

## COMMUNICATION

### Mécanismes de la fibrose pulmonaire idiopathique

MOTS-CLÉS : FIBROSE PULMONAIRE. ALVÉOLES PULMONAIRES. VIEILLISSEMENT

#### *Pathobiology of idiopathic pulmonary fibrosis*

KEY-WORDS: PULMONARY FIBROSIS. PULMONARY ALVEOLI. AGING

Bruno CRESTANI \*

**L'auteur déclare avoir bénéficié de subventions de recherche, d'honoraires personnels, ou de la prise en charge des frais de voyages pour congrès par les entreprises suivantes : Astra-Zeneca/Medimmune, Boehringer Ingelheim, CARDIF, Chiesi, Sanofi-Aventis.**

#### RÉSUMÉ

*La fibrose pulmonaire idiopathique est une épithéliopathie alvéolaire. Elle résulte de dysfonctionnements sévères et étendus des cellules de l'épithélium alvéolaire, qui sont favorisés par l'exposition à des toxiques inhalés tels que le tabac, par le vieillissement, et dans certains cas par une susceptibilité génétique. L'inflammation jouerait un rôle limité notamment dans les phases précoces de la maladie, mais pourrait contribuer à l'entretien du cercle vicieux de la fibrose. Les altérations du microbiome alvéolaire ont été décrites sans qu'on puisse affirmer leur rôle étiologique. Deux médicaments (pirfenidone, nintédanib) ont démontré leur capacité à ralentir la progression de la fibrose pulmonaire. Les voies inhibées par ces médicaments donnent des indications quant aux voies profibrosantes dans le poumon.*

---

\* Service de Pneumologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris;UMR Inserm 1152, Université Paris Diderot ; e-mail : bruno.crestani@aphp.fr

*Tirés à part* : Professeur Bruno CRESTANI, Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

*Article reçu le 27 mai 2017, accepté le 29 mai 2017*

## SUMMARY

*Idiopathic pulmonary fibrosis is an alveolar epithelium disease. It results from severe and widespread dysfunctions of cells of the alveolar epithelium, which are favored by exposure to inhaled toxicants such as tobacco, by aging, and in some cases by genetic susceptibility. Inflammation would play a limited role, especially in the early stages of the disease, but could contribute to the maintenance of the vicious circle of fibrosis. The alveolar microbiome alterations have been described but their etiological role is uncertain. Two drugs (pirfenidone, nintédanib) demonstrated their ability to slow the progression of pulmonary fibrosis. The pathways inhibited by these drugs give indications as to the profibrosing pathways in the lung.*

## INTRODUCTION

Différentes maladies ou conditions peuvent se compliquer de fibroses pulmonaires. Cette revue est centrée sur la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), maladie fibrosante pour laquelle nous avons fait de grands progrès dans les 10 dernières années, aboutissant à la commercialisation de deux molécules anti-fibrosantes qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie : pirfenidone (Esbriet<sup>®</sup>) et nintédanib (Ofev<sup>®</sup>) [1].

La FPI est une maladie rare (incidence annuelle estimée à 5/100000) et très grave, puisque 50 % des patients sont décédés ou transplantés 3 à 5 ans après le diagnostic [2]. C'est également une maladie liée au vieillissement car l'âge médian au diagnostic est compris entre 65 et 70 ans dans la plupart des séries de la littérature [2]. Enfin, il existe une susceptibilité génétique à la maladie car 5 à 15 % des patients présentent un ou plusieurs autres cas de fibrose pulmonaire dans leur entourage familial [3]. L'étude des formes familiales de fibrose pulmonaire nous a fait faire de grands progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la FPI.

