

Serie - “Approccio personalizzato in Medicina Respiratoria”
a cura di Giovanni Ferrara

Medicina personalizzata e fibrosi polmonare idiopatica

Personalized medicine and idiopathic pulmonary fibrosis

Riassunto

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una forma di polmonite interstiziale fibrosante a causa sconosciuta, che insorge prevalentemente in età avanzata, limitata al polmone ed associata ad un *pattern* anatomico-patologico e/o radiologico di *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP). La prognosi della malattia nel singolo paziente è sostanzialmente imprevedibile, in quanto si caratterizza per una notevole eterogeneità. Predirne l'evoluzione e la risposta al trattamento risulta molto difficile, anche se sarebbe molto utile. Negli ultimi dieci anni, con l'ampia diffusione di utilizzo di metodiche quali la proteomica e la genomica, abbiamo assistito ad un notevole miglioramento delle conoscenze relative alla patogenesi della malattia con conseguente identificazione di vari *target* terapeutici e di diversi biomarcatori.

Si avverte oggi l'esigenza di identificare biomarcatori molecolari, in quanto possono facilitare lo sviluppo di nuovi farmaci, la diagnosi precoce, la previsione della prognosi, il miglior trattamento farmacologico. Nonostante non ne siano ancora disponibili di validati dell'IPF, alcuni di questi sono vicini a raggiungere tale risultato e potranno avere un ruolo chiave quali “predittori clinici” da associare ai parametri utilizzati oggi nella pratica clinica quotidiana.

Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, occurring primarily in older adults, limited to the lungs, and associated with the histopathologic and/or radiologic pattern of usual interstitial pneumonia (UIP).

IPF shows a high variability in the evolution from one patient to another, and between different periods in time in a given individual, showing great clinical heterogeneity. Therefore, predicting the outcome and the response to treatment in IPF is challenging, but potentially very useful, particularly in the single IPF patient. In the last decade, with the common use of proteomic and genomic technologies, our knowledge about the pathogenesis of the disease dramatically improved and it has led to the recognition of various treatment targets and numerous potential biomarkers.

Molecular biomarkers are needed in IPF, where they can simplify drug development, facilitate early detection, increase prognostic accuracy and inform treatment recommendations. Although there are not yet validated biomarkers in IPF, some of them are in the proximity to be validated and have demonstrated their potential to improve clinical predictors beyond that of routine clinical practice.

Introduzione

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una forma di polmonite interstiziale fibrosante a causa sconosciuta, che insorge prevalentemente in età avanzata, limitata al polmone ed associata ad un *pattern* anatomico-patologico e/o radiologico di *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP) ¹. La maggior parte di questi pazienti presenta una aspettanza di vita che oscilla dai 3 ai 5 anni dal momento della diagnosi; tuttavia una parte va incontro ad una rapidissima evoluzione che li conduce a morte nel giro di mesi; altri

presentano una relativa stabilità nel tempo. Inoltre, indipendentemente dal loro andamento clinico, i pazienti affetti da IPF possono andare incontro ad episodi di declino accelerato – possono cioè riacutizzarsi – con insorgenza di insufficienza respiratoria acuta che spesso conduce a morte il paziente ². È quindi ipotizzabile che esistano diversi fenotipi di IPF. Tuttavia, per la mancanza di fattori e/o biomarcatori in grado di prevedere la prognosi, la storia naturale di questa malattia è in gran parte imprevedibile nel singolo paziente ³ (Figura 1).



Stefania Cerri
Fabrizio Luppi* (foto)

Centro per le Malattie Rare del Polmone (MaRP), Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Parole chiave

Fibrosi polmonare idiopatica • Predisposizione • Diagnosi • Monitoraggio • Terapia • Medicina personalizzata

