



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

**Progetto: “KREBS VON DEN LUNGEN-6 COME PREDITTORE DI RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIFIBROTICA NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA E NELLE FIBROSI POLMONARI PROGRESSIVE”**

**Principal Investigator:** Dr. Ph.D. Miriana d’Alessandro

**Co-Principal Investigator:** Prof. Elena Bargagli

**Sub-Investigator:** Dr. Ph.D. Laura Bergantini, Dr. Ph.D. Paolo Cameli, Dr. Sara Gangi

**Centri italiani da coinvolgere:**

- Centri di riferimento disponibili a partecipare e che abbiano formulato nuove diagnosi di IPF o PPF in almeno 30 pazienti negli ultimi 12 mesi.

**Background:**

Tra le polmoniti interstiziali idiopatiche (ILD), la più comune è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), caratterizzata da un decorso clinico invariabilmente progressivo, con sintomi respiratori cronici ad andamento ingravescente e, nel 10% dei pazienti, intervallato da episodi di peggioramento acuto, definiti “esacerbazione acuta” di malattia, caratterizzati da un rischio elevatissimo di mortalità e morbilità. Negli ultimi decenni, è stato dimostrato che anche i pazienti con ILD non-IPF, come ad esempio la polmonite da ipersensibilità (HP) fibrotica o le ILD associate a malattie del tessuto connettivo (CTD-ILD), possono mostrare un andamento progressivo di malattia non responsivo alla terapia della patologia sottostante o all’allontanamento dalla causa di malattia. Inoltre, molti studi recenti hanno suggerito la presenza di percorsi patogenetici comuni tra IPF e ILD non-IPF, come l'accorciamento dei telomeri, la disfunzione delle cellule epiteliali e la disregolazione immunitaria. Per questi motivi, è stata recentemente proposta la classificazione clinica di un nuovo fenotipo fibrotico progressivo (progressive pulmonary fibrosis, PPF) che includa tutti i pazienti con non-IPF ILD (sia idiopatici che non idiopatici) che mostrano un inesorabile peggioramento della malattia, basato sulla progressione clinica e funzionale della malattia. Pertanto, la necessità di identificare dei biomarcatori prognostici nell’ambito delle ILD è più impellente che mai. Nell’ambito di IPF, molteplici biomarcatori hanno dimostrato un potenziale prognostico, ma la loro utilità nella pratica clinica per prevederne l'esito e la risposta alla terapia è



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

tuttora limitata. Ad ogni modo, ad oggi, non esiste un singolo bioindicatore validato che possa essere utilizzato di routine nella gestione clinica dei pazienti con ILD: molti studi supportano il valore prognostico del siero Krebs von den Lungen-6 (KL-6). Il gene *MUC1* codifica per KL-6, una mucina che si trova sul cromosoma 1. Questa proteina è stata a lungo associata al cancro, poiché è sovra espressa e glicosilata in modo anomalo in molti tipi di patologia maligna (inclusi ovarico, colon, polmone, pancreas e tumori gastrointestinali). È stato dimostrato che i pazienti con IPF mostra una iperespressione del gene *MUC1*, che si traduce in livelli sierici aumentati rispetto ai controlli sani. Sebbene non si sia dimostrato affidabile nella diagnostica differenziale, molti studi hanno riportato il potenziale prognostico di tale biomarcatore nei pazienti con IPF, soprattutto in termini di predizione di progressione di malattia e di mortalità. Inoltre, secondo uno studio recente, KL-6 appare essere affidabile anche nel fornire informazioni sulla risposta dei pazienti affetti da IPF trattati con nintedanib, mostrando una discreta concordanza tra l'andamento funzionale del paziente e i livelli sierici di KL-6 misurati durante la terapia con nintedanib.

Nessuna evidenza specifica è invece al momento disponibile per quanto concerne la KL-6 e le PPF. DEFINIZIONE DI MALATTIA FIBROSANTE POLMONARE PROGRESSIVA: almeno due dei seguenti criteri, previa esclusione di cause rimovibili o trattabili:

- 1- peggioramento dei sintomi respiratori
- 2-  $\Delta$  FVC  $\geq$  5% nei 12 mesi precedenti e/o  $\Delta$  DLCO  $\geq$  10% nei 12 mesi precedenti
- 3- evidenza di progressione di malattia alla HRCT torace

### **Obiettivo**

Lo scopo principale del presente studio è stato quello di confrontare le concentrazioni sieriche di KL-6 prima dell'inizio della terapia anti-fibrotica in due sottogruppi di pazienti: quelli affetti da IPF e quelli con PPF.