La FPI se caractérise par l'accumulation de matrice extra-cellulaire et de fibroblastes dans les espaces aériens distaux, réalisant au plan anatomopathologique un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC, également dénommée « usual interstitial pneumonia », UIP) caractérisé notamment par une hétérogénéité temporelle (coexistence de lésions de fibrose constituée et de fibrose jeune appelée également foyer fibroblastique) et spatiale (zones pulmonaires apparemment saines cohabitant avec des zones de fibrose constituée) des lésions [4]. Ces lésions aboutissent à la destruction des structures pulmonaires et au développement d'une insuffisance respiratoire chronique.

La maladie est constamment bilatérale ; elle débute et prédomine typiquement dans les régions périphériques sous-pleurales des poumons, et dans les zones postérieures et inférieures. La maladie est constamment progressive, la fibrose s'étendant de proche en proche et de manière centripète, mais la vitesse d'évolution est variable, parfois très rapide chez certains patients. L'évolution peut être émaillée d'épisodes d'aggravation rapide de la dyspnée, accompagnés de l'apparition de nouvelles

opacités au scanner thoracique. On parle alors d'exacerbation, qui peut-être déclenchée par une infection, ou un geste chirurgical par exemple, ou être apparemment idiopathique [5]. La survenue d'une exacerbation est un événement particulièrement grave, qui survient préférentiellement chez des patients ayant des maladies très évoluées, et peut entraîner le décès du patient (la survie est estimée à 50 % à 3 mois) [5].

### **La génétique des fibroses familiales informe sur la physiopathologie des fibroses pulmonaires sporadiques**

L'analyse des formes familiales de fibrose montre une transmission autosomique dominante dans la majorité des cas. Le diagnostic génétique identifie des mutations chez 30 % des patients [3, 6]. Deux principales familles de gènes ont été impliquées. Il s'agit de gènes codant pour les protéines du surfactant (SFTPC surtout, plus rarement SFTPA1 ou SFTPA2) ou pour des gènes contrôlant le métabolisme du surfactant (ABCA3) ou la différenciation des pneumocytes de type 2 (TTF1). Ces gènes sont exprimés spécifiquement par les cellules épithéliales alvéolaires. L'expression d'une forme mutée du gène de SFTPC entraîne un défaut de maturation de la protéine SPC qui s'accumule dans le cytoplasme des pneumocytes 2, et induit une activation des voies du stress du réticulum endoplasmique et l'activation des voies des protéines mal repliées (unfolded protein response), l'ensemble favorise l'engagement des pneumocytes 2 vers la mort par apoptose [7, 8]. L'expression du gène SFTPC humain muté dans les pneumocytes 2 chez la souris rend celle-ci susceptible à la fibrose induite par une seconde agression [9].

La seconde famille de gènes impliqués dans les fibroses familiales est constituée par les gènes impliqués dans l'homéostasie des télomères. Il s'agit notamment des gènes TERT, TERC, PARN, RTEL1, TINF1 ou DKC1 [3, 6]. La dysfonction du complexe télomérase aboutit à un raccourcissement des télomères qui peut s'accompagner d'une apoptose précoce des cellules épithéliales alvéolaires, qui expriment constitutivement pour certaines d'entre elles une activité télomérase, qui traduit leur rôle de cellules souches de l'épithélium alvéolaire [10]. De façon intéressante, la longueur des télomères des pneumocytes est constamment raccourcie dans le poumon de fibrose par rapport au poumon témoin, qu'il s'agisse de fibroses mutées ou de fibroses sporadiques. D'autre part, des souris ayant des dysfonctions de télomérase développent spontanément une fibrose pulmonaire ou sont plus susceptibles au développement de la fibrose (cela dépendant du gène atteint) [10, 11].

En résumé, les formes familiales de fibrose permettent de construire un modèle physiopathologique qui repose sur deux éléments clés : 1) la fibrose pulmonaire est secondaire à une altération primitive des cellules épithéliales alvéolaires qui sont susceptibles à l'agression ; 2) le vieillissement joue un rôle central dans la maladie en favorisant la perte de fonction des cellules épithéliales alvéolaires (Figure 1).