Key words

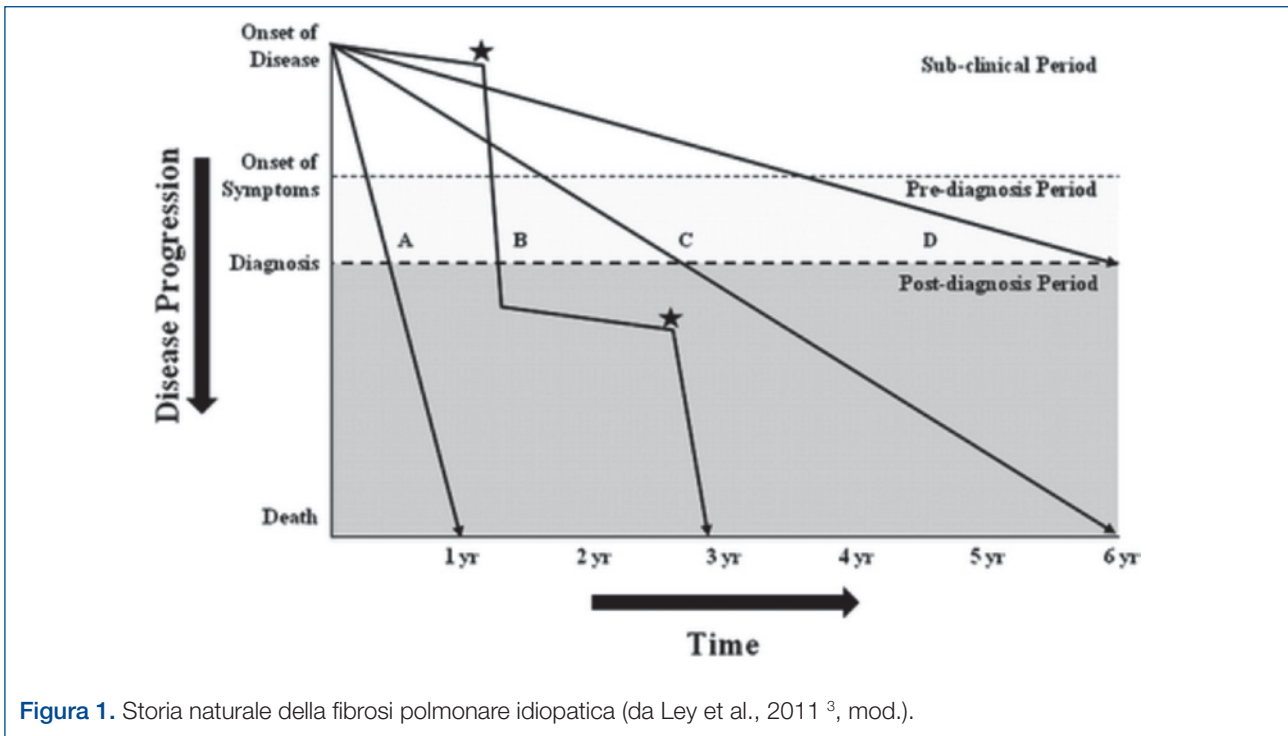
Idiopathic pulmonary fibrosis • Susceptibility • Diagnosis • Follow up • Treatment • Personalized medicine

Ricevuto il.

Accettato il.



Fabrizio Luppi
Centro per le Malattie Rare del Polmone
Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
via del Pozzo, 71
41124 Modena
fabrizio.luppi@unimore.it



Nonostante siano attualmente disponibili diversi "indici compositi" a cui viene attribuito un valore prognostico, essi non rendono conto dei vari meccanismi molecolari che determinano la cascata di eventi che porta allo sviluppo della fibrosi nei singoli pazienti⁴⁻⁶. Questa problematica costituisce una significativa limitazione alla personalizzazione della cura e costituisce uno dei principali obiettivi dell'attuale ricerca clinica.

Il termine medicina personalizzata (MP) è spesso usato con il significato ristretto che le assegnano i farmacologi, cioè legato alla prescrizione di specifici farmaci – utili nel singolo paziente – sulla base delle informazioni fornite dalla farmacogenetica e dalla farmacogenomica⁷. La definizione contiene più in generale il concetto della individualizzazione dell'intervento medico sulla base delle caratteristiche specifiche di ciascun paziente, ma anche quello del fondamento dell'individualizzazione sulle caratteristiche genetiche dell'individuo, attraverso una diagnostica basata sulla genomica ed una terapeutica rivolta a bersagli geneticamente definiti, talora geni stessi. Il primo gradino della MP è l'identificazione di biomarcatori.

La disponibilità di biomarcatori risulta di particolare importanza essendo oggi prescrivibili farmaci in grado di ridurre il declino funzionale dei pazienti con IPF.

L'IPF potrebbe avvantaggiarsi dall'utilizzo della MP per quanto riguarda l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare la malattia, per comprendere meglio la patogenesi, per giungere ad una diagnosi senza l'utilizzo di metodiche invasive, per valutare la risposta al trattamento e per tentare di predire la prognosi. In par-

ticolare oggi giorno che sono disponibili farmaci in grado di ridurre il declino funzionale dei pazienti affetti da IPF^{8,9}, la disponibilità di biomarcatori diagnostici ed in grado di predire la prognosi risulta di particolare importanza.

Scopo di questa revisione è quello di riassumere le evidenze scientifiche relative ai principali biomarcatori che sono stati valutati nella complessa patogenesi che porta alla formazione della fibrosi polmonare, di valutare attraverso quali meccanismi questi biomarcatori siano rilevanti nella progressiva cascata fibrotica che si osserva nell'IPF ed in che modo la loro misura possa impattare la diagnosi, la prognosi ed il trattamento.

