

Tomás Pulido¹, Zhaoqing Ding², Mark Kuipers-Skarsfeldt³, Robin Osterhout⁴, Filipa B. Simões⁵, Jannie M.B. Sand⁶, Lawrence S. Zisman⁷, Sidra Hoffman⁸, Robert F. Roscigno⁹, Richard Aranda¹⁰, Lawrence Ho¹¹, Ravikumar Sitapara¹², Eduardo García¹³, Anna R. Hemnes¹⁴, Roham T. Zamanian¹⁵, Bruno Guedes Baldi¹⁶, Rogério Souza¹⁷, Morten Karsdal¹⁸, Jean-Marie Bruey¹⁹, Toby M. Maher²⁰

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, CDMX, México, ²Gossamer Bio, Inc., San Diego, CA, USA, ³Nordic Bioscience, Herlev, Denmark, ⁴Vanderbilt University, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA, ⁵Stanford University School of Medicine, Stanford Medicine, Stanford, CA, USA, ⁶Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁷Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, CA, USA



Presentado en:
84.º Congreso de Neumología
y Cirugía de Tórax
10-14 marzo 2026
Cancún, México

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por un remodelado vascular progresivo, favorecido en parte por el depósito de matriz extracelular (MEC). En el estudio fase 2 TORREY (NCT04456998), el tratamiento con seralutinib, un inhibidor inhalado de tirosina quinasa, se asoció con una reducción de componentes de la MEC en plasma, como COL6A3, lo que resalta su efecto antifibrótico. Un producto de escisión de COL6A3, la endotrofina (PRO-C6), derivada de fibroblastos activados, ha demostrado promover fibrosis e inflamación, propagando el remodelado tisular en enfermedades asociadas con fibrosis cardíaca y hepática. Este estudio busca investigar el efecto de seralutinib sobre la producción de PRO-C6 en fibrosis pulmonar.

MÉTODOS:

Fibroblastos pulmonares humanos normales (NHLF) se cultivaron mediante el modelo Scar-in-a-jar y se expusieron a un cóctel de citocinas profibróticas (FC) durante 12 días. FC, seralutinib (10–1000 nM) y controles se administraron en los días 0, 4 y 8. En el día 12, se recolectaron sobrenadantes para cuantificar niveles de Nordic PRO-C6™.

RESULTADOS:

La estimulación de NHLF con FC incrementó PRO-C6 2.3 veces al día 12 en comparación con células no estimuladas. Para el día 12, el tratamiento con seralutinib redujo los niveles de PRO-C6 de manera dependiente de la concentración (1.3 a 2.3 veces), con 1000 nM de seralutinib reduciendo PRO-C6 a niveles similares a los observados en células no estimuladas.

