

Lungenfibrose: neue Wirkstoffe auf Zellebene

Prof. Dr. med. Andreas Günther

Leiter des Schwerpunktes Fibrosierende Lungenerkrankungen,
Universitätsklinikum Giessen Marburg

Chefarzt, Lungenfachklinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein

Chefarzt, Med. Klinik III, Pneumologie & Internistische Intensivmedizin,
Evangelisches Krankenhaus Mittelhessen, Giessen



Lungenfibrose

=

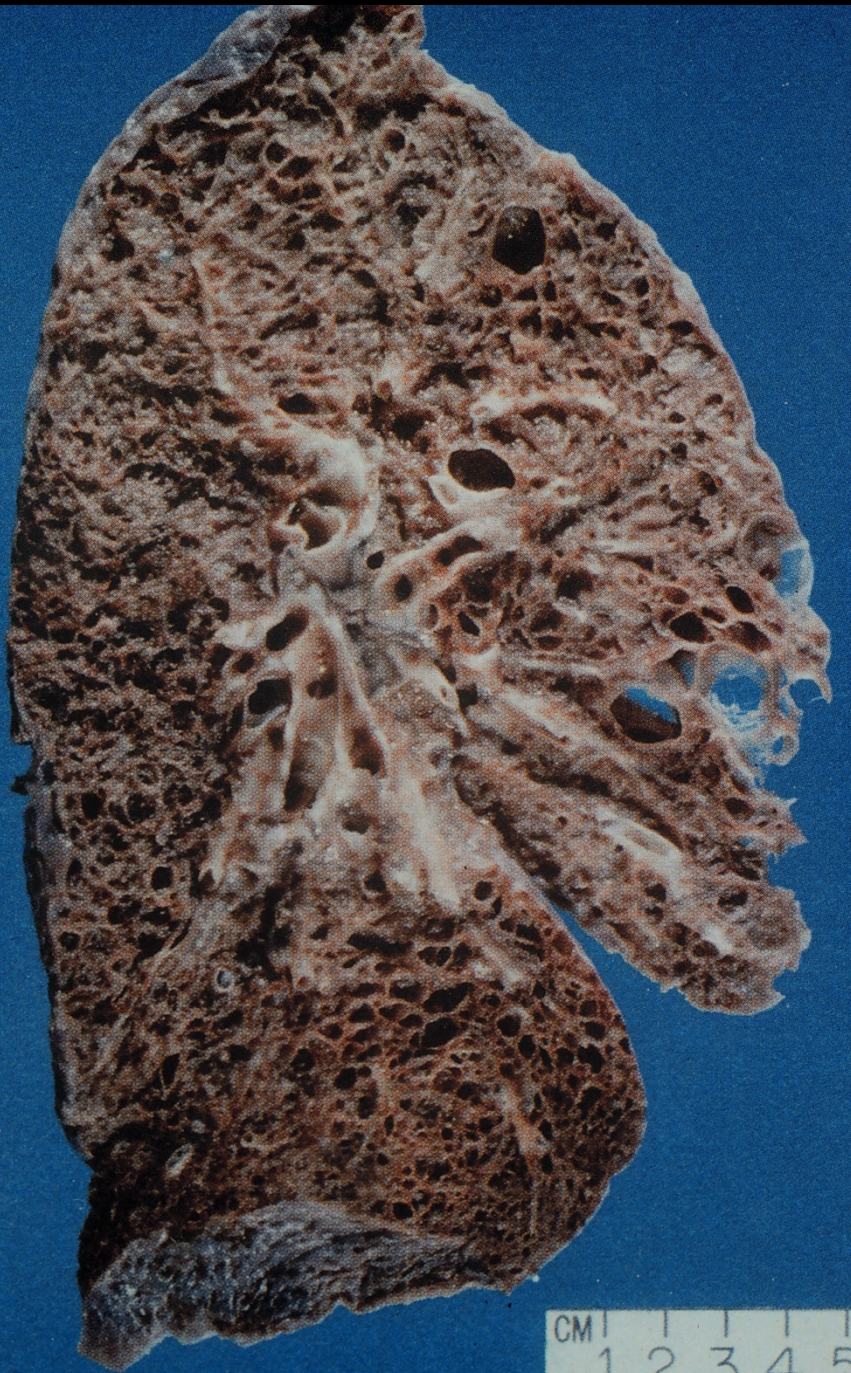
Interstitial Lung Disease (ILD)

=

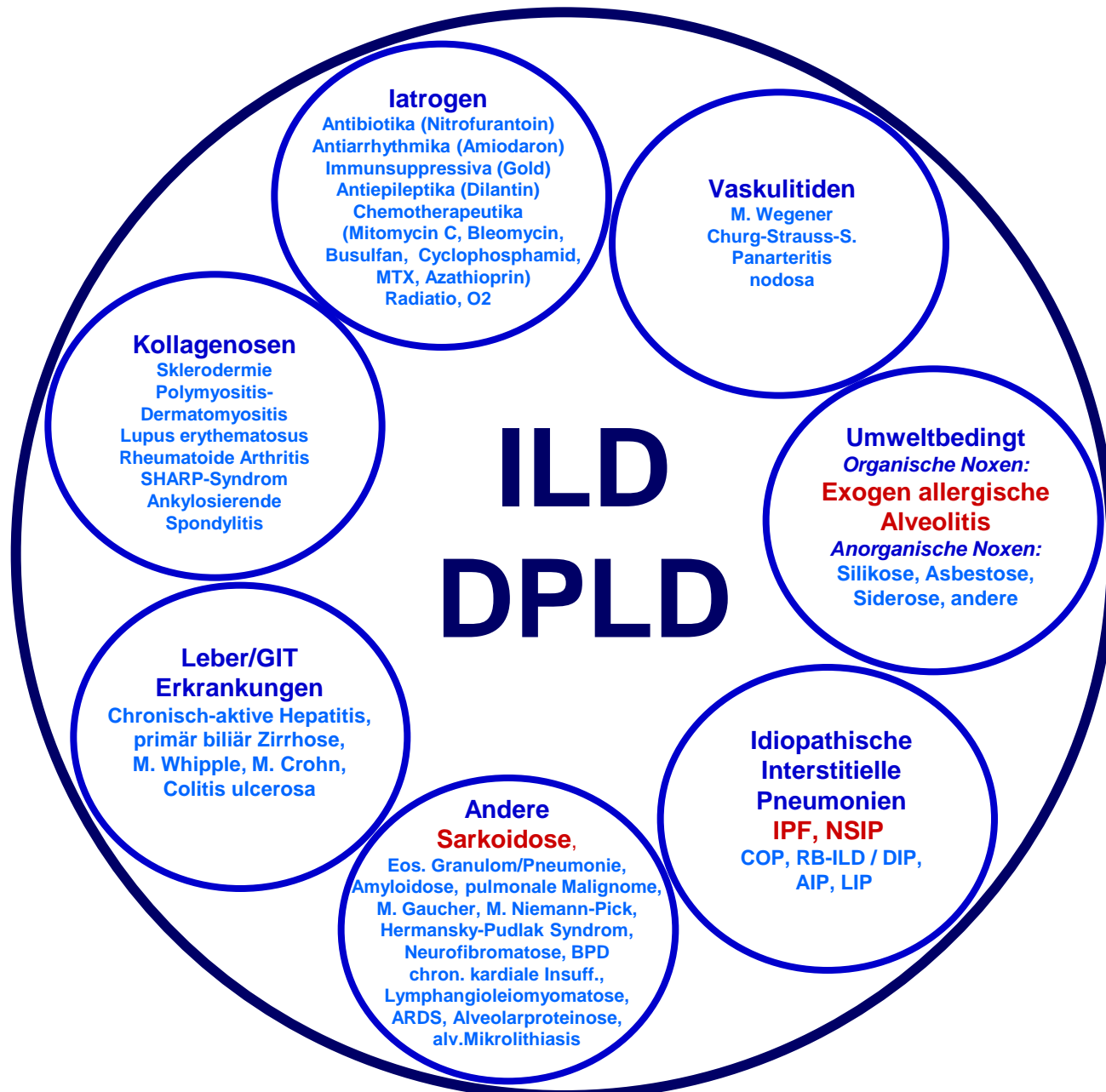
Diffus parenchymal Lung Disease (DPLD)