Farmaci attualmente disponibili

Negli ultimi anni sono stati effettuati studi clinici che hanno valutato l'efficacia di nuove molecole dotate di azione antifibrotica, in particolare il pirfenidone ed il nintedanib.

Negli ultimi anni sono stati effettuati studi clinici che hanno valutato l'efficacia di nuove molecole dotate di azione antifibrotica, in particolare il pirfenidone ed il nintedanib.

L'efficacia del pirfenidone è stata studiata in 5 studi clinici⁹⁻¹² che mostrano un significativo impatto del farmaco sulla capacità vitale forzata (FVC) e sulla *progression-free survival* rispetto al placebo. Gli studi che hanno valutato l'efficacia del nintedanib^{8,13} hanno

anch'essi dimostrato un significativo effetto sul declino della FVC rispetto al placebo. Si è inoltre osservata una riduzione del rischio di riacutizzazioni della malattia.

In Italia, la prescrizione del pirfenidone è consentita a pazienti con diagnosi di IPF che presentino valori di FVC $\geq 50\%$ del predetto e di diffusione del CO (DL_{CO} SB) $\geq 35\%$. Il nintedanib – allo stato attuale non commercialmente disponibile ma somministrabile in “uso compassionevole” – non presenta tali limitazioni di gravità.

Inoltre, i due farmaci presentano un profilo farmacocinetico diverso e con diversi effetti indesiderati.

Il pirfenidone viene principalmente metabolizzato a livello epatico, attraverso il citocromo (CYP) 450 CYP1A2. Gli inibitori completi di CYP1A2, quali la fluvoxamina, sarebbero quindi incompatibili con l'assunzione del farmaco¹⁴; la somministrazione di inibitori parziali di CYP1A2 – fra cui la ciprofloxacina e l'amiodarone – dovrebbero portare a considerare la riduzione del dosaggio del farmaco. Gli induttori di CYP1A2 – compresi il fumo di sigaretta e l'omeprazolo – potrebbero ridurne i livelli sierici e non dovrebbero quindi essere somministrati. I pazienti con epatopatia di grado lieve-moderato possono essere trattati con il pirfenidone, ma devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio. È viceversa controindicato in pazienti con epatopatia grave. Il farmaco può essere prescritto nei pazienti con insufficienza renale, ma risulta tuttavia controindicato nei pazienti con nefropatia *end-stage* e comunque in quelli che hanno un filtrato glomerulare < 30 ml/min. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in rapporto all'età, al sesso, alla razza ed alle dimensioni corporee^{14,15}. Il pirfenidone si può associare ad effetti collaterali, in particolare gastrointestinali e cutanei, questi ultimi comprendono le manifestazioni legate alla fotosensibilità ed i *rush* cutanei.

Il metabolismo epatico del nintedanib è indipendente dal CYP450, sebbene il CYP3A4 abbia un ruolo minore nel metabolismo del farmaco¹⁵. Il nintedanib è anche un substrato della glicoproteina-P (P-gp), quindi i farmaci che presentano un'interferenza con P-gp e con l'attività di CYP3A4 possono modificare i livelli sierici del farmaco. Pertanto, i pazienti che assumono farmaci in grado di inibire P-gp e CYP3A4 (quali il ketoconazolo e l'eritromicina) vanno monitorati in quanto potrebbero aumentare le concentrazioni sieriche del nintedanib, e quindi possono richiedere un aggiustamento della dose o la sospensione del farmaco¹⁵. Viceversa gli induttori di P-gp e CYP3A4 – quali la rifampicina, la carbamazepina e la fenitoina) dovrebbe essere evitati perché riducono le concentrazioni sieriche del farmaco¹⁵.

I pazienti che presentano un'epatopatia di grado lieve possono assumere il farmaco; è tuttavia richiesto uno stretto monitoraggio della funzionalità epatica; il farmaco non deve essere somministrato a pazienti con epatopatia moderata o grave. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale lieve o moderata; se grave, la sicurezza e l'efficacia del farmaco non è dimostrata.

Gli effetti collaterali gastrointestinali comprendono la nausea, il dolore addominale, il vomito e la diarrea,

quest'ultima ha colpito circa il 60% dei pazienti trattati con nintedanib nei trial clinici di fase III^{8,13}, ma soltanto in meno del 5% dei pazienti ha dovuto terminare prematuramente lo studio clinici per tale effetto collaterale⁸; negli stessi studi un aumento delle transaminasi è insorto nel 5% dei pazienti, senza osservare mai l'insorgenza di insufficienza epatica.