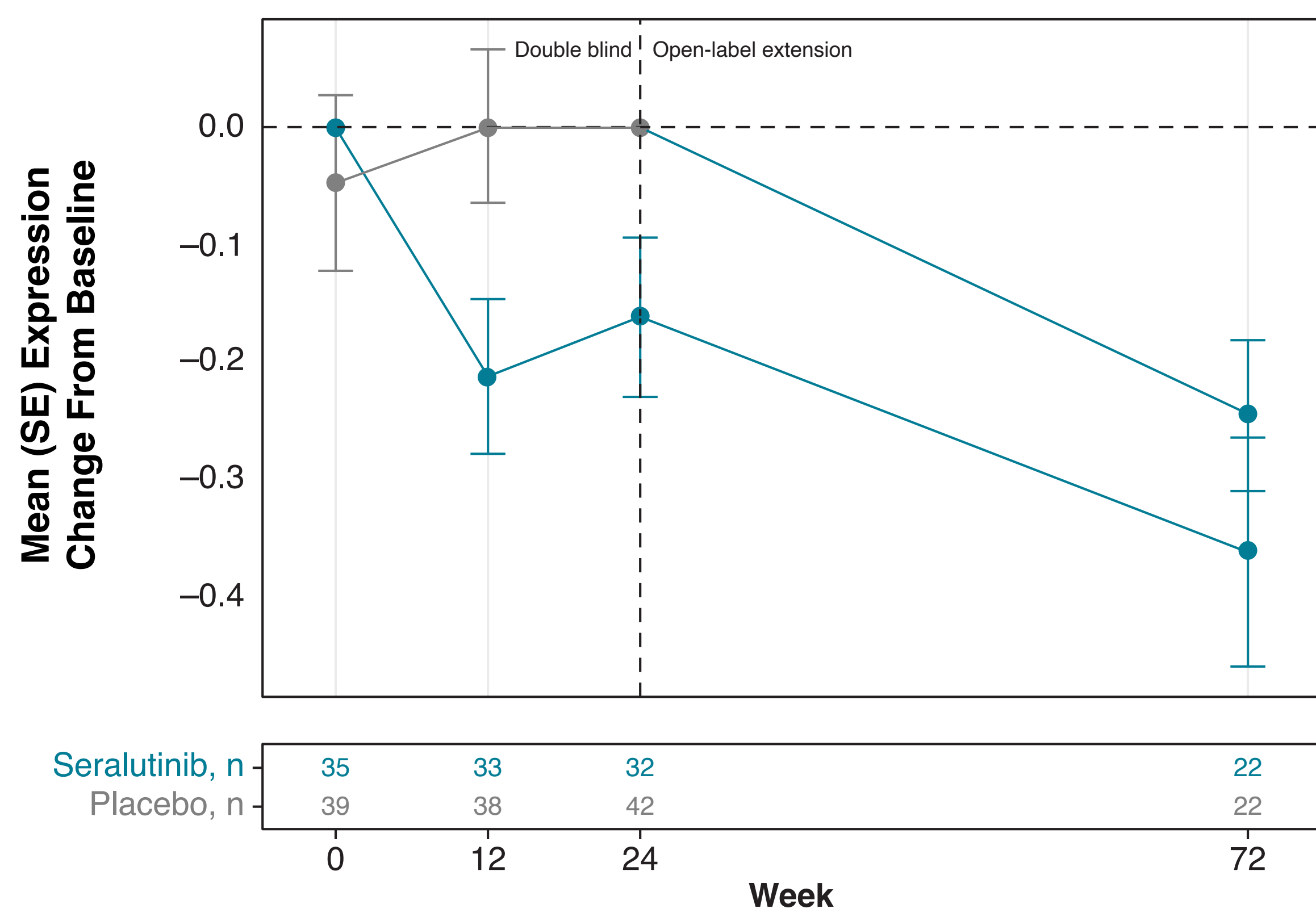
CONCLUSIÓN:

Seralutinib disminuyó la producción de PRO-C6 en un modelo *in vitro* de fibrosis pulmonar, lo que proporciona una base sólida para investigar su potencial como biomarcador sustituto de fibrosis pulmonar y su papel en la fisiopatología del remodelado vascular en HP.

ANTECEDENTES

- La remodelación de la matriz extracelular (ECM) y la activación de los fibroblastos contribuyen a la remodelación vascular pulmonar en la hipertensión pulmonar (PH) de los grupos 1 y 3^{1,2}
- Seralutinib, un inhibidor inhalado de tirosina cinasa dirigido a PDGFR, CSF1R y c KIT, mejoró la resistencia vascular pulmonar y disminuyó biomarcadores circulantes de ECM, incluido COL6A3, en pacientes con PAH en el estudio TORREY, además de reducir factores fibrogénicos en modelos *in vitro* de fibrosis³⁻⁷
- El componente de la ECM cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo VI (COL6A3) es producido por fibroblastos activados y, bajo condiciones profibróticas, se escinde proteolíticamente para liberar la matriz bioactiva endotrofina (PRO-C6)⁸⁻¹⁰
- PRO-C6 es un marcador y mediador de fibrosis e inflamación en enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis subyacente,^{9,11} lo que resalta su potencial como biomarcador sustituto de fibrosis pulmonar en PH asociada a enfermedad pulmonar intersticial (ILD)
- El objetivo de este estudio es demostrar el efecto directo de seralutinib sobre la producción de PRO-C6 en un modelo *in vitro* de fibrosis pulmonar humana

Figura 1. En los estudios TORREY y en la extensión abierta, el COL6A3 circulante se redujo con el tratamiento con seralutinib en pacientes con PAH