=

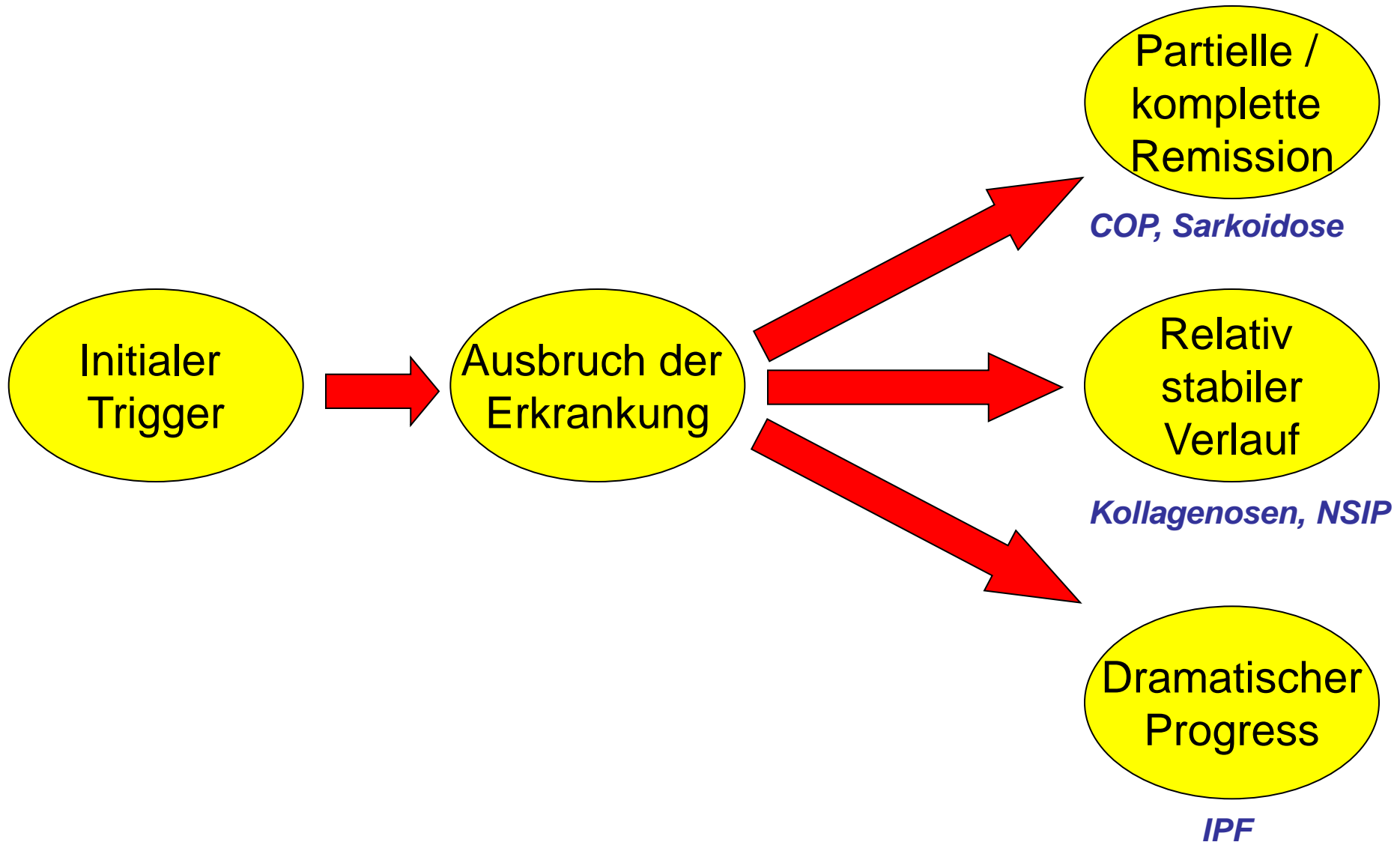
Fibrosierende Lungenerkrankung



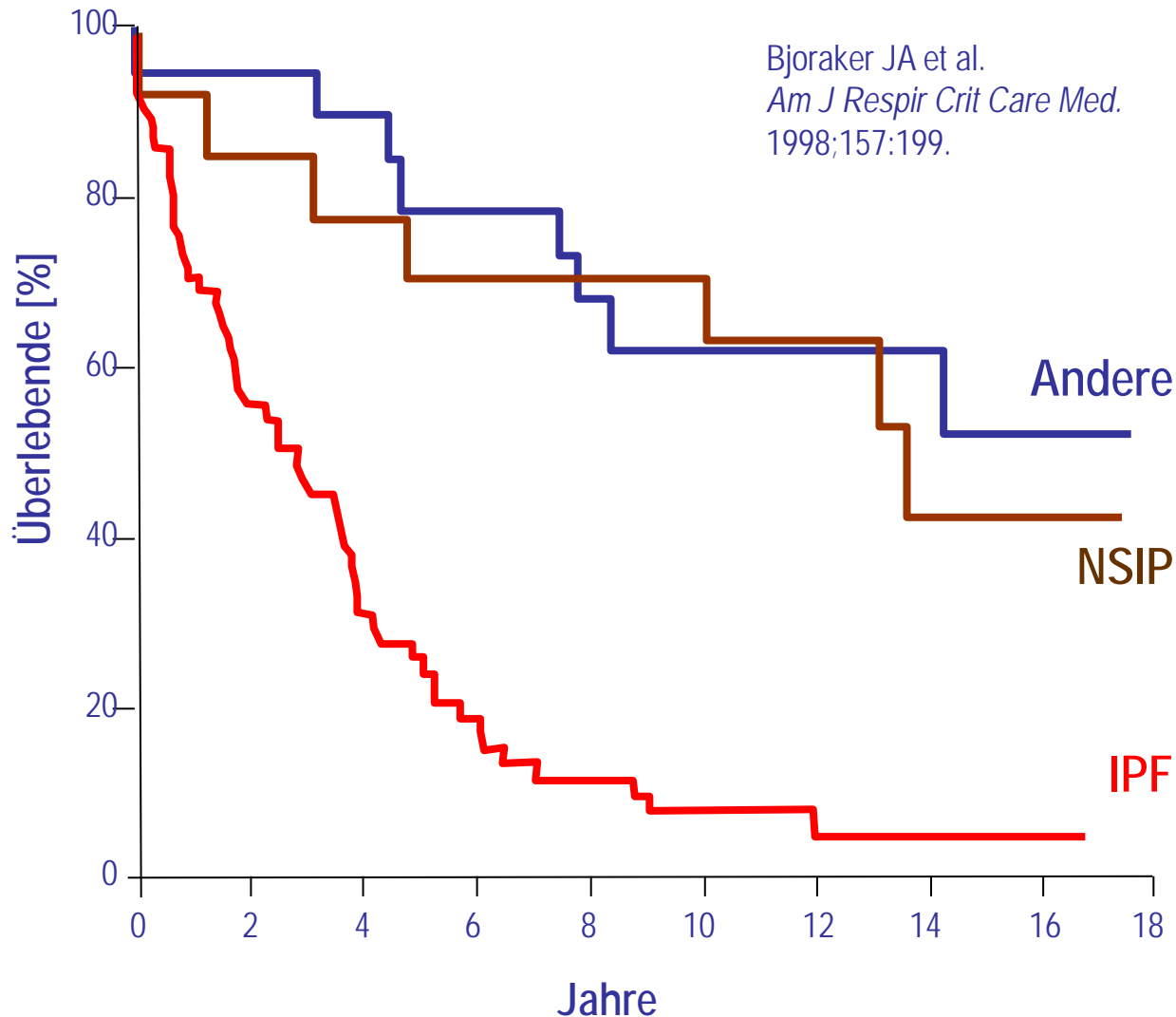
Lungenfibrosen ⇒ über 100 Erkrankungen



Lungenfibrose ⇒ unterschiedlichste Verläufe



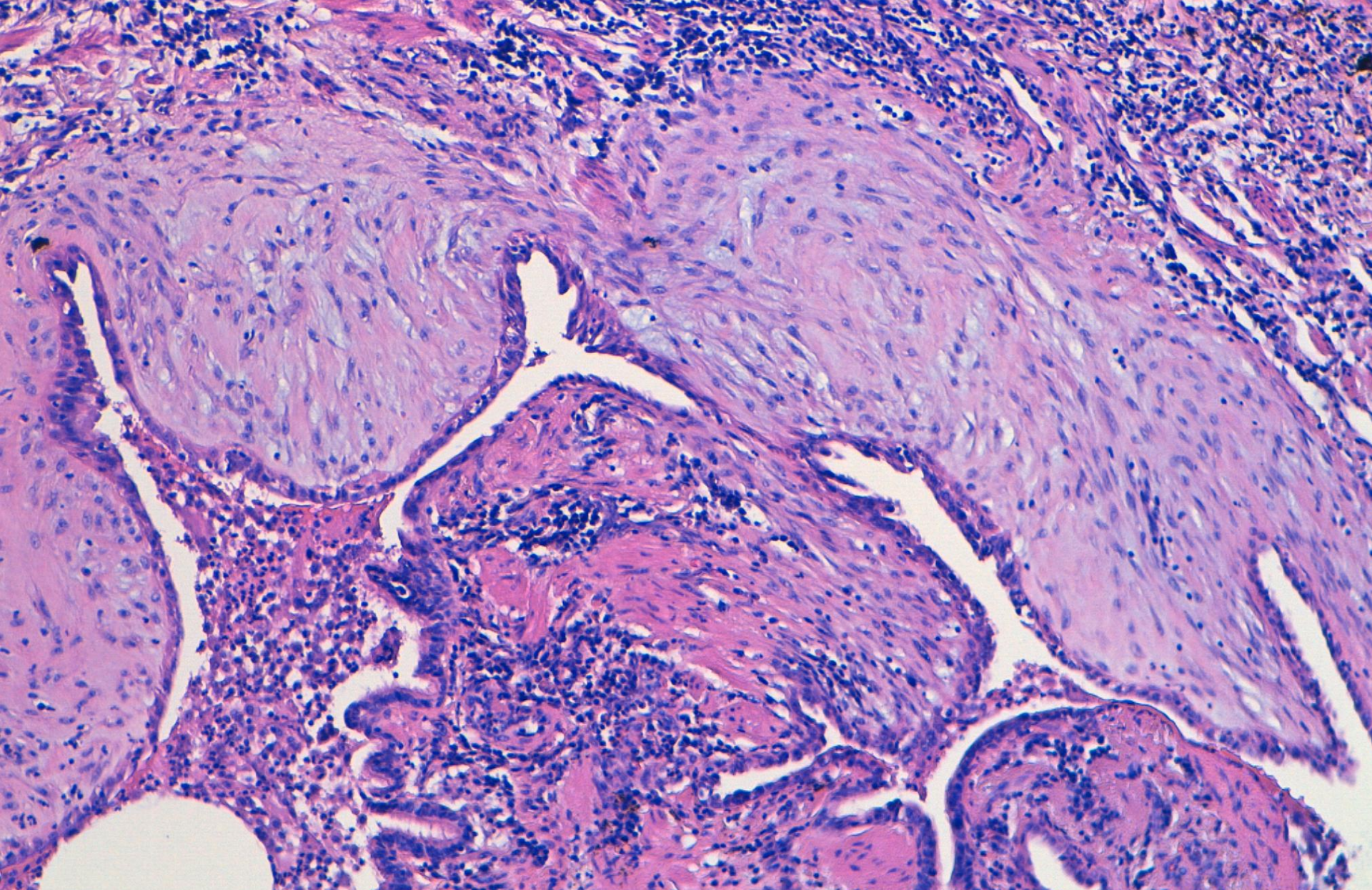
„Prototyp-Erkrankung“ Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF)