Episodi di tromboembolia arteriosa si sono osservati nel 2,5% dei pazienti trattati con nintedanib vs lo 0,8% tra i pazienti in placebo: bisogna quindi prestare attenzione nel somministrare il farmaco in pazienti con patologie cardiovascolari o fattori di rischio per quest'ultime. Si impone invece la sospensione del farmaco in pazienti che manifestino infarto miocardico acuto¹⁵.

Un lieve aumento dei sanguinamenti si è inoltre osservato nei pazienti in trattamento con nintedanib, che non dovrebbe pertanto essere somministrato in pazienti in terapia anticoagulante a dosaggio terapeutico o con una storia di sanguinamento clinicamente rilevante¹⁵.

Biomarcatori associati a danno e/o disfunzione cellulare

Krebs von den Lungen-6

Krebs von den Lungen-6 (KL-6) è una glicoproteina che viene espressa sulla superficie extracellulare degli pneumociti di tipo II e delle cellule epiteliali bronchiolari in fase rigenerativa. A seguito di un danno alle cellule epiteliali, KL-6 strava nel torrente circolatorio, dove risulta misurabile, agendo come fattore chemotattico e promuovendo la migrazione, la proliferazione e la sopravvivenza dei fibroblasti polmonari^{16,17}.

Rispetto ai volontari sani, le concentrazioni sieriche di KL-6 risultano significativamente più elevate nei pazienti affetti da IPF¹⁸; tuttavia la specificità di questo biomarcatore è limitata, poiché si sono riscontrati elevati livelli sierici anche in pazienti affetti da altre pneumopatie infiltrative diffuse (PID), fra cui la *non-specific interstitial pneumonia* (NSIP), l'interessamento polmonare in corso di sclerodermia e la polmonite da ipersensibilità^{19,20}. Inoltre si sono riscontrati elevati livelli sierici anche in pazienti affetti da altre pneumopatie, quali il cancro del polmone e la tubercolosi^{21,22}.

KL-6 è stato studiato anche come biomarcatore prognostico in diverse PID²³: i pazienti con i più elevati livelli sierici di tale molecola presentavano la prognosi peggiore. Tuttavia, quando il potere prognostico di KL-6 è stato studiato prospetticamente in studi clinici randomizzati esso non si è dimostrato capace di correlare con la risposta al trattamento^{10,11}.

Questi risultati evidenziano che – nonostante KL-6 possa indicare una prognosi infausta in pazienti affetti da PID – sono necessari ulteriori studi per stabilirne un ruolo prognostico nell'IPF.

Proteine del surfattante

Il surfattante polmonare è una miscela di fosfolipidi e proteine strutturali sintetizzata dagli pneumociti di tipo II. Riveste come una sottile pellicola la parete interna degli alveoli e svolge il ruolo fondamentale di ridurre la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido, prevenendo così il collasso alveolare nella fase di espirazione del ciclo respiratorio.

Le proteine del surfattante A (SP-A) e D (SP-D) sono state estensivamente studiate sia a scopo diagnostico che prognostico in pazienti con IPF. Alterazioni dei geni che codificano per SP-A1 e SP-A2 sono associate a forme familiari di IPF, suggerendone un importante ruolo patogenetico²⁴. Inoltre, sia la SP-A che la SP-D sono significativamente aumentate nel siero dei pazienti affetti da IPF rispetto ai volontari sani²⁵. I livelli sierici di tali proteine nell'IPF risultano elevati così come lo sono in pazienti affetti da altre PID. Nonostante l'evidenza dimostri che i livelli sierici sono più elevati in corso di IPF esse hanno uno scarso significato diagnostico²⁵.

Aumentati livelli sierici sia di SP-A che SP-D al momento della diagnosi sono stati associati a maggiore mortalità e alla necessità di trapianto polmonare.

D'altro canto, aumentati livelli sierici sia di SP-A che SP-D al momento della diagnosi sono stati associati a maggiore mortalità e alla necessità di trapianto polmonare.

Telomeri

Sono regioni del DNA all'estremità molecolare di un cromosoma lineare, necessari per la corretta replicazione e per la stabilità del cromosoma stesso. Queste sequenze proteggono le estremità cromosomiche dalla degradazione e da eventi di fusione, permettono la replicazione completa dei cromosomi, compreso il ripristino di ripetizioni terminali semplici di caratteristica lunghezza, e posizionano i cromosomi all'interno del nucleo; inoltre, in alcune specie, promuovono la formazione di domini di cromatina che sono trascrizionalmente repressi²⁶. Una telomerasi – un complesso ribonucleoproteico che comprende un enzima, una transcriptasi inversa (TERT: *telomerase reverse transcriptase*) ed una sequenza di un RNA primer (TERC: *telomerase RNA component*) – protegge la parte terminale dei cromosomi dalla degradazione. Quando i telomeri si accorciano oltre una certa dimensione, vengono attivate le vie metaboliche che conducono la cellula all'apoptosi ed alla senescenza²⁶.

