

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS:

Seralutinib es un inhibidor inhalado de tirosina quinasas que actúa sobre el remodelado vascular en hipertensión arterial pulmonar. En el estudio fase 2 TORREY (NCT04456998), redujo proteínas circulantes asociadas al remodelado de la matriz extracelular (MEC). Para evaluar su potencial antifibrótico, se probó en un modelo murino con bleomicina (BLM) y en cultivos de cortes pulmonares de precisión (PCLS) derivados de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

MÉTODOS:

Ratones C57BL/6 recibieron BLM (0.03 UI) o solución salina en los días 0 y 4. Seralutinib (20 mg/kg BID) o vehículo se administró por inhalación del día 7 al 21. Se evaluaron función pulmonar (FVC, DLCO), biomarcadores e histología en el día 21. En PCLS, dos cultivos FPI se trataron con seralutinib (0.1–10 µM) o vehículo durante 96 h, y se analizaron biomarcadores mediante ensayo multiplex.

RESULTADOS:

En el modelo BLM, seralutinib mejoró la disminución de FVC y DLCO en 78% y 52% (p<0.05). Redujo MMP-7 y colágeno-1 en 77% (p<0.05) y 62% (p<0.01) en lavado broncoalveolar, y proteína surfactante-D en plasma en 80% (p<0.05). La fibrosis pulmonar se redujo 35% (p<0.05; puntaje Ashcroft) y 65% en tejidos moderados/severos (p<0.05; análisis IA). En PCLS, seralutinib disminuyó pro-COL1A1, fibronectina, MCP-1 y MMP-3 de forma dosis-dependiente.

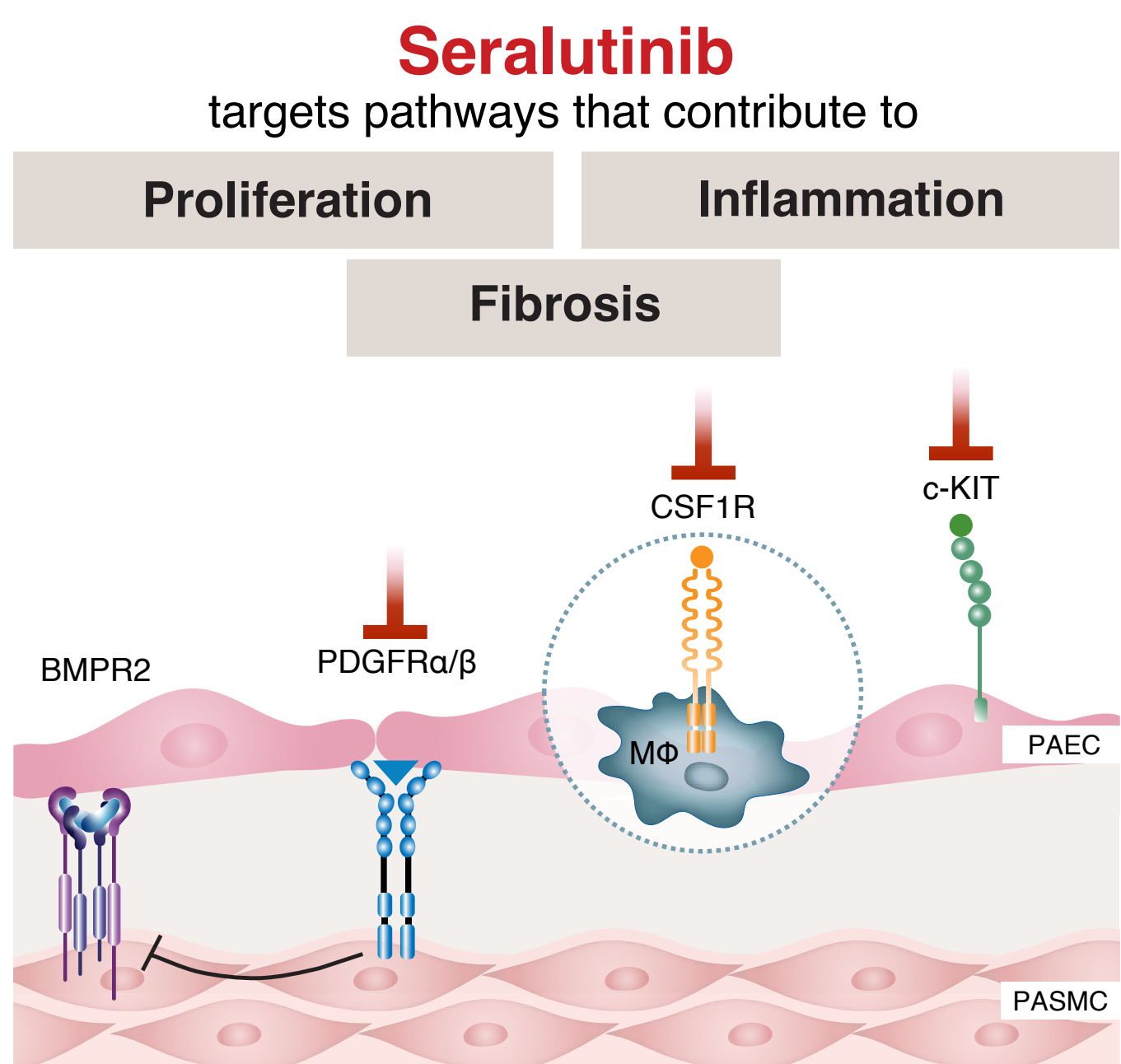
CONCLUSIONES:

Seralutinib demostró efectos antifibróticos significativos, mejorando la función pulmonar y reduciendo la fibrosis tisular. Estos hallazgos, junto con datos de biomarcadores en PCLS y TORREY, respaldan su investigación como tratamiento inhalado para hipertensión pulmonar asociada con enfermedades intersticiales fibróticas.

ANTECEDENTES

- La fibrosis contribuye tanto al remodelado vascular pulmonar como al parenquimatoso en la hipertensión pulmonar (HP) y en la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)¹ (**Figura 1**)
- Seralutinib es un potente inhibidor inhalado de las quinasas PDGFRα/β, CSF1R y c-KIT en desarrollo clínico para HAP y HP-EP1^{2,3}
- En el estudio TORREY de fase 2 (NCT04456998) en pacientes con HP del Grupo 1, seralutinib redujo los biomarcadores fibróticos circulantes, incluido el colágeno Ia1^{4,5}
- Investigamos si el efecto antifibrótico de seralutinib sobre la fibrosis establecidas en cortes pulmonares de precisión (PCLS) derivadas de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se traducía en una mejoría funcional del pulmón en un modelo murino de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM)

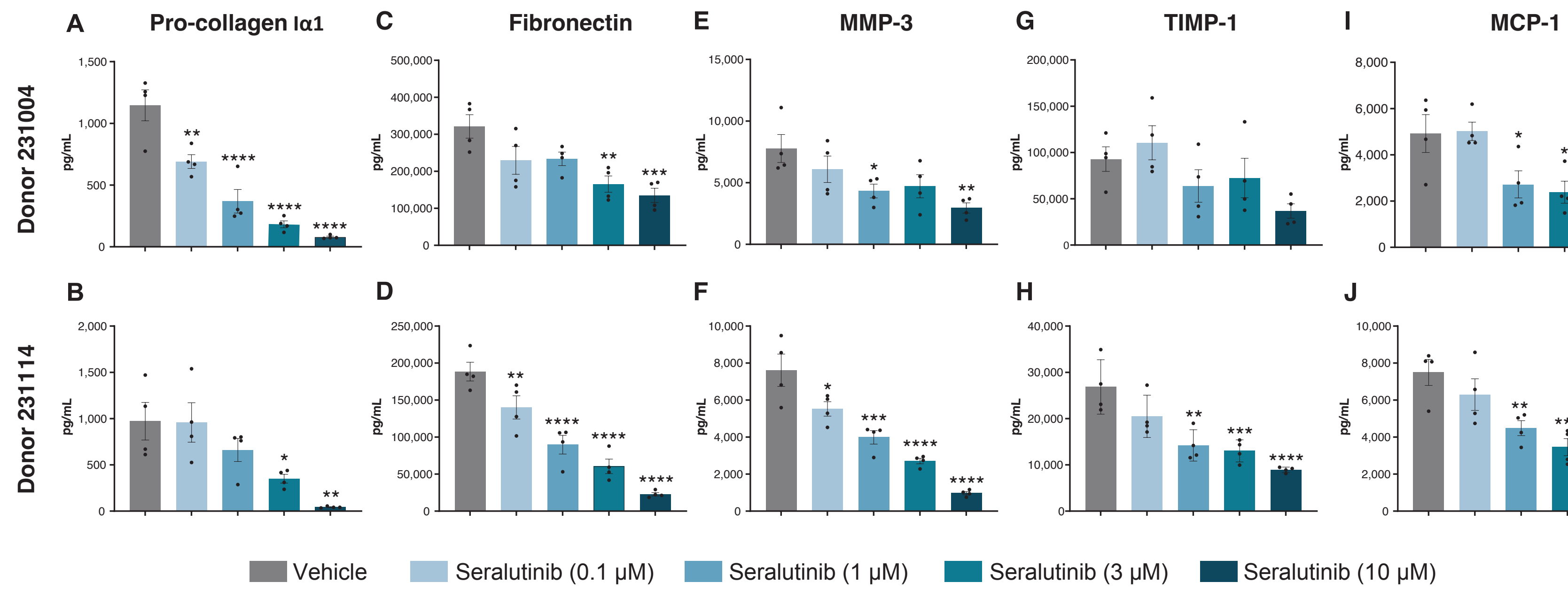
Figura 1. Mecanismo de acción de seralutinib