L'obiettivo secondario è valutare, attraverso misurazioni seriali, se la KL-6 possa essere proposta come biomarker di follow-up e di progressione di malattia nei pazienti con IPF e PPF, verificando eventuali correlazioni tra la concentrazione sierica e i test di funzionalità polmonare e l'evoluzione radiologica di malattia.

### **Metodi:**

Fasi dello studio:

- 1) Recluteremo consecutivamente 200 pazienti affetti da IPF e PPF, non in terapia anti-fibrotica.



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

*Criteri di inclusione:*

- Pazienti in grado di comprendere e firmare un modulo di consenso informato
- Età > 18 anni
- Diagnosi di IPF o PPF\* secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT
- FVC > 50% e DLCO (corretto per Hb) compreso tra 30% e 90% del valore predetto
- Consenso informato disponibile

*Criteri di esclusione:*

- Aspettativa di vita < 6 mesi
- Terapia steroidea di mantenimento, con prednisone (o equivalente) > 12.5 mg/die
- Gravidanza e allattamento
- HRCT torace e test di funzionalità polmonare eseguiti > 6 mesi prima dell'inizio del trattamento
- AST, ALT, bilirubina >1,5 x ULN
- Clearance della creatinina <30 ml/min
- Compromissione epatica da moderata a grave (Child Pugh B e C)
- FEV1/FVC < 70
- Grave ipertensione non controllata; infarto del miocardio o angina instabile negli ultimi 6 mesi
- Trattamento chirurgico maggiore nei 6 mesi precedenti all'inclusione nello studio
- Neoplasie maligne attive nei 12 mesi precedenti all'inclusione nello studio
- Pazienti trattati con Pirfenidone o terapie antifibrotiche sperimentali nei 6 mesi precedenti all'inclusione nello studio

2) Collezioneremo campioni di siero e dati clinici al baseline e dopo 12, 24 e 36 mesi di follow-up.

*Disegno dello studio:*

Al basale, tutti i pazienti saranno sottoposti a esame obiettivo del torace e anamnesi, prove di funzionalità respiratoria globali incluso DL<sub>CO</sub>, emogasanalisi arteriosa, test del cammino in 6 minuti (6MWT) e campionamento del siero per dosaggio di KL-6. Per essere inclusi nello studio, i pazienti devono aver eseguito una HRCT torace entro 6 mesi dall'inclusione. I punteggi sulla qualità della vita saranno raccolti attraverso i questionari K-BILD e Global Assessment of Change.

Secondo il programma dello studio, tutte le procedure verranno ripetute a 12, 24 e 36 mesi, ad eccezione della HRCT torace, da eseguire in base a giudizio clinico. L'analisi di KL-6 verrà



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

eseguita al tempo 0 prima che i pazienti inizino la terapia anti-fibrotica e a 12, 24 e 36 mesi di follow-up per verificare la progressione della malattia.

L'identificazione, la validazione e la quantificazione di KL-6 sarà effettuata tramite saggio immunoenzimatico chemiluminescente (CLEIA) utilizzando reagenti Tosoh Bioscience.

3) Analisi statistica: per l'elaborazione e la comparazione dei dati verranno utilizzate opportune analisi statistiche multivariate e univariate.

4) La pubblicazione dei risultati avverrà su riviste scientifiche internazionali peer-reviewed e come abstract per convegni nazionali ed internazionali.

I campioni saranno conservati e processati presso il Laboratorio di Malattie Respiratorie situato presso UOC Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOUSenese.

Lo studio sarà condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e sarà valutato dal comitato etico locale.

#### **Risultati attesi:**

- indagare e confrontare le concentrazioni sieriche di KL-6 fra pazienti con IPF o PPF;
- verificare, tramite studio multicentrico prospettico, l'efficacia di KL-6 come biomarcatore non invasivo in grado di predire il decorso clinico, la mortalità, la prognosi e la qualità della vita dei pazienti con IPF e PPF;
- indagare la relazione tra i cambiamenti seriali di KL-6 su siero e la progressione di malattia valutata tramite outcome clinici funzionali respiratori e radiologici.

Siena, 15/06/2023