Prävalenz IPF: 5 - 18/100000 → EU/NA: ~ 400000 IPF Patienten!

[Hodgson et al., Thorax 57:338;2002; Gribbin et al., Thorax 61:980; 2006]

Exzessive Fibroblastenaktivierung und vermehrte Matrixdeposition bei der IPF

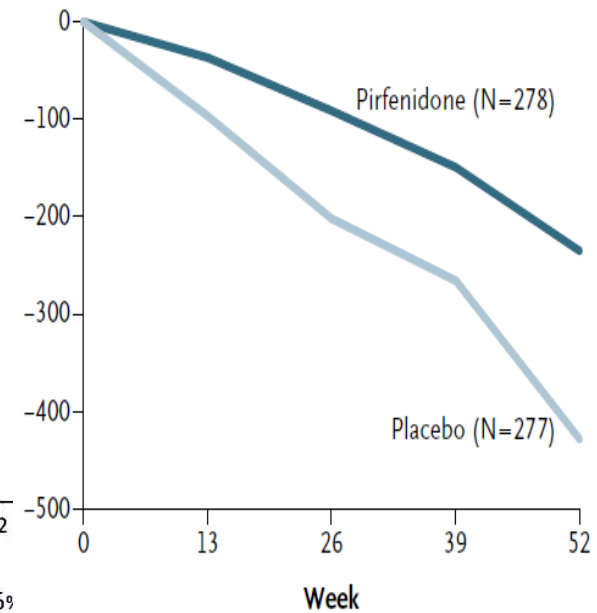
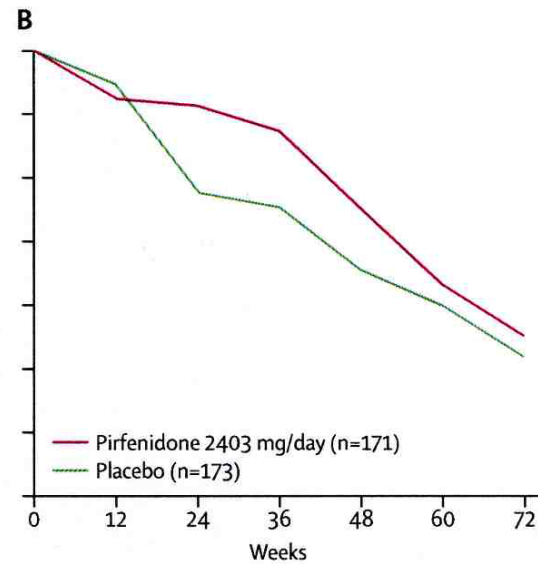
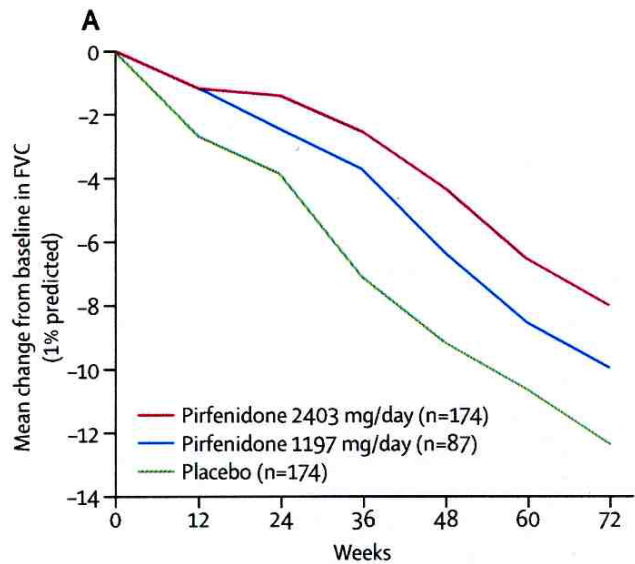