Las flechas atenuadas indican inhibición.
BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2;
c-KIT: receptor kit del factor de crecimiento de mastocitos/células madre; CSF1R: receptor del factor estimulante de colonias 1;
MΦ: macrófago; PAEC: célula endotelial de la arteria pulmonar;
PASM: célula de músculo liso de la arteria pulmonar;
PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

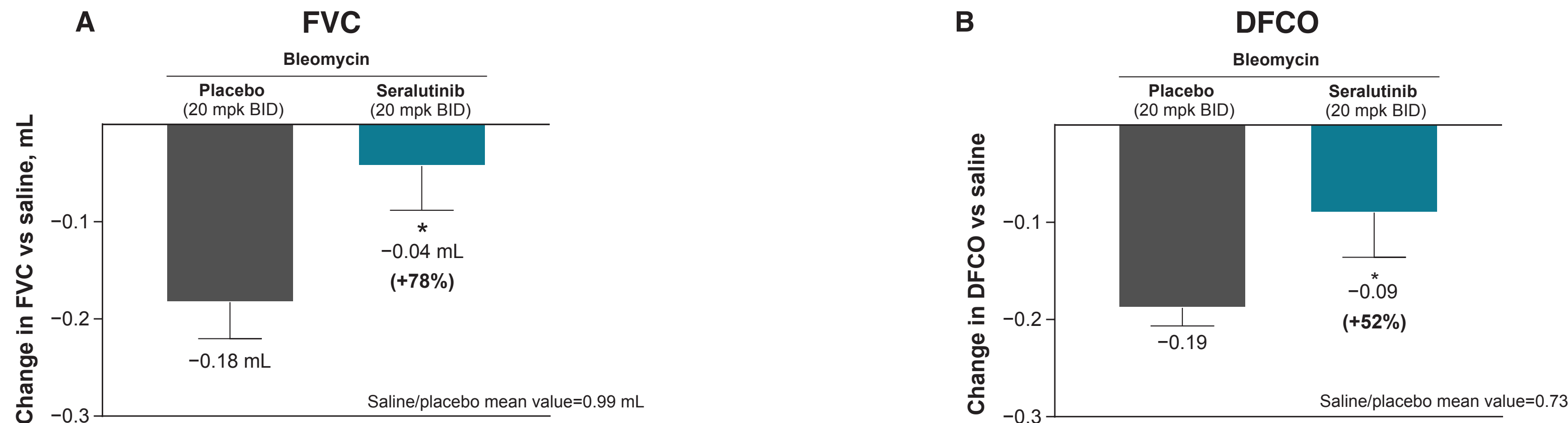
RESULTADOS

Figura 4. Seralutinib inhibió la liberación de marcadores profibróticos en IPF-hPCLS



Los gráficos muestran el efecto del vehículo control y seralutinib sobre la liberación de los marcadores profibróticos pro colágeno Ia1 (**A,B**), fibronectina (**C,D**), MMP-3 (**E,F**), TIMP-1 (**G,H**) y MCP-1 (**I,J**) secretados por IPF-hPCLS a las 96 h para ambos donadores evaluados. Los datos se expresan como media ± SEM (n=4). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 y ****p<0.0001 versus vehículo. ANOVA, análisis de varianza; hPCLS, cortes pulmonares humanos de precisión; IPF, fibrosis pulmonar idiopática.

