

# En búsqueda de nuevos tratamientos para la fibrosis pulmonar idiopática

On the journey to find new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis

 Mariel Sofía Maldonado Bonilla\*

Artículo recibido: 30-09-24

Artículo aprobado: 05-11-24

## Palabras clave:

envejecimiento, fibrosis pulmonar idiopática, matriz extracelular, senescencia celular, calidad de vida.

## Keywords:

aging, idiopathic pulmonary fibrosis, extracellular matrix, cell senescence, quality of life.

## Cómo citar este artículo

Maldonado Bonilla, M. S. (2024). En búsqueda de nuevos tratamientos para la fibrosis pulmonar idiopática. *Entretextos*, 16(40), 1-11. <https://doi.org/10.59057/iberoleon.20075316.202440746>.

## Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad progresiva y letal de etiología desconocida, cuyas opciones terapéuticas actuales generan efectos secundarios significativos y no logran revertir la pérdida funcional pulmonar. Este artículo explora los avances recientes en el desarrollo de tratamientos más efectivos, destacando tres enfoques innovadores: (1) fármacos que modulan las señales mecánicas de la matriz extracelular, esenciales para la progresión de la fibrosis; (2) terapias dirigidas a eliminar células senescentes o mitigar su impacto a través de senolíticos y senomórficos; y (3) nuevos compuestos en fase clínica, como un agonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la vía Hedgehog, que han mostrado por primera vez mejoras en la función pulmonar con efectos secundarios mínimos. El artículo conecta estos avances terapéuticos con descubrimientos moleculares recientes, subrayando la importancia de comprender los mecanismos

\* Investigadora en Ciencias Médicas C del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Correo electrónico: maldonadomariel@outlook.com.

de envejecimiento celular, como la senescencia y la disfunción mitocondrial, en la patogénesis de la FPI. Asimismo, analiza cómo estos hallazgos pueden traducirse en opciones farmacológicas más seguras y efectivas. Al integrar perspectivas básicas y clínicas, el texto no solo aporta una visión comprensiva de la FPI, sino que propone nuevos horizontes terapéuticos enfocados en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este trabajo contribuye al diálogo científico sobre la enfermedad y sugiere caminos prometedores para la investigación y el tratamiento.

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive and fatal disease of unknown etiology. Current therapeutic options often produce significant side effects and fail to reverse the loss of pulmonary function. This article examines recent advances in the development of more effective treatments, highlighting three innovative approaches: (1) drugs that modulate the mechanical signals of the extracellular matrix, critical for fibrosis progression; (2) therapies targeting senescent cells to either eliminate them or mitigate their impact through senolytics and senomorphics; and (3) new compounds in clinical trials, such as an angiotensin II receptor agonist and a Hedgehog pathway inhibitor, which have shown, for the first time, improvements in lung function with minimal side effects. The article links these therapeutic advances to recent molecular discoveries, underscoring the importance of understanding cellular aging mechanisms, such as senescence and mitochondrial dysfunction, in the pathogenesis of IPF. Furthermore, it explores how these findings can translate into safer and more effective pharmacological options. By integrating basic and clinical perspectives, the text provides a comprehensive view of IPF and proposes new therapeutic horizons focused on improving patients' quality of life. This work contributes to the scientific dialogue on the disease and suggests promising paths for research and treatment.

Para fomentar una vida saludable, se recomienda tener una alimentación balanceada, hacer ejercicio, dormir bien, mantener relaciones sociales y actividades cognitivas (Domínguez *et al.*, 2021), sin embargo, estamos expuestos a diferentes infecciones. Aunque se cuenta con fármacos que permiten sanar muchas de ellas, también existen afecciones de causa desconocida, como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), que requieren nuevos tratamientos.

La FPI es la enfermedad pulmonar intersticial más agresiva y, entre las de causa desconocida, lamentablemente es la más frecuente (Barratt *et al.*, 2018). Las enfermedades intersticiales consisten en un conjunto variado de padecimientos con síntomas parecidos entre sí, los cuales destacan la disnea o sensación de falta de aire y, en algunos casos, tos. Por lo general, en los análisis de funciones pulmonares se encuentran capacidades disminuidas debido a ciertos medicamentos, partículas orgánicas e inorgánicas, procesos autoinmunes, sarcoidosis o vasculitis (Molina Molina, 2008).

