

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΟΥΤΣΟΥΚΟΥ ΑΝΤΩΝΙΑ

**Μελέτη ανοσολογικών μηχανισμών στην
παθογένεια διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα**

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΚΑΡΑΜΠΙΤΣΑΚΟΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως για ορισμό τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 13/12/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 13/02/2018

Ημερομηνία καθορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 02/05/2018

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 28/4/2023

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Αρχική σύνθεση

Επιβλέπων: Δημοσθένης Μπούρος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Σπυρίδων Παπίρης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Ευφροσύνη Μάναλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Τελική Σύνθεση

Μετά από αντικατάσταση του κ. Δημοσθένη Μπούρου (1920011324/29.11.2019) λόγω αφυπηρέτησης

Επιβλέπων: Πέτρος Μπακάκος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Σπυρίδων Παπίρης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλος: Ευφροσύνη Μάναλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

1. Πέτρος Μπακάκος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Σπυρίδων Παπίρης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Ευφροσύνη Μάναλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
4. Αντωνία Κουτσούκου, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
5. Στυλιανός Λουκίδης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
6. Γρηγόριος Στρατάκος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
7. Αργύριος Τζουβελέκης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών

Υποστήριξη ενώπιον Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 18 Ιουλίου 2023

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: Άριστα

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ'ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΑΠΟΔΟΣΗ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και τον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτήν την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας, να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελιές, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκιστεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και κατά την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω και αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή, ομοίως, να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. να διατηρήσω δε τη ζωή μου καθαρή και αγνή, και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους, αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το κρατήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά.

***«Στους δασκάλους μου, κο Αργύριο Τζουβελέκη, κο Δημοσθένη Μπούρο
και κο Πέτρο Μπακάκο»***

«Στην οικογένειά μου»

«Στη σύζυγό μου, Ελευθερία Οικονόμου»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εν λόγω διδακτορική διατριβή ήταν απόρροια συνεργασίας της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», της 5^{ης} Πνευμονολογικής του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», του Πνευμονολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών και πανεπιστημιακών ιδρυμάτων του εξωτερικού όπως το Yale University, USA και το University of South Florida, USA το χρονικό διάστημα 2017-2023.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους επιβλέποντες της διδακτορικής μου διατριβής, τους Καθηγητές Δημοσθένη Μπούρο και Πέτρο Μπακάκο. Τους ευχαριστώ για την ευκαιρία, την καθοδήγηση και την υποστήριξη που μου προσέφεραν. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα έτερα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Σπυρίδωνα Παπίρη και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ευφροσύνη Μάναλη, καθώς ήταν επίσης παρόντες, αρωγοί και είχαν πραγματικά σημαντική συνεισφορά στην διεκπεραίωση αυτής της διατριβής. Εκτός από την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον μέντορά μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Αργύρη Τζουβελέκη για τη συνεχή καθοδήγησή του αυτά τα έτη, για το σχεδιασμό πραγματικά καινοτόμων πρωτοκόλλων και για την εξωστρέφεια που τον διακατέχει, απόρροια της οποίας ήταν η ερευνητική συνεργασία μας με καταξιωμένα κέντρα του εξωτερικού.

Σημαντικό ρόλο στη διεκπεραίωση της διατριβής είχαν επίσης ο βιολόγος Απόστολος Γαλάρης, ο Ερευνητής Βασίλης Αϊδίνης, ο διευθυντής του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» Ιωάννης Βαμβακάρης, ο επιμελητής της 5^{ης} Πνευμονολογικής Σεραφείμ Χρυσικός και η πνευμονολογός του Πνευμονολογικού Τμήματος Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, Ουρανία Παπαϊωάννου. Τους ευχαριστώ εγκάρδια για την σημαντική συνδρομή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου, Ελευθερία Οικόνομου, που είναι πάντα το στήριγμά μου, τους γονείς μου, Αναστάσιο και Αργυρία, και την αδελφή μου, Παρασκευή.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

| | |
|---------------------------------|--|
| ΟΝΟΜΑ: ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΚΑΡΑΜΠΙΤΣΑΚΟΣ | ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ: Postdoctoral Scholar Research/ Department of Internal Medicine/ University of South Florida (USF), USA email: thodoriskarampitsakos@gmail.com |
| ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ | |
| ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 20/11/1991 | |

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

| ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΙ ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ | ΒΑΘΜΟΣ | ΠΕΡΙΟΔΟΣ | ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ |
|---|---------------|--------------------------|---|
| Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Ελλάδα | MD 7.53/10 | 1/9/2009- 13/7/2015 | Ιατρική |
| Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Ελλάδα | MSc (9/10) | 30/1/2016- 18/10/2017 | Κλινική Φαρμακολογία- Θεραπευτική |
| Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών | PhD | 1/2/2018- σήμερα | Μελέτη ανοσολογικών μηχανισμών στην παθογένεια διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα |

Εργασιακή προϋπηρεσία

15 Οκτ 2015- 15 Οκτ 2016: Αγροτικός Ιατρός, Ιατρείο Πεζούλας, Κέντρο Υγείας Μουζακίου, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Αθήνα, Ελλάδα

20 Δεκ 2016- 16 Μαρ 2020: Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, 5η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Αθήνα, Ελλάδα

22 Μαΐου 2020- 5 Νοεμβρίου 2021: Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, Πνευμονολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, Ρίο, Ελλάδα

6 Νοεμβρίου 2021- 3 Νοεμβρίου 2022: Παράταση ειδικότητας, Πνευμονολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, Ρίο, Ελλάδα

4 Νοεμβρίου 2022: Postdoctoral Research Scholar in Department of Internal Medicine at the University of South Florida (USF), USA

Δημοσιεύσεις

1) Συνολικός αριθμός άρθρων: 77 (PubMed: 69)

2) Πρώτος συγγραφέας σε άρθρα εντός Pubmed (αριθμός άρθρων): 27 (6 εκ των οποίων με αστερίσκο ίσης συμμετοχής)

3) Πρώτος συγγραφέας σε πρωτότυπες εργασίες εντός Pubmed (first author original research articles): 17

4) h-index: 18 (Google Scholar)

Κριτής-Reviewer

Respiratory Research, Frontiers in Medicine, ERJ open research, BMC pulmonary medicine, International Journal of COPD, Chest, European Respiratory Journal

Guest Associate Editor

Frontiers in Medicine – Research topic - Immune mediated lung injury

Βραβεία

Βραβείο “Θαλής”-Πανελλήνιος Διαγωνισμός Ελληνικής Μαθηματικής Εταιρείας-2006, 2007, 2008

Ερευνητική υποτροφία Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας:

2017 (The role of Mitogen activated-kinase (MAPK)-phosphatase (MKP)-5 as a novel antifibrotic agent for pulmonary fibrosis)

2020 (Differential expression of PD-1/PD-L1 axis in mediastinal lymph nodes of experimental and human lung fibrosis with stable and progressive disease)

Βραβείο εργασίας Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο:

2019 (Καρκίνος πνεύμονα σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση)

2021 (Συγκριτική έκφραση του άξονα PD-1/PD-L1 και του λόγου CD4/CD8 σε μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ασθενών με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση και Καρκίνο Πνεύμονα)

Γλώσσες

Αγγλικά (επίπεδο C2), Γερμανικά (επίπεδο B2), Γαλλικά (επίπεδο B2), Ελληνικά (μητρική γλώσσα)

Αθλητισμός

Καλαθοσφαίριση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----------|
| Abbreviations..... | 15 |
| Περίληψη-Ελληνικά..... | 16 |
| Περίληψη-Αγγλικά..... | 17 |
| A. Γενικό Μέρος..... | 18 |
| 1. Εισαγωγικά στοιχεία για τις Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες..... | 19 |
| 1.1. Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες..... | 19 |
| 1.2. Ιδιοπαθείς Διάμεσες Πνευμονοπάθειες..... | 20 |
| 1.3. Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ) (Idiopathic Pulmonary Fibrosis-IPF)..... | 25 |
| 1.3.1. Εισαγωγικά στοιχεία- Επιδημιολογία..... | 25 |
| 1.3.2. Παθογένεια..... | 25 |
| 1.3.3. Διάγνωση..... | 27 |
| 1.3.4. Θεραπεία..... | 31 |
| 2. Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση και Καρκίνος Πνεύμονα..... | 31 |
| 2.1. Επιδημιολογία..... | 31 |
| 2.2. Κοινά παθογενετικά στοιχεία..... | 31 |
| 2.2.1. Γενετική..... | 32 |
| 2.2.2. Επιγενετική..... | 32 |
| 2.2.3. Κυτταρική επικοινωνία..... | 33 |
| B. Ειδικό μέρος..... | 34 |
| 3. Ερευνητική Υπόθεση..... | 35 |
| 4. Σκοπός..... | 36 |
| 5. Μεθοδολογία..... | 37 |
| 6. Αποτελέσματα..... | 40 |

| | |
|--|----|
| 6.1. Ασθενείς με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση και Καρκίνο Πνεύμονα..... | 40 |
| 6.2. SHP2 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση..... | 47 |
| 6.3. PD-1/PD-L1 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση..... | 51 |
| 7. Συζήτηση..... | 53 |
| 8. Συμπεράσματα..... | 58 |
| Βιβλιογραφία..... | 59 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ABBREVIATIONS

AFOP: Acute Fibrinous Organizing Pneumonia-Οξεία ινωποιός οργανούμενη πνευμονία

AIP: Acute Interstitial Pneumonia-Οξεία Διάμεση Πνευμονία

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome-Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

AMPK: 5' AMP-activated protein kinase

ALAT: Latin American Thoracic Association- Εταιρεία Θώρακος Λατινικής Αμερικής

ATS: American Thoracic Society- Εταιρεία Θώρακος Αμερικής

HRCT: High Resolution Computed Tomography-Υπολογιστική Τομογραφία Θώρακος Υψηλής Ευκρίνειας

ERS: European Respiratory Society- Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία

IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis-Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση

JRS: Japanese Respiratory Society- Ιαπωνική Πνευμονολογική Εταιρεία

m TORC1: mammalian target of rapamycin complex 1

NSIP: Non-Specific Interstitial Pneumonia- Μη ειδική διάμεση πνευμονοπάθεια

PD-1: Programmed death - 1

PD-L1: Programmed death ligand 1

PINK: PTEN Induced Kinase 1

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

SHP2: Src homology region 2 (SH2)-containing protein tyrosine phosphatase 2

TGF- β : transforming growth factor beta

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος πνεύμονα φαίνεται να είναι συχνός σε ασθενείς με IPF, ωστόσο επί του παρόντος εκλείπουν από τη βιβλιογραφία μεγάλες βάσεις δεδομένων. Επιπρόσθετα, με βάση την υψηλή επίπτωση του καρκίνου στην IPF αλλά και με βάση το παράδειγμα repositioning του nintedanib, μελέτη ανοσολογικών μηχανισμών σχετικών με τον καρκίνο στην IPF μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα.

Σκοπός: Να δημιουργήσουμε μία βάση δεδομένων για ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα. Να μελετήσουμε προ-καρκινικά μονοπάτια στην IPF και συγκεκριμένα, 1) το ρόλο της SHP2 και 2) αν η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου στην IPF αντικατοπτρίζει συγκεκριμένη ανοσολογική απόκριση και ειδικά αν παρατηρείται έκφραση των PD-1/PD-L1.

Αποτελέσματα: Ταυτοποιήσαμε 324 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα μεταξύ 3178 ασθενών με IPF (10.2%). Δέκα έτη μετά τη διάγνωση της IPF, το 26.6% των εν ζωή ασθενών είχε καρκίνο πνεύμονα. Οι ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς με IPF [HR: 1.51, (95% CI: 1.22 ως 1.86), $p < 0.0001$]. Ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν αντι-ινωτική αγωγή [HR: 0.61, (95% CI: 0.42 ως 0.87), $p = 0.006$] ή υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου [πολυπαραγοντική ανάλυση-HR: 0.30 (95% CI: 0.11 ως 0.86), $p = 0.02$] είχαν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με όσους δεν υπεβλήθησαν στην αντίστοιχη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Πνευμονικοί ινοβλάστες ποντικών που έφεραν την D61G/+, η οποία καθιστά την SHP2 ενεργή, είχαν μειωμένο πολλαπλασιασμό (1.6-fold, $p < 0.05$), μειωμένη μετανάστευση (2-fold, $p < 0.05$) και επαγόμενη από τον TGF β -1 διαφοροποίηση σε μυοϊνοβλάστες σε σχέση με πνευμονικούς ινοβλάστες από wild-type ποντίκια.

Αυξημένη % έκφραση του PD-1 παρατηρήθηκε στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με IPF συγκριτικά με την έκφραση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Υποτροπιδικοί λεμφαδένες ποντικών που έλαβαν μπλεομυκίνη, είχαν αυξημένο μέγεθος και αυξημένη έκφραση PD-1 την ημέρα 14 σε σχέση τους λεμφαδένες ποντικών που έλαβαν ορό. Το pembrolizumab εμφάνισε αντι-ινωτικές ιδιότητες με βάση το Ashcroft score και τη μηχανική της αναπνοής.

Συμπέρασμα: Ο καρκίνος πνεύμονα είναι συχνός σε ασθενείς με IPF και έχει αρνητικό αντίκτυπο ως προς τη ζωή τους. Η μελέτη προκαρκινικών μονοπατιών στην IPF μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά ευρήματα. Η SHP2 και η αναστολή του PD-1 είχαν αντι-ινωτικές ιδιότητες και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΑΓΓΛΙΚΑ

Background: Lung cancer is prevalent in IPF, however there is still a lack of large databases. Given the prevalence of lung cancer in IPF and the paradigm of nintedanib repositioning, investigation of cancer-related pathways might have fruitful implications for patients with IPF.

Aim/Methods: We aimed to create a registry for patients with IPF and lung cancer in Europe. Subsequently, we aimed to investigate cancer-related pathways in IPF. In particular, we investigated 1) the potential of SHP2 as anti-fibrotic mediator in vitro and 2) whether mediastinal lymphadenopathy in human and experimental lung fibrosis reflects specific immunologic activation and thus we focused on the expression of PD-1/PD-L1.

Results: We identified 324 patients with lung cancer among 3178 patients with IPF (prevalence=10.2%). By the end of the 10 year-period following IPF diagnosis, 26.6% of alive patients with IPF had been diagnosed with lung cancer. Patients with IPF and lung cancer experienced increased risk of all-cause mortality than IPF patients without lung cancer [HR: 1.51, (95% CI: 1.22 to 1.86), $p<0.0001$]. Patients with IPF and lung cancer that received antifibrotics presented with decreased all cause-mortality compared to those who did not receive antifibrotics [HR: 0.61, (95% CI: 0.42 to 0.87), $p=0.006$]. In the adjusted model, a significantly lower proportion of surgically treated patients with IPF and otherwise technically operable lung cancer experienced all-cause mortality compared to non-surgically treated patients [HR: 0.30 (95% CI: 0.11 to 0.86), $p=0.02$].

Primary mouse lung fibroblasts derived from mice carrying a conditional knockin mutation (D61G/+), rendering SHP2 catalytic domain constitutively active, had reduced proliferation (1.6-fold, $p<0.05$), migration (2-fold, $p<0.05$), as well as reduced responsiveness of TGF β -1 induced fibroblasts to myofibroblasts differentiation, compared to wild-type ones.

An increased median PD-1 expression in lymphocytes derived from mediastinal lymph nodes of patients with IPF compared to lung cancer was observed. Tracheobronchial lymph nodes isolated on day 14 from bleomycin-treated mice exhibited increased size and higher PD-1 mRNA levels compared to saline-treated animals. Pembrolizumab blunted bleomycin-induced lung fibrosis, as indicated by reduction in Ashcroft score and improvement in respiratory mechanics.

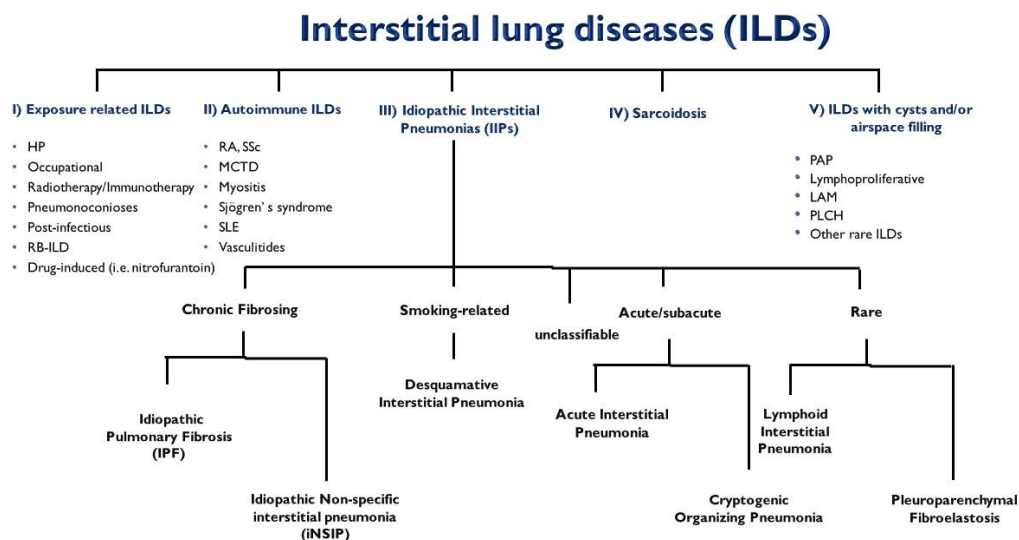
Conclusion: Lung cancer exerts a dramatic impact on patients with IPF. Investigation of cancer-related pathways in pulmonary fibrosis yielded fruitful results, given that SHP2 attenuated fibrotic responses and PD-1 inhibition might be a novel therapeutic target in IPF.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγικά στοιχεία για τις Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

1.1 Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

Οι διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες (ΔΔΠ, Interstitial Lung Diseases; ILDs) ή διάμεσες πνευμονοπάθειες αποτελούν μία ετερογενή ομάδα περισσότερων από 200 παθήσεων του πνεύμονα. Ο επιπολασμός των νοσημάτων αυτών τείνει να αυξηθεί σημαντικά. Η αιτιολογία τους ποικίλλει και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων αυτοάνοσα νοσήματα, κοκκιωματώδη νοσήματα, έκθεση σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, φαρμακοεπαγόμενη πνευμονική βλάβη και γενετικά νοσήματα. Παρά την ενδελεχή διερεύνηση, σε πολλές περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται αίτιο και η διάμεση πνευμονοπάθεια χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής. Η κλινική πορεία των διάμεσων πνευμονοπαθειών ποικίλλει επίσης, ωστόσο το τελικό στάδιο πολλών εξ αυτών των νοσημάτων είναι η πνευμονική ίνωση, με πρότυπο όμοιο εκείνου της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες, οι διάμεσες πνευμονοπάθειες μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής: 1) σχετιζόμενες με περιβαλλοντική έκθεση, 2) αυτοάνοσης αιτιολογίας, 3) ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες, 4) σαρκοείδωση και 5) διάμεσες πνευμονοπάθειες με κυστική αναδιαμόρφωση του πνεύμονα ή πλήρωση των αεροχώρων (1, 2), (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ταξινόμηση διάχυτων διάμεσων πνευμονοπαθειών. Η κατηγοριοποίηση είναι σύμφωνη με τις προσφάτως δημοσιευθείσες οδηγίες [Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline].

1.2 Ιδιοπαθείς Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

Οι ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες είναι μία ετερογενής ομάδα οξέων και χρόνιων μη λοιμωδών, μη νεοπλασματικών διεργασιών του κατώτερου αναπνευστικού, άγνωστης αιτιολογίας. Σύμφωνα με την ταξινόμηση, οι ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες ταξινομούνται στις κάτωθι κατηγορίες. Αξίζει να τονιστεί ότι στις οδηγίες Progressive Pulmonary Fibrosis, η RB-ILD ανήκει στις σχετιζόμενες με έκθεση διάμεσες πνευμονοπάθειες (1-3). Η ταξινόμηση των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονοπαθειών ακολουθεί:

Κύριες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες

Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF)

Ιδιοπαθής Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (NSIP)

Αναπνευστική Βρογχιολίτιδα-Διάμεση Πνευμονοπάθεια (RB-ILD)*

Αποφολιδωτική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (DIP)

Κρυπτογενής Οργανοποιός Πνευμονία (COP)

Οξεία Διάμεση Πνευμονία (AIP)

Σπάνιες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες

Ιδιοπαθής Λεμφοκυτταρική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (I-LIP)

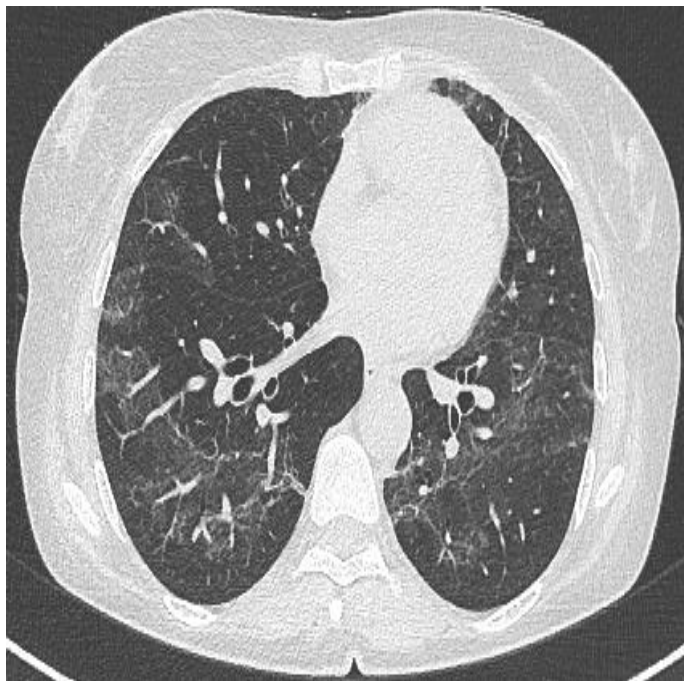
Ιδιοπαθής Πλευροπαραεγχυματική Ινοελάστωση (I-PPFE)

Αταξιλόγητες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονοπάθειες (unclassifiable)

Τα κύρια χαρακτηριστικά των παραπάνω παθολογικών οντοτήτων, πλην της IPF που αναπτύσσεται ξεχωριστά, συνοψίζονται παρακάτω:

Ιδιοπαθής Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (NSIP): Το πρότυπο NSIP στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) τυπικά χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρα διηθήματα θολής υάλου (κυτταρική-cellular NSIP). Δύναται να συνυπάρχουν περιοχές αρχιτεκτονικής αναδιαμόρφωσης με βρογχεκτασίες εξ έλξεως εντός των περιοχών θαμβής υάλου, και τότε το πρότυπο

χαρακτηρίζεται ως ινωτική-fibrotic NSIP. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα διηθήματα θολής υάλου τυπικά φείδονται της υποϋπεζωκοτικής γραμμής (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2. Ακτινολογικό πρότυπο NSIP. Οι περιοχές θαμβής υάλου φείδονται της υποϋπεζωκοτικής γραμμής.