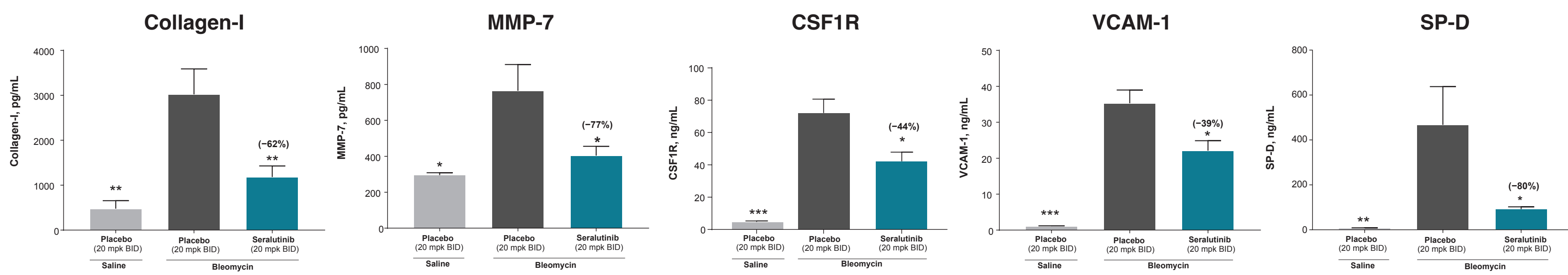
Figura 5. Seralutinib mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con placebo en el modelo de bleomicina



El cambio en FVC (**A**) y en DFCO (**B**) como mediciones de la función pulmonar al día 21.

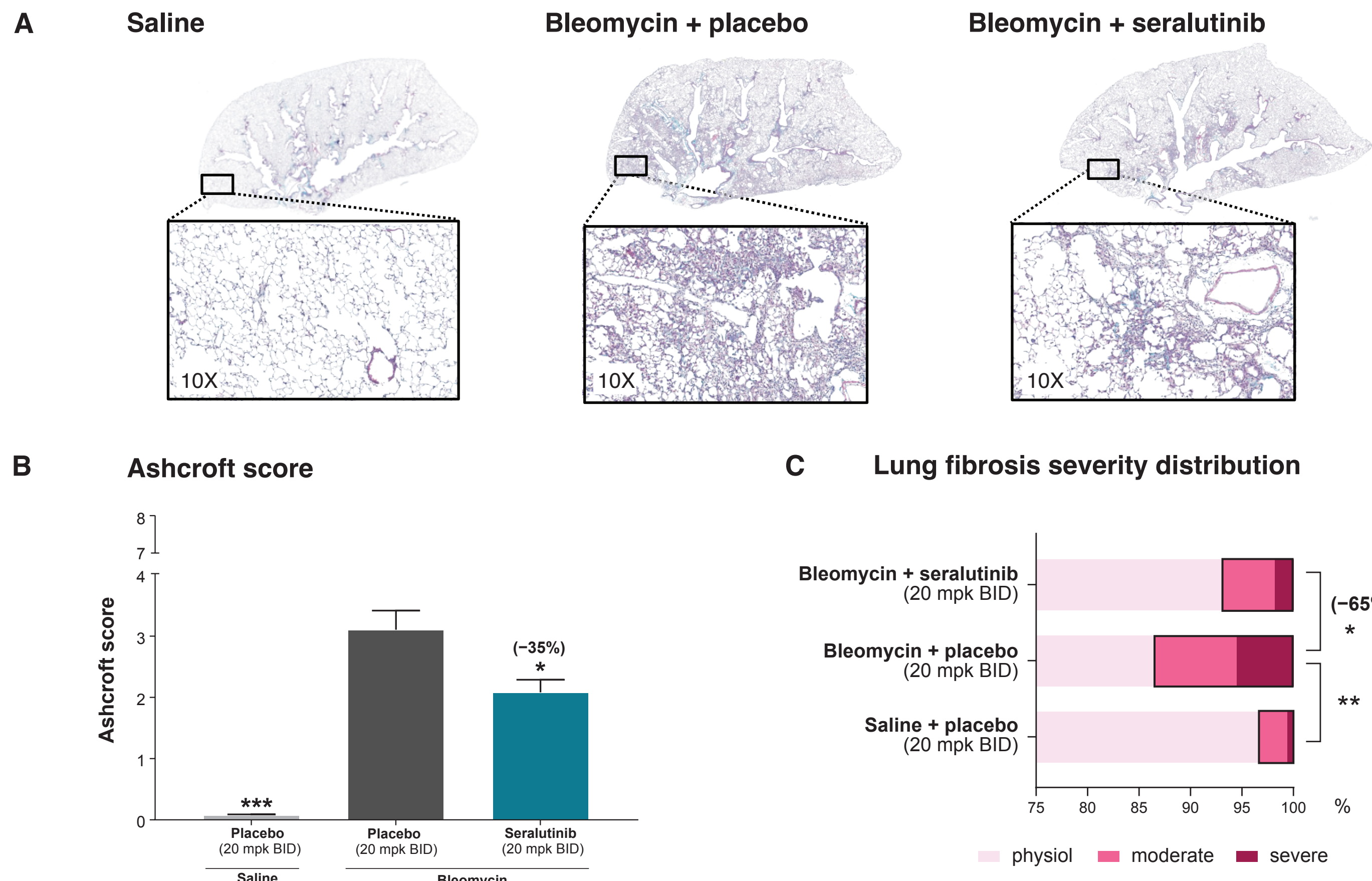
Los datos se expresan como cambio comparado con el grupo salina/placebo y como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001 versus BLM/placebo. ANOVA, análisis de varianza; BID, dos veces al día; BLM, bleomicina; DFCO, factor de difusión para monóxido de carbono; FVC, capacidad vital forzada; mpk, miligramos por kilogramo.