Muchas enfermedades intersticiales llegan a la etapa de fibrosis, caracterizada por la acumulación de proteínas de matriz extracelular (MEC, por sus siglas en inglés), principalmente colágenas fibrilares, como producto de una reparación epitelial anómala. El proceso fibrosante no está restringido al intersticio –espacio entre epitelio alveolar y endotelio—, sino que también se observa en los espacios alveolares (Pardo y Selman, 2021).

La FPI es un padecimiento asociado al envejecimiento, en el cual los pacientes pierden funciones respiratorias debido a un desorden epitelial-fibroblástico. Esta fibrosis no es posterior a una inflamación, sino que las células epiteliales inducen la proliferación de los fibroblastos y la producción de MEC. Las células epiteliales alveolares son las que componen los alveolos y a través de ellas se realiza el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre.

Es difícil diagnosticar esta enfermedad, pues se deben reunir médicos de varias especialidades para descartar otros padecimientos, además de analizar tomografías y biopsias (Pardo y Selman, 2021). Paradójicamente, mientras la FPI ocasiona una gran acumulación de MEC, también aumenta la expresión de varias metaloproteasas de matriz, las enzimas encargadas de su degradación. El punto clave de su detención reside en identificar en dónde se expresan. La mayoría son producidas por las células epiteliales y no por los fibroblastos. El papel que desempeñan puede ser pro o antifibrosante y se puede consultar una revisión al respecto (Pardo *et al.*, 2016). La diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos es parte de la respuesta del cuerpo ante el daño, cuyo objetivo es reparar el tejido formando una cicatriz. Este proceso puede darse por señales bioquímicas, como estimulación por el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1), o bien, por cambios en la MEC que pueden ser “mecanosensados”. La rigidez de la MEC es una medida de la resistencia de la matriz a ser deformada mecánicamente. Esta rigidez puede regular la diferenciación de miofibroblastos en diversos órganos, incluyendo el pulmón (Angelini *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2012).

El mecanosensar y las vías que involucran mecanotransducción de señales promueven respuestas celulares a características de la MEC que tendrán consecuencias en el crecimiento tisular y la homeostasis. Por tanto, alterar la interacción de las células con su MEC podría estar involucrado en procesos patológicos. Por ejemplo, se ha visto que hay diferencias en la composición de la MEC del corazón envejecido de ratones macho versus hembra, así como en proteínas específicas del mecanosensado (Angelini *et al.*, 2023).

A casi una década de la aprobación y recomendación de terapia antifibrótica (nintedanib o pirfenidona) para mitigar el avance acelerado de pérdida de las funciones pulmonares en pacientes con FPI (Raghu *et al.*, 2015), alrededor del mundo se llevan a cabo pruebas clínicas, para encontrar nuevos compuestos que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Esta terapia antifibrótica evita que se pierdan las funciones respiratorias, o que lo hagan

tan rápido, sin embargo, dichas funciones no mejoran. Además, los pacientes que toman esta terapia sufren efectos secundarios, como diarrea, dolores estomacales, náuseas. Por otra parte, la pirfenidona ocasiona ftofobia, lo cual resulta insoportable para algunos pacientes que habitan en ciudades costeras. Cabe mencionar que, con tantos síntomas digestivos, algunos pacientes prefieren dejar de alimentarse y, en consecuencia, pierden músculo, condición conocida como sarcopenia (Faverio *et al.*, 2020).

En varias ocasiones se ha llegado a relacionar la FPI con el reflujo gastroesofágico anormal, incluso en las guías médicas la terapia con antiácidos se consideraba un coadyuvante para disminuir síntomas (Raghu *et al.*, 2015); sin embargo, en 2022 se llevó a cabo una revisión sistemática con metanálisis, la cual se concluyó que el tratamiento contra el reflujo gastroesofágico no repercute en el estado pulmonar y que la cirugía antirreflujo no está asociada con la mejora significativa de los síntomas respiratorios (Khor *et al.*, 2022).