Η διάγνωση “ιδιοπαθής” προαπαιτεί αποκλεισμό άλλων παθήσεων που σχετίζονται με το πρότυπο NSIP όπως νοσήματα του συνδετικού ιστού, φαρμακοεπαγόμενη διάμεση πνευμονοπάθεια και λοιμώξεις. Οι παθολογικές καταστάσεις που δύναται να οδηγήσουν στο ακτινολογικό πρότυπο NSIP συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**. Τυπικά ανευρίσκεται το αίτιο που οδήγησε στο πρότυπο NSIP, ειδικά σε κέντρα αναφοράς, συνεπώς η διάγνωση ιδιοπαθής NSIP είναι σπάνια. Η θεραπεία εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο. Οι περισσότερες περιπτώσεις χρήζουν αγωγής με κορτικοειδή και ανοσοτροποποιητικών-steroid sparing παραγόντων όπως το mycophenolate mofetil. Η αντι-ινωτική θεραπεία με νιντεντανίμπη ή πιρφενιδόνη έχει θέση σε ασθενείς που παρουσιάζουν ινωτική NSIP με συμπεριφορά προοδευτικά εξελισσόμενου φαινότυπου (Progressive Pulmonary Fibrosis) (4).

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ακτινολογικού προτύπου NSIP.

| Κύρια αίτια αμγούς, διάχυτης θολής ύαλου με βάση το ιστορικό και την πορεία της νόσου | | | |
|---|----------------------|---|--|
| Ιστορικό | | Κατηγορία | Διαφορική διάγνωση |
| Ανοσοκατεσταλμένοι | HIV | Ευκαιριακές λοιμώξεις Άλλα | P. jiroveci, ιοί Φαρμακευτική τοξικότητα |
| | Υπό χημειοθεραπεία | Ευκαιριακές λοιμώξεις Οξεία νόσος πλήρωσης των κυψελίδων Άλλα | P. jiroveci, ιοί Πνευμονικό οίδημα (συχνή η υπερφόρτωση υγρών), Κυψελιδική αιμορραγία Φαρμακευτική τοξικότητα* |
| Ανοσοεπαρκείς | Προοδευτική δύσπνοια | Διάχυτες πνευμονοπάθειες Άλλα | NSIP, (C)OP, DIP, RBILD, HP, Κυψελιδική πρωτεΐνωση, Μυοσίτιδα, Αδενοκαρκίνωμα με λεπιδική ανάπτυξη, Φαρμακευτική τοξικότητα* (Νιτροφουραντοΐνη, Αμιωδαρόνη, TNFα αναστολείς, Ανοσοθεραπεία, Στατίνες κ.α.), NSIP μετά μεταμόσχευσης πνεύμονα, Βραδέως λυόμενη πνευμονική βλάβη |
| | Οξεία δύσπνοια | Οξεία νόσος πλήρωσης των κυψελίδων | COVID-19, Άλλοι ιοί και βακτήρια, Καρδιακή ανεπάρκεια, Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, Μυοσίτιδα, Κυψελιδική αιμορραγία, Οξεία εκδήλωση HP, AIP, AEP, Λιτοειδική πνευμονία |

*Η φαρμακευτική τοξικότητα συχνά υποδιαγιγνώσκεται. Μπορεί να προκαλέσει αμγή, διάχυτη θολή ύαλο με διάφορους τρόπους: NSIP, OP, ηωσινοφιλική πνευμονία, διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD), πνευμονικό οίδημα λόγω αυξημένης διαπερατότητας (π.χ. gemcitabine, all-trans retinoic acid).

Συντομογραφίες: AIP: Acute Interstitial Pneumonia, AEP: Acute eosinophilic pneumonia, COP: Cryptogenic organizing pneumonia, DIP: Desquamative interstitial pneumonia, HIV: Human immunodeficiency virus, HP: Hypersensitivity pneumonitis, NSIP: Non-specific interstitial pneumonia, RB-ILD: Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease, TNFα: Tumor necrosis factor α.

Αναπνευστική Βρογχιολίτιδα-Διάμεση Πνευμονοπάθεια (RB-ILD): Αξίζει να τονιστεί ότι στις οδηγίες Progressive Pulmonary Fibrosis, η RB-ILD βρίσκεται στις σχετιζόμενες με έκθεση διάμεσες πνευμονοπάθειες(3, 5, 6). Η RB-ILD αποτελεί χαρακτηριστική πάθηση των καπνιστών και συνήθως παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 40-50 ετών. Η HRCT τυπικά αναδεικνύει κεντρολοβιακά οζίδια που εμφανίζουν άλω θολής υάλου (fluffy nodules). Ο συγκερασμός των προαναφερθέντων με το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα όπου επικρατούν τα αφρώδη μακροφάγα θέτουν τη διάγνωση χωρίς χειρουργική βιοψία. Αξιοσημείωτο είναι ωστόσο ότι αντίθετα με την απλή αναπνευστική βρογχιολίτιδα, η βιοψία πνεύμονα είναι ενδεικτική φλεγμονής όχι μόνο των αναπνευστικών βρογχολίων αλλά και του διάμεσου ιστού με συνοδό πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγματίων. Αν το κάπνισμα διακοπεί εγκαίρως, η πρόγνωση είναι καλή και συχνά δε χρειάζονται κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (7). Ενίοτε ενδείκνυται η χρήση βρογχοδιασταλτικών ιδιοσκευασμάτων σε ασθενείς που συνυπάρχει αποφρακτικό πρότυπο(7).

Αποφολιδωτική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (DIP): Η ονοματολογία της είναι απόρροια της παλαιότερης θεωρίας που συσχέτιζε το νόσημα αυτό με την αποφολίδωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η ονομασία αυτή δε συνάδει πλήρως με την παθοφυσιολογία της νόσου, καθώς η DIP είναι αποτέλεσμα υπερπλασίας των πνευμονοκυττάρων τύπου II και πλήρωσης των κυψελίδων από μακροφάγα (8, 9). Τα χαρακτηριστικά της DIP είναι παρόμοια με εκείνα της RB-ILD. Κύρια διαφορά αποτελεί το γεγονός ότι στην DIP το ακτινολογικό πρότυπο παρουσιάζει διάχυτη κατανομή, περιλαμβάνει πιο εκτεταμένα διηθήματα θαμβής υάλου, βρογχεκτασίες και μερικές φορές κύστει. Έχει προταθεί επίσης ότι η DIP είναι εξέλιξη της ίδιας παθολογικής διεργασίας με την RB-ILD. Σχετικά με τη διάγνωση, η επιβεβαίωση γίνεται ιστολογικά. Χαρακτηριστικά ευρήματα είναι: 1) το διάχυτο πρότυπο προσβολής, 2) η πλήρωση των κυψελίδων από μακροφάγα (pigment-laden alveolar macrophages), 3) η παρουσία λεμφικών θυλακίων, 4) η εικόνα αρχιτεκτονικής αναδιαμόρφωσης και 5) ενίοτε η παρουσία ηωσινοφιλικής φλεγμονής(10). Αντίθετα με την RB-ILD, όπου η διακοπή καπνίσματος οδηγεί σε ύφεση της νόσου, οι ασθενείς με DIP συχνά χρήζουν χορήγησης κορτικοστεροειδών. Επί του παρόντος, υψηλής ποιότητας μελέτες για την αποτελεσματικότητα ανοσοτροποποιητικών παραγόντων στην DIP είναι περιορισμένες. Η μεταμόσχευση πνεύμονα μπορεί να αποτελέσει επιλογή σε μία σημαντική μειοψηφία των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή, ωστόσο περιπτώσεις υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση έχουν περιγραφεί(11, 12). Η πρόγνωση είναι χειρότερη από την RB-ILD, ωστόσο παραμένει καλή, με την 5ετή επιβίωση να αγγίζει το 90%(13).

Κρυπτογενής Οργανοποιός Πνευμονία (COP): Ο όρος “ κρυπτογενής” προαπαιτεί τον αποκλεισμό όλων των αιτιών ικανών να οδηγήσουν σε οργανοποιό πνευμονία όπως φάρμακα (αμιωδαρόνη, στατίνες, νιτροφουραντοΐνη, βιολογικοί παράγοντες κ.α.), λοιμώξεις και νοσήματα συνδετικού ιστού (πολυμυοσίτιδα/ δερματομυοσίτιδα). Η συμπτωματολογία είναι υποξεία/ υποτροπιάζουσα και περιλαμβάνει εμπύρετο, βήχα και δύσπνοια για ένα εύλογο χρονικό διάστημα (π.χ. τρεις μήνες ή λιγότερο). Η συμπτωματολογία είναι ανθιστάμενη στη λήψη αντιμικροβιακών ιδιοσκευασμάτων, ενώ μερικές φορές οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπή μετά τη διακοπή αυτών. Χαρακτηριστικά ευρήματα στην HRCT είναι τα μεταναστευτικά, πυκνωτικού τύπου διηθήματα, συχνά περιφερικά ή περιβρογχικά(14). Το σημείο της ατόλης (reversed halo or atoll sign) είναι ένα χαρακτηριστικό σημείο που συναντάται σε μερικές περιπτώσεις. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είναι τυπικά λεμφοκυτταρικό. Σχετικά με τη θεραπεία, η πλειοψηφία των ασθενών απαντά στα κορτικοειδή. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή μετά τη διακοπή των κορτικοειδών και χρήζουν ανοσοτροποποιητικών steroid-sparing παραγόντων(15). Μία σπάνια και επικίνδυνη μορφή της νόσου αποτελεί η οξεία ινωποιός οργανούμενη πνευμονία (AFOP)(16).

Οξεία Διάμεση Πνευμονία (AIP): Η AIP αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη διάμεση πνευμονοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) χωρίς να βρεθεί προφανές αίτιο. Η HRCT αναδεικνύει εκτεταμένα διηθήματα θολής υάλου κατά τόπους συρρέοντα καθώς και πυκνωτικού τύπου διηθήματα. Ιστολογικά, χαρακτηριστικό είναι το πρότυπο της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης που περιλαμβάνει εναποθέσεις υάλινων μεμβρανών αποτελούμενες από νεκρά επιθηλιακά κύτταρα, πρωτεϊνικές εναποθέσεις και επιφανειοδραστικό παράγοντα(17). Επί του παρόντος, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μαζί με τις υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η θνητότητα της AIP είναι υψηλή και τείνει στο 90%(18).

Ιδιοπαθής Λεμφοκυτταρική Διάμεση Πνευμονοπάθεια (I-LIP): Η ιδιοπαθής LIP αποτελεί μία εξαιρετικά σπάνια οντότητα. Η επίσης σπάνια δευτεροπαθής LIP σχετίζεται κυρίως με νοσήματα του συνδετικού ιστού και κυρίως το σύνδρομο Sjögren. Η HRCT συνήθως αναδεικνύει διηθήματα θολής υάλου και κυστικό πρότυπο πνεύμονα. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα είναι λεμφοκυτταρικό. Αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς με LIP παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος (19). Η θεραπεία της LIP περιλαμβάνει ενίοτε χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και άλλους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (20).

Ιδιοπαθής Πλευροπαρεγχυματική Ινοελάστωση (I-PPFE): Είναι μία εξαιρετικά σπάνια πάθηση με χαρακτηριστικά ευρήματα στην HRCT την συνύπαρξη περιφερικών, υποϋπεζωκοτικών βλαβών του πνεύμονα με βρογχεκτασίες εξ έλξεως κυρίως στους άνω λοβούς. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών αναφέρει ιστορικό πνευμοθώρακα ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων. Η PPFE έχει συσχετιστεί και με τη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), καθώς υπάρχουν αναφορές για ανάπτυξη PPFE σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών λόγω αιματολογικής κακοήθειας(21). Η PPFE είναι δυνητικά θανατηφόρα (22). Οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, με τα αντι-ινωτικά να χορηγούνται σε ασθενείς με φαινότυπο Progressive Pulmonary Fibrosis. Συνεπώς αρκετοί ασθενείς οδηγούνται στη μεταμόσχευση πνεύμονα.

1.3 Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ) (Idiopathic Pulmonary Fibrosis-IPF)

1.3.1. Εισαγωγικά στοιχεία- Επιδημιολογία

Η IPF είναι μια χρόνια νόσος του πνεύμονα που χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος με ινώδη ιστό και προοδευτική ουλοποίηση του πνεύμονα, κάτι που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Όπως άλλωστε δηλώνει και ο όρος «ιδιοπαθής», η νόσος είναι άγνωστης αιτιολογίας. Προσβάλλει συνηθέστερα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 50 ασθενείς/100.000 πληθυσμού και ανέρχεται στο 90/100.000 σε άτομα άνω της ηλικίας των 60 ετών, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή της επιταχυνόμενης γήρανσης(23).

1.3.2. Παθογένεια

Η παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης συνοψίζεται στο ότι σε άτομα με ή χωρίς γενετική προδιάθεση που υφίστανται επαναλαμβανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα “multiple-hits”, η διαδικασία επούλωσης της επιθηλιακής βλάβης καθίσταται παθολογική. Η παθολογική επούλωση περιλαμβάνει την επαγόμενη από τον transforming growth factor beta-1 (TGF-b1) άμετρη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες και την εξεσημασμένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνου), κάτι που οδηγεί σε πάχυνση του διάμεσου ιστού του πνεύμονα(24). Περαιτέρω

λεπτομέρειες για τον ακριβή ρόλο της γενετικής και της παθολογικής επανα-επιθηλιοποίησης, επανα-ενδοθηλιοποίησης, ουλοποίησης παρατίθενται στις παρακάτω παραγράφους.

Γενετική της πνευμονικής ίνωσης: Το ισχυρό γενετικό υπόστρωμα της πνευμονικής ίνωσης έχει πλέον αποδειχθεί. Οι πολυμορφισμοί σχετίζονται κυρίως με την άμυνα στον ξενιστή, το μήκος των τελομερών και τον επιφανειοδραστικό παράγοντα. Ο πολυμορφισμός που έχει την ισχυρότερη σχέση με ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης είναι ο πολυμορφισμός MUC5B (rs35705950), που σχετίζεται με την άμυνα στον ξενιστή(25-29). Πολυμορφισμοί του επιφανειοδραστικού παράγοντα (30-32) και του συμπλέγματος της τελομεράσης έχουν επίσης συσχετισθεί ιδίως με την οικογενή πνευμονική ίνωση(33-37). Το μικρό μήκος τελομερών είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση σε σχέση με υγιείς εθελοντές ίδιας ηλικίας (37, 38). Διαφορετικοί πολυμορφισμοί στην toll-interacting protein φαίνεται να έχουν διαφορετικό ρόλο στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης (39, 40). Genome-wide association μελέτες έχουν αναδείξει τουλάχιστον 20 συχνούς πολυμορφισμούς (αναφορικά με την άμυνα στον ξενιστή, την κυτταρική προσκόλληση και τη διατήρηση των τελομερών) σχετιζόμενους με την πνευμονική ίνωση (28, 39, 41, 42). Τέλος, εκτεταμένος γενετικός έλεγχος στη Φινλανδία ανέδειξε ένα ισχυρά σχετιζόμενο με οικογενή πνευμονική ίνωση γονίδιο (ELMOD2) που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II και τα κυψελιδικά μακροφάγα (43).

Ινωτική διεργασία: Επαναλαμβανόμενα βλαπτικά ερεθίσματα οδηγούν σε επιθηλιακή βλάβη και εν συνεχεία σε παθολογική ουλοποίηση της βλάβης. Η επαγόμενη από τον TGF-b1 άμετρη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες έχει καθοριστικό ρόλο στην παθολογική ουλοποίηση. Αξιοσημείωτο είναι ότι η παθολογική ουλοποίηση είναι πιθανότερο να συμβεί σε άτομα με κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα (βλέπε παράγραφο γενετικής), συγκεκριμένες επιγενετικές τροποποιήσεις(μειορρύθμιση let-7d, miR-29 και αυξορρύθμιση miR-21, miR-154)(44-48), συγκεκριμένο μεταβολισμό (γήρανση, παθολογική αυτοφαγία και μιτοχονδριογένεση, χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικής ορμόνης στο κυψελιδικό επιθήλιο, Warburg) (49-51) και φυσικά συγκεκριμένο ανοσολογικό προφίλ (παθολογική έκφραση CCL17, CCL18, CCL22, TOLLIP, TLR3, CD4+ T cells, CD4+ CD25+ FOXP3+ T regs) (40, 52-54). Η περιγραφείσα επιθηλιακή βλάβη και παθολογική ουλοποίηση οδηγεί τα πνευμονοκύτταρα τύπου II να “προσπαθούν” να μετατραπούν σε τύπου I, δεδομένου ότι τα τελευταία είναι πλέον βεβλαμμένα. Αυτό όμως δε συμβαίνει και πυροδοτεί τη μετανάστευση στελεχιαίων (stem cells) κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου, των βασικών κυττάρων (basal cells) από τις ζώνες αγωγιμότητας (conducting zones) στις κυψελίδες προκειμένου να διορθώσουν την επιθηλιακή βλάβη και την αδυναμία των τύπου II πνευμονοκυττάρων να μετατραπούν σε τύπου I. Ωστόσο τα βασικά κύτταρα φέρουν γενετικό κώδικα για να δώσουν γένεση σε βρογχικό επιθήλιο με αποτέλεσμα να παρατηρείται αντικατάσταση του κυψελιδικού επιθηλίου από βρογχικό επιθήλιο μια διαδικασία που ονομάζεται proximalization of distal

airways (βρογχιολιοποίηση των άπω αεραγωγών) και εξηγεί την εικόνα κηρήθρας στο πρότυπο UIP (55-57). Τέλος, η παθολογική ουλοποίηση συνοδεύεται από ανεξέλεγκτη παραγωγή εξωκυττάριου μέσου, κολλαγόνου, κάτι που οδηγεί σε περαιτέρω αρχιτεκτονική αναδιαμόρφωση του πνεύμονα και των αγγείων του. Αυτό δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που συνδράμει στην περαιτέρω εξέλιξη της πνευμονικής ίνωσης (58, 59).

1.3.3. Διάγνωση

Διαγνωστικά κριτήρια έχουν προταθεί τόσο από τις ATS/ERS/JRS/ALAT όσο και από την Fleischner Society(60, 61). Σύμφωνα με την ATS/ERS/JRS/ALAT, τα διαγνωστικά πρότυπα στην Αξονική Τομογραφία Θώρακος Υψηλής Ευκρίνειας με τομές 1mm ορίζονται ως εξής:

1) Πρότυπο Συνήθους Διάμεσης Πνευμονοπάθειας (UIP)- Usual Interstitial Pneumonia Pattern (UIP): Υποϋπεζωκοτική κατανομή (συχνά ετερογενής) δικτυωτού προτύπου ιδίως στις βάσεις, μακροκυστικό πρότυπο δίκην κηρήθρας (honeycombing) (μονόστιβο ή πολύστιβο) με ή χωρίς βρογχεκτασίες/ βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως (**Εικόνα 3**). Είναι αποδεκτή η ύπαρξη μικρής έκτασης περιοχών θολής υάλου.

2) Πιθανό πρότυπο UIP- Probable UIP: Στο συγκεκριμένο ακτινολογικό πρότυπο είναι παρόντα όλα τα άνωθεν ακτινολογικά χαρακτηριστικά του definite UIP προτύπου χωρίς όμως την παρουσία κηρήθρας. Υποϋπεζωκοτική κατανομή (συχνά ετερογενής) ιδίως στις βάσεις, δικτυωτό πρότυπο με ή χωρίς βρογχεκτασίες/ βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως. Είναι αποδεκτή η ύπαρξη μικρής έκτασης περιοχών θολής υάλου.

3) Ακαθόριστο πρότυπο για UIP-Indeterminate for UIP: Υποϋπεζωκοτική κατανομή, συμμετοχή των βασικών τμημάτων, είναι πιθανή η ύπαρξη περιοχών θολής υάλου ή αρχιτεκτονικής αναδιαμόρφωσης. Τα χαρακτηριστικά της αξονικής δεν τείνουν υπέρ κάποιας διάγνωσης.

4) Εναλλακτική Διάγνωση- Alternative Diagnosis: Χαρακτηριστικά σαφή υπέρ εναλλακτικής διάγνωσης όπως κύστεις, μωσαϊκό πρότυπο, περιβρογχική κατανομή, υπεζωκοτικές πλάκες, υπεζωκοτικές συλλογές.

Σύμφωνα με την Fleischner Society, τα διαγνωστικά πρότυπα στην Αξονική Τομογραφία Θώρακος Υψηλής Ευκρίνειας με τομές 1mm ορίζονται ως εξής:

1) Τυπικό πρότυπο UIP- Definite UIP: Κατανομή ιδίως στις βάσεις (περιστασιακά διάχυτη) και υποϋπεζωκοτικά (συχνά ετερογενώς) δικτυωτό πρότυπο με βρογχεκτασίες/βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως, μακροκυστικό πρότυπο δίκην κηρήθρας (honeycombing). Απουσιάζουν χαρακτηριστικά ενδεικτικά εναλλακτικής διάγνωσης.