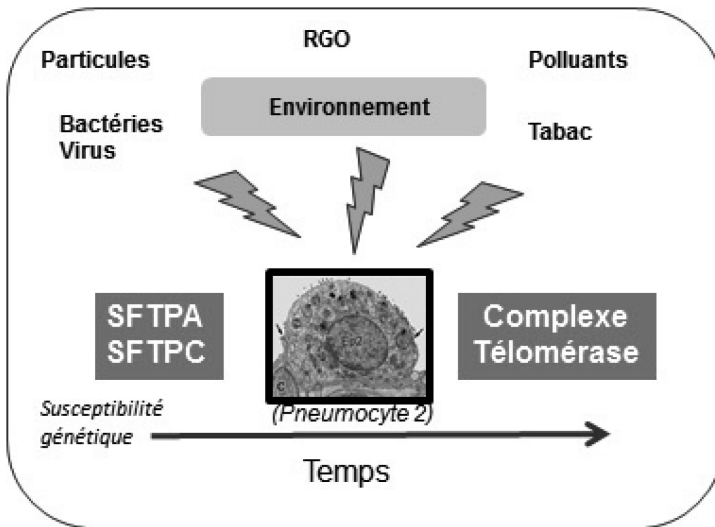


FIG. 1. — Modèle général simplifié de la fibrose pulmonaire.

Les cellules épithéliales alvéolaires sont susceptibles à l'agression environnementale du fait du vieillissement et parfois d'une susceptibilité génétique.

### **L'altération des cellules épithéliales alvéolaires suffit à induire une fibrose pulmonaire**

Différents modèles expérimentaux ont permis de confirmer cette hypothèse, en montrant chez la souris que des lésions ciblées sur l'épithélium alvéolaire pouvaient induire une fibrose. Ainsi l'expression du récepteur de la toxine diphtérique par les pneumocytes 2 murins (sous le contrôle du promoteur du gène SFTPC) rend les souris sensibles à la toxine diphtérique [12]. L'administration de la toxine induit des lésions ciblées de l'épithélium alvéolaire et entraîne le développement d'une fibrose. Dans d'autres modèles, l'atteinte épithéliale est d'origine auto-immune [13], ou toxique (amiodarone par exemple) [14].

Dans ce modèle, l'activation des cellules épithéliales qui précède leur apoptose aboutit à la sécrétion de très nombreux médiateurs, qui sont responsables de l'attraction, la prolifération, et la différenciation myofibroblastique de cellules mésenchymateuses, qui vont secondairement s'accumuler et produire de la matrice extra-cellulaire. Ces médiateurs sont de différentes natures, en particulier des dérivés réactifs de l'oxygène, des facteurs de croissance, ou des dérivés lipidiques [15].

### **Origine des fibroblastes pulmonaires**

Il n'y a pas de consensus concernant l'origine des cellules mésenchymateuses qui s'accumulent dans la fibrose pulmonaire. Les données actuelles suggèrent que les précurseurs circulants (fibrocytes par exemple), ou la différenciation épithélio-mésenchymateuse ou endothélio-mésenchymateuse, jouent un rôle modeste par rapport à la prolifération de cellules mésenchymateuses normalement présentes