Therapie der IPF: Licht am Ende des Tunnels?



Pirfenidon bei der IPF (CAPACITY / ASCEND)

Signifikante Beeinflussung der FVC im Verlauf eines Jahres

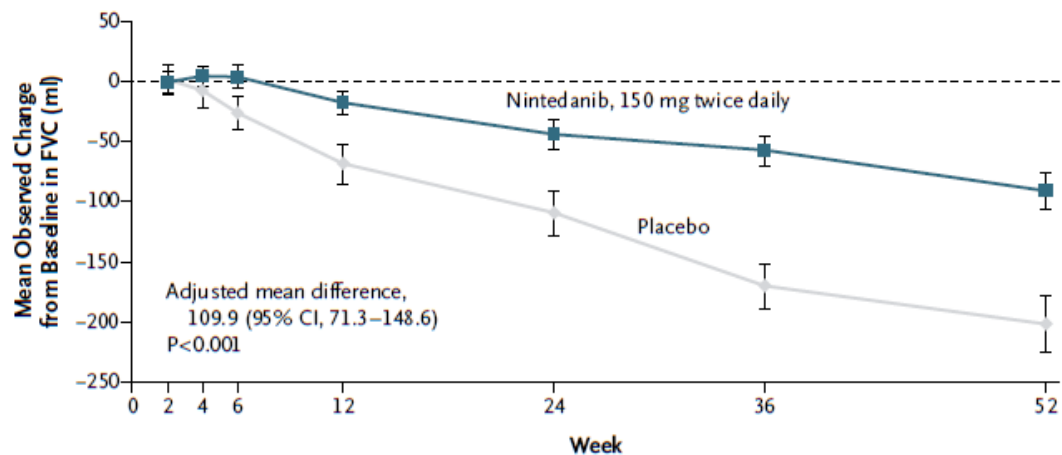


Absolute difference*	1.4%	2.5%	4.6%	4.8%	4.1%	4.4%
Relative difference*	53.5%	65.2%	63.7%	52.3%	38.3%	35.3%
p value†	0.061	0.014	0.0001	0.0009	0.0002	0.001

Absolute difference*	-0.4%	2.8%	2.4%	1.9%	0.6%	0.6%
Relative difference*	-31.5%	62.1%	48.2%	27.3%	7.6%	6.5%
p value†	0.021	0.0001	0.011	0.005	0.172	0.501

Nintedanib bei der IPF (INPULSIS)

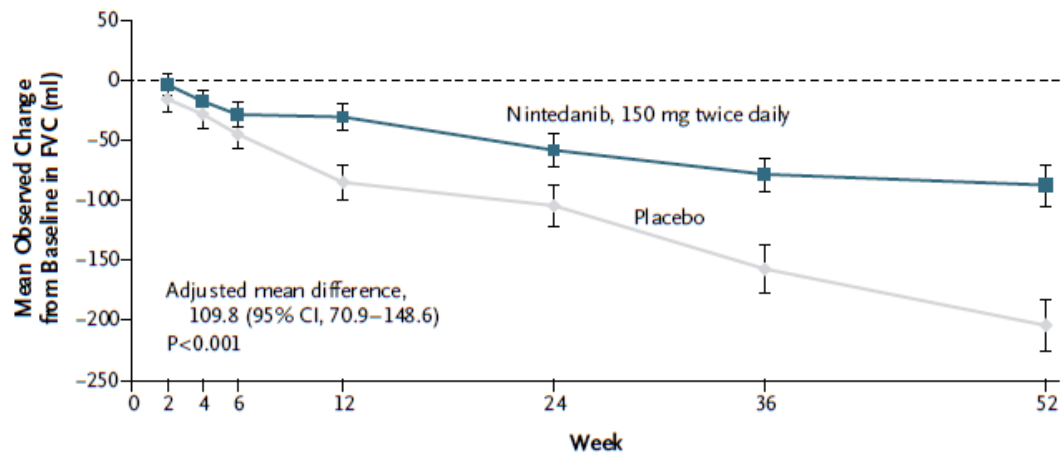
B INPULSIS-1



No. of Patients

Nintedanib	303	301	298	292	284	274	250
Placebo	202	198	200	194	192	187	165

D INPULSIS-2



No. of Patients

Nintedanib	323	315	315	312	303	295	269
Placebo	215	210	207	209	203	196	180

Aktuell laufende klinische Studien mit Nintedanib / Pirfenidon bei IPF und anderen ILDs (Auswahl)

Pirfenidon bei Non-IPF Fibrosen:	EAA, CVD-ILD, Asbestose, fNSIP (keine IPF)
Nintedanib bei Non-IPF Fibrosen:	UIP ähnliche Lungenfibrosen (außer IPF)
Pirfenidon bei Non-IPF Fibrosen:	progressiv verlaufende LuFi (außer IPF)
Sildenafil plus Nintedanib:	Fortgeschrittene IPF
Nintedanib auf Pirfenidon:	IPF, Verträglichkeit der Kombination
Pirfenidon auf Nintedanib:	IPF, Verträglichkeit der Kombination
XYZ auf Pirfenidon/Nintedanib:	IPF, mehrere Studien mit mehreren Substanzen
XYZ mono, dann Pirf/Nint:	IPF, mehrere Studien mit mehreren Substanzen

Lungenfibrose: viele Wege führen nach Rom

“Aggressives” Verhalten der Fibroblasten, charakterisiert durch Thy1, C1q Expression.
Transdifferenzierung in Myofibroblasten,
extensive epigenetische Veränderungen (HDAC).