2) Πιθανό πρότυπο UIP- Probable UIP: Κατανομή ιδίως στις βάσεις και υποϋπεζωκοτικά (συχνά ετερογενώς), δικτυωτό πρότυπο με βρογχεκτασίες/βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως. Απουσία μακροκυστικού προτύπου δίκην κηρήθρας. Απουσιάζουν χαρακτηριστικά ενδεικτικά εναλλακτικής διάγνωσης.

3) Ακαθόριστο πρότυπο για UIP-Indeterminate for UIP: Κατανομή διάχυτη και ποικίλουσα. Ακτινολογικά χαρακτηριστικά ίνωσης που δεν είναι συμβατά με το UIP πρότυπο, όπως δικτυωτό πρότυπο, ακαθόριστης, ενίοτε διάχυτης κατανομής, τόσο στις κορυφές όσο και στις βάσεις, ενίοτε παρουσία περιοχών θαμβής υάλου με παρουσία βρογχεκτασιών εξ έλξεως εντός αυτών και/ή μωσαϊκού προτύπου χωρίς όμως τη χαρακτηριστική κατανομή της πνευμονίτιδας εξ υπερευαισθησίας.

4) Πρότυπο μη συμβατό με IPF- Most consistent with non-IPF Diagnosis: Κατανομή της ίνωσης ιδίως στους άνω λοβούς ή τα μέσα πνευμονικά πεδία. Υπερτερούν οι περιβρογχικές αλλοιώσεις που φείδονται του υπεζωκότα. Παρατηρούνται έντονα κάποια από τα παρακάτω: πυκνωτικού τύπου διηθήματα, εκτεταμένες περιοχές θαμβής υάλου, εκτεταμένο μωσαϊκό πρότυπο με λοβιώδη κατανομή και εικόνα «τριών πυκνοτήτων» δίκην «κεφαλής τυριού (head cheese sign)», παγίδευση αέρα (ενδεικτική νόσου αεραγωγών), κεντρολοβιδιακά ή περιλεμφικά οζίδια, κύστεις/κυστικό πρότυπο.

Συγκεράζοντας τα παραπάνω προτεινόμενα διαγνωστικά πρότυπα, ιδίως στην περίπτωση του τυπικού UIP, δε συστήνεται η διενέργεια χειρουργικής βιοψίας πνεύμονα για τη διάγνωση, ενώ ο ρόλος της εν γένει στη διάγνωση της νόσου τείνει να περιοριστεί, δεδομένου και του υψηλού διεγχειρητικού ή

μετεγχειρητικού κινδύνου. Σε περίπτωση διενέργειας βιοψίας, τα ευρήματα συνυπολογίζονται με τα κλινικά και τα απεικονιστικά ευρήματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση χαρακτηρίζεται από το πρότυπο UIP, ωστόσο το πρότυπο UIP δεν είναι παθογνωμονικό για τη νόσο. Συνεπώς, προτού τεθεί η διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης σε ασθενείς με UIP πρότυπο, επιβάλλεται να υλοποιηθεί εκτεταμένη διερεύνηση προς αποκλεισμό εναλλακτικής διάγνωσης. Αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει ανοσολογικό έλεγχο για αποκλεισμό νοσημάτων του συνδετικού ιστού όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αποκλεισμό επαγόμενης από φάρμακα πνευμοτοξικότητας (αμιωδαρόνη, νιτροφουραντοΐνη, μεθοτρεξάτη, βιολογικοί παράγοντες κ.α.), αποκλεισμό επαγγελματικής έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες, καθώς και διερεύνηση της πιθανότητας περιβαλλοντικής έκθεσης σε καναρίνια, παπαγάλους, πούπουλα στα μαξιλάρια κ.α. που προκαλούν πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας(60).

Σύνοψη συστάσεων ATS/ERS/JRS/ALAT:

Για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια χωρίς σαφή αιτία και κλινική υποψία για IPF:

- 1) Συστήνεται ενδελεχές ιστορικό λήψης φαρμάκων και περιβαλλοντικής έκθεσης προς αποκλεισμό άλλου αιτίου διάμεσης πνευμονοπάθειας.
- 2) Συστήνεται ανοσολογικός έλεγχος.

Για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια χωρίς σαφή αιτία, κλινική υποψία για IPF και ακτινολογικό πρότυπο Probable (πιθανό) UIP, Indeterminate (ακαθόριστο) for UIP ή Alternative Diagnosis (εναλλακτικής διάγνωσης):

- 1) Συστήνεται ανάλυση βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.
- 2) Συστήνεται χειρουργική βιοψία πνεύμονα.
- 3) Δε γίνεται σύσταση υπέρ ή κατά της διαβρογχικής βιοψίας και της κρυοβιοψίας.

Για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια χωρίς σαφή αιτία, κλινική υποψία για IPF και ακτινολογικό πρότυπο definite (τυπικό) UIP:

- 1) Δε συστήνεται λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος.

- 2) Δε συστήνεται χειρουργική βιοψία πνεύμονα.
- 3) Δε συστήνεται η κρυοβιοψία και η διαβρογχική βιοψία.

Για ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια χωρίς σαφή αιτία και κλινική υποψία για IPF:

- 1) Συστήνεται διεπιστημονική συζήτηση (multidisciplinary discussion).
- 2) Δε συστήνεται μέτρηση βιολογικών δεικτών όπως μεταλλοπρωτεΐνάση εξωκυττάριου μέσου-7 (MMP-7), πρωτεΐνη επιφανειοδραστικού παράγοντα Δ (SP-D) , προσδέτης χημειοκίνης-18 (CCL18) και Krebs von den Lungen-6 (KL-6) για τη διαφορική διάγνωση διάμεσων πνευμονοπαθειών(60).



Εικόνα 3. Τυπικό UIP πρότυπο (Definite UIP pattern).

1.3.4. Θεραπεία

Το 2014, ήταν μία χρονιά σταθμός για την IPF καθώς εγκρίθηκαν από τον Food and Drug Administration δύο αντι-ινωτικά ιδιοσκευάσματα, η πιρφενιδόνη και η νιντεντανίμπη. Στις υπάρχουσες οδηγίες, συστήνεται η έναρξη per os αντι-ινωτικής αγωγής με νιντεντανίμπη ή πιρφενιδόνη(6). Δε συστήνονται ως θεραπεία για την IPF η βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά, η ιματινίμπη και φυσικά ο συνδυασμός αζαθειοπρίνης, κορτικοστεροειδών και N-ακετυλοκυστεΐνης που αποδείχθηκε επιβλαβής. Υπάρχει επίσης σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση αναστολέων φωσφοδιεστεράσης-E5 όπως η σιλденаφίλη και διπλών ανταγωνιστών ενδοθηλίνης (μποσεντάνη, μασιτεντάνη)(6, 60). Τέλος, δεδομένης της θετικής μελέτης για το εισπνεόμενο treprostinil σε ασθενείς με IPF και πνευμονική υπέρταση, το treprostinil χορηγείται με ειδική αίτηση σε χώρες που αποζημιώνεται (όπως Η.Π.Α.) και πιθανόν στο μέλλον να ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες.

2. Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση και Καρκίνος Πνεύμονα

2.1 Επιδημιολογία

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με IPF έχουν σχεδόν 5-πλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (62, 63). Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία συχνή συννοσηρότητα των ασθενών με IPF, καθώς προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ένα ποσοστό μεταξύ 2.7% και 31.3% των ασθενών με IPF αναπτύσσουν καρκίνο πνεύμονα (62-75). Αξιοσημείωτο είναι ότι η επίπτωση του καρκίνου αυξάνει με το χρόνο. Συγκεκριμένα, το 3.3% των ασθενών με IPF παρουσιάζει καρκίνο πνεύμονα ένα έτος μετά τη διάγνωση της IPF, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό αυξάνει στο 54.7% για τους ασθενείς που είναι εν ζωή 10 έτη μετά τη διάγνωση, σύμφωνα με μία Ιαπωνική μελέτη (63). Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι το πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος σε ασθενείς με IPF (63, 65, 67, 74, 76), σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό που ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα.

2.2 Κοινά παθογενετικά στοιχεία

Ολοένα και περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η IPF και ο καρκίνος του πνεύμονα παρουσιάζουν κοινά παθογενετικά στοιχεία (77). Η έρευνα επί του θέματος εντατικοποιήθηκε τα τελευταία έτη δεδομένου

ότι ένα φάρμακο που αρχικά εγκρίθηκε έναντι του καρκίνου (νιντεντανίμπη), εγκρίθηκε εν συνεχεία και για την πνευμονική ίνωση (78-80). Αυτό πυροδότησε εργαστηριακές μελέτες που έδειξαν ότι ινοβλάστες προερχόμενοι από πνεύμονες ασθενών με IPF παρουσιάζουν πολλαπλά κοινά στοιχεία με τα καρκινικά κύτταρα όπως απώλεια της πρωτεόστασης, ανοσολογική απορρύθμιση, κυτταρική γήρανση, αντίσταση στην απόπτωση, διαταραχές των τελομερών και παθολογικό μεταβολισμό (44, 81-93). Επιπρόσθετα, η επιθήλιο-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT), ένα κύριο χαρακτηριστικό της πνευμονικής ίνωσης, παρατηρήθηκε στον καρκίνο πνεύμονα και συσχετίστηκε με τη διεισδυτικότητα των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, όλα τα παραπάνω απέκτησαν μεγαλύτερη σημασία μετά τις δημοσιεύσεις που ανέδειξαν ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονα σε σημεία που έχει ήδη εγκατασταθεί πνευμονική ίνωση. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε "scarcinoma" (94-99).

2.2.1. Γενετική

Πληθώρα κοινών γενετικών αλλαγών έχουν περιγραφεί στον καρκίνο του πνεύμονα και την πνευμονική ίνωση όπως η μικροδορυφορική αστάθεια, η απώλεια της ετεροζυγωτίας, μεταλλάξεις σε γονίδια όπως p53, SFTPA2, SFTPC, FHIT, EGFR, KRAS και τελομεροπάθειες. Βέβαια ο ρόλος που διαδραματίζουν στα δύο νοσήματα είναι διαφορετικός (25, 26, 42, 100-117). Ενδεικτικά, σχετικά με την IPF, μειωμένη έκφραση δύο υπομονάδων της τελομεράσης (h-TERT and h-TERC) και το επαγόμενο εξ αυτού μειωμένο μήκος των τελομερών έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια (118). Μεταλλάξεις της τελομεράσης αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονικής ίνωσης(119, 120) και οι ασθενείς με IPF και μεταλλάξεις της τελομεράσης είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα (121). Το μήκος των τελομερών στα λευκά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη θνητότητας από IPF, ανεξάρτητα από τα δημογραφικά και λειτουργικά στοιχεία του ασθενούς (119, 122, 123). Σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα, παθολογικό μήκος τελομερών έχει συσχετισθεί με μεταστατική τάση των καρκινικών κυττάρων(117). Μελέτες σχετικά με το μήκος των τελομερών και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονα έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (117, 124). Τέλος, αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα (117).

2.2.2. Επιγενετική

Ο καρκίνος ήταν το πρώτο νόσημα στο οποίο επιγενετικές τροποποιήσεις συσχετίστηκαν με την παθογένεια (44, 125). Ωστόσο, τα τελευταία έτη, σε μία προσπάθεια διερεύνησης του λόγου αναντιστοιχίας γενομικών και πρωτεομικών ευρημάτων, η έρευνα εστιάστηκε στην επιγενετική και στον τομέα της πνευμονικής ίνωσης. Η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και τα μη κωδικοποιά-μόρια RNA θεωρούνται βασικές υποκατηγορίες επιγενετικών τροποποιήσεων(44). Η συνολική υπομεθυλίωση του DNA αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του καρκίνου (126). Ο

Rabinovich και οι συνεργάτες έδειξαν ότι το πρότυπο της μεθυλίωσης στην IPF ήταν παρόμοιο με εκείνο του καρκίνου πνεύμονα(127, 128). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα διαταραγμένης μεθυλίωσης και στα δύο νοσήματα είναι η υπερμεθυλίωση και κατά συνέπεια μειωμένη έκφραση του Thy-1, που έχει συσχετισθεί με πιο διεσδυτική συμπεριφορά του καρκίνου αλλά και με τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοινοβλάστες (129, 130). Γονίδια όπως τα CDKN2A^{p14}^{ARF} και SHOX2 homeobox family gene αποτελούν επίσης παραδείγματα υπερμεθυλίωσης τόσο στην IPF όσο και στον καρκίνο πνεύμονα (131-135). Ο ρόλος της διαταραγμένης μεθυλίωσης ενισχύθηκε από δεδομένα που έδειξαν αυξορρύθμιση των μεθυλτρανσφερασών του DNA και στα δύο νοσήματα(136-138). Τροποίσεις των ιστονών έχουν επίσης περιγραφεί και στα δύο νοσήματα (44, 128, 139). Αυξορρύθμιση των CDKN1A/ $p21^{waf1/cip1}$ και Fas έχει περιγραφεί τόσο στην IPF όσο και στον καρκίνο πνεύμονα (138, 140-143). Τέλος, σχετικά με τα microRNAs, πολλά εξ αυτών όπως το miR-21, η οικογένεια miR-29 και το let-7d, έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και των δύο νοσημάτων (48, 84, 144-149). Η οικογένεια miR-29 έχει μελετηθεί αναλυτικά ως αντι-ινωτικός μεσολαβητής(46, 150) αλλά και σαν θεραπευτικός στόχος για τον καρκίνο πνεύμονα (151, 152). Το let-7d έχει αποδειχθεί ότι έχει τόσο αντικαρκινική (153, 154), όσο και αντι-ινωτική δράση (45). Το miR-21 παρουσιάζει αυξορρύθμιση στο περιφερικό αίμα ασθενών με IPF, ενώ η υπερέκφρασή του αποτελεί επίσης αρνητικό προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (47, 148, 155).

2.2.3. Κυτταρική επικοινωνία

Η διακυτταρική επικοινωνία αποτελεί μέρος της παθογένειας και των δύο οντοτήτων (96, 156). Μειωμένη έκφραση της κορνεξίνης 43 (Cx43) έχει περιγραφεί τόσο στον καρκίνο πνεύμονα όσο και στην IPF (157, 158). Το καθοριστικό μονοπάτι για το signaling, PI3K/AKT, όπως και ο ανταγωνιστής του PTEN, πρόσφατα ενεπλάκησαν και στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης πέραν του καρκίνου (159), ενώ η αναστολή του PI3K ($p110\gamma$) αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην πνευμονική ίνωση με υποσχόμενα προκαταρκτικά δεδομένα(160-162). Το μονοπάτι Wnt/ β -κατενίνης επίσης έχει ρόλο στην παθογένεια και των δύο νοσημάτων, καθώς η β -κατενίνη παρουσιάζει πυρηνική άθροιση στον ιστό ασθενών με IPF(163, 164). Η WNT1-inducible signaling protein-1 (WISP1) φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II και εξ αυτού αποτελεί θεραπευτικό στόχο για την IPF (165). Τέλος, οι τυροσινικές κινάσες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο και στα δύο νοσήματα, κάτι που μεταφράστηκε κλινικά από το γεγονός ότι η νιντεντανίμπη, ένας αναστολέας τυροσινικών κινασών, αποτελεί θεραπευτική επιλογή τόσο στην IPF όσο και στον καρκίνο πνεύμονα (80, 166-172).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Ερευνητική υπόθεση

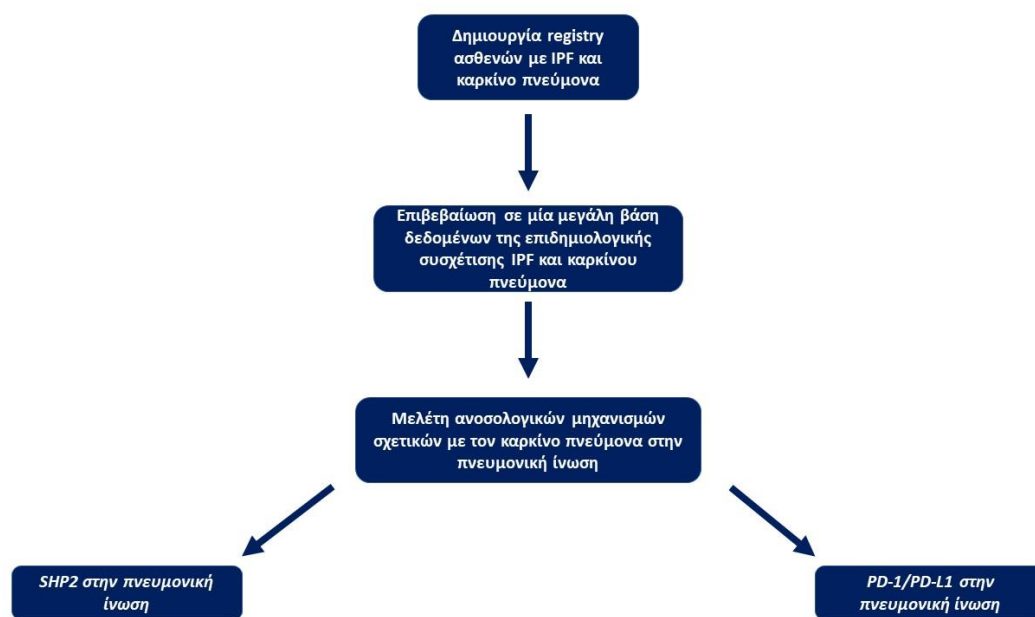
Παρά την έγκριση δύο αντι-ινωτικών ιδιοσκευασμάτων, η IPF παραμένει ένα νόσημα με δυσμενή πρόγνωση. Καθίσταται αδήριτη η ανάγκη ταυτοποίησης νέων θεραπειών, καθώς οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, πλην της μεταμόσχευσης πνεύμονα, μπορούν μόνο να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Με βάση τα προαναφερθέντα η πνευμονική ίνωση παρουσιάζει πληθώρα κοινών παθογενετικών στοιχείων με τον καρκίνο πνεύμονα, συνεπώς περαιτέρω έρευνα παθολογικών μονοπατιών του καρκίνου πνεύμονα στην πνευμονική ίνωση, πιθανόν να αναβαθμίσει τη γνώση μας για την παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης και να οδηγήσει σε νέους θεραπευτικούς στόχους(51). Αφού επιβεβαιώσαμε σε μία μεγάλη βάση δεδομένων την αυξημένη επίπτωση καρκίνου πνεύμονα σε ασθενείς με IPF, υποθέσαμε ότι η μελέτη των παρακάτω φαινομένων/παθογενετικών μονοπατιών με γνωστό ρόλο στον καρκίνο του πνεύμονα: 1) λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου, 2) άξονας PD-1/PD-L1, 3) μιτοχονδριακή δυσλειτουργία-λειτουργία τυροσινικής φωσφατάσης SHP2, μπορεί να προσφέρει σημαντικά στην κατανόηση και αντιμετώπιση της πνευμονικής ίνωσης.

Συγκεκριμένα, ένα ποσοστό 60-70% ασθενών με IPF παρουσιάζει λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου, μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται αβάσιμα ως αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια στα πλαίσια φλεγμονής του πνευμονικού παρεγχύματος (173, 174). Μελέτες που στοχεύουν στο ανοσολογικό υπόβαθρο της λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου εκλείπουν επί του παρόντος από τη βιβλιογραφία. Ένας άξονας άρρηκτα συνδεδεμένος με την T ανοσολογική απόκριση είναι ο άξονας PD-1/PD-L1. Ο υποδοχέας PD-1 (programmed cell death – 1), γνωστός και ως CD279, εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων. Τα μόριά του, PD-L1 (B7-H1; CD274) και PD-L2 (B7-DC; CD273) εκφράζονται κυρίως στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων. Η πρόσδεση του PD-L1 στο PD-1 “αδρανοποιεί” ορισμένες ιδιότητες των T λεμφοκύτταρων κάτι που επί παραδείγματι τα καθιστά λιγότερα δραστικά έναντι των καρκινικών κυττάρων(175). Πληθώρα PD-1 ή PD-L1 αναστολέων (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) που δρουν εμποδίζοντας τη σύνδεση του PD-1 με το PD-L1 χρησιμοποιούνται ως θεραπεία στον καρκίνο πνεύμονα, ενώ η μέτρηση της % έκφρασης του PD-L1 στους λεμφαδένες ασθενών με κακοήθεια έχει ενταχθεί στην κλινική πράξη. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο εν λόγω άξονας ίσως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης (176-179), συνεπώς η διερεύνηση της έκφρασης αυτού του άξονα στους λεμφαδένες μεσοθωρακίου ασθενών με IPF φαντάζει λογικός.

Σχετικά με την τυροσινική φωσφατάση SHP2, υποθέτουμε ότι μετά τα σημαντικά αποτελέσματα που έφερε η μελέτη αναστολέων τυροσινικών κινασών (νιντεντανίμπη) στην πνευμονική ίνωση και στον καρκίνο πνεύμονα, η μελέτη των τυροσινικών φωσφατασών που έχουν τον αντίθετο ρόλο, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σημαντικά ευρήματα. Η τυροσινική φωσφατάση SHP2 βρίσκεται στο διαμεμβρανικό διάστημα των μιτοχονδρίων (171, 180-182). Υποθέσαμε ότι οι προηγουμένως δημοσιευθείσες αντι-ινωτικές ιδιότητες της SHP2(183) μπορούν να εξηγηθούν από την αρνητική ρύθμιση της ομοιόστασης των μιτοχονδριακής λειτουργίας των ινοβλαστών και τον επαγόμενο από αυτό βεβλαμμένο μιτοχονδριακό μεταβολισμό.

4. Σκοπός

Με βάση τα παραπάνω, η εν λόγω ερευνητική δραστηριότητα είχε τους παρακάτω σκοπούς. Πρώτος σκοπός ήταν **1) να επιβεβαιώσουμε σε μία μεγάλη βάση δεδομένων την υψηλή επίπτωση του καρκίνου πνεύμονα σε ασθενείς με IPF**. Εν συνεχεία, σκοπός μας ήταν να μελετήσουμε το ρόλο παθογενετικών/ανοσολογικών φαινομένων (με γνωστή σημασία για τον καρκίνο πνεύμονα) στην πνευμονική ίνωση (**Εικόνα 4**). Συγκεκριμένα ο σκοπός μας ήταν να μελετήσουμε **2) το ρόλο της SHP2 στην πνευμονική ίνωση** και **3) το ρόλο του άξονα PD-1/PD-L1 στην πνευμονική ίνωση**.



