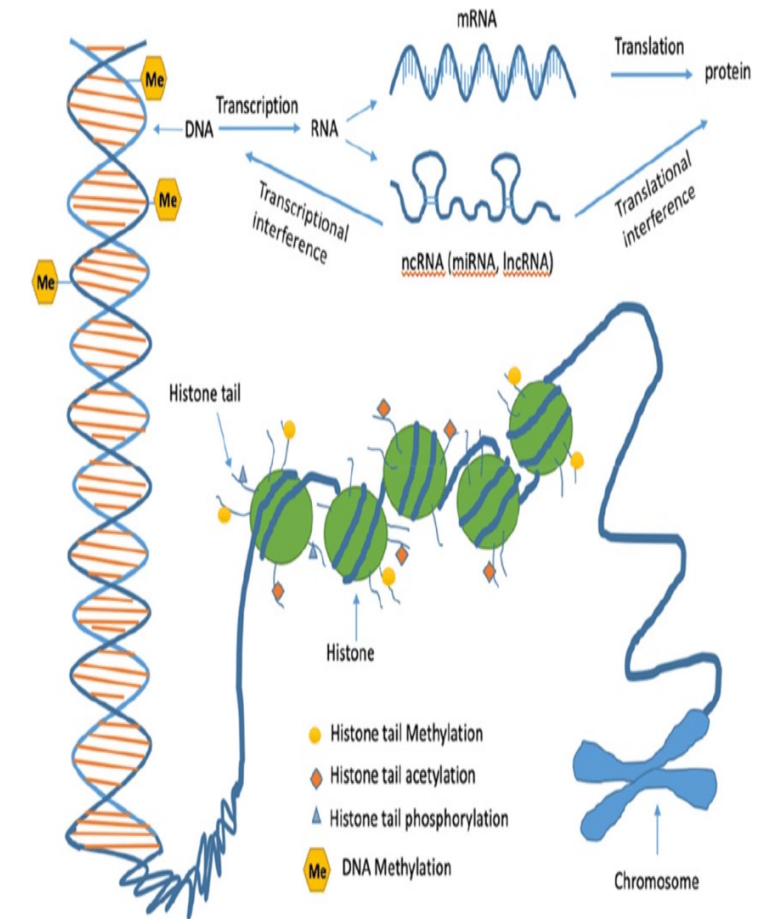


Προ-ινωτική υπογραφή ανεξάρτητα αιτιολογίας PF-ILDs

# Μηχανισμοί RF

## 3. Επιγενετικός Επαναπρογραμματισμός

- Αλλαγές στη μεθυλίωση:
  - Στοχαστικές σχετιζόμενες με την ηλικία
  - Χρόνια καπνιστική συνήθεια
- Μόνιμη απορρύθμιση μη κωδικοποιούμενου RNA (π.χ. miRNA 29/34)  
→ κυτταρική γήρανση



Επικράτηση έκφρασης προ-ινωτικών vs αντι-ινωτικών γονιδίων →  
αυτοτροφοδοτούμενη ενεργοποίηση ινοβλαστών



# Μηχανισμοί PF

## 4. (Κυτταρική) Γήρανση - Ageing

- Η **κυτταρική γήρανση** = παραμονή σε σταθερό κυτταρικό κύκλο με έκφραση συγκεκριμένου σέτ κυτταροκινών, χημειοκινών, MMP και αυξητικών παραγόντων = **Senescence-associated secretory phenotype (SASP)**
- Κυψελιδικά ATII με γήρανση → SASP → έκφραση Nanog σε μυοινοβλάστες → Ενεργοποίηση και αντι-αποπτωτικός φαινότυπος → PF