Resistenz der Fibroblasten gegenüber programmierten Zelltod, durch
STAT-3 und
SPARC - Expression
PGE2 Minderung wie auch
FoxO3 Minderung durch Aktivierung von Akt

Extensive Bildung von Bindegewebe (Kollagen) durch:

1) **LOXL2** Erhöhung

2) Aktivierung von **TGF α** über:

Thrombin, PARs und andere Gerinnungsfaktoren

Sphingosin-1-phosphat

LPA and LPARs

Integrine wie **α v β 6**, α v β 5

3) Andere profibrotische Signalwege wie **CTGF**, **FGF**, **VEGF**, **PDGF**, IGF-1, Endothelin-1, **SHH**

4) Entzündungsmediatoren wie IL-1b, IL-4, **IL-13**, TGF- β MCP-1, TNF- α

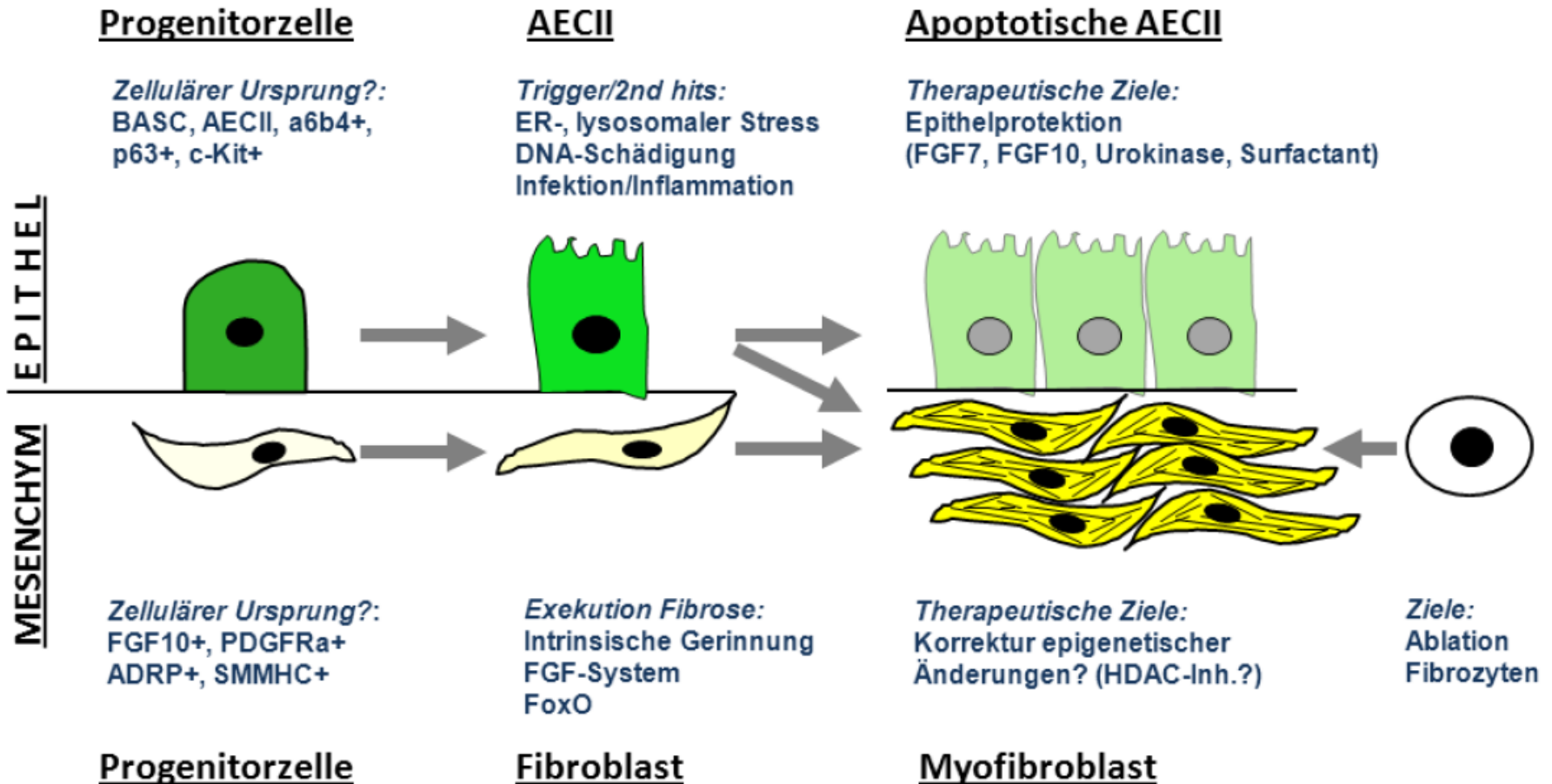
Zukunft der anti-fibrotischen Therapie bei der IPF und anderen Lungenfibrosen:

- 1. Individualisierte Therapieansätze:**
 - auf der Basis gut definierter, prädiktiver Biomarker
 - auf der Basis einer Testung ex vivo?
- 2. Kombinierte Therapieansätze:**
 - synergistische Wirkprofile
 - additive / überadditive Wirkung
- 3. Überwindung epigenetischer Programmierungen**
 - „Rückführung“ der Fibroblastenaktivität auf Ausgangsniveau
- 4. Korrektur Krankheits-spezifischer Transdifferenzierungen**
 - z.B. Lipofibroblast☺ >>> Myofibroblast☹ >>> Lipofibroblast☺

Steter Tropfen höhlt den Stein, aber welcher?



IPF: Gestörte Interaktion zwischen Bindegewebszellen (Fibroblasten) und geschädigten Deckzellen (Epithel)



Weitere Erkenntnisse?

Lymphangioliomyomatose (LAM): Eine niedrig maligne, destruktive Neoplasie



LAM – eine *form frustreé* der Tuberosen Sklerose?

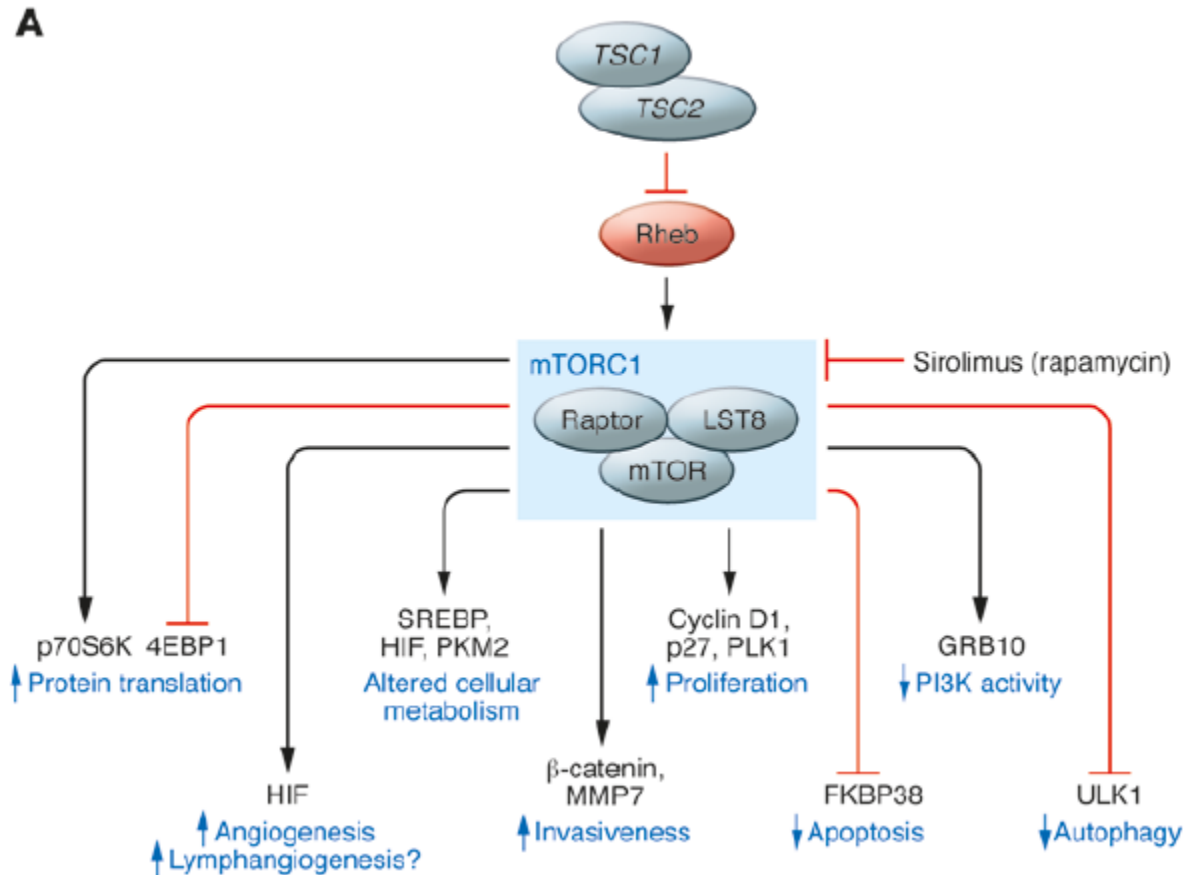
LAM Zellen:

Spindelförmige oder epitheloide Zellen mit Positivität für SMA, Desmin, GP-100, Östrogen/Progesteron Rezeptoren

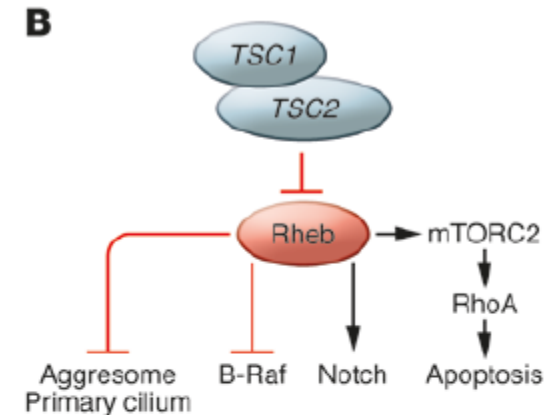
	TSC-LAM	S-LAM
Lungenzysten	mild	ausgedehnt
Pleuraergüsse	10%	30%
Pneumozyten Hyperplasie	12%	max 1%
Abd. Lymphangioliomyome	9%	29%
Renale Angiomyolipome	93%	32%
PECome in der Gebärmutter	100%	70%

Somatische Mutationen des TSC 1/2 bei der LAM

mTOR-abhängige Signalwege

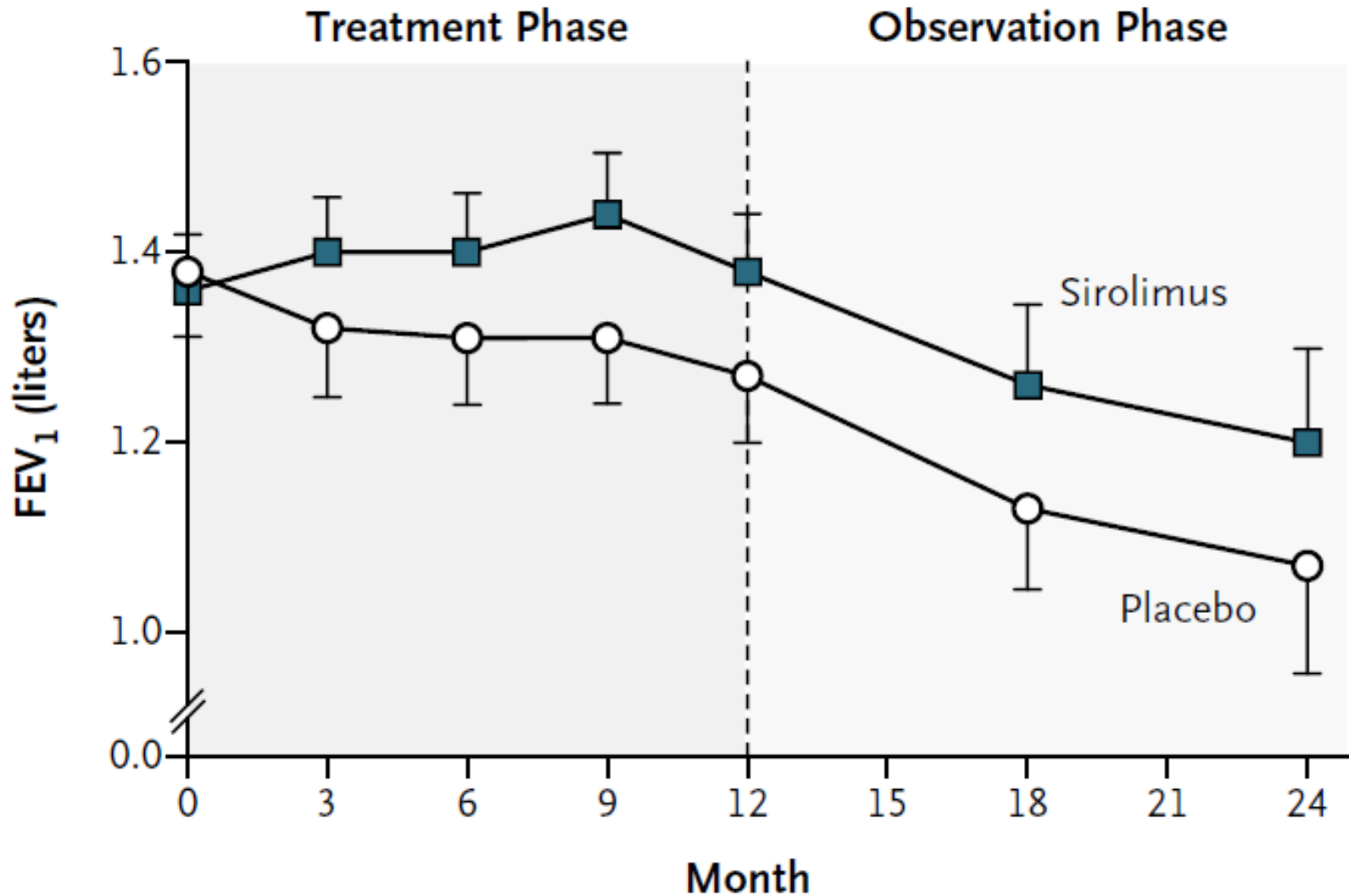


mTOR-unabhängige Signalwege

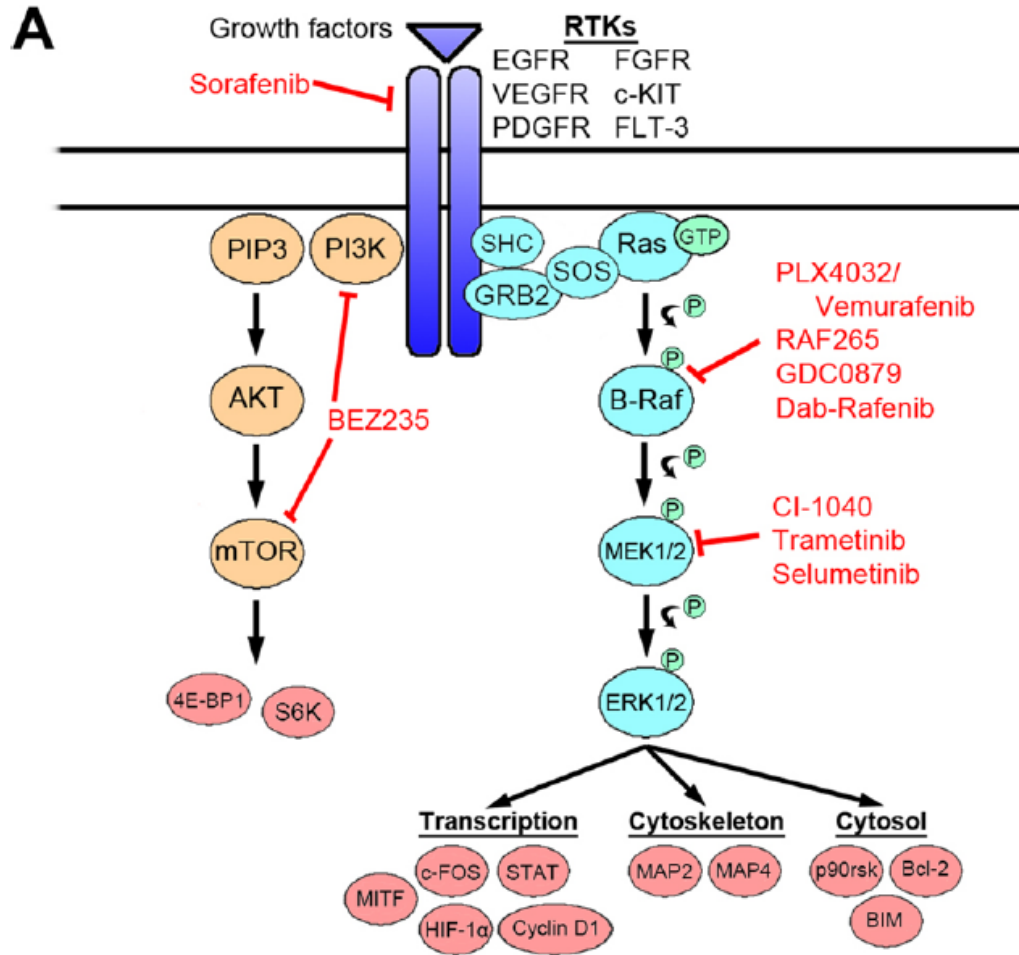


TSC2 (Tuberin) & TSC1 (Hamartin) Keimbahnmutationen bei der TS
Somatische Mutationen bei der LAM.

Behandlung der LAM mit Sirolimus



RAF / MAP Kinase Signalweg

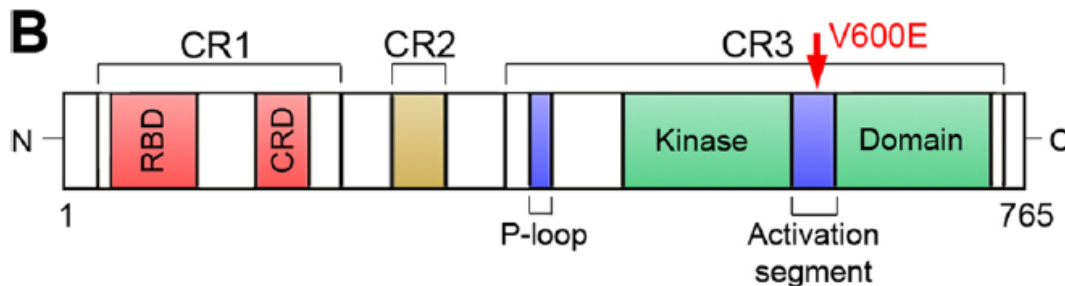


RAF / MAP beeinflusst:

- Proliferation
- Differenzierung
- Tumorigenese

B-Raf Mutationen bei:

- Schilddrüsen Ca (45%)
- M. Melanom (50-80%)
- Colon Ca (11%)
- Hepatozell. Ca (41%)
- Haarzelleukämie (100%)