Εικόνα 4. Σκοπός της μελέτης.

5. Μεθοδολογία

Μεθοδολογία για τον σκοπό 1: Δημιουργήθηκε ένα ευρωπαϊκό registry ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα. Συγκεκριμένα, σ' αυτή την πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη καταγράψαμε αναδρομικά τους ασθενείς στους οποίους τέθηκε η διάγνωση της IPF μετά από διεπιστημονική προσέγγιση μεταξύ 1/1/2010 και 18/5/2021 σε 17 κέντρα αναφοράς 7 χωρών στην Ευρώπη (Ελλάδα, Ιταλία, Τουρκία, Βέλγιο, Δανία, Ισπανία και Γερμανία). Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας (αριθμός πρωτοκόλλου 23322/24-11-16). Η διάγνωση της IPF τέθηκε με βάση τις οδηγίες ATS/ERS 2011 ή 2018 αναλόγως του χρονικού σημείου της διάγνωσης(60). Για τους ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα, καταγράψαμε τα δημογραφικά στοιχεία, την πορεία νόσου, την τιμή των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος και το χρονικό σημείο που διεγνώσθη τόσο η IPF όσο και ο καρκίνος πνεύμονα. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά στην επιβίωση: 1) ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα έναντι ασθενών που διεγνώσθησαν μόνο με IPF, 2) ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα και διαφορετικό στάδιο TNM (I-IV), 3) ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα και διαφορετικές τιμές μονοκυττάρων (184, 185), (<0.60 K/ μ L, 0.60 – <0.95 K/ μ L και ≥ 0.95 K/ μ L), 4) ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν αντι-ινωτική αγωγή έναντι όσων δεν έλαβαν, 5) ασθενών με IPF και δυνητικά εξαιρέσιμο καρκίνο που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση έναντι όσων δεν υπεβλήθησαν. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν τα χαρακτηριστικά του καρκίνου.

Μεθοδολογία για τον σκοπό 2: Χρησιμοποιήσαμε ινοβλάστες πνεύμονα προερχόμενους από ποντίκι που έφεραν τη μετάλλαξη D61G/+, η οποία καθιστά τον καταλυτικό τομέα της SHP2 ενεργό. Έτσι, συγκρίνοντας ινοβλάστες από SHP2^{D61G/+} και SHP2^{+/+} ποντικούς, εξετάσαμε το ρόλο της SHP2 σε προ-ινωτικά ερεθίσματα. Οι πρωτεΐνες απομονώθηκαν από τα κύτταρα και έγινε ολονύκτιος υβριδισμός με τα παρακάτω πρωτογενή αντισώματα (PINK1-ab23707, LC3B-ab51520, β -actin-sc-47778 και p62/SQSTM1-ab56416) από τις Santa Cruz Biotechnology, CA (sc), Abcam, Cambridge, UK (ab). Για την αξιολόγηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε ινοβλάστες από SHP2^{D61G/+} και SHP2^{+/+} ποντικούς, χρησιμοποιήθηκε το kit Abcam-ab65473. Επιπρόσθετα, οι ινοβλάστες από SHP2^{D61G/+} και SHP2^{+/+} ποντικούς υπεβλήθησαν σε διέγερση με TGFB1 (10ng/ml) και εν συνεχεία, τα ευρήματα αξιολογήθηκαν με ανοσοφθορισμό.

Μελετήσαμε επίσης τη μετανάστευση των κυττάρων χρησιμοποιώντας scratch assay. Συγκεκριμένα, ινοβλάστες από SHP2^{D61G/+} και SHP2^{+/+} ποντικούς τοποθετήθηκαν σε πιάτα (24-wells) με συγκέντρωση 2×10^5 κύτταρα/ml και επώαστηκαν για 24 ώρες. Ένα τεχνητό κενό δημιουργήθηκε και η κινητικότητα

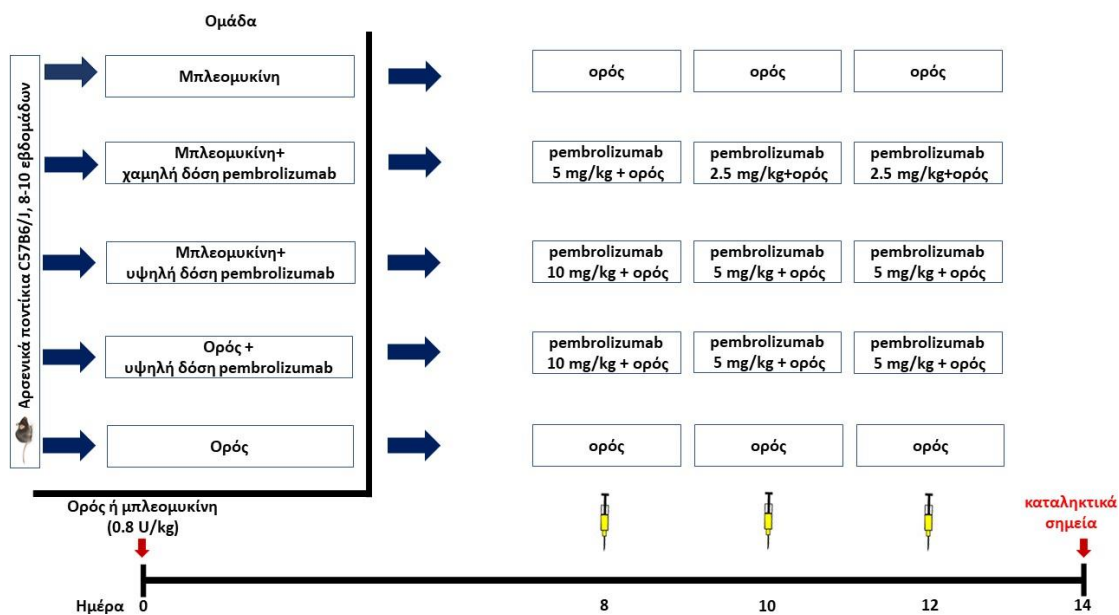
των κυττάρων από τις διαφορετικές συνθήκες παρατηρήθηκε μέσω μικροσκοπίου. Η κατανάλωση οξυγόνου σε ινοβλάστες από SHP2^{D61G/+} και SHP2^{+/+} ποντικούς αξιολογήθηκε με το Seahorse XF96 Extracellular Flux Analyzer (Seahorse Bioscience, Billerica, MA, USA). Το ολικό ATP μετρήθηκε με το Fluorometric Assay Kit (BioVision, San Francisco, CA). Για την αξιολόγηση ελεύθερων ριζών οξυγόνου χρησιμοποιήθηκε το probe 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA; D-399, Molecular Probes), (τελική συγκέντρωση:8 μM) για 25 λεπτά στους 37°C στο σκοτάδι. Τα παραπάνω εγκρίθηκαν από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας (αριθμός πρωτοκόλλου: 2014-11592, 2013-07867).

Μεθοδολογία για τον σκοπό 3: Αρχικά πραγματοποιήθηκε βιοψία με ενδοθωρακικό υπέρηχο (EBUS-TBNB) σε μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ασθενών με: 1. IPF, 2. IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, 3. Μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, μεταξύ 19/1/2018 και 16/5/2020. Εν συνεχεία αξιολογήθηκε η %έκφραση των PD-1, PD-L1, CD4, CD8 στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας (αριθμός πρωτοκόλλου: 38/18-01-2018). Η διάγνωση της IPF βασίστηκε στις οδηγίες ATS/ERS 2018 (60). Όλοι οι ασθενείς παρείχαν έντυπη συγκατάθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη. Τα παρακάτω αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν για την παθολογοανατομική αξιολόγηση των δειγμάτων: i) CD4 clone SP35, Cell marque, ii) CD8 clone C8/144B, Dako-Agilent Denmark, iii) PD-1 clone NAT 105, RTU, Ready-to-use, BioSB, iv) PD-L1 clone 22C3, Dako-Agilent Denmark. Η ανοσοϊστοχημεία έγινε με το AUTOSTAINER LINK 48 Dako-Agilent Denmark σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή (EnvisionTM FLEX, High pH, (Link), Dako-Agilent Denmark). Η παθολογοανατομική έκθεση περιείχε την % έκφραση στα λεμφοκύτταρα των PD-1, PD-L1 και CD4/CD8 για κάθε δείγμα.

Εν συνεχεία, επιχειρήσαμε να μελετήσουμε τον άξονα PD-1/PD-L1 και το λόγο CD4/CD8 στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Η εν λόγω μελέτη υλοποιήθηκε στο Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών "Αλέξανδρος Φλέμινγκ". Η μελέτη εγκρίθηκε από την αρμόδια επιτροπή (#278202 and #986221). Η πνευμονική ίνωση προκλήθηκε με την οροφαρυγγική χορήγηση μπλεομυκίνης σε δόση 0.8U/Kg (186). Τα ποντίκια ήταν 8-10 εβδομάδων. Ο υποτροπιδικός λεμφαδένας των ποντικών αφαιρέθηκε την ημέρα 14 και η έκφραση των PD-1, PD-L1, CD4/CD8 συγκρίθηκε μεταξύ ποντικών που έλαβαν μπλεομυκίνη και ορό. Ο διαχωρισμός του ιστού έγινε με την έγχυση RPMI-1640 (11875-093, Gibco) μέσω ενός 40μm cell strainer. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε 1.200g για 10 λεπτά στους 4°C. Το υπερκείμενο απορρίφθηκε και το ίζημα τέθηκε σε σταθεροποιητικό διάλυμα. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν για 15 λεπτά στον πάγο και εν συνεχεία φρέσκο 3% BSA PBS τοποθετήθηκε σε αυτά και μετά τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε 1.200g για 7 λεπτά στους 4°C. Το υπερκείμενο απορρίφθηκε, τα συζευγμένα αντισώματα τοποθετήθηκαν και τα κύτταρα τοποθετήθηκαν στον πάγο για 30 λεπτά στο σκοτάδι. Εν συνεχεία φρέσκο 3% BSA PBS τοποθετήθηκε σε αυτά και μετά τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε 1.200g για 7 λεπτά στους 4°C. Τελικά, το υπερκείμενο απορρίφθηκε, τα κύτταρα

τέθηκαν σε 250μL φιλτραρισμένου PBS και τα δεδομένα αποκτήθηκαν μέσω του software BD FACSCanto™ II flow cytometer, BD FACSDiva software (BD Biosciences). Η ανάλυση έγινε με το v10.8.1 software.

Αφού συγκρίναμε τον άξονα PD-1/PD-L1 σε ποντίκια που έλαβαν μπλεομυκίνη και ορό, επιχείρησαμε να μελετήσουμε το ρόλο ενός PD-1 αναστολέα, pembrolizumab, στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Αρσενικά ποντίκια C57B6/J 8-10 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν στα παρακάτω γκρουπ: 1) μπλεομυκίνη, 2) μπλεομυκίνη + χαμηλή δόση pembrolizumab, 3) μπλεομυκίνη + υψηλή δόση pembrolizumab, 4) ορός + υψηλή δόση pembrolizumab και 5) ορός. Το pembrolizumab (A2005, Selleckchem) διαλύθηκε σε ορό όπως προτείνεται από τον παρασκευαστή και είχε τελική συγκέντρωση 1.5 mg/mL, ενώ χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά τις ημέρες 8, 10 και 12 μετά την έγχυση της μπλεομυκίνης (Ημέρα 0). Η υψηλή δόση pembrolizumab ήταν 10 mg/kg, 5 mg/kg και 5 mg/kg τις ημέρες 8, 10 και 12, αντίστοιχα. Η δόση φόρτισης των 10 mg/kg βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες στον καρκίνο (187). Η χαμηλή δόση pembrolizumab αποτελούνταν από 5 mg/kg, 2.5 mg/kg και 2.5 mg/kg τις ημέρες 8, 10 και 12, αντίστοιχα. Την ημέρα 14, αξιολογήθηκε το Ashcroft score, το σωματικό βάρος, τα πρωτεϊνικά επίπεδα και η μηχανική του πνεύμονα μεταξύ των 5 προαναφερθέντων γκρουπ. Τα ανωτέρω συνοψίζονται στην **Εικόνα 5**.



Εικόνα 5. Θεραπευτικό πρωτόκολλο χορήγησης pembrolizumab.

Στατιστική ανάλυση: Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή (και τυπική απόκλιση) ή ως διάμεση τιμή (και IQR ή 95% διάστημα εμπιστοσύνης) ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κανονικής κατανομής. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες ή σχετικές συχνότητες. Η σύγκριση δύο συνεχών μεταβλητών έγινε με t-test ή Mann-Whitney U test ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κανονικής κατανομής. Για περισσότερες από δύο παραμέτρους χρησιμοποιήθηκε ANOVA και Kruskal–Wallis ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κανονικής κατανομής. Οι διαφορές στην επιβίωση παρουσιάστηκαν με καμπύλες Kaplan-Meier, ενώ η πολυπαραγοντική ανάλυση έγινε με Cox-regression. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε σε $p < 0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Medcalc.

6. Αποτελέσματα

6.1. Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση

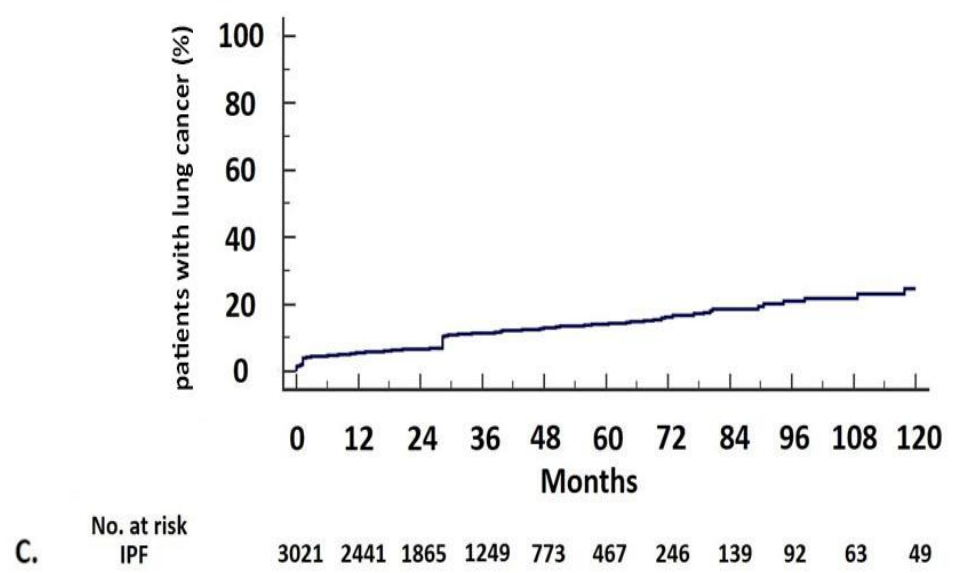
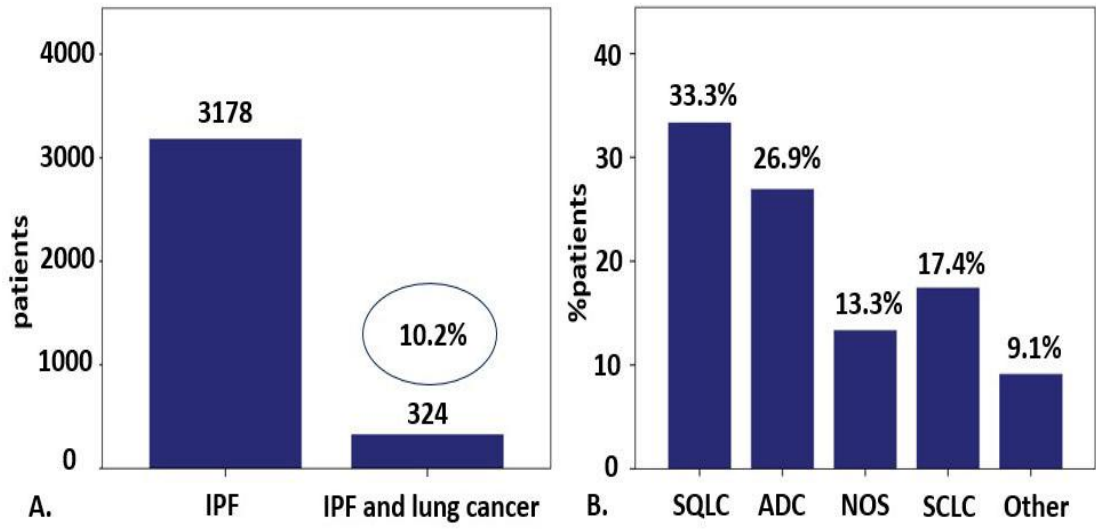
Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου

Μελετήσαμε 3,178 ασθενείς με IPF και ταυτοποιήσαμε 324 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα (10.2%, $n=324/3178$) (Εικόνα 6, Πάνελ Α). Η διάμεση ηλικία ήταν 71.0 έτη (IQR: 65.3 ως 76.0), ενώ το 90.4% ($n=293$) ήταν άνδρες. Η διάγνωση της IPF προηγήθηκε της διάγνωσης του καρκίνου πνεύμονα στην πλειοψηφία των ασθενών (58.0%, $n=188$) με τη διάμεση τιμή της χρονικής διαφοράς να είναι 28.0 μήνες (IQR: 13.6 ως 48.7), ενώ 106 ασθενείς (32.7%) διαγνώστηκαν ταυτόχρονα. Τέλος, ο καρκίνος πνεύμονα προηγήθηκε της διάγνωσης της IPF στο 9.3% ($n=30$) των ασθενών με τη διάμεση τιμή της χρονικής διαφοράς να είναι 13.3 μήνες (IQR: 7.6 ως 54.0).

Η αναλυτική ιστολογική έκθεση ήταν διαθέσιμη σε 264 ασθενείς (81.5%). Καταγράψαμε 199 περιπτώσεις μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα ($n=199/264$, 75.4%). Το πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα ήταν ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ($n=88/264$, 33.3%), ενώ 71 ασθενείς διεγνώσθησαν με αδενοκαρκίνωμα ($n=71/264$, 26.9%). Σαράντα έξι ($n=46/264$, 17.4%) ασθενείς διεγνώσθησαν με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Μία μειοψηφία ασθενών (9.1%, $n=24$) διεγνώσθη με άλλους ιστολογικούς τύπους (Εικόνα 6, Πάνελ Β). Μεταξύ των ασθενών με IPF που ήταν ζωντανοί 3 και 10 έτη

μετά τη διάγνωση, το 14.1% και 26.6% είχε διαγνωσθεί με καρκίνο πνεύμονα κατά την ολοκλήρωση της 3ετίας και 10ετίας αντίστοιχα (Εικόνα 6, Πάνελ C).

Τα στοιχεία της εντόπισης της πρωτοπαθούς βλάβης ήταν διαθέσιμα σε 229 ασθενείς (70.7%). Οι κάτω λοβοί (n=111, 48.4%) ήταν πιο συχνά το σημείο της πρωτοπαθούς εστίας σε σχέση με τους άνω λοβούς (n=94, 41.1%). Ο πιο συχνός λοβός εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας ήταν ο δεξιός κάτω λοβός (n=69, 30.1%). Σταδιοποίηση με βάση το TNM ήταν διαθέσιμη για 189 ασθενείς (58.3%) κατά τη διάγνωση (Πίνακας 2).



Εικόνα 6. Επιπολασμός (Πάνελ Α), ιστολογικοί τύποι (Πάνελ Β) και επίπτωση ανά τον χρόνο του καρκίνου πνεύμονα σε ασθενείς με IPF (Πάνελ C).

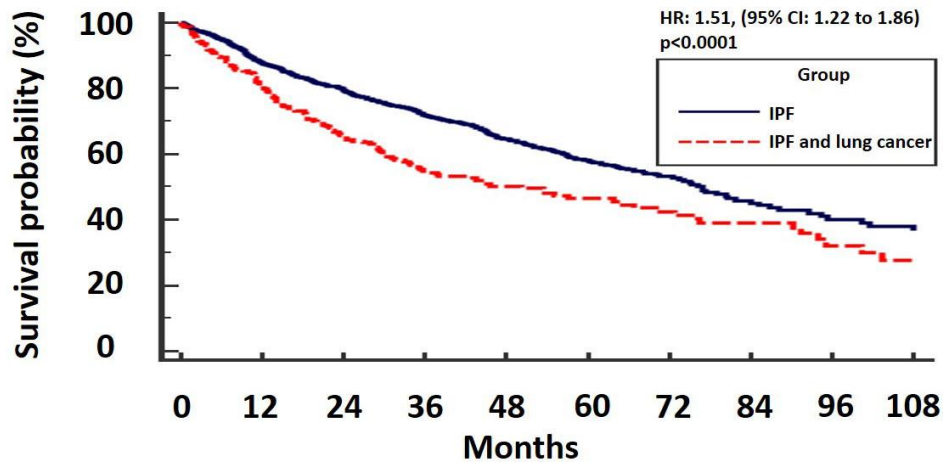
Πίνακας 2. TNM Στάδιο κατά τη διάγνωση.

| TNM Στάδιο | (N, %) |
|------------|------------|
| IA | 37 (19.6%) |
| IB | 19 (10.0%) |
| IIA | 2 (1.1%) |
| IIB | 17 (9.0%) |
| IIIA | 23 (12.2%) |
| IIIB | 17 (9.0%) |
| IIIC | 8 (4.2%) |
| IVA | 48 (25.4%) |
| IVB | 18 (9.5%) |

Τέλος, η ακριβής θεραπεία ήταν διαθέσιμη σε 224 ασθενείς (69.1%). Αντι-ινωτικά, χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και χειρουργική εξαίρεση της βλάβης εφαρμόστηκαν στο 53.6% (n=120), 38.8% (n=87) και 32.1% (n=72) των ασθενών, αντίστοιχα. Η μειοψηφία των ασθενών έλαβε ακτινοθεραπεία (12.5%, n=28).