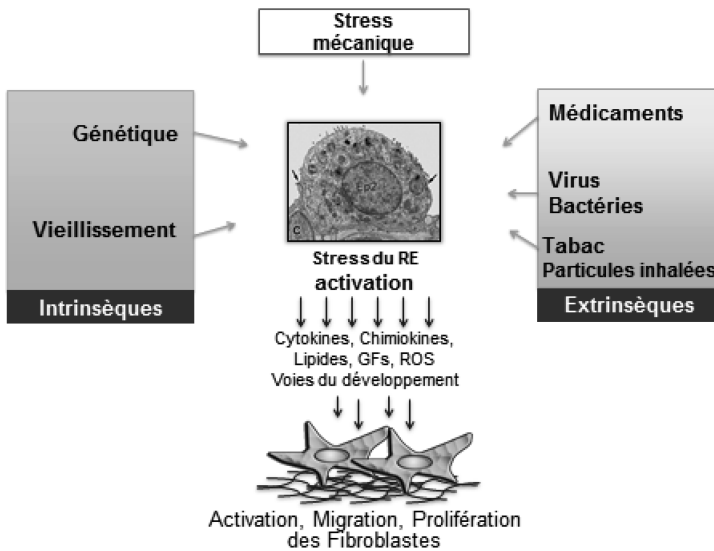


FIG. 2. — L'altération des cellules épithéliales alvéolaires contrôle le recrutement et l'activation des fibroblastes, et le développement de la fibrose.

dans le poumon, telles que les fibroblastes (présents notamment dans les gaines péribronchovasculaires ou dans les cloisons inter-alvéolaires), les lipofibroblastes ou péricytes [16-19].

Il est important de noter que les fibroblastes pulmonaires qui s'accumulent dans le poumon de FPI constituent une population hétérogène avec des propriétés profibrosantes qui sont maintenues lors des différents passages en culture. Ce phénotype profibrosant est relié à des modifications épigénétiques [20]. L'injection intravasculaire de fibroblastes pulmonaires provenant de poumon de fibrose chez la souris immunodéprimée induit le développement de lésions pulmonaires de fibrose qui ne s'observent pas avec des fibroblastes pulmonaires normaux [21].

### L'inflammation est secondaire à la fibrose

L'inflammation est habituellement peu importante dans les phases précoces de la fibrose pulmonaire idiopathique. Cependant, dans les formes évoluées de fibrose pulmonaire idiopathique, il existe une infiltration pulmonaire par des lymphocytes T, B et des cellules dendritiques, à la fois dans les zones de fibrose dense et dans les zones peu fibreuses avec formation de structures lymphoïdes arrondies, véritables follicules lymphoïdes secondaires [22, 23]. Les lymphocytes T matures et activés présents dans ces structures lymphoïdes ne prolifèrent pas, ce qui les rend relativement insensibles aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [22]. Cette néolymphogénèse pourrait contribuer au développement d'une réponse immune dirigée

contre des antigènes pulmonaires, qui pourraient devenir ensuite la cible de la réponse inflammatoire, contribuant à un cercle vicieux délétère [24, 25]. L'activation de cette population cellulaire inflammatoire qui infiltre le poumon, par exemple lors d'une infection virale intercurrente, pourrait expliquer la survenue d'exacerbations de fibrose pulmonaire idiopathique, au cours desquelles les corticoïdes ont un effet bénéfique partiel. Ces données montrent que même au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique l'inflammation peut jouer un rôle significatif.

Il est également possible que la réponse immune joue un rôle anti-fibrosant comme le suggère le fait que les corticoïdes et les immunosuppresseurs accélèrent le développement de la fibrose [26]. Les mécanismes de cet effet anti-fibrosant restent mal connus et pourraient constituer une voie thérapeutique originale encore inexplorée dans la fibrose pulmonaire [27].

### **Rôle des agents infectieux**

Les événements responsables de l'apoptose excessive des cellules épithéliales au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique sont inconnus. Une agression alvéolaire répétée par l'inhalation de fumée de tabac [8] ou le reflux gastro-oesophagien [28] pourraient induire des lésions épithéliales alvéolaires. Une infection virale à tropisme épithélial a été suspectée de longue date. La persistance anormale de virus de la famille herpès dans les cellules épithéliales alvéolaires chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique a été observée dans différentes études et pourrait contribuer au développement de la maladie ou à la survenue des exacerbations [29].