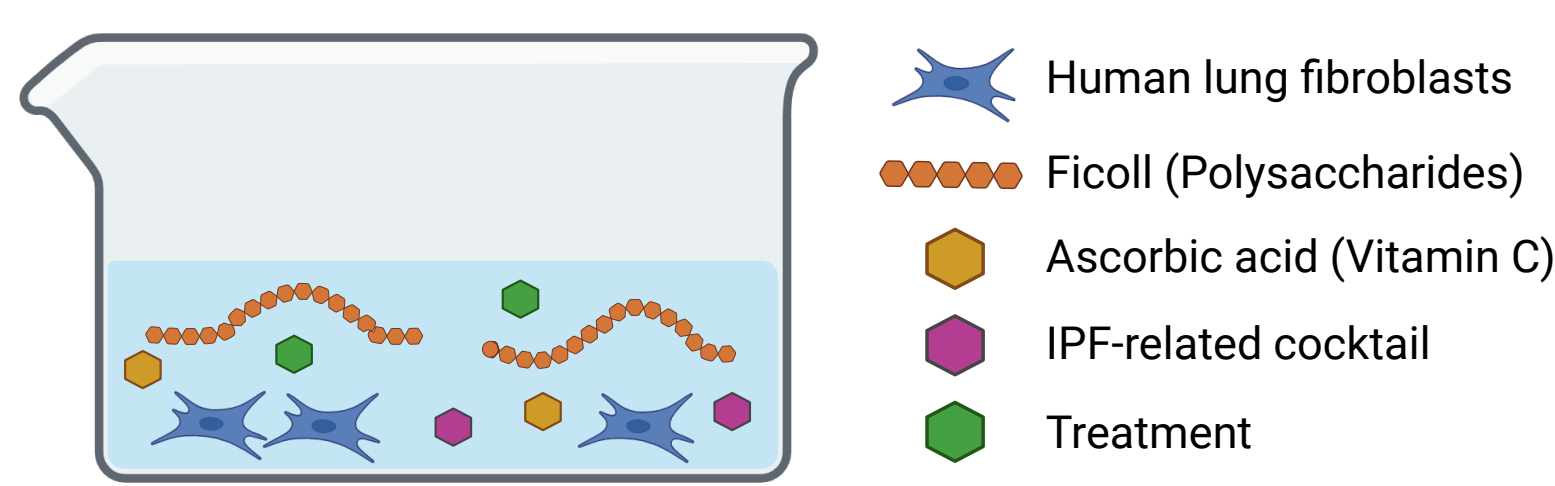


Los valores de N para cada punto temporal se presentan debajo de la gráfica. SE: error estándar.

MÉTODOS

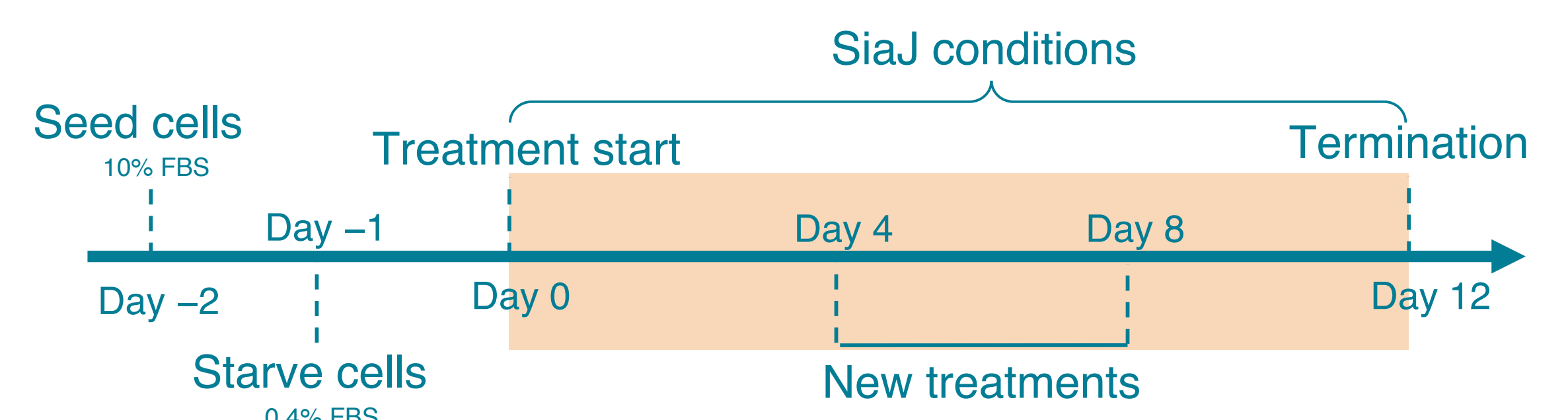
Modelo Scar-in-a-jar (modelo de cicatrización en un frasco) con fibroblastos pulmonares humanos (HLF)