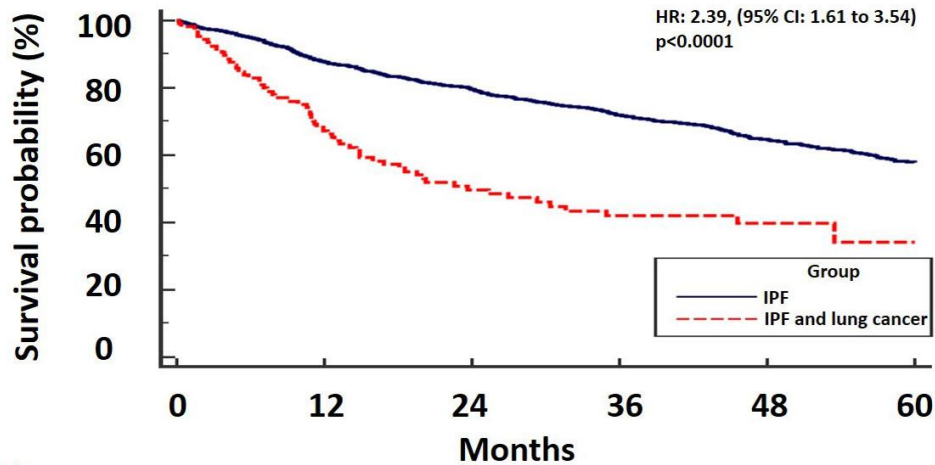
Θνητότητα

Δεδομένα επιβίωσης ήταν διαθέσιμα σε 2,738 ασθενείς με IPF χωρίς καρκίνο και 244 ασθενείς με IPF και καρκίνο. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα ήταν 23.6 μήνες (IQR: 20.1 ως 28.1). Οι ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν καρκίνο πνεύμονα [HR: 1.51, (95% CI: 1.22 ως 1.86), p<0.0001] (Εικόνα 7, Πάνελ Α). Αντίστοιχα, η υποανάλυση μόνο των ασθενών που είχαν ταυτόχρονη διάγνωση IPF και καρκίνου πνεύμονα, έδειξε ότι οι ασθενείς με ταυτόχρονη διάγνωση IPF και καρκίνου πνεύμονα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με IPF και δεν είχαν καρκίνο πνεύμονα [HR: 2.39, (95% CI: 1.61 ως 3.54), p<0.0001] (Εικόνα 7, Πάνελ Β).



| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 |
|---------------------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| IPF | 2738 | 2282 | 1734 | 1200 | 742 | 444 | 232 | 130 | 86 | 58 |
| IPF and lung cancer | 244 | 194 | 143 | 109 | 79 | 52 | 38 | 28 | 16 | 10 |

A.

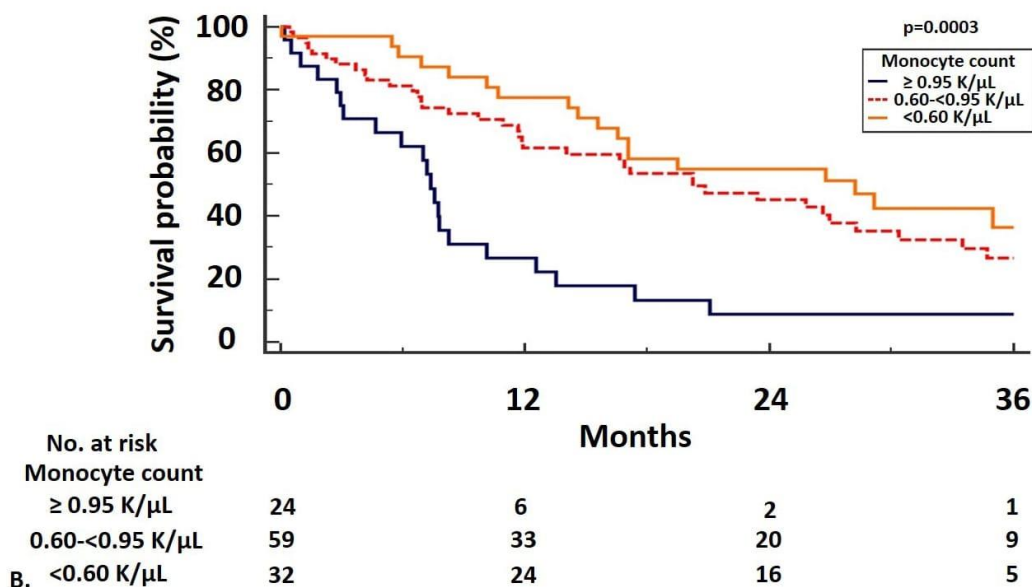
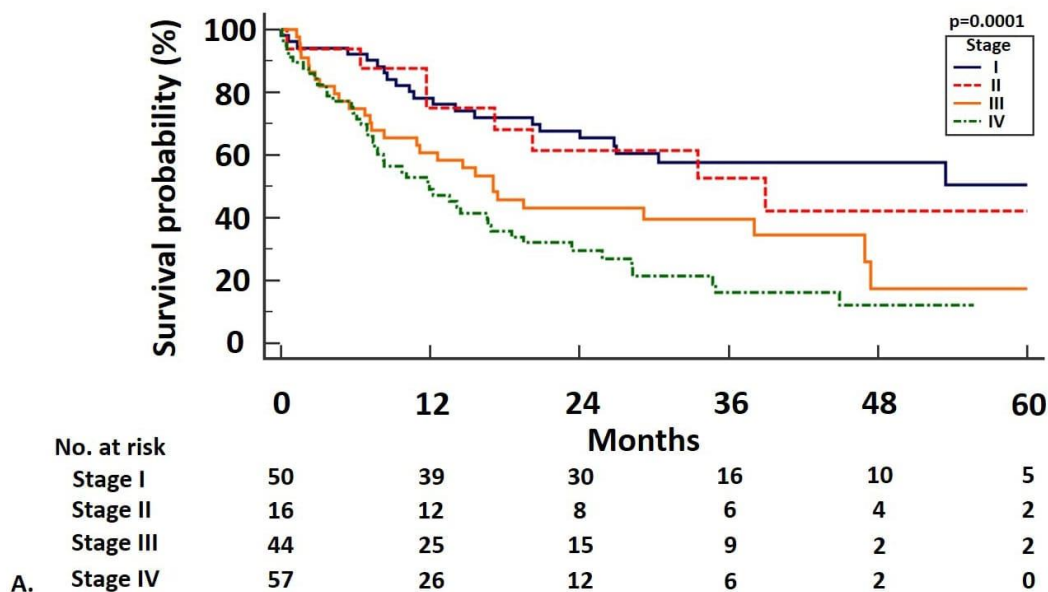


| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|---|------|------|------|------|-----|-----|
| IPF | 2738 | 2282 | 1734 | 1200 | 742 | 444 |
| IPF and lung cancer (both diagnoses concomitantly) | 106 | 69 | 43 | 30 | 17 | 4 |

B.

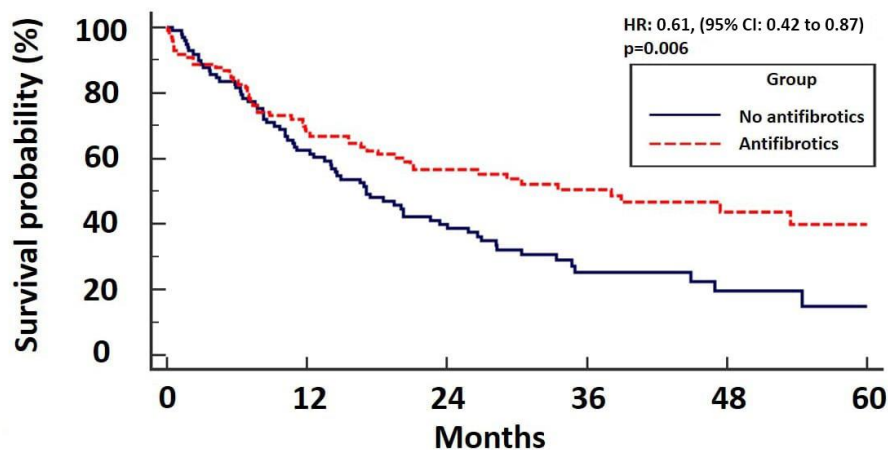
Εικόνα 7. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης. Οι ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν καρκίνο πνεύμονα [HR: 1.51, (95% CI: 1.22 ως 1.86), $p < 0.0001$] (Πάνελ A). Αντίστοιχα, οι ασθενείς με ταυτόχρονη διάγνωση IPF και καρκίνου πνεύμονα είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με IPF και δεν είχαν καρκίνο πνεύμονα [HR: 2.39, (95% CI: 1.61 ως 3.54), $p < 0.0001$] (Πάνελ B).

Τα δεδομένα επιβίωσης ανάλογα με το στάδιο TNM και την τιμή των μονοκυττάρων παρουσιάζονται στην **Εικόνα 8**.



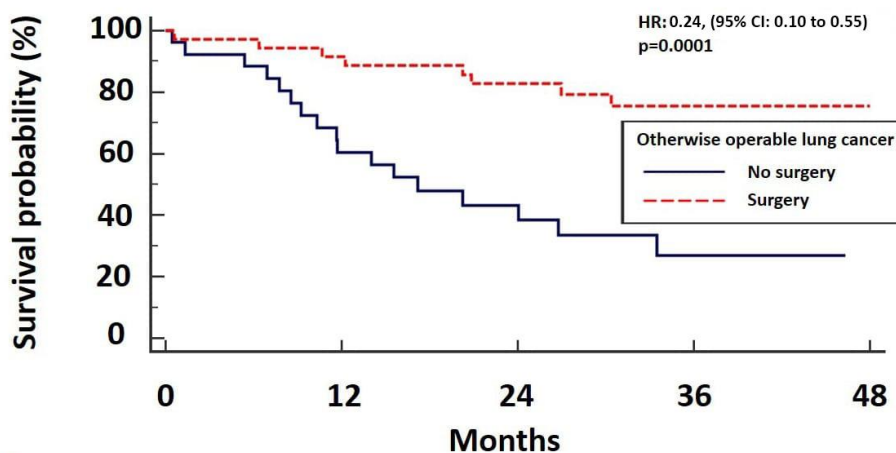
Εικόνα 8. Οι ασθενείς με στάδιο III και IV είχαν σημαντικά χειρότερη επιβίωση από τους ασθενείς με στάδιο I [HR (στάδιο I-II): 1.13, (95% CI: 0.60 ως 2.15), HR (στάδιο I-III): 1.99, (95% CI: 1.20 ως 3.29), HR (στάδιο I-IV): 2.93, (95% CI: 1.79 ως 4.81), $p=0.0001$] (Πάνελ Α). Ένα σημαντικά μικρότερο ποσοστό ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα που είχαν απόλυτο αριθμό μονοκυττάρων <0.60 K/μL ή $0.60-0.95$ K/μL κατέληξε συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν απόλυτο αριθμό μονοκυττάρων ≥ 0.95 K/μL [HR (<0.60 K/μL vs ≥ 0.95 K/μL): 0.35, (95% CI: 0.17 ως 0.72), HR ($0.60-0.95$ K/μL vs ≥ 0.95 K/μL): 0.42, (95% CI: 0.21 ως 0.82), $p=0.0003$] (Πάνελ Β).

Τα δεδομένα επιβίωσης με βάση την απόφαση για χειρουργική εξαίρεση της βλάβης ή όχι καθώς και με βάση την απόφαση χορήγησης αντι-ινωτικής αγωγής παρουσιάζονται στην **Εικόνα 9**.



| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|------------------|----|----|----|----|----|----|
| No antifibrotics | 98 | 58 | 34 | 14 | 6 | 3 |
| Antifibrotics | 98 | 64 | 43 | 28 | 14 | 9 |

A.



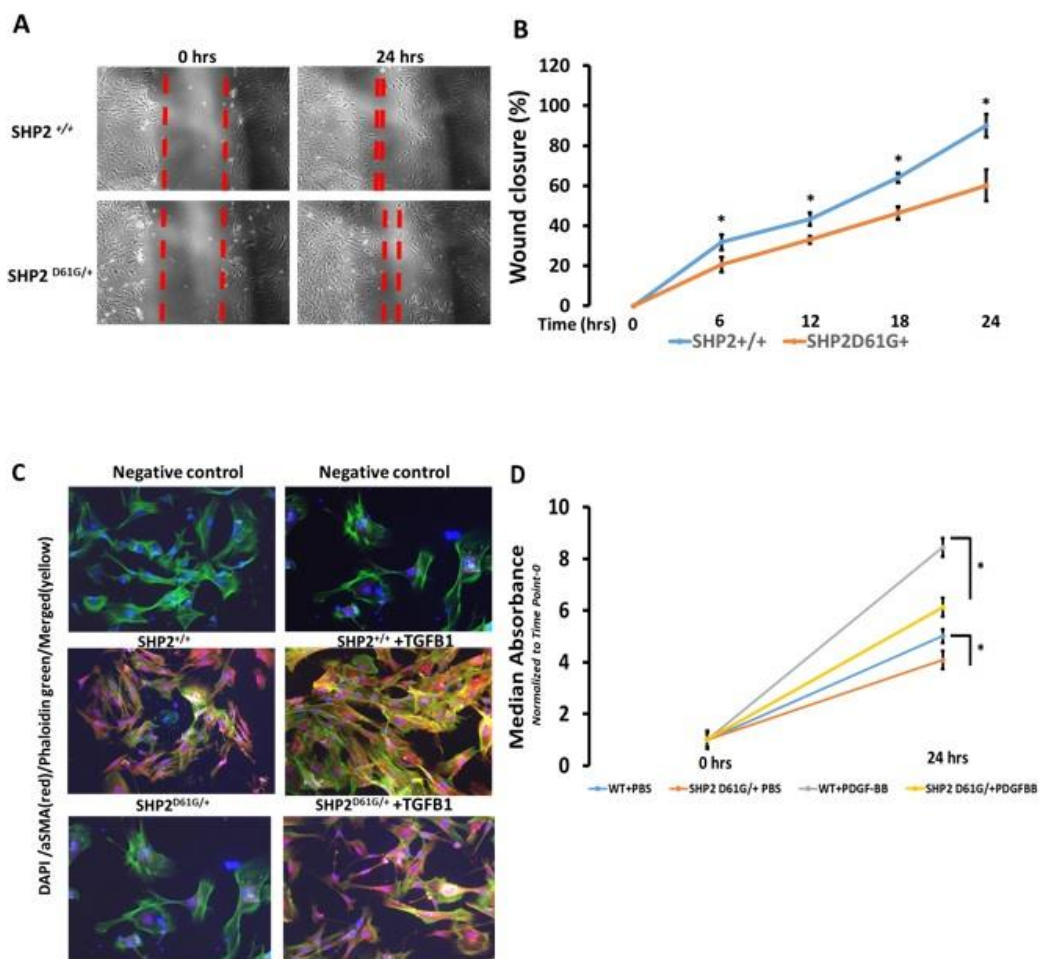
| No. at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 |
|-------------|----|----|----|----|----|
| No surgery | 26 | 15 | 9 | 3 | 0 |
| Surgery | 35 | 32 | 26 | 17 | 13 |

B.

Εικόνα 9. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, οι ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν αντι-ινωτική αγωγή παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με όσους δεν έλαβαν [HR: 0.61, (95% CI: 0.42 ως 0.87), $p=0.006$] (Πάνελ Α). Οι ασθενείς με IPF και δυνητικά εξαιρέσιμο καρκίνο πνεύμονα που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εξαίρεση παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με όσους δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργείο, τόσο στην μονοπαραγοντική [HR: 0.24 (95% CI: 0.10 ως 0.55), $p=0.0001$] (Πάνελ Β), όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση [HR: 0.30 (95% CI: 0.11 ως 0.86), $p=0.02$].

6.2. SHP2 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση

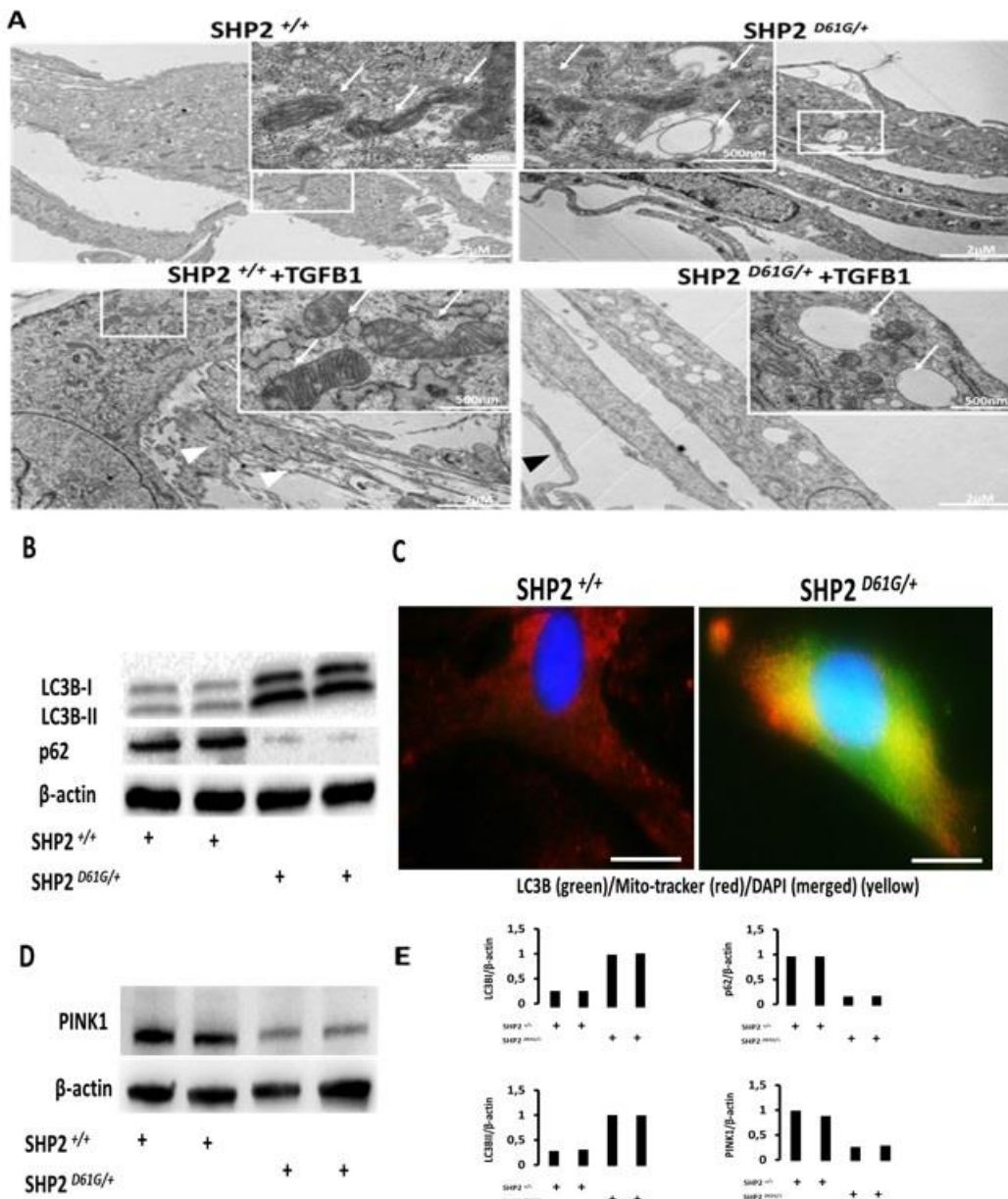
Πνευμονικοί ινοβλάστες από SHP2 D61G/+ ποντίκια παρουσίαζαν μειωμένη μεταναστευτική τάση, μειωμένη διαφοροποίηση και μειωμένο πολλαπλασιασμό. Αναλυτικά τα δεδομένα παρουσιάζονται στην **Εικόνα 10**.



Εικόνα 10. Οι πνευμονικοί ινοβλάστες που απομονώθηκαν από ποντίκια με την SHP2D61G/+ παρουσίασαν μειωμένη μετανάστευση σε όλα τα χρονικά σημεία (T0-T24, 2-fold, $p < 0.05$) στο scratch assay σε σύγκριση με τους πνευμονικούς ινοβλάστες που απομονώθηκαν από wild type ποντίκια (SHP2+/+) (Εικόνα 10, Πάνελ A, B). Η αξιολόγηση μέσω ανοσοφθορισμού πνευμονικών ινοβλαστών από ποντίκια έδειξε ότι η ενεργοποίηση της SHP2 μείωσε σημαντικά την έκφραση του επαγόμενου από TGFB1- α -SMA (κόκκινο) και των stress fibers (κίτρινο) (Εικόνα 10, Πάνελ C). Τέλος, οι SHP2D61G/+ πνευμονικοί ινοβλάστες ποντικών παρουσίασαν μειωμένο πολλαπλασιασμό τόσο αυθόρμητα (1.22-

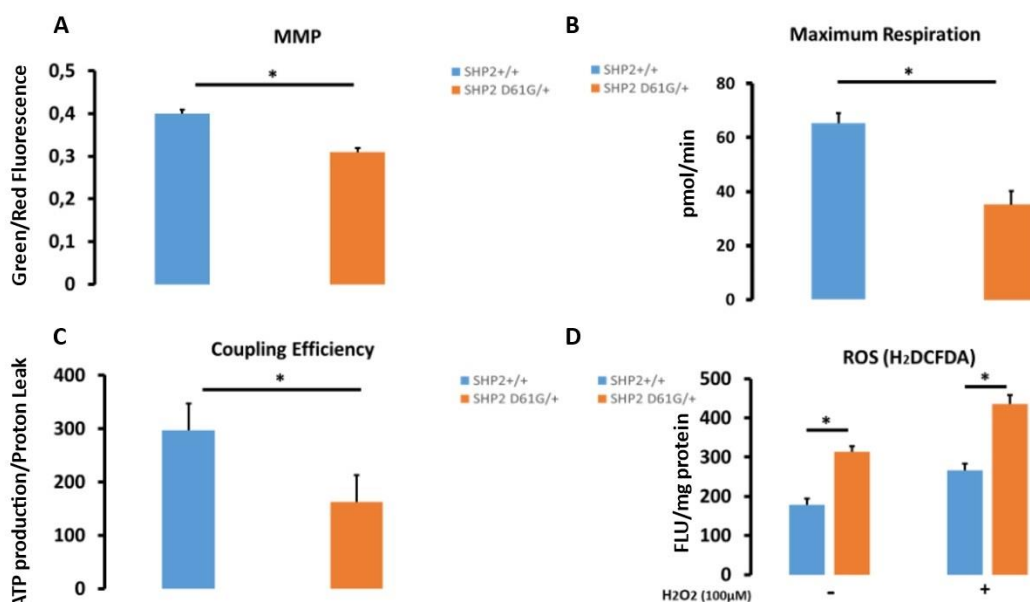
fold) όσο και μετά από έκθεση στον PDGF-BB (25ng/ml για 6 ώρες) (1.4-fold) συγκριτικά με τους SHP2^{+/+} (Εικόνα 10, Πάνελ D). Συγκρατώντας, τα παραπάνω αποτελέσματα η SHP2 επηρεάζει αρνητικά την ομοιόσταση των πνευμονικών ινοβλαστών.