Les données récentes montrent que le microbiome alvéolaire est perturbé au cours de la fibrose pulmonaire. À l'état stable, on observe une augmentation de la charge bactérienne alvéolaire, qui a une valeur pronostique, la survie étant d'autant plus réduite que la charge bactérienne est plus forte [30]. Au cours des exacerbations, il existe également une augmentation de la charge bactérienne et des perturbations qualitatives du microbiome alvéolaire [31]. Ces modifications du microbiome alvéolaire s'accompagnent de modifications du transcriptome des cellules circulantes [32]. Il est vraisemblable que les produits bactériens présents dans l'alvéole puissent contribuer à activer les fibroblastes et les cellules épithéliales alvéolaires [33]. Il faut noter que certains polymorphismes portant sur des gènes contrôlant la réponse aux agents infectieux ont été associés à une susceptibilité accrue à la FPI [34, 35].

### **Les contraintes mécaniques pourraient expliquer certaines caractéristiques de la fibrose pulmonaire**

La prédominance des lésions fibreuses dans les régions sous-pleurales du poumon n'a cessé d'intriguer les cliniciens et les chercheurs. Certaines données indiquent que le poumon fibreux est sensible au stress mécanique et que l'étirement pulmonaire, notamment induit lors de l'inspiration, pourrait induire la libération de médiateurs profibrosants, notamment du TGF- $\beta$ 1 [36] contribuant ainsi au cercle vicieux de la fibrose [37]. L'interaction entre les fibroblastes et la matrice extra-cellulaire se fait

par l'intermédiaire d'intégrines, certaines contrôlant la libération des stocks de TGF- $\beta$  lié à la matrice. Il faut noter que l'inhibition de certaines intégrines à l'aide d'anticorps spécifiques ou à l'aide de petites molécules inhibitrices, est susceptible d'inhiber le développement de la fibrose pulmonaire dans des modèles expérimentaux [38]. La modélisation des contraintes mécaniques appliquées au poumon lors de la respiration suggère que ces contraintes prédominent dans les régions sous-pleurales du poumon et dans la périphérie du lobule pulmonaire, ce qui pourrait expliquer la prédominance spatiale des lésions [39].

### **Médiateurs impliqués dans la fibrogenèse pulmonaire**

De nombreux médiateurs ont été impliqués dans la fibrogenèse pulmonaire et semblent intervenir à différents stades de la maladie. Certains médiateurs pourraient jouer un rôle plus important et constituer des cibles thérapeutiques. C'est notamment le cas des dérivés réactifs de l'oxygène. En effet, il existe un excès d'oxydants et un défaut d'anti-oxydants dans le poumon au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. De même, il existe une activation de certaines protéases qui pourraient contribuer à l'activation des voies profibrosantes locales [40, 41].

Le nintedanib est un inhibiteur de tyrosine kinases à spectre large qui a démontré sa capacité à ralentir l'évolution de la fibrose pulmonaire chez l'homme. Les cibles principales du nintedanib sont connues. Il s'agit des tyrosines kinases associées à des récepteurs : PDGFR $\alpha$  et  $\beta$ , FGFR-1, -2 et -3, VEGFR-1, -2 et -3, et de tyrosines kinases non associées à des récepteurs : notamment Flt-3, Lck, Src, Lyn [42, 43]. L'efficacité de ce médicament indique que une ou plusieurs de ces voies sont impliquées dans la fibrogenèse pulmonaire, notamment la voie des FGF [44]. De nombreux travaux cherchent à disséquer le rôle respectif de ces voies afin de déterminer quel pourrait être le cocktail inhibiteur idéal pour améliorer les thérapeutiques actuelles.