Por otra parte, se ha demostrado que los fibroblastos requieren una combinación de integrinas  $\alpha 5\beta 1$  y heterodímeros de  $\alpha v$  para responder a la rigidez de matrices ricas en fibronectina, como la de un tejido en etapa de fibrogénesis. Las integrinas son las proteínas transmembranales que permiten a una célula unirse a las proteínas de matriz extracelular y, al mismo tiempo, sensor su rigidez. Varias pruebas han mostrado que eliminar a las integrinas  $\alpha v$  reduce la fibrosis en varios órganos, incluyendo el pulmón (Burgstaller *et al.*, 2017). Con base en estos antecedentes, se han llevado a cabo pruebas clínicas en pacientes con inhibidores de esta familia de integrinas. Un ejemplo es el PLN-74809, el cual inhibe tanto a  $\alpha v\beta 1$  como a  $\alpha v\beta 6$ . Este estudio se llama INTEGRIS-IPF y en la fase II con 90 pacientes mostró ser seguro y tolerable. Al parecer, evita el decaimiento de algunas funciones respiratorias (Mullard, 2022). Otras pruebas clínicas se han suspendido debido a que no se consideran seguras.

Las integrinas no son el único blanco para interrumpir la mecanotransducción de la rigidez. Se ha sugerido que disminuir a la proteína mouse double minute 4 (MDM4), sobreexpresada en lesiones de pacientes con FPI, podría ser benéfico, pues su inhibición en el modelo de fibrosis pulmonar en ratones viejos promueve la regeneración pulmonar. Esta proteína MDM4 es un inhibidor de p53 que se expresa cuando la célula se encuentra en una matriz rígida. Los autores sugieren que al activar p53 es posible que los fibroblastos mueran por apoptosis y/o fagocitados por macrófagos (Qu *et al.*, 2021).

Otro ejemplo es el inhibidor de LOXL2: PXS-5153<sup>a</sup>; la LOXL2 participa en el entrecruzamiento de la colágena y, al ser inhibida en modelos de fibrosis hepática, se ha observado un menor depósito de MEC; sin embargo, en pacientes con FPI no se encontraron resultados positivos (Schilter *et al.*, 2019; Mebratu *et al.*, 2023).

Otras proteínas blanco relacionadas con la mecanobiología pertenecen a las vías de señalización de YAP (*Yes-Associated Protein*) y TAZ (*Transcriptional co-Activator with PDZ-binding motif*), las cuales participan tanto en la activación de fibroblastos como en la regeneración alveolar. Con un agonista específico para el receptor de dopamina acoplado a G $\alpha$ s (DRD1), encontrado principalmente en fibroblastos de pulmón y de hígado, se inhiben las funciones de YAP y TAZ, donde el modelo experimental presenta un fenotipo que tiende a resolver la fibrosis en vez de promoverla y en ensayos *in vitro* no aumenta la rigidez de la MEC. Asimismo, varias investigaciones han mostrado que en FPI hay células senescentes.

La senescencia celular es un arresto irreversible del ciclo celular en el que las células ya no proliferan, tampoco se mueren; permanecen dañadas, enviando señales raras a sus células vecinas. No existe un marcador universal para identificar células senescentes, por lo cual se suele evaluar la presencia de tres o más características que pueden incluir la actividad de la enzima beta-galactosidasa, la presencia del marcador de daño al ADN  $\gamma$ H2AX, expresión de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas p16 o p21, focos de heterocromatina asociados a senescencia, mitocondrias disfuncionales, núcleos más grandes, resistencia a apoptosis y/o ausencia de marcadores de proliferación como la proteína Ki67. El conjunto de moléculas que secreta una célula senescente es conocido como SASP (por las siglas en inglés de fenotipo secretor asociado a la senescencia). Recientemente se ha probado que eliminar dichas células senescentes reduce el daño, disminuye los marcadores de fibrosis y mejora las funciones pulmonares (Schafer *et al.*, 2017; Mebratu *et al.*, 2023).