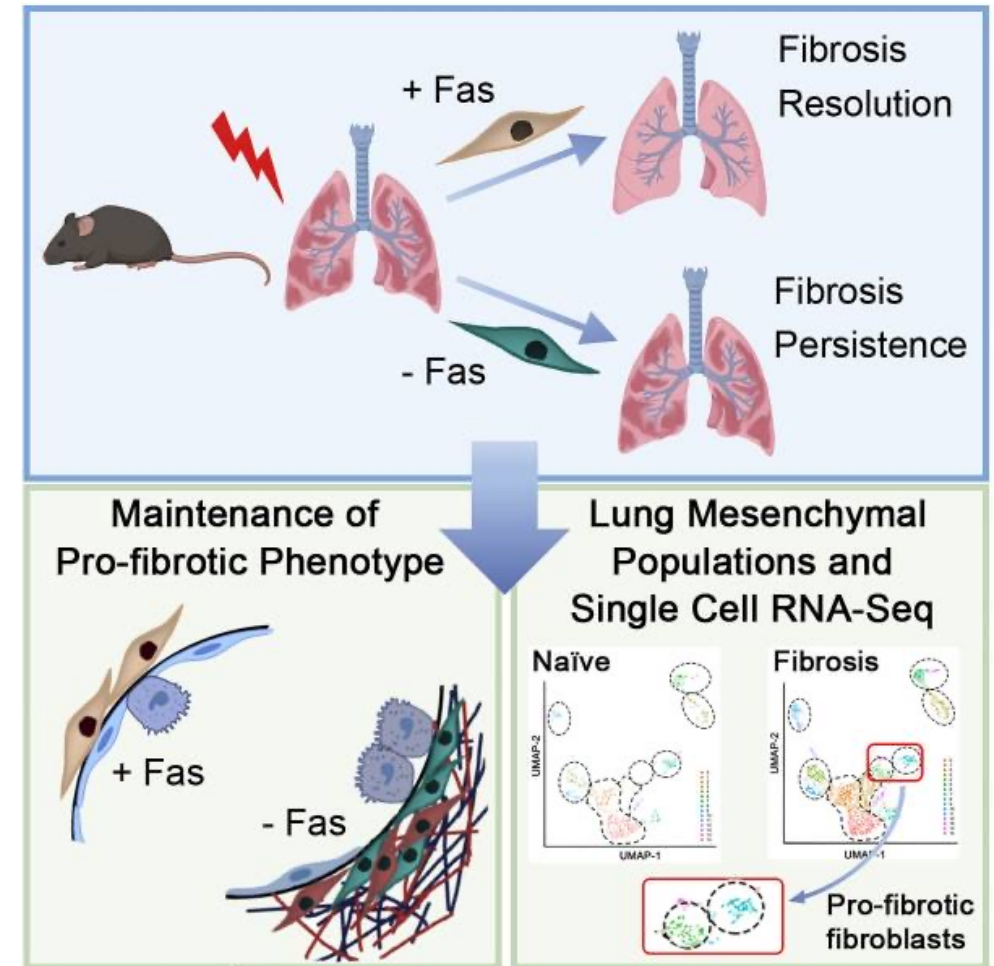


Η γήρανση = βασικός μηχανισμός στην εμφάνιση και εξέλιξη σε IPF και RA-ILD

# Μηχανισμοί PF

## 5. Ινοβλάστες στη PF

- Φυσιολογικά μέσω από-διαφοροποίησης ή/και απόπτωση των μυοινοβλαστών → Διακοπή ίνωσης
- scRNAseq μελέτες → Εξαιρετικά **ενεργοί ινοβλάστες** HAS1<sup>hi</sup> και CTHRC1 σε ινοβλαστικές εστίες → ↑ ↑ ↑ ECM
- Στην PF οι μυοινοβλάστες γίνονται **ανθεκτικοί στην Fas-ligand επαγόμενη απόπτωση** → Μόνιμη ενεργοποίηση



Εμφάνιση εξαιρετικά ενεργοποιημένων ινοβλαστών και ανθεκτικών στην απόπτωση μυοινοβλαστών → PF

# Μηχανισμοί PF

## 6. Κύτταρα φυσικής και επίκτητης ανοσίας

- **Λεμφοκύτταρα:**

- Διαρκής ενεργοποίηση **Th2** (IL-4 και IL-13)
- **Th17** (IL17 συνεργική δράση με TGFβ)
- Διαταραχή στα **Tregs**
- **↑BAFF** στον ορό και στους ιστούς → διαφοροποίηση σε B effectors → IL-6 → PF (με ταυτόχρονη μείωση Bregs IL-10 = αντι-ινωτική δράση)
- B κύτταρα → διαφοροποίηση σε **πλασμαβλάστες με προινωτικό φαινότυπο**

- **Μακροφάγα:**

- **M2α** προ-ινωτικός φαινότυπος → ↑ CCL22, PDGF-BB, IL-6, WNT/βcatenin → Ενεργοποίηση Ινοβλαστών
- Διατήρηση πληθυσμού των προ-ινωτικών M2 μέσω αυτοκρινής έκκρισης M-CSF ακόμα και σε απουσία ενεργού βλάβης → PF