Mutazioni di TERT o TERC sono presenti nell'8-15% delle forme familiari di IPF, il che permette di ipotizzare un link patogenetico fra l'accorciamento dei telomeri e la fibrosi polmonare.

Mutazioni di TERT o TERC sono presenti nell'8-15% delle forme familiari di IPF, il che permette di ipo-

tizzare un *link* patogenetico fra l'accorciamento dei telomeri e la fibrosi polmonare^{27,28}. Il riscontro di telomeri corti è una comune osservazione in pazienti affetti da IPF: infatti circa il 25% dei pazienti affetti da tale malattia presenta un accorciamento dei telomeri nei leucociti circolanti al di sotto del 10° percentile²⁹. Tuttavia, l'utilità di tale biomarcatore nella diagnosi di IPF è limitata dalla scarsa specificità: telomeri corti sono presenti in corso di altre malattie fumo-indotte, in particolare nella BPCO³⁰.

Mucina 5b

Nel 2011 fu identificato un polimorfismo nella regione del promotore del gene della mucina 5b (MUC5B) – sul braccio corto del cromosoma 11 – che risulta frequentemente associato sia alla forma sporadica che familiare di IPF. Tale associazione costituisce un raro esempio di comune variante genetica con un grande effetto genetico, essendo stata riscontrata nel 31-42% dei pazienti affetti da IPF³¹⁻³³. Nonostante la recente identificazione, l'associazione fra la variante del *promoter* di MUC 5B e l'IPF è il dato più riproducibile sia nelle coorti americane che europee^{31,34}. Tuttavia più del 20% dei controlli che possedevano questo polimorfismo, non hanno sviluppato fibrosi polmonare. Non si è osservata alcuna associazione con la sclerodermia e la sarcoidosi³⁵.

La variante del promotore del gene MUC5B sembra avere pure un significato prognostico, in quanto si associa ad una ridotta mortalità quando si confronta con la forma *wilde-type*.

La variante del promotore del gene MUC5B sembra avere pure un significato prognostico, in quanto si associa ad una ridotta mortalità quando si confronta con la forma *wilde-type*³⁶. Questa osservazione è indipendente da fattori clinici e migliora significativamente la mortalità quando tale parametro è inserito in uno score che predica l'andamento clinico di questi pazienti³⁶.

Biomarcatori associati al rimodellamento della matrice extracellulare e alla fibroproliferazione

Metalloproteinasi della matrice (MMP)

Sono una famiglia di proteasi che giocano un importante ruolo nella patogenesi dell'IPF regolando il turnover della matrice extracellulare, il metabolismo di alcune chemochine, la migrazione cellulare e l'attivazione di svariati mediatori³⁷. Risultano espresse a basso titolo nell'individuo sano, risultano viceversa au-

mentate nell'IPF³⁸. MMP-1 è responsabile della degradazione delle fibrille di collagene ed è aumentata sia nel tessuto che nel BAL dei pazienti con IPF; anche le concentrazioni sieriche di tale MMP sono aumentate rispetto a quelle dei pazienti affetti da alveolite allergica estrinseca, sarcoidosi e BPCO³⁹.

La MMP-7 è la componente di più piccole dimensioni ed è in grado di degradare diversi componenti della matrice extracellulare; per tale motivo si ritiene che abbia un ruolo centrale nell'insorgenza della fibrosi. È stato dimostrato che la carenza di MMP-7 nel modello animale non determinava l'insorgenza di fibrosi⁴⁰. Viceversa, le concentrazioni di tale molecola risultano elevate nel siero dei pazienti affetti da IPF rispetto a pazienti affetti da polmonite da ipersensibilità, sarcoidosi e BPCO³⁹. Presenta invece sia nel BAL che nel tessuto polmonare concentrazioni del tutto simili a quelle osservate in altre PID^{41 42}. In un recente studio, è stato analizzato prospetticamente il valore prognostico di 95 potenziali biomarcatori in una coorte di derivazione di 140 pazienti. La successiva analisi di tali biomarcatori in una coorte di validazione ha dimostrato che la più lunga sopravvivenza dopo trapianto polmonare correleva in modo inverso con i livelli di MMP-7⁴³. Infine, in un trial clinico che ha arruolato 438 pazienti, MMP-7 è risultata un predittore indipendente di sopravvivenza in un modello che includeva parametri clinici ed il genotipo per MUC5B, consolidando ulteriormente il ruolo di questa molecola come biomarcatore prognostico che può essere impiegato nella pratica clinica³⁶.