Las intervenciones terapéuticas dirigidas a células senescentes se clasifican en senolíticas (eliminan directamente a las células senescentes) y en senomórficas (bloquean el SASP intentando que el sistema inmune las fagocite). Las últimas tendrían el posible efecto secundario de eliminar la secreción de citocinas en células no senescentes, por lo cual pareciera conveniente administrar dosis intermitentes de senolíticos (Mebratu *et al.*, 2023). Desde el año 2006 se ha empleado el dasatinib, un inhibidor de Src/tirosin cinasa, como tratamiento senolítico. En pacientes con FPI, se ha utilizado dasatinib junto con el flavonoide natural quercetina. Por ahora parece ser un complemento prometedor que aumenta la concentración en orina de la proteína antienvjecimiento klotho, mientras disminuye la fibrosis pulmonar experimental en ratones (Zhu *et al.*, 2022; Schafer *et al.*, 2017).

Los últimos avances de investigación científica, en pruebas clínicas, muestran que dos compuestos son bastante prometedores. Uno de ellos es un agonista del receptor tipo 2 de angiotensina II (Ganslandt *et al.*, 2024); el otro es un inhibidor de Hedgehog, perteneciente a la vía de señalización característica de desarrollo embrionario que también aumenta en FPI (Maher *et al.*, 2024). Las pruebas preliminares con pocos pacientes muestran un gran avance, puesto que, por primera vez, se ha observado que las funciones pulmonares mejoran. Sin tratamiento, los pacientes con FPI pierden funciones

pulmonares rápidamente; gracias a la terapia antifibrótica, la pérdida de funciones es más lenta. Por ello, los nuevos fármacos en investigación clínica resultan bastante esperanzadores, pues mejoran las funciones pulmonares y no muestran efectos secundarios graves, salvo por la pérdida de cabello.

Es imperante que los pacientes disfruten de una mejor calidad de vida. Se puede creer que un fármaco funciona por un mecanismo específico; no obstante, a veces un fármaco tiene múltiples efectos y es importante escudriñarlos y describirlos todos a profundidad. Por ejemplo, el agonista del receptor tipo 2 de angiotensina II, propuesto por la doctora Cecilia Ganslandt, podría estar relacionado con algún efecto senolítico o senomórfico. Porque, aunque el sistema renina-angiotensina y su alteración en FPI se ha descrito (Montes *et al.*, 2019), recientemente se encontró que uno de los efectos de un modelo muy usado de senescencia incluye la disminución de la proteína ATP6AP2, la cual, además de ayudar a mantener el pH ácido en los lisosomas, es receptor de prorrenina (Li *et al.*, 2023).

Desde nuestro centro de trabajo, ubicado en la Ciudad de México —en el Laboratorio de Biopatología Pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas—, estamos interesados en describir las características moleculares y celulares del envejecimiento que aparecen con antelación en pacientes con enfermedades intersticiales, entre las cuales la FPI es la más agresiva. A continuación, describo brevemente algunas de las aportaciones que han hecho compañeras científicas en esta área. Hace poco más de diez años, las características del envejecimiento fueron descritas en un célebre artículo: acortamiento de telómeros, agotamiento de células troncales, inestabilidad genómica, alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, sentido desregulado de nutrientes, pérdida de proteostasis, senescencia celular y comunicación intercelular modificada (López-Otín *et al.*, 2013). En la actualización de dicho artículo separaron la macroautofagia irregular de la pérdida de proteostasis y agregaron inflamación crónica y disbiosis (López-Otín *et al.*, 2023). Asimismo, otro grupo agregó las alteraciones en el splicing alternativo y las modificaciones a las propiedades mecánicas (Schmauck-Medina *et al.*, 2022).

Hemos llevado a cabo investigaciones donde describimos las alteraciones mitocondriales en fibroblastos de FPI, específicamente en la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, importante para varias funciones, incluyendo la adecuada inducción de apoptosis y parámetros de respiración mitocondrial (Luis-García *et al.*, 2021). Asimismo, otros grupos han descrito disfunción mitocondrial en las células epiteliales alveolares en pacientes con FPI (Bueno *et al.*, 2015; Bueno *et al.*, 2020).