Με τη χρήση Transmission Electron Microscopy (TEM) προ και μετά θεραπείας με TGFB1 (10ng/ml για 6 hrs), αλλά και μέσω ανοσοφθορισμού δεικτών αυτοφαγίας, δείξαμε οι SHP2^{D61G/+} πνευμονικοί ινοβλάστες ποντικού παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση δεικτών αυτοφαγίας, οιδηματώδη μιτοχόνδρια και αυξημένο αριθμό αυτοφαγοσωμάτων. Αναλυτικά τα ευρήματα παρουσιάζονται στην **Εικόνα 11**.



Εικόνα 11. Μέσω Transmission Electron Microscopy (TEM) δείξαμε ότι η ενεργοποίηση της SHP2 οδηγεί σε αυξημένο αριθμό αυτοφαγοσωμάτων και σε οιδηματώδη μιτοχόνδρια (λευκά βέλη) (Πάνελ Α). Η μελέτη δεικτών αυτοφαγίας (LC3BI/II) και του υποδοχέα της αυτοφαγίας (p62) ανέδειξε το πρότυπο LC3B^{high}p62^{low} στους SHP2 D61G/+ πνευμονικούς ινοβλάστες, δηλώνοντας αυξημένη αυτοφαγία συγκριτικά με τους SHP2+/+ πνευμονικούς ινοβλάστες (Πάνελ Β). Ο ανοσοφθορισμός επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της Western blot (Πάνελ C). Η Western blot ανάλυση του PINK1 (διαμεσολαβητή της αποτελεσματικής αυτοφαγίας) έδειξε μειωμένη έκφρασή του στους SHP2 D61G/+ πνευμονικούς ινοβλάστες συγκριτικά με τους SHP2+/+, κάτι που ίσως σχετίζεται με μη αποτελεσματική αυτοφαγία (Πάνελ D). Ποσοτικοποίηση των ευρημάτων (Πάνελ Ε).

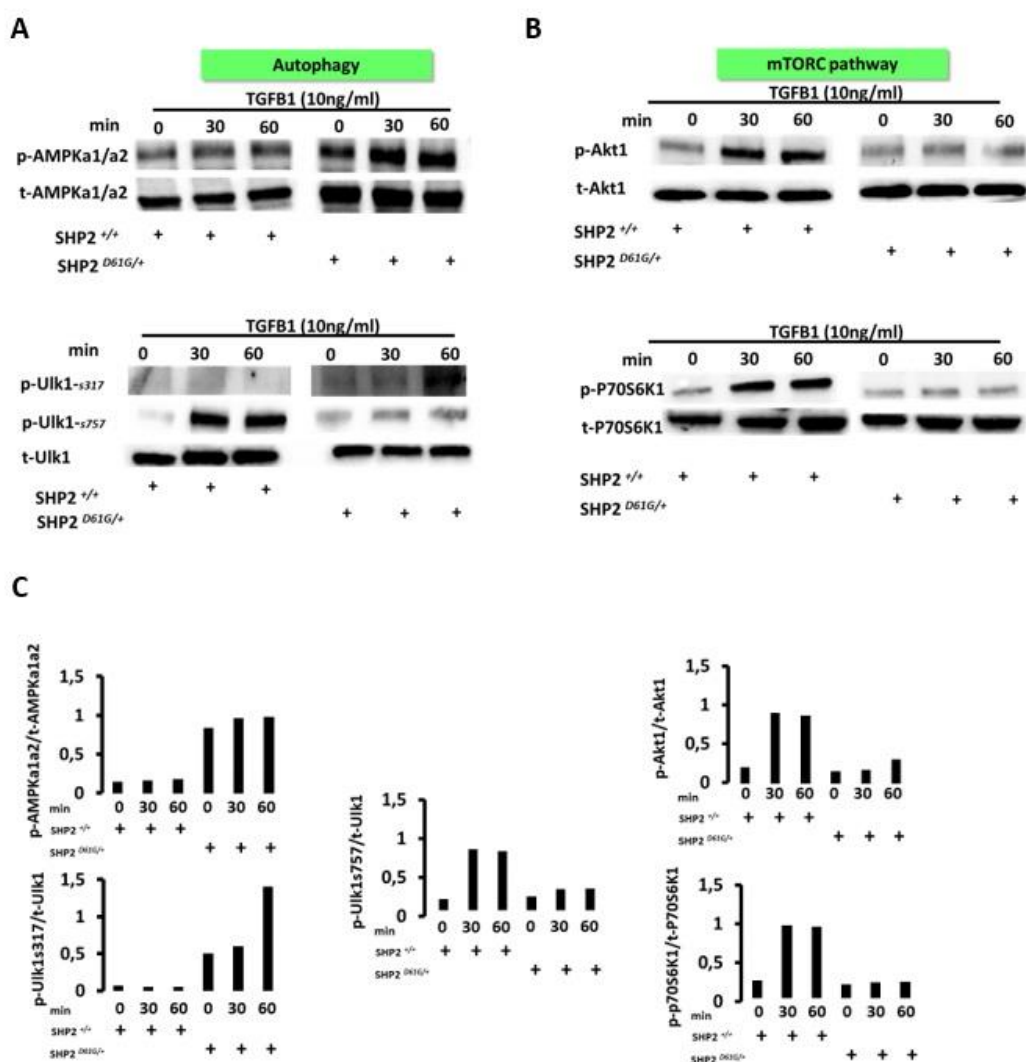
Προκειμένου να ενισχύσουμε τα προηγούμενα ευρήματα, δείξαμε ότι οι πνευμονικοί ινοβλάστες από ποντίκια SHP2 D61G/+ παρουσίαζαν βεβλαμμένη μιτοχονδριακή λειτουργία με αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.



Εικόνα 12. Πνευμονικοί ινοβλάστες από SHP2 D61G/+ ποντίκια παρουσίασαν μειωμένους δείκτες mitochondrial membrane potential (MMP) (1.3-fold), maximum respiration (1.86 fold) και coupling efficiency (1.9-fold), κάτι που καταδεικνύει αναποτελεσματικό μιτοχονδριακό μεταβολισμό (Πάνελ Α- D).

Εν συνεχεία, δείξαμε ότι η ενεργοποίηση της SHP2 βελτιώνει τη δραστηριότητα της AMPK, οδηγώντας σε σχετιζόμενη με την αυτοφαγία ενεργοποίηση της Ulk1 και μειορρύθμιση του mTORC. Για να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς με τους οποίους η SHP2 βλάπτει τη μιτοχονδριακή λειτουργία των

πνευμονικών ινοβλαστών του ποντικού, μελετήσαμε το ρόλο της ενεργοποίησης της SHP2 στο μονοπάτι σερίνης/θρεονίνης.

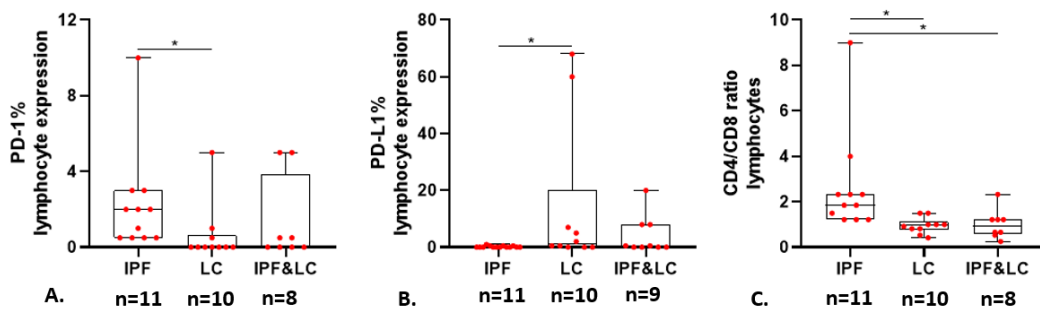


Εικόνα 13. Η ενεργοποίηση της SHP2 αύξησε την επαγόμενη από τον TGFβ1 φωσφορυλίωση της AMPKα1/α2. Επιπρόσθετα, η προαναφερθείσα ενεργοποίηση της AMPK σχετίστηκε με φωσφορυλίωση της Ulk-1 στη σερίνη 317 και αποφωσφορυλίωση στη σερίνη 757 (Πάνελ Α). Δεδομένου ότι η φωσφορυλίωση στη σερίνη 757 σχετίζεται με το mTORC, μελετήσαμε το ρόλο της ενεργοποίησης της SHP2 στο mTORC. Η ενεργοποίηση της SHP2 σχετίστηκε με μειορρύθμιση του μονοπατιού mTORC1-σερίνη/θρεονίνη, όπως φαίνεται από τη μειωμένη φωσφορυλίωση των κινασών Akt1 και P70S6K1 (Πάνελ Β). Ποσοτικοποίηση των ευρημάτων (Πάνελ C).

6.3. PD-1/PD-L1 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση

Αρχικά μελετήσαμε τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες 30 ασθενών (IPF: 11, IPF και μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα: 9, μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα: 10). Σ' έναν ασθενή με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα μετρήθηκε μόνο το PD-L1, λόγω ανεπάρκειας δείγματος. Ο λόγος που μετρήθηκε πρώτα το PD-L1 είναι ότι η % έκφρασή του είναι χρήσιμη στην κλινική πράξη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 69.5 (95% CI: 65.0 ως 74.0) έτη. Οι ασθενείς ήταν ιδίως άνδρες (n=28, 93.3%), ενώ η μέση FVC% προβλεπόμενου± SD και η μέση DLCO% προβλεπόμενου± SD ήταν 82.2±13.3 και 54.1 ±19.6, αντίστοιχα.

Παρατηρήσαμε αυξημένο λόγο CD4/CD8 και έκφραση του PD-1 στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με IPF συγκριτικά με την έκφραση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Αντίθετα, η έκφραση του PD-L1 ήταν μειωμένη. Αναλυτικά τα δεδομένα παρουσιάζονται στην **Εικόνα 14**.



Εικόνα 14. Η διάμεση %έκφραση του PD-1 ήταν αυξημένη στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με IPF συγκριτικά με την έκφραση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (IPF: 2.0, 95% CI: 0.5 ως 3.0 vs καρκίνος πνεύμονα: 0.0, 95% CI: 0.0 ως 0.8, p=0.02), (Πάνελ A). Η διάμεση %έκφραση του PD-L1 ήταν μειωμένη στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με IPF συγκριτικά με την έκφραση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (IPF: 0.0, 95% CI: 0.0 ως 0.5 vs καρκίνος πνεύμονα: 1.3, 95% CI: 0.0 ως 34.8, p=0.04), (Πάνελ B). Η διάμεση τιμή του λόγου CD4/CD8 ήταν αυξημένη στα λεμφοκύτταρα μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με IPF συγκριτικά με την έκφραση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (IPF: 1.9, 95% CI: 1.2 ως 2.6, vs καρκίνος πνεύμονα: 0.9, 95% CI: 0.7 ως 1.3, vs IPF και καρκίνος πνεύμονα: 0.9, 95% CI: 0.5 ως 1.4, p=0.001), (Πάνελ C). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον

άξονα PD-1/PD-L1 και στο λόγο CD4/CD8 μεταξύ ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και ασθενών με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

Εν συνεχεία επιχειρήσαμε να πιστοποιήσουμε τα παραπάνω ευρήματα στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης και δείξαμε ότι υποτροπιδικοί λεμφαδένες ποντικών που απομονώθηκαν την ημέρα 14 από ποντίκια που έλαβαν μπλεομυκίνη είχαν σημαντικά αυξημένα mRNA επίπεδα PD-1 (1.63 fold, $p=0.009$), PD-L1 (1.55 fold, $p=0.002$) σε σχέση με τα ποντίκια που έλαβαν ορό. Αντίστοιχα ο λόγος CD4/CD8 την ημέρα 14 ήταν αυξημένος στα CD45+ κύτταρα από ποντίκια που είχαν λάβει μπλεομυκίνη (1.18, 95% CI: 1.11 ως 1.20, vs 0.97, 95% CI: 0.86 ως 1.07, $p=0.002$), ενώ αυξημένος ήταν και ο αριθμός των CD4+/PD-1+ κυττάρων στα ποντίκια που είχαν λάβει μπλεομυκίνη ($p=0.026$). Ενδιαφέρον επίσης ότι τα ποντίκια που έλαβαν μπλεομυκίνη είχαν μεγαλύτερο μέγεθος υποτροπιδικού λεμφαδένα την ημέρα 14 σε σχέση με όσα έλαβαν ορό (mm^2 , short axis x long axis, 10.73, 95% CI: 7.77 to 12.80, vs 2.62, 95% CI: 1.69 to 5.37, $p=0.002$).

Εν συνεχεία, εφαρμόζοντας το περιγραφέν πρωτόκολλο δείξαμε ότι το pembrolizumab περιόρισε την απώλεια βάρους στα ποντίκια που έλαβαν μπλεομυκίνη (μπλεομυκίνη vs μπλεομυκίνη και χαμηλή δόση pembrolizumab: $p=0.013$, μπλεομυκίνη vs μπλεομυκίνη και υψηλή δόση pembrolizumab: $p=0.004$). Τα ποντίκια που έλαβαν μπλεομυκίνη και χαμηλή δόση pembrolizumab είχαν καλύτερη μηχανική του πνεύμονα: υψηλότερη inspiratory capacity ($p<0.001$), dynamic lung compliance ($p<0.0001$) και static lung compliance ($p<0.0001$), σε σχέση με όσα έλαβαν μόνο μπλεομυκίνη. Τα ποντίκια που έλαβαν υψηλή δόση pembrolizumab και μπλεομυκίνη επίσης είχαν καλύτερη dynamic lung compliance σε σχέση με όσα έλαβαν μόνο μπλεομυκίνη ($p=0.035$).

Τέλος, τα ποντίκια που έλαβαν τόσο χαμηλή όσο και υψηλή δόση pembrolizumab είχαν σημαντικά μικρότερη έκταση πνευμονικής ίνωσης σε σχέση με όσα έλαβαν μόνο μπλεομυκίνη, όπως φαίνεται από το Ashcroft score (μπλεομυκίνη vs μπλεομυκίνη και χαμηλή δόση pembrolizumab: $p<0.0001$, μπλεομυκίνη vs μπλεομυκίνη και υψηλή δόση pembrolizumab: $p=0.002$).

7. Συζήτηση

Στο πλαίσιο της εν λόγω διατριβής, δημιουργήθηκε το μεγαλύτερο registry ασθενών με IPF και καρκίνο πνεύμονα στην Ευρώπη και εν συνεχεία μελετήθηκαν ανοσολογικά φαινόμενα, σχετικά με τον καρκίνο πνεύμονα, στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση. Συγκεκριμένα, δείξαμε ότι ο καρκίνος πνεύμονα είναι συχνός σε ασθενείς με IPF και έχει αρνητικό αντίκτυπο στην επιβίωση των ασθενών. Επίσης δείξαμε ότι τα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος αποτελούν προγνωστικό δείκτη και σε ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα, καθώς και ότι η εφαρμογή αντιινωτικών ιδιοσκευασμάτων και η χειρουργική εξαίρεση του όγκου σε ασθενείς που δυνητικά μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο βελτιώνει την πρόγνωση. Με βάση το τελευταίο, η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική (188). Αφού ολοκληρώσαμε την επιδημιολογική μελέτη για ασθενείς με καρκίνο και IPF, εστίασαμε στην τυροσινική φωσφατάση SHP2, γνωστή για το ρόλο της στον καρκίνο(189-191) και δείξαμε ότι έχει αντι-ινωτικές ιδιότητες μέσω αρνητικής ρύθμισης του μιτοχονδριακού μεταβολισμού. Τέλος, δείξαμε ότι η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου στην IPF, δεν είναι απλά “αντιδραστική”. Στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ασθενών με IPF παρατηρείται έκφραση του PD-1 και μάλιστα η έκφραση του PD-1 είναι αυξημένη σε σχέση με ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Αφού επιβεβαίωσαμε την αυξημένη έκφραση του PD-1 στην επαγόμενη από μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση, χορηγήσαμε τον PD-1 αναστολέα pembrolizumab και παρατηρήσαμε ότι έχει αντι-ινωτικές ιδιότητες στο μοντέλο της επαγόμενης από τη μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Τα προαναφερθέντα αναλύονται λεπτομερώς παρακάτω:

Καρκίνος Πνεύμονα σε ασθενείς με IPF: Καρκίνος πνεύμονα διεγνώσθη στο 10.2% των ασθενών με IPF, κάτι που συνάδει με προηγούμενες μικρότερες μελέτες ασθενών με IPF, που ανέφεραν επιπολασμό του καρκίνου πνεύμονα σε ποσοστό μεταξύ 2.7% και 31.3% των ασθενών με IPF(62-75). Επίσης δείξαμε ότι η επίπτωση αυξάνει ανά τα έτη μετά τη διάγνωση και συνεπώς αυτό εγείρει το ερώτημα αν τα αντι-ινωτικά μπορούν να μειώσουν την επίπτωση του καρκίνου στην IPF (63, 65, 68, 76, 192). Από τη μία πλευρά, φαίνεται πιθανό να αυξάνει η πιθανότητα ανάπτυξης όγκου όσο η επιβίωση επιμηκύνεται. Από την άλλη πλευρά, τα αντι-ινωτικά ιδιοσκευάσματα έχουν και αντι-νεοπλασματικό ρόλο και ίσως έχουν άμεσο αποτέλεσμα στην ανάπτυξη/εξέλιξη κακοηθειών (96, 193-196).

Η μελέτη μας επίσης επιβεβαίωσε μικρότερες μελέτες που έδειξαν ότι το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα ήταν ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος σε ασθενείς με IPF(63, 65, 67, 74, 76), σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό όπου ο πιο συχνός τύπος είναι το

αδενοκαρκίνωμα. Σε σχέση με την ανατομική εντόπιση, δείξαμε ότι οι περισσότεροι όγκοι αναπτύχθηκαν στους κάτω λοβούς, κάτι που συνάδει με τη βιβλιογραφία (71-75).

Σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι οι ασθενείς που δυνητικά μπορούσαν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου και χειρουργήθηκαν είχαν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με όσους δεν χειρουργήθηκαν, δεδομένου του υφέρποντος φόβου χειρουργικής επέμβασης ασθενών με πνευμονική ίνωση(197, 198). Το παραπάνω εύρημα καθιστά αδήριτη την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στα U.S Preventive Services Task Force guidelines οι ασθενείς με IPF θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας (188). Οι τελευταίες Ιαπωνικές οδηγίες θίγουν το θέμα ασθενών με IPF και καρκίνου πνεύμονα(199), όχι όμως και οι οδηγίες ATS/ERS/JRS/ALAT. Πριν τη συγκεκριμένη μελέτη, υπήρχε μεγάλη συζήτηση για το αν οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να χειρουργηθούν. Κέντρα αναφοράς συστήνουν ότι αυτά τα χειρουργεία πρέπει να γίνονται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (198). Συγκεκριμένα, πρέπει να αποφεύγεται το υψηλό κλάσμα οξυγόνου (FiO2) περιεγχειρητικά, ο αερισμός επιβάλλεται να είναι προστατευτικός, το χειρουργείο πρέπει να διαρκεί όσο το δυνατόν λιγότερο με όσο το δυνατόν λιγότερες πράξεις επί του ιστού και τέλος δεν πρέπει να χορηγείται μεγάλη ποσότητα υγρών(51, 200). Ενδιαφέρον είναι ότι η περιεγχειρητική χορήγηση πιρφενιδόνης μειώνει τον κίνδυνο οξείας παρόξυνσης μετεγχειρητικά (193). Δεδομένα για το nintedanib δεν υπάρχουν, κυρίως λόγω του φόβου για αιμορραγία με τη χρήση του στο χειρουργείο, ως παράγοντας που δρα στην αγγειογένεση.

Επιπρόσθετα η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα αντι-ινωτικά προσδίδουν όφελος στους ασθενείς με IPF και καρκίνο, ενώ φανέρωσε και την “επιφυλακτικότητα” χορήγησης ακτινοθεραπείας σε αυτή την ομάδα ασθενών, δεδομένης της υψηλής τοξικότητας(64, 74, 201, 202). Μελέτες ικανές να απαντήσουν στο ποια είναι η δέουσα αντιμετώπιση ασθενών με IPF και καρκίνο αναμένονται με ενδιαφέρον στο μέλλον. Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη (J-SONIC) που συνέκρινε carboplatin/nab-paclitaxel με ή χωρίς nintedanib δημοσιεύτηκε πρόσφατα και παρότι δεν πέτυχε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (χρόνος για οξεία παρόξυνση), είχε σημαντικά ευρήματα σε δευτερογενή καταληκτικά σημεία (ιδίως στο μη- μικροκυτταρικό μη πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα) και έδειξε το δρόμο για το μέλλον(203).

Περιορισμοί της ανωτέρω μελέτης είναι ο αναδρομικός χαρακτήρας της, η έλλειψη σειριακών μετρήσεων μονοκυττάρων και η έλλειψη στοιχείων για όλες τις μοριακές μεταλλάξεις. Ωστόσο, πρόκειται για μία μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών για μία τόσο σπάνια οντότητα, που προσφέρει σημαντικά στοιχεία στη βιβλιογραφία.