Periostina

La periostina è una proteina della matrice extracellulare, che promuove la deposizione della matrice stessa, la proliferazione delle cellule mesenchimali e la fibrosi parenchimale⁴⁴. Le cellule epiteliali bronchiali secernono periostina in risposta all'interleuchina-13 (IL-13)⁴⁵. L'espressione tissutale di periostina è maggiore nei pazienti affetti da IPF quando confrontata con i controlli e con pazienti affetti da altre PID. Essa è inoltre elevata nel siero dei pazienti con IPF ove correla con la progressione di malattia⁴⁵.

I modelli animali hanno dimostrato che i topi che non presentano periostina sono protetti dallo sviluppo della fibrosi⁴⁶.

Queste osservazioni sperimentali hanno portato all'implementazione di uno studio clinico randomizzato che valuta l'utilizzo di un anticorpo monoclonale diretto contro IL-13 in pazienti con IPF, in cui verrà anche valutata l'impatto della periostina sia come marcatore sia come *target* terapeutico.

Osteopontina

È una glicoproteina fosforilata con funzioni di riparazione tissutale⁴⁷. Modelli animali hanno dimostrato che questa molecola promuove la migrazione, l'adesione e la proliferazione dei fibroblasti; per tale ragione è ipotizzabile un suo ruolo nella patogenesi dell'IPF⁴⁸, peraltro dimostrabile pure nell'uomo⁴⁹: infatti l'osteopontina incrementa l'espressione di MMP-7 nelle cellule epiteliali alveolari nei polmoni dei pazienti con IPF⁴⁹. Tale molecola risulta inoltre elevata nel siero e nel BAL dei pazienti con IPF rispetto ai controlli⁴⁹, anche se tali concentrazioni sono simili in altri pazienti affetti da altre PID.

Stimola la produzione di collagene e la differenziazione in fibroblasti. È prodotta dai macrofagi alveolari, è aumentata in diverse pneumopatie ad evoluzione fibrotica, quali l'IPF, la sarcoidosi e la sclerodermia. Risulta elevata nel siero e nel BAL dei pazienti con IPF rispetto ai controlli⁵⁰. Un aumento di CCL18 correla con la capacità polmonare totale e la diffusione del CO; inoltre il dosaggio seriale di tale proteina correla con tutti i parametri della funzione ventilatoria. Prasse et al. hanno studiato prospetticamente la relazione fra livelli sierici di CCL18 e la funzionalità ventilatoria in una coorte di pazienti affetti da IPF, dimostrando che i livelli di CCL18 al momento dell'arruolamento nello studio correlavano con il successivo declino della funzione ventilatoria. Una concentrazione nel siero > 150 ng/mL si associava alla morte del paziente⁵¹.

Biomarcatori associati ad alterazioni del sistema immune

CC chemokine ligand 18 (CCL18)

Stimola la produzione di collagene e la differenziazione in fibroblasti. È prodotta dai macrofagi alveolari, è aumentata in diverse pneumopatie ad evoluzione fibrotica, quali l'IPF, la sarcoidosi e la sclerodermia. Risulta elevata nel siero e nel BAL dei pazienti con IPF rispetto ai controlli⁵⁰. Un aumento di CCL18 correla con la capacità polmonare totale e la diffusione del CO; inoltre il dosaggio seriale di tale proteina correla con tutti i parametri della funzione ventilatoria. Prasse et al. hanno studiato prospetticamente la relazione fra livelli sierici di CCL18 e la funzionalità ventilatoria in una coorte di pazienti affetti da IPF, dimostrando che i livelli di CCL18 al momento dell'arruolamento nello studio correlavano con il successivo declino della funzione ventilatoria. Una concentrazione nel siero > 150 ng/mL si associava alla morte del paziente⁵¹.

Toll-like receptor 3

Il *toll-like receptor 3* (TLR3) è un recettore che media la risposta determinata dall'immunità innata in corso di danno tissutale, infiammazione od infezione. O'Dwyer et al. hanno osservato che i fibroblasti polmonari in corso di IPF – che sono omo- od etero-zigoti per l'allele della variante funzionale del TLR3 Leu412Phe – mostrano una risposta deficitaria all'IFN-Beta ed un'aumentata proliferazione dei fibroblasti a seguito di stimolazione con TLR3⁵². Inoltre, la presenza di tale mutazione aumenta marcatamente il rischio di progressione della malattia e di mortalità in pazienti con IPF. Pertanto, tale mutazione può essere utilizzata quale marcatore di rapida progressione della malattia.