- **Ουδετερόφιλα:**

- Έκκριση **ελαστάσης και μεταλλοπρωτεϊνών** → αποδόμηση ECM και συσσώρευση ECM μέσω TGF-β
- **NETs** ανευρίσκονται σε γειτνίαση με ενεργοποιημένους ινοβλάστες σε βιοψία

Salmon M and Pardo A., Eur Respir J 2021; 58: 2004507

Spagnolo P, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8

Hamada, T., et al. . BMC Pulm Med **15**, 110 (2015)

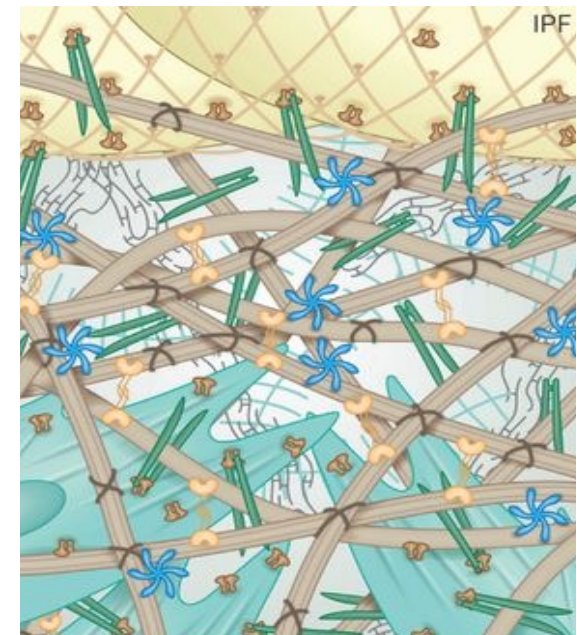
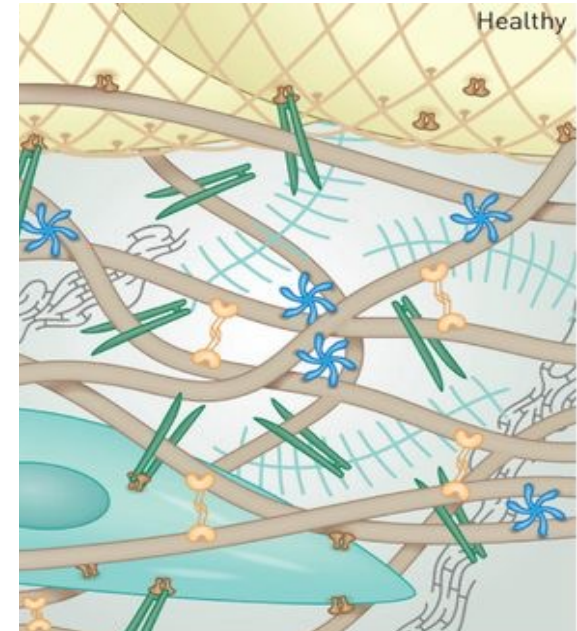
Matsushita et al., Sci. Adv. 2018;

# Μηχανισμοί PF

## 7. ECM stiffness

- **ECM** (matrisome):
  - Σταθερότητα και ελαστικότητα πνευμονικού παρεγχύματος
  - Βιοχημικά και βιομηχανικά σηματοδοτικά μονοπάτια → ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των περιλαμβανομένων κυττάρων
- Ενεργοποίηση του **TGF-β** που βρίσκεται σε λανθάνουσα φάση στο ECM → προ-ινωτικά γονίδια (και του ίδιου του TGF-β1)
- ↑ **Lysil oxidase (LOX)**
  - LOXL1-2: cross-linking κολλαγόνου και ελαστίνης → ECM stiffening και disease progression
  - ↑ IPF και SScI, IgG4-RD
- ↑ **Tenascin-C**
  - γλυκοπρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με φιβροβλάστες και κύτταρα → επάγει MMP → remodelling
  - ↑ IPF και στο SScI