- De acuerdo con el modelo Scar-in-a-Jar, los fibroblastos pulmonares humanos sanos (NHLF) fueron estimulados con un cóctel fibrótico (FC) durante 12 días
- Los sobrenadantes se recolectaron en los días 8 y 12 para cuantificar el fragmento C-terminal de COL6A3 utilizando el ensayo Nordic PRO-C6™
- El FC, seralutinib (0.1–3 μ M) y los controles de tratamiento (nintedanib; 0.03–1 μ M) se administraron en los días 0, 4 y 8



IPF-related fibrotic cocktail (FC)

TGF- β	IL-8	MCP-1
IL-1 β	IL-33	TSLP
TNF- α	IL-13	IL-14

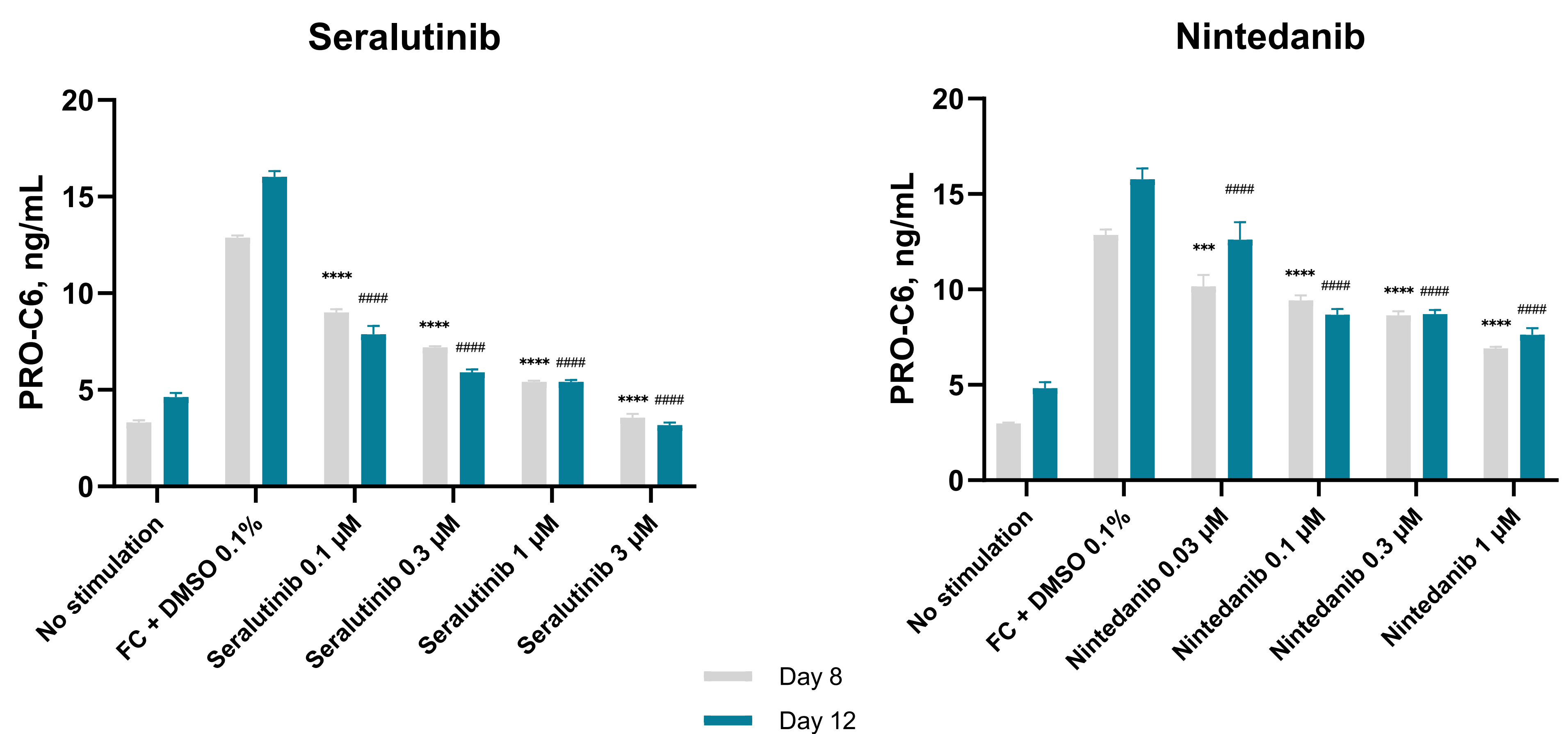


FBS: suero fetal bovino; IL: interleucina; IPF: fibrosis pulmonar idiopática; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; SiaJ: Scar-in-a-Jar (modelo de cicatrización en un frasco); TGF: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral; TSLP: linfopoyetina estromal tímica

RESULTADOS

- Estimular los NHLF con el cóctel fibrótico (FC) incrementó los niveles de PRO-C6 2.3 veces en los días 8 y 12 en comparación con células no estimuladas
- El tratamiento con seralutinib, en comparación con el vehículo, redujo los niveles de PRO-C6 entre 1.3x (0.1 μ M) y 3.2x (1 μ M) tanto en el día 8 como en el día 12
- El tratamiento con nintedanib, en comparación con el vehículo, redujo los niveles de PRO-C6 entre 1.5x (0.1 μ M) y 2.0x (1 μ M) en ambos puntos temporales (día 8 y día 12)

Figura 2. Seralutinib inhibió la producción de endotrofina (PRO-C6) en fibroblastos pulmonares humanos sanos estimulados con un cóctel fibrótico