Toll-interacting protein (TOLLIP)

Questo gene codifica per una proteina che interagisce con varie molecole facenti parte della via metabolica dei *toll-like receptor*. Tale proteina modula le vie metaboliche che regolano l'infiammazione, in particolare quella dell'interleuchina-1⁵³. Nuove varianti di questo gene si associano alla suscettibilità all'IPF. Inoltre, una nuova variante di TOLLIP, la rs5743890, si associa alla mortalità³³. Infine, si è osservato che la N-Acetilcisteina può essere efficace nei pazienti affetti da IPF che presentano il genotipo rs3750920 (TOLLIP) TT⁵⁴.

Immunità acquisita ed infiammazione nella fibrosi polmonare idiopatica

Nonostante l'infiammazione non costituisca un elemento preponderante nelle biopsie dei pazienti affetti da IPF, non si può ignorare che essa sia riscontrabile e che talune molecole possano costituire degli utili marcatori per stratificare i pazienti e per strategie terapeutiche future. In particolare, autoanticorpi diretti contro la *heat shock protein 70* (HSP70) sono stati ritrovati nel 25% dei pazienti affetti da IPF (contro il 3% dei controlli)⁵⁵ e potrebbero essere associati a peggioramento della funzione ventilatoria e della sopravvivenza.

La chemochina CXCL13 è coinvolta nella patogenesi di diversi disordini immunologici in quanto ha un ruolo chiave nell'attrarre linfociti B nei follicoli linfoidi e nelle sedi di infiammazione. I livelli circolanti di CXCL13 sono elevati nell'IPF, in particolare quando è presente ipertensione polmonare⁵⁶. Anche i pazienti con una riattivazione di IPF presentano concentrazioni elevate di tale chemochina, che si associa comunque ad una ridotta sopravvivenza⁵⁶.

I linfociti T sono il tipo cellulare mononucleato maggiormente rappresentato nei pazienti con IPF e correlano con la gravità della malattia e con una ridotta sopravvivenza⁵⁷. Il livello di espressione dei geni che si associano al segnale co-stimolatorio nel corso dell'attivazione delle cellule T si è dimostrato in grado di predire la prognosi in 2 coorti di pazienti con IPF⁵⁸. Inoltre

l'accumulo di linfociti CD8+ nell'interstizio polmonare e la riduzione di linfociti T CD4+ correlano entrambi con la progressione della malattia⁵⁹.

I biomarcatori descritti nella presente review ed il loro potenziale significato clinico sono riassunti nella Tabella I.

Conclusioni

Negli ultimi 20 anni sono stati identificati diversi biomarcatori potenzialmente in grado di valutare la predisposizione alla malattia, diagnostici, terapeutici e prognostici nell'IPF, ma nessuno è stato finora validato per la pratica clinica.

Negli ultimi 20 anni sono stati identificati diversi biomarcatori ma nessuno è stato finora validato per la pratica clinica.

È necessario pertanto proseguire nel loro approfondimento, utilizzando studi disegnati *ad hoc* al fine di determinarne il loro ruolo nei diversi aspetti della malattia.

Bibliografia

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.

Tabella I. Biomarcatori nella IPF.

	Biomarcatore	Correla con:			
		Predisposizione	Diagnosi	Prognosi	Terapia
• Marker genomici	SP-A, SP-C, SP-D	+	+	+	
	SPC	+			
	MUC5B	+		+	
	TERT/TERC	+			
	Lunghezza telomeri	+		+	
• Alterazione delle cellule epiteliali alveolari	TLR3			+	
	TOLLIP	+			+
• Proliferazione fibroblasti e deposizione della matrice	KL-6		+	+	
	SP-A		+	+	
	SP-D		+	+	
• Alterazioni sistema immunitario	MMP-7	+	+	+	
	MMP-1		+	+	
	Periostina			+	
	Osteopontina			+	
• Alterazioni sistema immunitario	CCL-18			+	
	CXCL-13			+	