Figura 6. Seralutinib inhibió la liberación de biomarcadores profibróticos y proinflamatorios en el modelo animal de fibrosis pulmonar por bleomicina



Efecto de seralutinib sobre colágeno-I, MMP-7, CSF1R y VCAM-1 en BALF, y SP-D en suero. Los datos representan valores de media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001 versus BLM/placebo. ANOVA, análisis de varianza; BID, dos veces al día; BLM, bleomicina; mpk, miligramos por kilogramo.

Figura 7. Seralutinib redujo significativamente la fibrosis pulmonar en el modelo de bleomicina



Efecto de seralutinib sobre la fibrosis pulmonar. (**A**) Láminas pulmonares teñidas con tricrómico de Masson (imágenes representativas), (**B**) puntaje de Ashcroft, y (**C**) clasificación tisular de la distribución de severidad de la fibrosis pulmonar utilizando APPs de Visiopharm® basadas en IA.

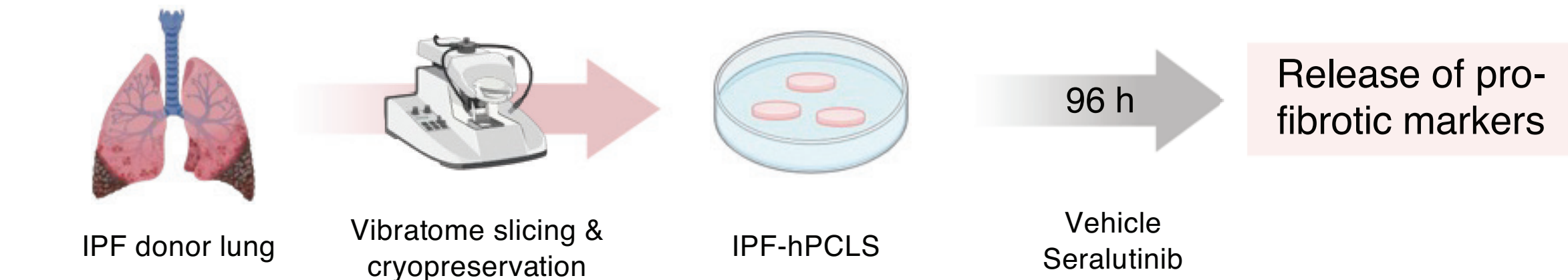
Los datos representan valores de media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001 versus BLM/placebo. ANOVA, análisis de varianza; BID, dos veces al día; BLM, bleomicina; moderate, tejido fibrótico moderado; mpk, miligramos por kilogramo; physiol, tejido fisiológico; SEM, error estándar de la media; severe, tejido fibrótico severo.