SHP2 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση: Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η SHP2 είναι ένας αντι-ινωτικός διαμεσολαβητής μέσω ενεργοποίησης της αυτοφαγίας, της αρνητικής ρύθμισης μονοπατιών σχετικών με το mTORC1 και φυσικά του βεβλαμμένου μιτοχονδριακού μεταβολισμού των ινοβλαστών(204). Επιχειρήσαμε να μελετήσουμε το ρόλο της SHP2 στο μιτοχονδριακό μεταβολισμό πνευμονικών ινοβλαστών από ποντίκια, χρησιμοποιώντας ποντίκια με τη μετάλλαξη D61G/+, η οποία καθιστά τη SHP2 ενεργή. Το σκεπτικό βασίστηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις(183) και στο γεγονός ότι: 1) η SHP2 βρίσκεται στο μιτοχονδριακό χώρο και 2) η εύρυθμη μιτοχονδριακή λειτουργία είναι απαραίτητη για τα δομικά κύτταρα του πνεύμονα στην πνευμονική ίνωση(183, 205).

Αφού επιβεβαιώσαμε την υπόθεσή μας ότι η SHP2^{D61G/+} έχει αντι-ινωτική δράση, πραγματοποιήσαμε μορφολογική μιτοχονδριακή ανάλυση με τη χρήση transmission electron microscopy (TEM). Έτσι είδαμε ότι οι SHP2^{D61G/+} πνευμονικοί ινοβλάστες ποντικών έχουν οιδηματώδη, παθολογικά μιτοχόνδρια και αυξημένο αριθμό αυτοφαγοσωμάτων. Οι μορφολογικές ανωμαλίες συσχετίστηκαν με λειτουργικές παραμέτρους. Προκειμένου να διερευνήσουμε τον υφέρποντα μηχανισμό αυτού του φαινομένου μελετήσαμε τη σχέση της ενεργής SHP2 στην αυτοφαγία και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Έτσι είδαμε ότι η SHP2 μειορρύθμισε την έκφραση του PINK1, ενώ αύξησε τη δραστηριότητα της AMPK οδηγώντας στην ενεργοποίηση της σχετικής με την αυτοφαγία -Ulk1 και τη μειορρύθμιση του mTORC μονοπατιού. Συγκεκριμένα, η αντι-ινωτική δράση της SHP2 σχετίστηκε άμεσα με τη βεβλαμμένη μιτοχονδριακή λειτουργία των πνευμονικών ινοβλαστών.

Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι η τυροσινική φωσφατάση SHP2 είναι στόχος του nintedanib που είναι γνωστό ως αναστολέας τυροσινικών κινασών. Συνεπώς, το nintedanib δεν είναι μόνο αναστολέας τυροσινικών κινασών αλλά και διεγέρτης φωσφατασών (183, 205). Με βάση τα παραπάνω, η περαιτέρω μελέτη των φωσφατασών εκτός των κινασών μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπείες για την πνευμονική ίνωση. Επίσης, τα αποτελέσματά μας τονίζουν ακόμα περισσότερο ότι η μελέτη του μεταβολισμού στην πνευμονική ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά ευρήματα (206, 207). Αντίστοιχα, μία πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε το μιτοχονδριακό μεταβολισμό έδειξε ότι επιθηλιακά κύτταρα τύπου II είναι ευαίσθητα στην απόπτωση σε περίπτωση έλλειψης θυρεοειδικής ορμόνης και η υποκατάσταση με θυρεοειδική ορμόνη περιόρισε την πνευμονική ίνωση πειραματικά και αποκατέστησε τη μιτοχονδριακή λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II (208). Επίσης, η μετορμίνη φαίνεται να διαθέτει αντι-ινωτικές ιδιότητες μέσω ενεργοποίησης της AMPK (209).

Συμπερασματικά, ένας ακόμα διαμεσολαβητής του καρκίνου, η τυροσινική φωσφατάση SHP2, φαίνεται να αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην πνευμονική ίνωση (189-191). Δεδομένου του επιτυχούς repositioning από τον καρκίνο στην πνευμονική ίνωση ενός αναστολέα τυροσινικών κινασών (nintedanib), η ενδελεχής μελέτη διεγερτών τυροσινικών φωσφατασών φαντάζει λογική και υποσχόμενη (210). Η μελέτη αυτή παρουσιάζει συγκεκριμένους περιορισμούς, όπως το ότι δεν συμπεριέλαβε *in-vivo*, *ex-vivo* και ανθρώπινα δεδομένα. Ωστόσο, τονίζει το ρόλο ενός νέου αντι-ινωτικού διαμεσολαβητή και την προοπτική από τη μελέτη διαμεσολαβητών του καρκίνου στην πνευμονική ίνωση.

PD-1/PD-L1 στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση: Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου στην IPF αντικατοπτρίζει συγκεκριμένο ανοσολογικό προφίλ. Αφού παρατηρήσαμε την αυξημένη έκφραση του PD-1 και του λόγου CD4/CD8 σε μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ασθενών με IPF και σε υποτροπιδικούς λεμφαδένες στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης, μελετήσαμε το ρόλο του PD-1 αναστολέα, pembrolizumab, στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Το pembrolizumab παρουσίασε αντι-ινωτικές ιδιότητες, όπως φάνηκε από το Ashcroft score και τη μηχανική της αναπνοής. Τα PD-1+CD4+ κύτταρα ίσως αποτελούν ένα νέο θεραπευτικό στόχο στην πνευμονική ίνωση.

Συγκεκριμένα, είναι ενδιαφέρον ότι στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, η έκφραση του PD-1 ήταν αυξημένη και του PD-L1 μειωμένη στην IPF συγκριτικά με το μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Η διαφορά στην έκφραση των PD-1 και PD-L1 έχει ήδη περιγραφεί στον καρκίνο (211). Σε μία κοόρτη ασθενών με αδenoκαρκίνωμα που μελέτησε διαφορές στην έκφραση των PD-1/PD-L1, οι ασθενείς στους οποίους εκφραζόταν το PD-1 ήταν πιο συχνά άνδρες, καπνιστές, ενώ οι ασθενείς που εκφραζόταν το PD-L1 γυναίκες, πρώην ή ποτέ καπνίστριες (211). Σχετικά με την κυτταρική έκφραση, το PD-1 εκφράζεται κυρίως στα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, καθώς επίσης και στα B λεμφοκύτταρα, natural killers και myeloid-derived suppressor cells (212). Από την άλλη, το PD-L1 εκφράζεται κυρίως στα αντιγονοπαρουσιαστικά και ιστικά κύτταρα όπως τα καρκινικά (212). Τα ανωτέρω εξηγούν εν μέρει τη διαφορά στην έκφραση μεταξύ PD-1 και PD-L1.

Οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες ασθενών με IPF είχαν επίσης αυξημένο λόγο CD4/CD8 συγκριτικά με τους λεμφαδένες ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Τα αποτελέσματά μας συνάδουν με τη μελέτη που έδειξε αυξημένο αριθμό CD4+ κυττάρων σε σχέση με τα CD8+ στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με IPF (213). Τα παραπάνω

δεδομένα αναγεννούν το ρόλο της ανοσολογικής απορρύθμισης στην IPF (185, 214). Αξίζει βέβαια να τονιστεί, ότι διαφορετικοί πληθυσμοί CD4+ T κυττάρων μπορούν να έχουν προ- ή αντι-ινωτικές ιδιότητες (53, 214-218). Επί παραδείγματι, τα CD103^{lo} και CD103^{hi} εμφανίζουν προ- και αντι-ινωτικές ιδιότητες, αντίστοιχα (219).

Μετά τα αποτελέσματα σε ασθενείς με IPF, επιχειρήσαμε να επαληθεύσουμε τα ευρήματα στο μοντέλο της επαγόμενης από μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν στην mRNA έκφραση των PD-1, PD-L1 και στο λόγο CD4/CD8 σε υποτροπιδικούς λεμφαδένες ποντικών που έλαβαν μπλεομυκίνη σε σχέση με εκείνους ποντικών που έλαβαν ορό. Επίσης, τα CD4+/PD-1+ κύτταρα την ημέρα 14 ήταν αυξημένα σε υποτροπιδικούς λεμφαδένες ποντικών που έλαβαν μπλεομυκίνη σε σχέση με εκείνους ποντικών που έλαβαν ορό. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με μία προηγούμενη μελέτη που έδειξε ότι η IL-17A και ο TGF-β1 που παρήχθησαν από PD-1+CD4+ T κύτταρα οδηγούσαν σε παραγωγή κολλαγόνου τύπου 1 από ανθρώπινους πνευμονικούς ινοβλάστες (176), και ότι η αναστολή του PD-1 είχε αντι-ινωτικές ιδιότητες(176), που επιβεβαιώθηκαν σε πολλαπλά πειραματικά μοντέλα (220). Σχετικά με το PD-L1, στο παρελθόν αυξημένη έκφραση του PD-L1 έχει περιγραφεί σε διεισδυτικούς ανθρώπινους πνευμονικούς ινοβλάστες (177).

Με βάση τα παραπάνω, διερευνήσαμε το αποτέλεσμα της χορήγησης pembrolizumab και δείξαμε ότι έχει αντι-ινωτικές ιδιότητες με βάση το Ashcroft score και τη μηχανική της αναπνοής. Το γεγονός ότι η χαμηλότερη δόση pembrolizumab ήταν περισσότερο αποτελεσματική στην πνευμονική ίνωση αξίζει περαιτέρω διερεύνησης(221). Ενδιαφέρον ότι και το nintedanib χρησιμοποιείται σε χαμηλότερη δόση στην IPF σε σχέση με τον καρκίνο (222). Χαμηλότερες δόσεις pembrolizumab σε ασθενείς με συγκεκριμένο ανοσολογικό προφίλ μπορεί να είναι αποτελεσματικές και παράλληλα να οδηγήσουν σε μείωση της επίπτωσης της επαγόμενης από ανοσοθεραπεία πνευμονίτιδας (223-225). Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς με βάση το ρόλο που έχουν πλέον στον καρκίνο παράγοντες όπως το durvalumab και το pembrolizumab ήδη εγείρεται το ερώτημα αν μπορούν αυτοί οι παράγοντες να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με IPF και καρκίνο πνεύμονα (226-231).

Η μελέτη μας έχει συγκεκριμένους περιορισμούς, όπως το ότι δεν μελετήσαμε τον ακριβή μηχανισμό δράσης του pembrolizumab στην πνευμονική ίνωση, αλλά και το ότι το δείγμα ασθενών δεν ήταν αρκετό ώστε να συσχετίσει την έκφραση του PD-1 με την πρόγνωση των ασθενών. Συνολικά, όμως ήταν μία πρωτότυπη μελέτη, καθώς ήταν η πρώτη μελέτη που επιχειρήσε να μελετήσει το ανοσολογικό προφίλ μεσοθωρακικών λεμφαδένων ασθενών με πνευμονική ίνωση. Η αυξημένη έκφραση του PD-1 οδήγησε σε περαιτέρω έρευνα και

εντοπισμό ενός πιθανού νέου θεραπευτικού στόχου για την πνευμονική ίνωση. Το ενδεχόμενο στο μέλλον, να χορηγούνται PD-1 αναστολείς σε ασθενείς με IPF και αυξημένη έκφραση PD-1 φαντάζει ενδιαφέρον (232).

8. Συμπεράσματα

Στο πλαίσιο της εν λόγω διατριβής, δημιουργήσαμε μία μεγάλη βάση δεδομένων που ανέδειξε την επιδημιολογική συσχέτιση IPF και καρκίνου πνεύμονα και συνεχίσαμε μελετήσαμε ανοσολογικούς μηχανισμούς σχετικούς με τον καρκίνο πνεύμονα, στην πνευμονική ίνωση. Συγκεκριμένα, δείξαμε ότι ο καρκίνος πνεύμονα είναι συχνός σε ασθενείς με IPF και έχει αρνητικό αντίκτυπο στην επιβίωση των ασθενών. Αφού ολοκληρώσαμε την επιδημιολογική μελέτη για ασθενείς με καρκίνο και IPF, εστίασαμε στην τυροσινική φωσφατάση SHP2, γνωστή για το ρόλο της στον καρκίνο και δείξαμε ότι έχει αντι-ινωτικές ιδιότητες μέσω αρνητικής ρύθμισης του μιτοχονδριακού μεταβολισμού. Τέλος, δείξαμε ότι η λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου στην IPF, δεν είναι απλά “αντιδραστική”. Στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ασθενών με IPF παρατηρείται έκφραση του PD-1 και μάλιστα η έκφραση του PD-1 είναι αυξημένη σε σχέση με ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Αφού επιβεβαιώσαμε την αυξημένη έκφραση του PD-1 στην επαγόμενη από μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση, χορηγήσαμε τον PD-1 αναστολέα pembrolizumab και παρατηρήσαμε ότι έχει αντι-ινωτικές ιδιότητες στο μοντέλο της επαγόμενης από τη μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης. Τα παραπάνω ευρήματα μπορεί να αποτελέσουν έναυσμα περαιτέρω διερεύνησης κοινών ανοσολογικών μηχανισμών μεταξύ της πνευμονικής ίνωσης και του καρκίνου πνεύμονα, καθώς και να αναδείξουν νέους θεραπευτικούς στόχους σε συγκεκριμένους ενδότυπους ασθενών με πνευμονική ίνωση.

Βιβλιογραφία

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(9):e18-e47.
3. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Jr., Travis WD. American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics*. 2015;35(7):1849-71.
4. Marten K, Milne D, Antoniou KM, Nicholson AG, Tennant RC, Hansel TT, et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur Radiol*. 2009;19(7):1679-85.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
7. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(1):165-78.
8. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. DESQUAMATIVE INTERSTITIAL PNEUMONIA. *The American journal of medicine*. 1965;39:369-404.
9. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(6):1617-22.
10. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003;124(4):1199-205.
11. King MB, Jessurun J, Hertz MI. Recurrence of desquamative interstitial pneumonia after lung transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(6):2003-5.
12. Verleden GM, Sels F, Van Raemdonck D, Verbeken EK, Lerut T, Demedts M. Possible recurrence of desquamative interstitial pneumonitis in a single lung transplant recipient. *The European respiratory journal*. 1998;11(4):971-4.
13. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, Wells AU, Antoniou KM. Smoking and interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2015;24(137):428-35.
14. Raghu G, Meyer KC. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2021;30(161).
15. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2006;28(2):422-46.
16. Tzouvelekis A, Koutsopoulos A, Oikonomou A, Froudarakis M, Zarogoulidis P, Steiropoulos P, et al. Acute fibrinous and organising pneumonia: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2009;3:74.

17. Bouros D, Nicholson A, Polychronopoulos V, du Bois R. Acute interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2000;15(2):412-8.
18. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R, Boaron M, Crimi N, et al. Acute interstitial pneumonia: report of a series. *European Respiratory Journal*. 2003;21(1):187-91.
19. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2016;37(3):463-74.
20. Cha S-I, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *European Respiratory Journal*. 2006;28(2):364-9.
21. Greer M, Riise GC, Hansson L, Perch M, Hämmäinen P, Roux A, et al. Dichotomy in pulmonary graft-versus-host disease evident among allogeneic stem-cell transplant recipients undergoing lung transplantation. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1807-10.
22. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, Devaraj A, Renzoni E, Rice A, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Annals of the American Thoracic Society*. 2019;16(11):1351-9.
23. Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, Lee JS, Rossi G, Karamitsakos T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacology & therapeutics*. 2020;222:107798.
24. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory research*. 2018;19(1):32.
25. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jama*. 2013;309(21):2232-9.
26. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2011;364(16):1503-12.
27. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B Promoter Polymorphism and Interstitial Lung Abnormalities. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(23):2192-200.
28. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):564-74.
29. Juge P-A, Lee JS, Ebsstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(23):2209-19.
30. Nogee LM, Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573-9.
31. Liu L, Qin J, Guo T, Chen P, Ouyang R, Peng H, et al. Identification and functional characterization of a novel surfactant protein A2 mutation (p.N207Y) in a Chinese family with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(9):e1393.
32. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016;25(8):1457-67.
33. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax*. 2004;59(11):977-80.
34. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1249-52.

35. Stainer A, Faverio P, Busnelli S, Catalano M, Della Zoppa M, Marruchella A, et al. Molecular Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: State of the Art and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
36. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1317-26.
37. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):729-37.
38. Putman RK, Axelsson GT, Ash SY, Sanders JL, Menon AA, Araki T, et al. Interstitial lung abnormalities are associated with decreased mean telomere length. *European Respiratory Journal*. 2022;60(2):2101814.
39. Noth I, Zhang Y, Ma SF, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):309-17.
40. Karampitsakos T, Woolard T, Bouros D, Tzouvelekis A. Toll-like receptors in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;808:35-43.
41. Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet*. 2008;45(10):654-6.
42. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613-20.
43. Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, Peyrard-Janvid M, Rehn M, Lahermo P, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of human genetics*. 2006;79(1):149-54.
44. Tzouvelekis A, Kaminski N. Epigenetics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2015;93(2):159-70.
45. Pandit KV, Corcoran D, Yousef H, Yarlagadda M, Tzouvelekis A, Gibson KF, et al. Inhibition and role of let-7d in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):220-9.
46. Cushing L, Kuang PP, Qian J, Shao F, Wu J, Little F, et al. miR-29 is a major regulator of genes associated with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(2):287-94.
47. Liu G, Friggeri A, Yang Y, Milosevic J, Ding Q, Thannickal VJ, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med*. 2010;207(8):1589-97.
48. Milosevic J, Pandit K, Magister M, Rabinovich E, Ellwanger DC, Yu G, et al. Profibrotic role of miR-154 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(6):879-87.
49. Papaioannou O, Karampitsakos T, Barbayianni I, Chrysikos S, Xylourgidis N, Tzilas V, et al. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases. *Frontiers in medicine*. 2017;4:246.
50. Yu G, Tzouvelekis A, Wang R, Herazo-Maya JD, Ibarra GH, Srivastava A, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med*. 2018;24(1):39-49.
51. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:1-10.
52. Gilani SR, Vuga LJ, Lindell KO, Gibson KF, Xue J, Kaminski N, et al. CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2010;5(1):e8959.
53. Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, Tzouvelekis A, Spanoudakis E, Steiropoulos P, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1121-30.

54. DePianto DJ, Heiden JAV, Morshead KB, Sun KH, Modrusan Z, Teng G, et al. Molecular mapping of interstitial lung disease reveals a phenotypically distinct senescent basal epithelial cell population. *JCI Insight*. 2021;6(8).
55. Neumark N, Cosme C, Jr., Rose KA, Kaminski N. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Cell Atlas. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(6):L887-L93.
56. Schupp JC, Yan X, Kaminski N. Toward a Cell Atlas of the Human Airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1611-2.
57. Tsukui T, Sun KH, Wetter JB, Wilson-Kanamori JR, Hazelwood LA, Henderson NC, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1920.
58. Philp CJ, Siebecke I, Clements D, Miller S, Habgood A, John AE, et al. Extracellular Matrix Cross-Linking Enhances Fibroblast Growth and Protects against Matrix Proteolysis in Lung Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(5):594-603.
59. Parker MW, Rossi D, Peterson M, Smith K, Sikström K, White ES, et al. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1622-35.
60. Raghu G, R-JM, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
61. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(2):138-53.
62. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007;101(12):2534-40.
63. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 2009;14(5):723-8.
64. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2017.
65. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;147(1):157-64.
66. Kato E, Takayanagi N, Takaku Y, Kagiya N, Kanauchi T, Ishiguro T, et al. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Research*. 2018;4(1):00111-2016.
67. Lee T, Park JY, Lee HY, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med*. 2014;108(10):1549-55.
68. Song MJ, Kim SY, Park MS, Kang MJ, Lee SH, Park SC. A nationwide population-based study of incidence and mortality of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Scientific reports*. 2021;11(1):2596.
69. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2001;17(6):1216-9.
70. Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of surgical oncology*. 2001;76(1):53-7.
71. Masai K, Tsuta K, Motoi N, Shiraishi K, Furuta K, Suzuki S, et al. Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in

the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(12):2141-9.

72. Yoon JH, Nouraie M, Chen X, Zou RH, Sellares J, Veraldi KL, et al. Characteristics of lung cancer among patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease - analysis of institutional and population data. *Respiratory research*. 2018;19(1):195.

73. Watanabe Y, Kawabata Y, Koyama N, Ikeya T, Hoshi E, Takayanagi N, et al. A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2017;129:158-63.

74. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Schaaf M, Oltmanns U, Palmowski K, Hoffmann H, et al. Treatment and outcome of lung cancer in idiopathic interstitial pneumonias. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. 2014;31(4):266-74.

75. Kim HC, Lee S, Song JW. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on clinical outcomes of lung cancer patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):8312.

76. JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2018;13(8):e0202360.

77. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(6):626-33.

78. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2071-82.

79. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory Medicine*. 2016;113:74-9.

80. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1079-87.

81. Drakopanagiotakis F, Xifteri A, Polychronopoulos V, Bouros D. Apoptosis in lung injury and fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2008;32(6):1631-8.

82. Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2007;293(3):L525-34.

83. Romero Y, Bueno M, Ramirez R, Alvarez D, Sembrat JC, Goncharova EA, et al. mTORC1 activation decreases autophagy in aging and idiopathic pulmonary fibrosis and contributes to apoptosis resistance in IPF fibroblasts. *Aging cell*. 2016.

84. Selman M, Buendia-Roldan I, Pardo A. Aging and Pulmonary Fibrosis. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2016;68(2):75-83.

85. Thannickal VJ, Murthy M, Balch WE, Chandel NS, Meiners S, Eickelberg O, et al. Blue journal conference. Aging and susceptibility to lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(3):261-9.

86. Lopez-Lluch G, Santos-Ocana C, Sanchez-Alcazar JA, Fernandez-Ayala DJ, Asencio-Salcedo C, Rodriguez-Aguilera JC, et al. Mitochondrial responsibility in ageing process: innocent, suspect or guilty. *Biogerontology*. 2015;16(5):599-620.

87. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1161-72.