↑ ECM → Remodelling → Stiffness ECM → PF



Salmon M and Pardo A., Eur Respir J 2021; 58: 2004507

Spagnolo P, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8

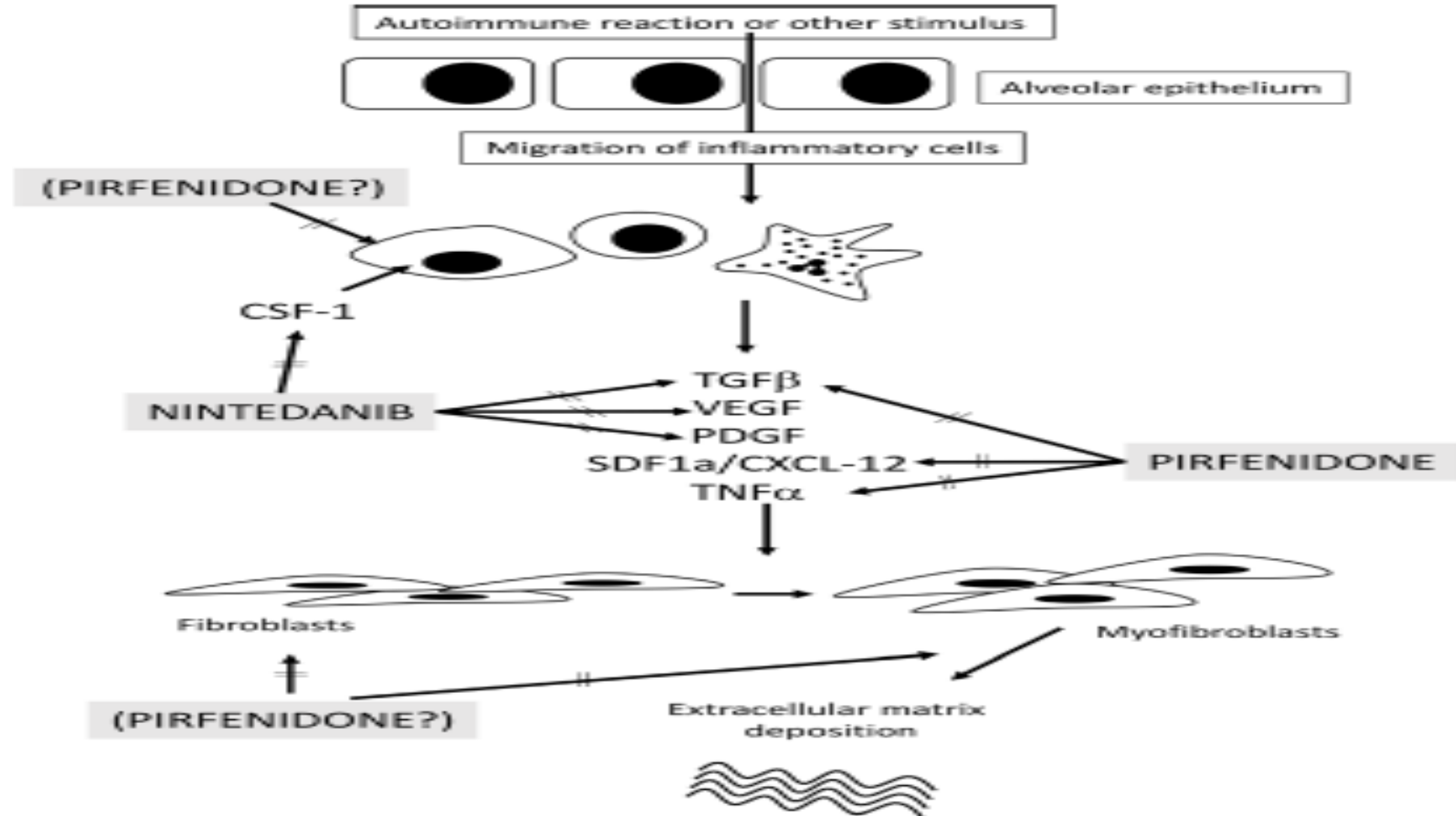
Della-Torre et al, J Al Clin Immunol 2019, Vol 145,3