### **CONCLUSION**

Les données actuelles suggèrent que la fibrose pulmonaire idiopathique serait d'abord une maladie épithéliale alvéolaire, l'activation et le recrutement des fibroblastes étant des événements secondaires. Ce schéma physiopathologique a permis de grandement progresser dans notre compréhension de la maladie. Il est vraisemblable que ce modèle pourrait s'étendre à des maladies pulmonaires fibrosantes non idiopathiques, survenant notamment dans un contexte auto-immun. Ainsi, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la fibrose pulmonaire ressemble beaucoup au plan histopathologique, radiographique et évolutif à la fibrose pulmonaire idiopathique dont elle partage certaines caractéristiques de susceptibilité génétique [45]. Les travaux futurs devraient éclairer ces communautés et les différences physiopathologiques.

## RÉFÉRENCES

- [1] Borie R, Justet A, Beltramo G, Manali ED, Pradere P, Spagnolo P, et al. Pharmacological management of IPF. *Respirology*. 2016;21(4):615-25. Epub 2016/04/14.
- [2] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-52. Epub 2017/04/04.
- [3] Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabeze L, Pradere P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Revue des maladies respiratoires*. 2015;32(4):413-34. Epub 2015/01/19.
- [4] 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48. Epub 2013/09/17.
- [5] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An International Working Group Report. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016. Epub 2016/06/15.
- [6] Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(144). Epub 2017/04/28.
- [7] Maguire JA, Mulugeta S, Beers MF. Multiple ways to die: delineation of the unfolded protein response and apoptosis induced by Surfactant Protein C BRICHOS mutants. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2012;44(1):101-12. Epub 2011/10/22.
- [8] Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2012;302(8):L721-9. Epub 2012/01/31.
- [9] Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, Tanjore H, Polosukhin VV, Xu XC, et al. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(26):10562-7. Epub 2011/06/15.
- [10] Naikawadi RP, Disayabutr S, Mallavia B, Donne ML, Green G, La JL, et al. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis. *JCI insight*. 2016;1(14):e86704. Epub 2016/10/05.
- [11] Povedano JM, Martinez P, Flores JM, Mulero F, Blasco MA. Mice with Pulmonary Fibrosis Driven by Telomere Dysfunction. *Cell reports*. 2015;12(2):286-99. Epub 2015/07/07.
- [12] Sisson TH, Mendez M, Choi K, Subbotina N, Courey A, Cunningham A, et al. Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(3):254-63. Epub 2009/10/24.
- [13] Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H, al. e. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1997;17:272-8.
- [14] Mahavadi P, Henneke I, Ruppert C, Knudsen L, Venkatesan S, Liebisch G, et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;142(1):285-97. Epub 2014/08/29.
- [15] Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(10):1161-72. Epub 2014/03/20.



- [16] Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ, Xue Y, Harris JR, Liang J, et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(52):E1475-83. Epub 2011/11/30.
- [17] Hung C, Linn G, Chow YH, Kobayashi A, Mittelsteadt K, Altemeier WA, et al. Role of lung pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(7):820-30. Epub 2013/08/09.
- [18] Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, Machado F, Fleig S, Bondzie PA, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell stem cell*. 2015;16(1):51-66. Epub 2014/12/04.
- [19] El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V, De Langhe S, Crnkovic S, Kwapiszewska G, et al. Two-Way Conversion between Lipogenic and Myogenic Fibroblastic Phenotypes Marks the Progression and Resolution of Lung Fibrosis. *Cell stem cell*. 2017;20(2):261-73 e3. Epub 2016/11/22.
- [20] Yang IV, Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2015;165(1):48-60. Epub 2014/04/22.
- [21] Pierce EM, Carpenter K, Jakubzick C, Kunkel SL, Flaherty KR, Martinez FJ, et al. Therapeutic targeting of CC ligand 21 or CC chemokine receptor 7 abrogates pulmonary fibrosis induced by the adoptive transfer of human pulmonary fibroblasts to immunodeficient mice. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1152-64.
- [22] Marchal-Somme J, Uzunhan Y, Marchand-Adam S, Valeyre D, Soumelis V, Crestani B, et al. Cutting Edge: Nonproliferating mature immune cells form a novel type of organized lymphoid structure in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol*. 2006;176(10):5735-9.
- [23] Marchal-Somme J, Uzunhan Y, Marchand-Adam S, Kambouchner M, Valeyre D, Crestani B, et al. Dendritic cells accumulate in human fibrotic interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(10):1007-14.
- [24] Taille C, Grootenboer-Mignot S, Boursier C, Michel L, Debray M-P, Fagart J, et al. Identification of Periplakin as a New Target for Autoreactivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):759-66.
- [25] Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, Csizmadia E, Otterbein L, Kass DJ, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(7):768-75. Epub 2012/12/25.
- [26] Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(21):1968-77. Epub 2012/05/23.
- [27] Adegunsoye A, Hrusch CL, Bonham CA, Jaffery MR, Blaine KM, Sullivan M, et al. Skewed Lung CCR4 to CCR6 CD4+ T Cell Ratio in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Pulmonary Function. *Frontiers in immunology*. 2016;7:516. Epub 2016/12/10.
- [28] Raghu G, Crestani B, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Costabel U. Effect of anti-acid medication on reduction in fvc decline with nintedanib. *European Respiratory Society annual meeting 2015*.
- [29] Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12 Suppl 2:S186-92. Epub 2015/11/26.
- [30] Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, Mallia P, Russell KE, Russell AM, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(8):906-13. Epub 2014/09/04.