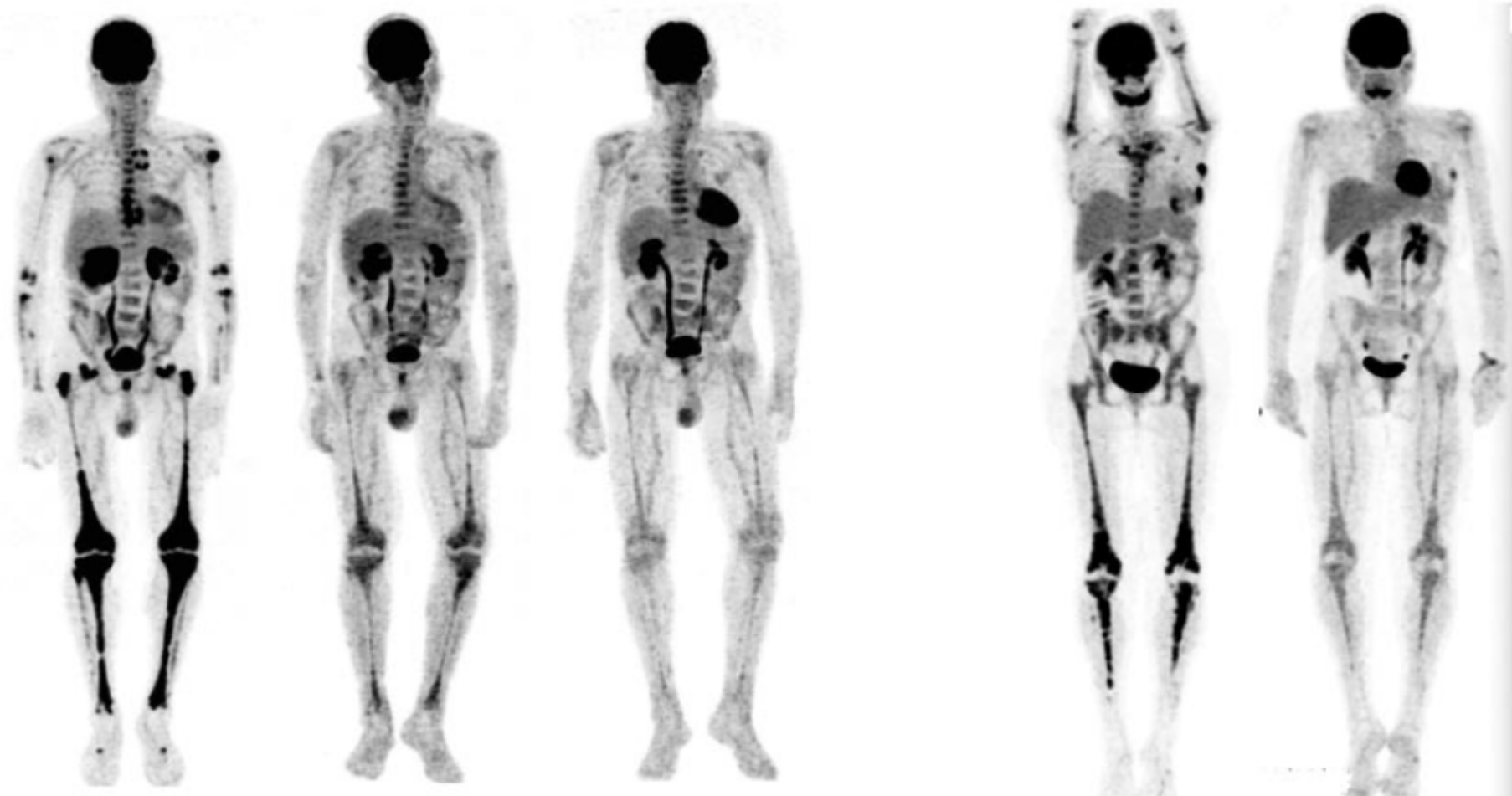


B-RAF V600E Mutationen bei 57% der LCH Proben

Table 1. Mutations in LCH

Patient no.*	Age, y*	Sex*	Disease site*	Stage*	OncoMap†	Pyrosequencing‡
Cohort I						
1	2	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (7.84%)
2	6	F	Bone	Unifocal	None	WT (0.00%)
3	NA	NA	Bone	NA	None	WT (1.32%)
4	0.9	F	Lymph node	Multifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (15.35%)
5	2	M	Bone	Multifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (11.39%)
6	12	M	Bone	Unifocal	None	WT (1.51%)
7	7	M	Bone	Unifocal	None	BRAF V600E (5.52%)
8	1.3	M	Lymph node	Multifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (25.56%)
9	4	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	NT
10	5	M	Soft tissue	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (20.09%)
11	2	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (30.87%)
12	1.6	F	Bone	Multifocal	None	WT (0.00%)
13	6	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (12.65%)
14	1	M	Bone	Unifocal	None	NT
15	8	M	Bone	Unifocal	None	WT (0.45%)
16	9	F	Bone	Unifocal	BRAF V600E	NT
17	9	M	Bone	Multifocal	None	NT
18	17	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E, MET E168D	BRAF V600E (11.06%)
19	11	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (18.73%)
20	0.8	F	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (29.91%)
21	17	M	Soft tissue	Unifocal	TP53 R175H	NT
22	7	F	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (4.87%)
23	9	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (12.44%)
24	2	M	Bone	Unifocal	None	NT
25	5	F	Skin	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (8.94%)