Por otra parte, también hemos descrito los cambios en el metiloma o perfil de metilación del ADN genómico y en la expresión de microRNAs en FPI o asociada con envejecimiento (Balderas-Martínez *et al.*, 2017; Negreros *et al.*, 2019; Ortíz-Quintero *et al.*, 2020). Aunado a ello, trabajamos en estrecha colaboración con investigadoras de la Facultad

de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), institución donde estudian procesos como la proteostasis y la autofagia. Ellas han mostrado que el ratón deficiente en autofagia acumula más proteínas de MEC en el modelo de fibrosis versus el ratón silvestre (Cabrera *et al.*, 2015). Asimismo, encontraron que la autofagia es esencial para evitar el estrés de retículo endoplásmico, una respuesta celular que se induce en condiciones de pérdida de proteostasis (Maciel *et al.*, 2018). Se han encontrado marcadores de estrés de retículo en pacientes con FPI, pero también en pacientes con otra enfermedad intersticial llamada neumonitis por hipersensibilidad (Cabrera *et al.*, 2020; Cabrera *et al.*, 2024).

En esta otra patología, hemos incursionado en el estudio del splicing o corte y empalme de transcritos de ARN, con lo cual apenas se aceptó para publicación un manuscrito enfocado a describir varios receptores y otras moléculas vinculadas a este fenómeno (Torres-Machorro *et al.*, 2024).

Actualmente existe un gran interés en estudiar el efecto de la matriz extracelular en el fenotipo senescente de las células epiteliales del pulmón, para lo cual trabajo con la doctora Fernanda Toscano, experta en extraer células epiteliales de pulmón de ratón. Además, durante sus estudios de doctorado, trabajó con matrices biomiméticas de rigidez controlada, donde es posible evaluar el efecto de esta característica física que afecta a las células en muchos procesos que apenas se están conociendo (Toscano-Márquez *et al.*, 2023).

En esta área de investigación básica, la esperanza es descifrar los misterios que oculta la senescencia celular y quizá responder por qué se acumulan estas células en el envejecimiento, cómo es que empiezan a establecerse células senescentes en los pacientes con FPI y definir así otros blancos terapéuticos. Asimismo, se busca estudiar los mecanismos desconocidos en los que participan los fármacos utilizados actualmente en pruebas clínicas.

**Agradecimiento a Conahcyt, proyecto CF-2023-I-114.**

---

## Glosario

**Colágena:** Familia compuesta por 28 proteínas de matriz extracelular que pueden ser fibrilares, laminares o pequeñas. En la fibrosis son muy abundantes las colágenas fibrilares.

**Fibroblasto:** célula mesenquimal que produce matriz extracelular.

**Fibrosis:** resultado final de distintas patologías en las que se acumulan grandes cantidades de matriz extracelular.

**Matriz extracelular:** conjunto de proteínas, carbohidratos y derivados de ambos, importantes para la estructura y funcionamiento de un tejido. Mantiene relación estrecha con las células y les envía señales tanto químicas como físicas.

**Mecanosensar:** percepción celular de señales físicas que pueden provenir de la matriz extracelular, por ejemplo, la rigidez o el estiramiento.

**Miofibroblasto:** fibroblasto transformado que expresa alfa actina de músculo liso, posee fenotipo más migratorio.

**Senescencia celular:** una célula senescente es aquella cuyo ciclo celular se encuentra en estado de arresto irreversible, ya no prolifera, pero también es resistente a la apoptosis. Cuenta con otras características como actividad de la enzima beta galactosidasa, disminución de lámina B1, focos de heterocromatina, marcas de daño al ADN, como gH2AX, núcleo de mayor tamaño y producción de una serie de factores proinflamatorios conocidos como SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia).