Los NHLF fueron estimulados con un cóctel fibrótico y tratados con seralutinib (0.1 μ M, 0.3 μ M, 1 μ M o 3 μ M) o nintedanib (0.03 μ M, 0.1 μ M, 0.3 μ M o 1 μ M). PRO-C6 se midió en el sobrenadante en los días 8 y 12 después del tratamiento y de la estimulación con el cóctel fibrótico. Los datos se expresan como media \pm SEM (n = 4). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett. ****p<0.001, *****p<0.0001: grupo de prueba vs. tratamiento con vehículo en el día 8. ###p<0.0001: grupo de prueba vs. grupo de tratamiento con vehículo en el día 12. NHLF: fibroblasto pulmonar humano sano; SEM: error estándar de la media.

CONCLUSIONES

- En concordancia con los datos de biomarcadores clínicos del estudio TORREY y con los modelos preclínicos de fibrosis pulmonar, seralutinib demostró una supresión significativa de la producción de PRO-C6 por parte de los HLF, lo que refuerza su potencial para dirigirse a la fibrosis pulmonar en PH-ILD
- Estos datos respaldan la investigación continua de PRO-C6 como biomarcador sustituto de fibrosis pulmonar y su papel en la fisiopatología de PH-ILD

Referencias: 1 Ghofrani HA, et al. *Nat Rev Cardiol.* 2025;22(2):105-120. 2 Humbert M, et al. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887. 3 Frantz RP, et al. *Lancet Respir Med.* 2024;12(7):523-534. 4 Ghofrani HA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A7383. 5 Sitbon O, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A1011. 6 Osterhout R, et al. *Eur Respir J.* 2024;64(suppl 68):OA1872. 7 Sitapara R, et al. *Chest.* 2024;166(4 suppl):A5844-A5846. 8 Mereness JA, Mariani TJ. *Matrix Biol Plus.* 2021;10:100058. 9 Henriksen K, et al. *Endocr Rev.* 2024;45(3):361-378. 10 Mayorca-Guilliani AE, et al. *NPJ Metab Health Dis.* 2025;3(1):25. 11 Genovese F, et al. *Matrix Biol.* 2024;132:1-9. 12 Chen CZ, et al. *Br J Pharmacol.* 2009;158(5):1196-1209.

Investigación apoyada por: Gossamer Bio, Inc. y Nordic Bioscience