88. Xie N, Tan Z, Banerjee S, Cui H, Ge J, Liu R-M, et al. Glycolytic Reprogramming in Myofibroblast Differentiation and Lung Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(12):1462-74.

89. Yanai H, Shteinberg A, Porat Z, Budovsky A, Braiman A, Ziesche R, et al. Cellular senescence-like features of lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Aging*. 2015;7(9):664-72.
90. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
91. Karachaliou N, Cao MG, Teixido C, Viteri S, Morales-Espinosa D, Santarpia M, et al. Understanding the function and dysfunction of the immune system in lung cancer: the role of immune checkpoints. *Cancer biology & medicine*. 2015;12(2):79-86.
92. Meiners S, Eickelberg O, Konigshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *The European respiratory journal*. 2015;45(3):807-27.
93. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *European Respiratory Journal*. 2010;35(3):496-504.
94. Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Aggressive Lung Cancers. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;890:37-56.
95. Yu YY, Pinsky PF, Caporaso NE, Chatterjee N, Baumgarten M, Langenberg P, et al. Lung cancer risk following detection of pulmonary scarring by chest radiography in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Archives of internal medicine*. 2008;168(21):2326-32; discussion 32.
96. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and cancer: do they really look similar? *BMC medicine*. 2015;13:220.
97. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2005;166(5):1321-32.
98. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(35):13180-5.
99. Horowitz JC, Osterholzer JJ, Marazioti A, Stathopoulos GT. "Scar-cinoma": viewing the fibrotic lung mesenchymal cell in the context of cancer biology. *The European respiratory journal*. 2016;47(6):1842-54.
100. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, Kamei T, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Heterogeneous point mutations of the p53 gene in pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 1998;12(6):1404-8.
101. Demopoulos K, Arvanitis DA, Vassilakis DA, Siafakas NM, Spandidos DA. MYCL1, FHIT, SPARC, p16(INK4) and TP53 genes associated to lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2002;6(2):215-22.
102. Vassilakis DA, Sourvinos G, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Frequent genetic alterations at the microsatellite level in cytologic sputum samples of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(3 Pt 1):1115-9.
103. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *American journal of human genetics*. 2009;84(1):52-9.
104. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Nomoto Y, Hagimoto N, Nakanishi Y, et al. P21Waf1/Cip1/Sdi1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(2 Pt 1):477-83.
105. Carpagnano GE, Lacedonia D, Soccio P, Caccavo I, Patricelli G, Foschino Barbaro MP. How strong is the association between IPF and lung cancer? An answer from airway's DNA. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2016;33(11):119.

106. Uematsu K, Yoshimura A, Gemma A, Mochimaru H, Hosoya Y, Kunugi S, et al. Aberrations in the fragile histidine triad (FHIT) gene in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer research*. 2001;61(23):8527-33.
107. Masai K, Tsuta K, Motoi N, Shiraishi K, Furuta K, Suzuki S, et al. Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016.
108. Tzouvelekis A, Ntoliou P, Karameris A, Vilaras G, Boglou P, Koulelidis A, et al. Increased expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in patients with different forms of lung fibrosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:654354.
109. Borie R, Crestani B, Dieude P, Nunes H, Allanore Y, Kannengiesser C, 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(8):e70621.
110. 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(16):1576-7.
111. Wang C, Zhuang Y, Guo W, Cao L, Zhang H, Xu L, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with susceptibility to interstitial lung diseases in Chinese males. *PloS one*. 2014;9(8):e104919.
112. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2192-200.
113. Tzouvelekis A, Herazo-Maya J, Sakamoto K, Bouros D. Biomarkers in the Evaluation and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Current topics in medicinal chemistry*. 2016;16(14):1587-98.
114. Antoniou KM, Samara KD, Lasithiotaki I, Margaritopoulos GA, Soufla G, Lambiri I, et al. Differential telomerase expression in idiopathic pulmonary fibrosis and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2013;30(6):2617-24.
115. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):52-8.
116. Hiyama E, Hiyama K. Clinical utility of telomerase in cancer. *Oncogene*. 2002;21(4):643-9.
117. Fernandez-Marcelo T, Gomez A, Pascua I, de Juan C, Head J, Hernando F, et al. Telomere length and telomerase activity in non-small cell lung cancer prognosis: clinical usefulness of a specific telomere status. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2015;34:78.
118. Fernandez-Garcia I, Ortiz-de-Solorzano C, Montuenga LM. Telomeres and telomerase in lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(10):1085-8.
119. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7552-7.
120. Alder JK, Cogan JD, Brown AF, Anderson CJ, Lawson WE, Lansdorp PM, et al. Ancestral mutation in telomerase causes defects in repeat addition processivity and manifests as familial pulmonary fibrosis. *PLoS Genet*. 2011;7(3):e1001352.
121. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2014;44(1):178-87.
122. Liu T, Ullenbruch M, Young Choi Y, Yu H, Ding L, Xaubet A, et al. Telomerase and telomere length in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(2):260-8.

123. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(7):557-65.
124. Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Long telomeres and cancer risk among 95 568 individuals from the general population. *International journal of epidemiology*. 2016;45(5):1634-43.
125. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of lung cancer. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2015;165(1):74-90.
126. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1775(1):138-62.
127. Rabinovich EI, Kapetanaki MG, Steinfeld I, Gibson KF, Pandit KV, Yu G, et al. Global methylation patterns in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e33770.
128. Yang IV, Pedersen BS, Rabinovich E, Hennessy CE, Davidson EJ, Murphy E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(11):1263-72.
129. Sanders YY, Kumbala P, Hagood JS. Enhanced myofibroblastic differentiation and survival in Thy-1(-) lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(2):226-35.
130. Sanders YY, Pardo A, Selman M, Nuovo GJ, Tollefsbol TO, Siegal GP, et al. Thy-1 promoter hypermethylation: a novel epigenetic pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2008;39(5):610-8.
131. Schmidt B, Liebenberg V, Dietrich D, Schlegel T, Kneip C, Seegebarth A, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates. *BMC cancer*. 2010;10:600.
132. Cisneros J, Hagood J, Checa M, Ortiz-Quintero B, Negreros M, Herrera I, et al. Hypermethylation-mediated silencing of p14(ARF) in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2012;303(4):L295-303.
133. Huang SK, Scruggs AM, McEachin RC, White ES, Peters-Golden M. Lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis exhibit genome-wide differences in DNA methylation compared to fibroblasts from nonfibrotic lung. *PloS one*. 2014;9(9):e107055.
134. Huang SK, Fisher AS, Scruggs AM, White ES, Hogaboam CM, Richardson BC, et al. Hypermethylation of PTGER2 confers prostaglandin E2 resistance in fibrotic fibroblasts from humans and mice. *The American journal of pathology*. 2010;177(5):2245-55.
135. You L, Chen L, Pan L, Gu WS, Chen JY. Zinc finger protein 467 regulates Wnt signaling by modulating the expression of sclerostin in adipose derived stem cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015;456(2):598-604.
136. Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B, Zhang X, Liu H, Crossman DK, et al. Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):525-35.
137. Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, Anant S. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Frontiers in oncology*. 2014;4:80.
138. Comer BS, Ba M, Singer CA, Gerthoffer WT. Epigenetic targets for novel therapies of lung diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;147:91-110.
139. Kanwal R, Gupta K, Gupta S. Cancer epigenetics: an introduction. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2015;1238:3-25.
140. Davies ER, Haitchi HM, Thatcher TH, Sime PJ, Kottmann RM, Ganesan A, et al. Spiruchostatin A inhibits proliferation and differentiation of fibroblasts from patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(5):687-94.
141. Coward WR, Feghali-Bostwick CA, Jenkins G, Knox AJ, Pang L. A central role for G9a and EZH2 in the epigenetic silencing of cyclooxygenase-2 in idiopathic pulmonary fibrosis.

FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2014;28(7):3183-96.

142. Huang SK, Scruggs AM, Donaghy J, Horowitz JC, Zaslona Z, Przybranowski S, et al. Histone modifications are responsible for decreased Fas expression and apoptosis resistance in fibrotic lung fibroblasts. *Cell Death Dis.* 2013;4:e621.

143. Sanders YY, Tollefsbol TO, Varisco BM, Hagood JS. Epigenetic regulation of thy-1 by histone deacetylase inhibitor in rat lung fibroblasts. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 2011;45(1):16-23.

144. Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2011;157(4):191-9.

145. Mizuno K, Mataka H, Seki N, Kumamoto T, Kamikawaji K, Inoue H. MicroRNAs in non-small cell lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis. 2016.

146. Nho RS. Alteration of Aging-Dependent MicroRNAs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drug development research.* 2015;76(7):343-53.

147. Dakhlallah D, Batte K, Wang Y, Cantemir-Stone CZ, Yan P, Nuovo G, et al. Epigenetic regulation of miR-17~92 contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):397-405.

148. Yang G, Yang L, Wang W, Wang J, Wang J, Xu Z. Discovery and validation of extracellular/circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene.* 2015;562(1):138-44.

149. Li P, Li J, Chen T, Wang H, Chu H, Chang J, et al. Expression analysis of serum microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of molecular medicine.* 2014;33(6):1554-62.

150. Xiao J, Meng XM, Huang XR, Chung AC, Feng YL, Hui DS, et al. miR-29 inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2012;20(6):1251-60.

151. Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, Callegari E, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(40):15805-10.

152. Yan B, Guo Q, Fu FJ, Wang Z, Yin Z, Wei YB, et al. The role of miR-29b in cancer: regulation, function, and signaling. *OncoTargets and therapy.* 2015;8:539-48.

153. Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, Byrom M, Kelnar K, Ovcharenko D, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer research.* 2007;67(16):7713-22.

154. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer research.* 2004;64(11):3753-6.

155. Yang M, Shen H, Qiu C, Ni Y, Wang L, Dong W, et al. High expression of miR-21 and miR-155 predicts recurrence and unfavourable survival in non-small cell lung cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2013;49(3):604-15.

156. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2012;380(9842):680-8.

157. Koval M, Billaud M, Straub AC, Johnstone SR, Zarbock A, Duling BR, et al. Spontaneous lung dysfunction and fibrosis in mice lacking connexin 40 and endothelial cell connexin 43. *The American journal of pathology.* 2011;178(6):2536-46.

158. Mori R, Power KT, Wang CM, Martin P, Becker DL. Acute downregulation of connexin43 at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration. *Journal of Cell Science.* 2006;119(24):5193-203.

159. Mercer PF, Woodcock HV, Eley JD, Plate M, Sulikowski MG, Durrenberger PF, et al. Exploration of a potent PI3 kinase/mTOR inhibitor as a novel anti-fibrotic agent in IPF. *Thorax.* 2016;71(8):701-11.

160. Conte E, Gili E, Fruciano M, Korfei M, Fagone E, Iemmolo M, et al. PI3K p110gamma overexpression in idiopathic pulmonary fibrosis lung tissue and fibroblast cells: in vitro effects of its inhibition. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2013;93(5):566-76.
161. Wei X, Han J, Chen ZZ, Qi BW, Wang GC, Ma YH, et al. A phosphoinositide 3-kinase-gamma inhibitor, AS605240 prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;397(2):311-7.
162. White ES, Atrasz RG, Hu B, Phan SH, Stambolic V, Mak TW, et al. Negative regulation of myofibroblast differentiation by PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on chromosome 10). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(1):112-21.
163. Mazieres J, He B, You L, Xu Z, Jablons DM. Wnt signaling in lung cancer. *Cancer letters*. 2005;222(1):1-10.
164. Chilosi M, Poletti V, Zamo A, Lestani M, Montagna L, Piccoli P, et al. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *The American journal of pathology*. 2003;162(5):1495-502.
165. Konigshoff M, Kramer M, Balsara N, Wilhelm J, Amarie OV, Jahn A, et al. WNT1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2009;119(4):772-87.
166. Beyer C, Distler JH. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: Translation of basic research to human disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(7):897-904.
167. Jacob ST, Motiwala T. Epigenetic regulation of protein tyrosine phosphatases: potential molecular targets for cancer therapy. *Cancer Gene Ther*. 2005;12(8):665-72.
168. Grimminger F, Gunther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1426-33.
169. Stella GM, Gentile A, Baderacchi A, Meloni F, Milan M, Benvenuti S. Ockham's razor for the MET-driven invasive growth linking idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Journal of translational medicine*. 2016;14:256.
170. Li MY, Lai PL, Chou YT, Chi AP, Mi YZ, Khoo KH, et al. Protein tyrosine phosphatase PTPN3 inhibits lung cancer cell proliferation and migration by promoting EGFR endocytic degradation. *Oncogene*. 2015;34(29):3791-803.
171. Mitra S, Beach C, Feng GS, Plattner R. SHP-2 is a novel target of Abl kinases during cell proliferation. *J Cell Sci*. 2008;121(Pt 20):3335-46.
172. Lee H, Bennett AM. Receptor protein tyrosine phosphatase-receptor tyrosine kinase substrate screen identifies EphA2 as a target for LAR in cell migration. *Molecular and cellular biology*. 2013;33(7):1430-41.
173. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med*. 2016;112:10-7.
174. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(4):995-9.
175. Errico A. Immunotherapy: PD-1-PD-L1 axis: efficient checkpoint blockade against cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(2):63-.
176. Celada LJ, Kropski JA, Herazo-Maya JD, Luo W, Creecy A, Abad AT. PD-1 up-regulation on CD4(+) T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF-beta1 production. 2018;10(460).
177. Geng Y, Liu X, Liang J, Habel DM, Kulur V, Coelho AL, et al. PD-L1 on invasive fibroblasts drives fibrosis in a humanized model of idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI insight*. 2019;4(6).
178. Chen X, Zhao J, Herjan T, Hong L, Liao Y, Liu C, et al. IL-17-induced HIF1 α drives resistance to anti-PD-L1 via fibroblast-mediated immune exclusion. *J Exp Med*. 2022;219(6).

179. Guo X, Sunil C, Adeyanju O, Parker A, Huang S, Ikebe M, et al. PD-L1 mediates lung fibroblast to myofibroblast transition through Smad3 and β -catenin signaling pathways. *Scientific Reports*. 2022;12(1):3053.
180. Nakata S, Fujita N, Kitagawa Y, Okamoto R, Ogita H, Takai Y. Regulation of platelet-derived growth factor receptor activation by afadin through SHP-2: implications for cellular morphology. *J Biol Chem*. 2007;282(52):37815-25.
181. Salvi M, Stringaro A, Brunati AM, Agostinelli E, Arancia G, Clari G, et al. Tyrosine phosphatase activity in mitochondria: presence of Shp-2 phosphatase in mitochondria. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(18):2393-404.
182. Lee I, Pecinova A, Pecina P, Neel BG, Araki T, Kucherlapati R, et al. A suggested role for mitochondria in Noonan syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(2):275-83.
183. Tzouvelekis A, Yu G, Lino Cardenas CL, Herazo-Maya JD, Wang R, Woolard T, et al. SH2 Domain-Containing Phosphatase-2 Is a Novel Antifibrotic Regulator in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):500-14.
184. Kreuter M, Bradley SJ, Lee JS, Tzouvelekis A, Oldham JM, Molyneaux PL, et al. Monocyte Count as a Prognostic Biomarker in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*
- 2021.
185. Karampitsakos T, Torrisi S, Antoniou K, Manali E, Korbila I, Papaioannou O, et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory research*. 2021;22(1):140.
186. Barbayianni I, Ninou I, Tzouvelekis A, Aidinis V. Bleomycin revisited: A direct comparison of the intratracheal micro-spraying and the oropharyngeal aspiration routes of bleomycin administration in mice. *Frontiers in Medicine*. 2018;5(SEP):1-6.
187. Wang M, Yao LC, Cheng M, Cai D, Martinek J, Pan CX, et al. Humanized mice in studying efficacy and mechanisms of PD-1-targeted cancer immunotherapy. *Faseb j*. 2018;32(3):1537-49.
188. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2021;325(10):962-70.
189. Hu Z, Li J, Gao Q, Wei S, Yang B. SHP2 overexpression enhances the invasion and metastasis of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3881-91.
190. Yu M, Xu C, Zhang H, Lun J, Wang L, Zhang G, et al. The tyrosine phosphatase SHP2 promotes proliferation and oxaliplatin resistance of colon cancer cells through AKT and ERK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;563:1-7.
191. Chen H, Libring S, Rudraraju KV, Miao J, Solorio L, Zhang ZY, et al. SHP2 is a multifunctional therapeutic target in drug resistant metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2020;39(49):7166-80.
192. Yoo H, Jeong BH, Chung MJ, Lee KS, Kwon OJ, Chung MP. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2019;19(1):149.
193. Iwata T, Yoshida S, Fujiwara T, Wada H, Nakajima T, Suzuki H, et al. Effect of Perioperative Pirfenidone Treatment in Lung Cancer Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2016.
194. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respiratory investigation*. 2018;56(1):72-9.
195. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res*. 2016;17(1):90.

196. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):143-55.
197. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(5):1357-63, 63.e1-2.
198. Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, Ikeya T, Murai K, Kawabata Y, et al. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;92(5):1812-7.
199. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018;56(4):268-91.
200. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1604-11 e3.
201. Otsubo K, Kishimoto J, Kenmotsu H, Minegishi Y, Ichihara E, Shiraki A, et al. Treatment Rationale and Design for J-SONIC: A Randomized Study of Carboplatin Plus Nab-paclitaxel With or Without Nintedanib for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clinical lung cancer*. 2018;19(1):e5-e9.
202. Ono T, Hareyama M, Nakamura T, Kimura K, Hayashi Y, Azami Y, et al. The clinical results of proton beam therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience. *Radiation oncology (London, England)*. 2016;11:56.
203. Otsubo K, Kishimoto J, Ando M, Kenmotsu H, Minegishi Y, Horinouchi H, et al. Nintedanib plus chemotherapy for non-small cell lung cancer with IPF: a randomized phase 3 trial. *European Respiratory Journal*. 2022:2200380.
204. Karampitsakos T, Galaris A, Barbayianni I, Deluliis G, Ahangari F, Sampsonas F, et al. SH2 Domain-Containing Phosphatase-SHP2 Attenuates Fibrotic Responses through Negative Regulation of Mitochondrial Metabolism in Lung Fibroblasts. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6).
205. Liu CY, Huang TT, Chu PY, Huang CT, Lee CH, Wang WL, et al. The tyrosine kinase inhibitor nintedanib activates SHP-1 and induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Exp Mol Med*. 2017;49(8):e366.
206. Bueno M, Calyeca J, Rojas M, Mora AL. Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Redox Biol*. 2020;33:101509.
207. Xie N, Tan Z, Banerjee S, Cui H, Ge J, Liu RM, et al. Glycolytic Reprogramming in Myofibroblast Differentiation and Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1462-74.
208. Yu G, Tzouveleakis A, Wang R, Herazo-Maya JD, Ibarra GH, Srivastava A, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med*. 2017.
209. Rangarajan S, Bone NB, Zmijewska AA, Jiang S, Park DW, Bernard K, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model. *Nat Med*. 2018;24(8):1121-7.
210. Karampitsakos T, Spagnolo P, Mogulkoc N, Wuyts WA, Tomassetti S, Bendstrup E, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective multicentre study in Europe. *Respirology*. 2023;28(1):56-65.
211. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *British journal of cancer*. 2015;112(1):95-102.
212. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. *Science Advances*. 2020;6(38):eabd2712.

213. Papiris SA, Kollintza A, Kitsanta P, Kapotsis G, Karatza M, Milic-Emili J, et al. Relationship of BAL and lung tissue CD4+ and CD8+ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2971-7.
214. Desai O, Winkler J, Minasyan M, Herzog EL. The Role of Immune and Inflammatory Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:43.
215. Evrard M, Mackay LK. The highs and lows of CD4+ tissue-resident T cells in lung fibrosis. *Nature immunology*. 2019;20(11):1416-8.
216. Lo Re S, Lison D, Huaux F. CD4+ T lymphocytes in lung fibrosis: diverse subsets, diverse functions. *Journal of leukocyte biology*. 2013;93(4):499-510.
217. Niedermeier M, Reich B, Rodriguez Gomez M, Denzel A, Schmidbauer K, Göbel N, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(42):17892-7.
218. Herazo-Maya JD, Noth I, Duncan SR, Kim S, Ma SF, Tseng GC, et al. Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles predict poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Science translational medicine*. 2013;5(205):205ra136.
219. Ichikawa T, Hirahara K, Kokubo K, Kiuchi M, Aoki A, Morimoto Y, et al. CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells. *Nature immunology*. 2019;20(11):1469-80.
220. Zhao Y, Hao C, Li M, Qu Y, Guo Y, Deng X, et al. PD-1/PD-L1 inhibitor ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by maintaining systemic immune homeostasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;148:112768.
221. Peters S, Kerr KM, Stahel R. PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:39-49.
222. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-82.
223. Gomatou G, Tzilas V, Kotteas E, Syrigos K, Bouros D. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2020;99(11):932-42.
224. Karampitsakos T, Vraka A, Bouros D, Liossis SN, Tzouvelekis A. Biologic Treatments in Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:41.
225. Spagnolo P, Chaudhuri N, Bernardinello N, Karampitsakos T, Sampsonas F, Tzouvelekis A. Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):391-8.
226. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2021;19(3):254-66.
227. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919-29.
228. Tzouvelekis A, Antoniou K, Kreuter M, Evison M, Blum TG, Poletti V, et al. The DIAMORFOSIS (DIAGNOSIS and Management Of lung cancerR and FibrOSIS) survey. International survey and call for consensus. *ERJ Open Research*. 2020:00529-2020.
229. Qu J, Wang L, Jiang M, Zhao D, Wang Y, Zhang F, et al. A Review About Pembrolizumab in First-Line Treatment of Advanced NSCLC: Focus on KEYNOTE Studies. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6493-509.
230. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.

231. Kanabar S, Tiwari A, Soran V, Balendran P, Turner A. P20 The impact of PD1 and PDL1 immunotherapy on NSCLC outcomes beyond overall survival: a systematic review. *Thorax*. 2021;76(Suppl 1):A95-A.
232. Chrysikos S, Karampitsakos T, Zervas E, Anyfanti M, Papaioannou O, Tzouvelekis A, et al. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-centre in Greece. *International journal of clinical practice*. 2020:e13684.