- 2 Luppi F, Cerri S, Taddei S, et al. *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review*. Intern Emerg Med 2015;10:401-11.
- 3 Ley B, Collard HR, King TE, Jr. *Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:431-40.
- 4 du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. *Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:459-66.
- 5 Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. *A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Intern Med 2012;156:684-91.
- 6 Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:962-9.
- 7 Garattini L, Curto A, Freemantle N. *Personalized medicine and economic evaluation in oncology: all theory and no practice?* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2015:1-6.
- 8 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2014;370:2071-82.
- 9 King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2014;370:2083-92.
- 10 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. *Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1040-7.
- 11 Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al.; and the Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. *Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J 2010;35:821-9.
- 12 Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. Lancet 2011;377:1760-9.
- 13 Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. *Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2011;365:1079-87.
- 14 Potts J, Yogaratnam D. *Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Ann Pharmacother 2013;47:361-7.
- 15 King CS, Nathan SD. *Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Curr Opin Pulm Med 2015;21:479-89.
- 16 Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, et al. *KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts*. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;17:501-7.
- 17 Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, et al. *KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts*. Biochem Biophys Res Commun 2005;338:1845-52.
- 18 Vij R, Noth I. *Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis*. Transl Res 2012;159:218-27.
- 19 Hambly N, Shimbori C, Kolb M. *Molecular classification of idiopathic pulmonary fibrosis: personalized medicine, genetics and biomarkers*. Respirology 2015;20:1010-22.
- 20 Takahashi T, Munakata M, Ohtsuka Y, et al. *Serum KL-6 concentrations in dairy farmers*. Chest 2000;118:445-50.
- 21 Miyazaki K, Kurishima K, Kagohashi K, et al. *Serum KL-6 levels in lung cancer patients with or without interstitial lung disease*. J Clin Lab Anal 2010;24:295-9.
- 22 Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, et al. *Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis*. Tuber Lung Dis 1995;76:230-3.
- 23 Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. *Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases*. J Intern Med 2006;260:429-34.
- 24 Mulugeta S, Nureki SI, Beers MF. *Lost after translation: insights from surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cell quality control in fibrotic lung disease*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;309:L507-25.
- 25 Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. *High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia*. Thorax 2003;58:52-7.
- 26 Armanios M, Blackburn EH. *The telomere syndromes*. Nat Rev Genet 2012;13:693-704.
- 27 Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. *Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase*. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:7552-7.
- 28 Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, et al. *Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2007;356:1317-26.
- 29 Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. *Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:729-37.
- 30 Rode L, Bojesen SE, Weischer M, et al. *Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46,396 individuals*. Thorax 2013;68:429-35.
- 31 Zhang Y, Noth I, Garcia JG, Kaminski N. *A variant in the promoter of MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2011;364:1576-7.
- 32 Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. *Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis*. Nat Genet 2013;45:613-20.
- 33 Noth I, Zhang Y, Ma SF, et al. *Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study*. Lancet Respir Med 2013;1:309-17.
- 34 Borie R, Crestani B, Dieude P, et al. *The MUC5B variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European caucasian population*. PLoS one 2013;8:e70621.
- 35 Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. *Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis*. Thorax 2013;68:436-41.
- 36 Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. *Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. JAMA 2013;309:2232-9.
- 37 Pardo A, Selman M, Kaminski N. *Approaching the degredome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Int J Biochem Cell Biol 2008;40:1141-55.
- 38 Selman M, Pardo A, Barrera L, et al. *Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:188-98.
- 39 Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al. *MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS Med 2008;5:e93.
- 40 Zuo F, Kaminski N, Eugui E, et al. *Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans*. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:6292-7.
- 41 Vuorinen K, Myllarniemi M, Lammi L, et al. *Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases*. APMIS 2007;115:969-75.
- 42 Huh JW, Kim DS, Oh YM, et al. *Is metalloproteinase-7 specific for idiopathic pulmonary fibrosis?* Chest 2008;133:1101-6.
- 43 Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. *Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:67-76.

- 44 Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, et al. *Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias*. Eur Respir J 2011;37:1119-27.
- 45 Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. *Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:14170-5.
- 46 Naik PK, Bozyk PD, Bentley JK, et al. *Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012;303:L1046-56.
- 47 Nomura S, Takano-Yamamoto T. *Molecular events caused by mechanical stress in bone*. Matrix Biol 2000;19:91-6.
- 48 Takahashi F, Takahashi K, Okazaki T, et al. *Role of osteopontin in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;24:264-71.
- 49 Pardo A, Gibson K, Cisneros J, et al. *Up-regulation and pro-fibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis*. PLoS Med 2005;2:e251.
- 50 Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. *A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:781-92.
- 51 Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al. *Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:717-23.
- 52 O'Dwyer DN, Armstrong ME, Trujillo G, et al. *The toll-like receptor 3 L412F polymorphism and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1442-50.
- 53 Capelluto DG. *Tollip: a multitasking protein in innate immunity and protein trafficking*. Microbes Infect 2012;14:140-7.
- 54 Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al.; IPFnet Investigators. *TOLLIP, MUC5B and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2015 Sep 2. [Epub ahead of print].
- 55 Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, et al. *Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses*. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:768-75.
- 56 Vuga LJ, Tedrow JR, Pandit KV, et al. *C-X-C Motif Chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:966-74.
- 57 Parra ER, Kairalla RA, Ribeiro de Carvalho CR, Eher E, Capelozzi VL. *Inflammatory cell phenotyping of the pulmonary interstitium in idiopathic interstitial pneumonia*. Respiration 2007;74:159-69.
- 58 Herazo-Maya JD, Noth I, Duncan SR, et al. *Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles predict poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis*. Sci Transl Med 2013;5:205ra136.
- 59 Daniil Z, Kitsanta P, Kapotsis G, et al. *CD8+ T lymphocytes in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Res 2005;6:81.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.