## Referencias

- Angelini, A., Trial, J., Ortiz-Urbina, J. y Cieslik, K. A. (2020). Mechanosensing dysregulation in the fibroblast: A hallmark of the aging heart. *Ageing Research Reviews*, 63, 101150. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101150>.
- Angelini, A., Trial, J., Saltzman, A. B., Malovannaya, A. y Cieslik, K. A. (2023). A defective mechanosensing pathway affects fibroblast-to-myofibroblast transition in the old male mouse heart. *iScience*, 26(8), 107283. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107283>.
- Balderas-Martínez, Y. I., Rinaldi, F., Contreras, G., Solano-Lira, H., Sánchez-Pérez, M., Collado-Vides, J., Selman, M. y Pardo, A. (2017). Improving biocuration of microRNAs in diseases: A case study in idiopathic pulmonary fibrosis. *Database (Oxford)*, 2017, bax030. <https://doi.org/10.1093/database/bax030>.
- Barratt, S. L., Creamer, A., Hayton, C. y Chaudhuri, N. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): An overview. *Journal of Clinical Medicine*, 7(8), 201. <https://doi.org/10.3390/jcm7080201>.
- Bueno, M., Lai, Y. C., Romero, Y., Brands, J., St Croix, C. M., Kamga, C., Corey, C., Herazo-Maya, J. D., Sembrat, J., Lee, J. S., Duncan, S. R., Rojas, M., Shiva, S., Chu, C. T. y Mora, A. L. (2015). PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 125(2), 521-538. <https://doi.org/10.1172/JCI74942>.
- Bueno, M., Calyeca, J., Rojas, M. y Mora, A. L. (2020). Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Redox Biology*, 33, 101509. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101509>.
- Burgstaller, G., Oehrle, B., Gerckens, M., White, E. S., Schiller, H. B. y Eickelberg, O. (2017). The instructive extracellular matrix of the lung: Basic composition and alterations in chronic lung disease. *European Respiratory Journal*, 50(1), 1601805. <https://doi.org/10.1183/13993003.01805-2016>.



- Cabrera, S., Maciel, M., Herrera, I., Nava, T., Vergara, F., Gaxiola, M., López-Otín, C., Selman, M. y Pardo, A. (2015). Essential role for the ATG4B protease and autophagy in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Autophagy*, 11(4), 670-684. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1034409>.
- Cabrera, S., Rodríguez-Bobadilla, C., Vázquez-Morales, D., Gaxiola, M., Maciel, M., Selman, M. y Pardo, A. (2020). Identification of autophagy-related proteins in lungs from hypersensitivity pneumonitis patients. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 68(6), 365-376. <https://doi.org/10.1369/0022155420932103>.
- Cabrera, S., García-Vicente, Á., Gutiérrez, P., Sánchez, A., Gaxiola, M., Rodríguez-Bobadilla, C., Selman, M. y Pardo, A. (2024). Increased ER stress and unfolded protein response activation in epithelial and inflammatory cells in hypersensitivity pneumonitis. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 72(5), 289-307. <https://doi.org/10.1369/00221554241251915>.
- Domínguez, L. J., Veronese, N., Vernuccio, L., Catanese, G., Inzerillo, F., Salemi, G. y Barbagallo, M. (2021). Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. *Nutrients*, 13(11), 4080. <https://doi.org/10.3390/nu13114080>.
- Faverio, P., Bocchino, M., Caminati, A., Fumagalli, A., Gasbarra, M., Iovino, P., Petrucci, A., Scalfi, L., Sebastiani, A., Stanzola, A. A. y Sanduzzi, A. (2020). Nutrition in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Critical issues analysis and future research directions. *Nutrients*, 12(4), 1131. <https://doi.org/10.3390/nu12041131>.
- Ganslandt, C., Maher, T. M., Molyneaux, P. L., Lindmark, B. E., Raud, J., Tornling, G., Bengtsson, T. y Rosendahl, E. (2024). Buloxibutid, a novel angiotensin II type 2 receptor agonist, stabilized and improved lung function in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis in the 36-week Phase 2 AIR trial [Resumen]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), A1055. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1\\_MeetingAbstracts.A1055](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1055).
- Huang, X., Yang, N., Fiore, V. F., Barker, T. H., Sun, Y., Morris, S. W., Ding, Q., Thannickal, V. J. y Zhou, Y. (2012). Matrix stiffness-induced myofibroblast differentiation is mediated by intrinsic mechanotransduction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 47(3), 340-348. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-00500C>.
- Khor, Y. H., Bissell, B., Ghazipura, M., Herman, D., Hon, S. M., Hossain, T., Kheir, F., Knight, S. L., Kreuter, M., Macrea, M., Mammen, J., Molina-Molina, M., Selman, M., Wijnsbeek, M., Raghu, G. y Wilson, K. C. (2022). Antacid medication and antireflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(5), 833-844. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-1720C>.
- Li, W., Kawaguchi, K., Tanaka, S., He, C., Maeshima, Y., Suzuki, E. y Toi, M. (2023). Cellular senescence triggers intracellular acidification and lysosomal pH alkalinized via ATP6AP2 attenuation in breast cancer cells. *Communications Biology*, 6(1), 1147. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05433-6>.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
- Luis-García, E. R., Becerril, C., Salgado-Aguayo, A., Aparicio-Trejo, O. E., Romero, Y., Flores-Soto, E., Mendoza-Milla, C., Montañón, M., Chagoya, V., Pedraza-Chaverri, J., El Hafidi, M., Orozco-Ibarra, M., Pardo, A. y Selman, M. (2021). Mitochondrial dysfunction and alterations in mitochondrial permeability transition pore (mPTP) contribute to apoptosis resistance in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7870. <https://doi.org/10.3390/ijms22157870>.