- [31] Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, Kim HC, Ji W, Cookson WO, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory research*. 2017;18(1):29. Epub 2017/02/02.
- [32] Molyneaux PL, Willis Owen SA, Cox MJ, James P, Cowman S, Loebinger M, et al. Host-Microbial Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017. Epub 2017/01/14.
- [33] Ellson CD, Dunmore R, Hogaboam CM, Sleeman MA, Murray LA. Danger-associated molecular patterns and danger signals in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014;51(2):163-8. Epub 2014/04/23.
- [34] 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(4):309-17. Epub 2014/01/17.
- [35] 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. *Nature genetics*. 2013;45(6):613-20. Epub 2013/04/16.
- [36] Froese AR, Shimbori C, Bellaye PS, Inman M, Obex S, Fatima S, et al. Stretch-induced Activation of Transforming Growth Factor-beta1 in Pulmonary Fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(1):84-96. Epub 2016/01/16.
- [37] Hinz B, Suki B. Does Breathing Amplify Fibrosis? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(1):9-11. Epub 2016/07/02.
- [38] Sheppard D. Epithelial-mesenchymal interactions in fibrosis and repair. Transforming growth factor-beta activation by epithelial cells and fibroblasts. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12 Suppl 1:S21-3. Epub 2015/04/02.
- [39] Carloni A, Poletti V, Fermo L, Bellomo N, Chilosi M. Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung: a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF. *Journal of theoretical biology*. 2013;332:136-40. Epub 2013/05/15.
- [40] Bardou O, Menou A, Francois C, Duitman JW, von der Thusen JH, Borie R, et al. Membrane-anchored Serine Protease Matriptase Is a Trigger of Pulmonary Fibrogenesis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(8):847-60. Epub 2015/11/26.
- [41] Menou A, Duitman J, Flajolet P, Sallenave JM, Mailleux AA, Crestani B. Human Airway Trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2017;ajplung 00509 2016. Epub 2017/02/27.
- [42] Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer research*. 2008;68(12):4774-82. Epub 2008/06/19.
- [43] Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1434-45. Epub 2015/03/07.
- [44] Joannes A, Brayer S, Besnard V, Marchal-Somme J, Jaillet M, Mordant P, et al. FGF9 and FGF18 in idiopathic pulmonary fibrosis promote survival and migration and inhibit myofibroblast differentiation of human lung fibroblasts *in vitro*. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2016;310(7):L615-29. Epub 2016/01/17.
- [45] Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2017;49(5). Epub 2017/05/13.