MÉTODOS

Efecto de seralutinib sobre la liberación de marcadores profibróticos en cultivos de PCLS humanos (h) de IPF

- Las PCLS criopreservadas de dos donantes con IPF se cultivaron y trataron durante 4 días con vehículo y seralutinib (0.1–10 µM) (**Figura 2**)
- Los sobrenadantes se recolectaron a las 96 h y los marcadores profibróticos se evaluaron utilizando un panel personalizado de Lunex

Figura 2. Configuración experimental de IPF-hPCLS

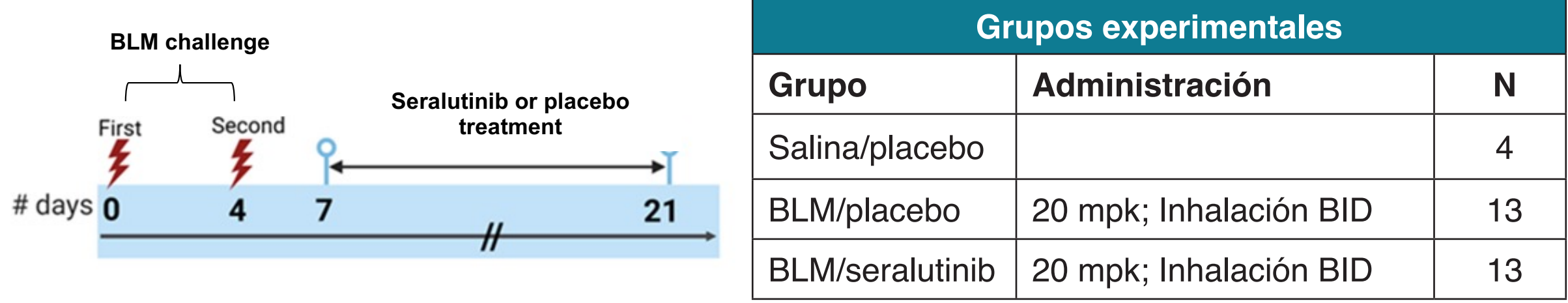


hPCLS, cortes pulmonares humanos de precisión; IPF, fibrosis pulmonar idiopática. Ilustración creada con BioRender.

Efecto de seralutinib en el modelo animal de fibrosis pulmonar por bleomicina

- Los ratones C57BL/6 fueron expuestos con BLM (0.03 UI/ratón) o solución salina por vía orofaríngea en los días 0 y 4. Seralutinib (20 mpk BID) o vehículo se administraron por inhalación de polvo seco durante 2 semanas comenzando el día 7 (**Figura 3**)
- El día 21, el factor de difusión para monóxido de carbono (DFCO) se midió con un microcromatógrafo de gases (Inficom) y la capacidad vital forzada (FVC) se evaluó con el sistema FlexiVent (SCIREQ).⁴ La fibrosis pulmonar se evaluó mediante puntaje de Ashcroft y un análisis de imagen automatizado basado en inteligencia artificial (IA) en secciones pulmonares teñidas con tricrómico de Masson.⁵ Los niveles de biomarcadores se midieron mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) en el lavado broncoalveolar (BALF) y en muestras séricas (**Tabla 1**)

Figura 3. Protocolo experimental con bleomicina y grupos de tratamiento



BID, dos veces al día; BLM, bleomicina; mpk, miligramos por kilogramo.

Tabla 1. Resumen de las evaluaciones del estudio (modelo de bleomicina) tratamiento

Lecturas funcionales	Evaluación de fibrosis	Biomarcadores
FVC	Puntaje de Ashcroft	Medidos en BALF: Colágeno-I, MMP-7, CSF1R, VCAM-I
DFCO	Detección automatizada por IA	Medido en suero: SP-D



DLCO, o capacidad de difusión de los pulmones para monóxido de carbono (CO), se utiliza para medir qué tan bien los pulmones transfieren gases hacia la sangre.
DFCO, o factor de difusión para CO, está estrechamente relacionado con DLCO y es un método más simple usado en investigación preclínica para evaluar qué tan bien el CO difunde a través de la membrana alveolo-capilar hacia el torrente sanguíneo.

IA, inteligencia artificial; BALF, líquido de lavado broncoalveolar; DFCO, factor de difusión para monóxido de carbono; FVC, capacidad vital forzada.

CONCLUSIONES

- Seralutinib disminuyó de manera dependiente de la dosis los niveles de pro-colágeno Ia1, fibronectina, MMP-3, TIMP-1 y MCP-1 en IPF-hPCLS
- En un modelo murino de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, el tratamiento con seralutinib preservó la función pulmonar a una dosis clínicamente relevante
- La preservación relativa de la función pulmonar se asoció con niveles reducidos de una serie de biomarcadores relevantes en BALF y suero, y con una reducción en la fibrosis pulmonar medida mediante puntaje de Ashcroft y análisis basado en IA
- Estos datos respaldan la investigación de seralutinib como una posible opción de tratamiento inhalado para enfermedades caracterizadas por fibrosis intersticial