26	27	M	Bone	Unifocal	CUBN I3189V	WT (0.55%)
27	26	M	Bone	NA	BRAF V600E	BRAF V600E (19.80%)
28	43	M	Bone	Unifocal	BRAF V600E	BRAF V600E (26.31%)
29	53	M	Lung	Unifocal	None	NT
30	25	F	Thyroid	Unifocal	None	WT (2.01%)
31	47	F	Bone	Unifocal	None	WT (0.63%)
32	31	F	Bone	Multifocal	None§	WT (0.45%)
33	51	F	Lung	Unifocal	None	NT
34	48	F	Thymus	Unifocal	None	NT
35	35	M	Bone	NA	Insufficient DNA	WT (0.26%)

Ausgeprägte klinische Ansprache in ECD Patienten auf B-RAF V600E Inhibitor Vemurafenib



Before Vemurafenib

Vemurafenib 1 month

Vemurafenib 4 months

Before Vemurafenib

Vemurafenib 1 month

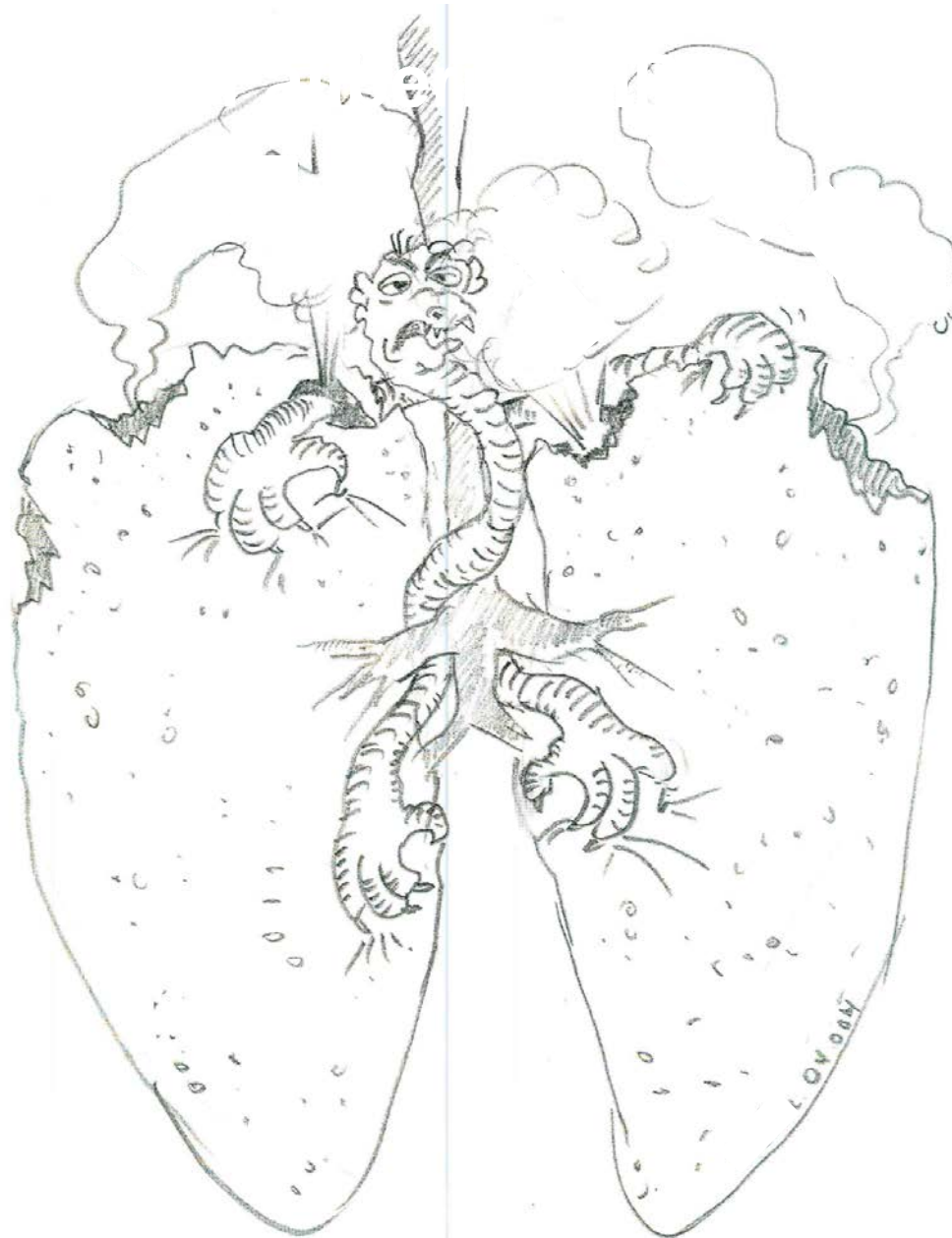
Patient #1

Patient #2

18F-Gluc PET/CT

Vielen Dank!

Die IPF aus der Sicht eines Patienten



Erfolge der letzten 15 Jahre IPF Forschung

- Surrogatparameter des Überlebens klar definiert
(Vitalkapazität, Diffusionskapazität, 6 Minuten Gehetest)
- Minimale, klinisch relevante Änderungen einiger Parameter bekannt
(~ 5% binnen 24 Wo bei der FVC, ~45m binnen 24 Wo im 6MGT)
- Genetische Faktoren bei familiären Fällen z.T. aufgedeckt
(Surfactant-Protein A / C, Telomerase, ABCA3?)
- Bessere epidemiologische Daten
(Verteilung in Altersstufen, Zunahme der Prävalenz)
- Diagnostischer Wertigkeit einzelner Untersuchungen klarer (HRCT!)
- Stellenwert fachübergreifender Zusammenarbeit bei der Diagnosefindung belegt (Interdisziplinäre Konferenzen)
- Beeinflussbarkeit der Erkrankung durch exogene Faktoren gesichert
(Nikotin!, Infekte?)
- Größere Register/Biobanken und Netzwerke etabliert
(US IPF NET, eurIPFnet)

Neue diagnostische Kriterien der IPF

(UIP = usual interstitial pneumonia)

