

Fibrosi d'organo e fibrosi polmonare idiopatica: patogenesi e possibili target. **Accietto A, Benassi L, Dapoto F.**

Le malattie fibrosanti sono responsabili di un elevato carico di malattia e di mortalità nella popolazione. Esse sono malattie che consistono in un'anomala produzione di matrice extracellulare con alterazione dell'architettura tissutale e perdita di funzione. Tra di esse sono compresi disordini associati all'esposizione ad agenti microbici o ad agenti chimici, disordini associati a malattie autoimmuni, e disordini ad eziopatogenesi ignota.

Con questa presentazione ci proponiamo di chiarire alcuni meccanismi molecolari chiave della patogenesi delle malattie fibrosanti ad eziopatogenesi ignota, con particolare attenzione alla fibrosi polmonare idiopatica sporadica (IPF).

La fibrosi d'organo, ben lungi dall'essere un processo fibroblasto-centrico, è determinata da una moltitudine di cellule tra cui fibroblasti, cellule epiteliali, endoteliali, periciti, e miofibroblasti, la cui origine è fondamentale per la comprensione della patogenesi della malattia ed è illustrata nella presentazione.

Dopo aver trattato il significato evolutivo della fibrosi quale mezzo di difesa immunologica e di riparazione tissutale, è analizzato il ruolo della famiglia delle proteine Rho GTPasi nella produzione fisiologica di collagene da parte dei miofibroblasti.

Al termine dell'illustrazione della fisiologia della fibrosi, vengono introdotti ed esplicitati i punti chiave della eziopatogenesi fibrotica, con particolare attenzione al meccanismo patogenetico della IPF. Quest'ultimo è suddiviso in due processi complementari, necessari e non sufficienti se considerati singolarmente, che sono: la perdita dell'integrità epiteliale e l'iperattivazione di pathways fibrotici.

La perdita dell'integrità epiteliale delle cellule alveolari è responsabile della predisposizione allo sviluppo della IPF. Essa consiste in una architettura genetica comprendente polimorfismi di geni di molecole di adesione e/o di geni coinvolti nella clearance mucociliare, che vengono discussi. La perdita dell'integrità epiteliale agisce mediante simulazione di un danno cronico polmonare con stimolo alla fibrogenesi.

L'iperattivazione di pathways fibrotici consiste in una stimolazione costitutiva alla fibrogenesi mediante mutazione di geni ad attività regolatrice fibrotica, con loss of function di geni ad attività antifibrotica e gain of function di geni ad attività profibrotica. Vengono riconosciuti come possibili fattori eziologici di tale instabilità genetica il fumo di sigaretta e l'età, che sono fortemente associati all'IPF.

Vengono illustrati alcuni geni coinvolti nell'iperattivazione di pathways fibrotici, tra cui NOX4.

L'invecchiamento ed il danno al DNA coinvolti in questa patologia vengono interpretati in chiave evolutiva, illustrando il loro significato nello sviluppo dell'essere umano con riferimento alla teoria del disposable soma di Kirkwood e della pleiotropia antagonista di Williams.

Con questa presentazione, abbiamo valutato i diversi attori del processo patogenetico al fine di evidenziare eventuali target terapeutici per patologie di difficile diagnosi e gestione.

Fonti:

Victor J.Thannickal et al. Fibrosis: ultimate and proximate causes. The Journal of Clinical Investigation.

Moises Selman et al. Revealing the Pathogenic and Aging-related Mechanisms of the Enigmatic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Pulmonary Perspective.

Talmadge E King Jr et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Lancet.