Burstaller G et al., European Respiratory Journal 2017 50: 1601805

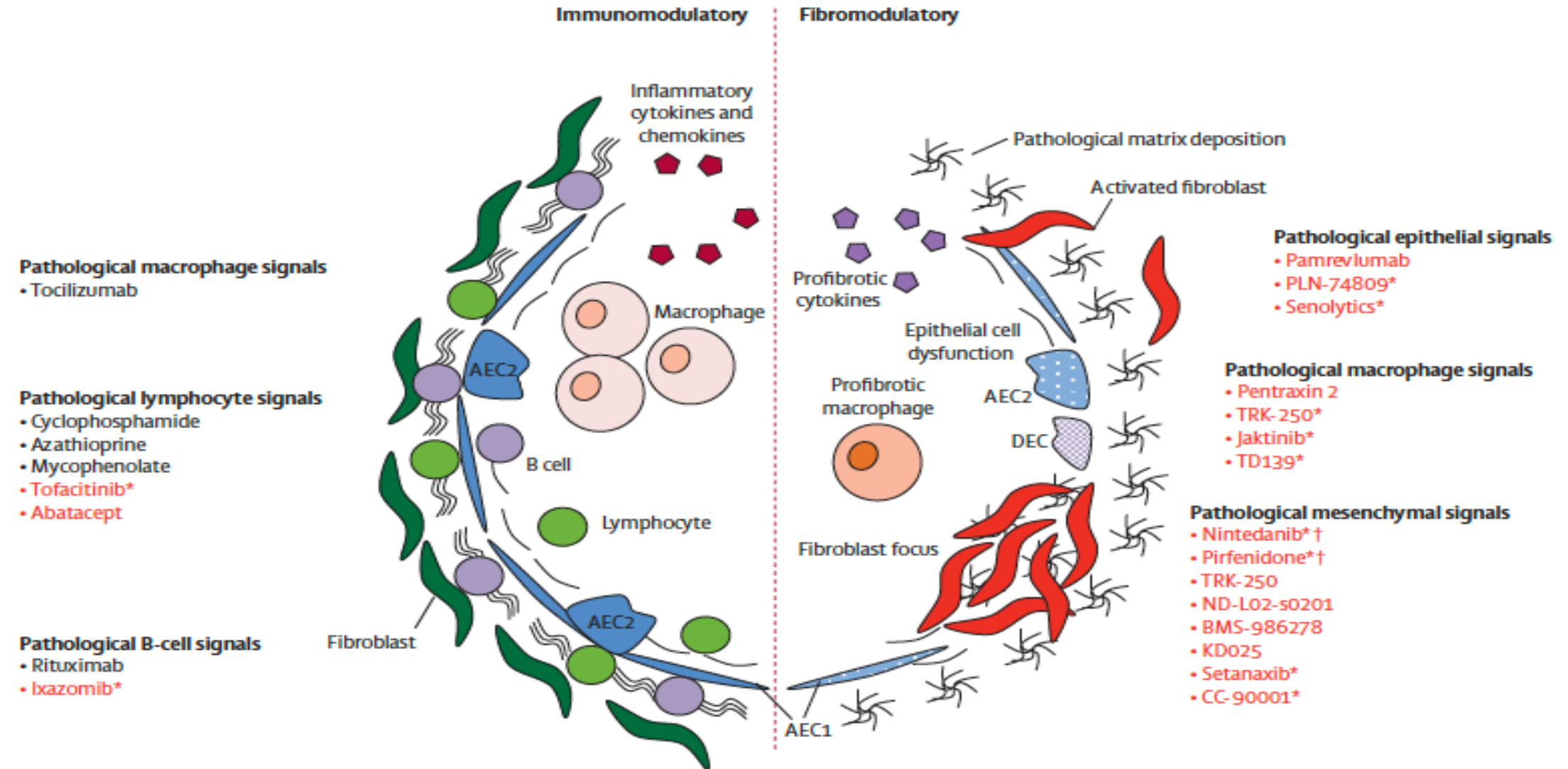




# Κοινοί μηχανισμοί PF → Lumping Px approach



# Νέοι θεραπευτικοί στόχοι?



# Συμπεράσματα

- **Ποικίλοι παθογενετικοί μηχανισμοί** φαίνεται να οδηγούν σε PF τόσο στην IPF όσο και στα CTD-ILDs (γονιδιακοί, περιβαντολλογικοί, γήρανση, κυτταρικοί υποπληθυσμοί, μεταγραφικές υπογραφές κοκ)
- Χρειάζονται πολύ **περισσότερα δεδομένα** για να αποσαφηνιστεί η παθογένεια της PF
- Ο στόχος είναι η **ιατρική ακριβείας** μέσω ευαίσθητων βιοδεικτών και στοχευμένων θεραπειών στους ασθενείς με CTD-ILD (και όχι μόνο...)

# Key references - EBM

- When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases, Salmon M and Pardo A., Eur Respir J 2021; 58: 2004507, <https://doi.org/10.1183/13993003.04507-2020>
- Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs), Spagnolo P, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217230
- Disease pathology in fibrotic interstitial lung disease: is it all about usual interstitial pneumonia?, Elisabetta A Renzoni, Venerino Poletti, John A Mackintosh, www.thelancet.com Published online September 6, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01961-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01961-9)

*Ευχαριστώ για την προσοχή σας!*