- Maciel, M., Hernández-Barrientos, D., Herrera, I., Selman, M., Pardo, A. y Cabrera, S. (2018). Impaired autophagic activity and ATG4B deficiency are associated with increased endoplasmic reticulum stress-induced lung injury. *Aging*, 10(8), 2098-2112. <https://doi.org/10.18632/aging.101532>.
- Maher, T. M., Goldin, G. J., DiFrancesco, A., de los Ríos, M., Quito, C., Kim, S., Frohna, P. A. y Hood, J. (2024, 19 de mayo). ENV-101, a novel hedgehog inhibitor, increases lung function, and reduces lung fibrosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 trial [Resumen]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), A1056. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1\\_MeetingAbstracts.A1056](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1056).
- Mebratu, Y. A., Soni, S., Rosas, L., Rojas, M., Horowitz, J. C. y Nho, R. (2023). The aged extracellular matrix and the profibrotic role of senescence-associated secretory phenotype. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 325(3), C565-C579. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00124.2023>.
- Molina-Molina, M. (2008). Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas: Interpretación clínico-terapéutica y actualización. *Medicina Respiratoria*, 1(1), 39-47. <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R1/R1-5.pdf>.
- Montes, E., Buendía-Roldán, I., Díaz-Piña, G., Moreno-Ávila, V. y Ruiz, V. (2019). Evaluation of renin and soluble (pro) renin receptor in patients with IPF. A comparison with hypersensitivity pneumonitis. *Lung*, 197(6), 715-720. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00278-5>.
- Mullard, A. (2022). Pliant's integrin inhibitor boosted by phase II IPF data. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(9), 626. <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00135-w>.
- Negreros, M., Hagood, J. S., Espinoza, C. R., Balderas-Martínez, Y. I., Selman, M. y Pardo, A. (2019). Transforming growth factor beta 1 induces methylation changes in lung fibroblasts. *PLoS ONE*, 14(10), e0223512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223512>.
- Ortiz-Quintero, B., Buendía-Roldán, I., Ramírez-Salazar, E. G., Balderas-Martínez, Y. I., Ramírez-Rodríguez, S. L., Martínez-Espinosa, K. y Selman, M. (2020). Circulating microRNA signature associated with interstitial lung abnormalities in respiratory asymptomatic subjects. *Cells*, 9(6), 1556. <https://doi.org/10.3390/cells9061556>.
- Pardo, A., Cabrera, S., Maldonado, M. y Selman, M. (2016). Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0343-6>.
- Pardo, A. y Selman, M. (2021). The interplay of the genetic architecture, aging, and environmental factors in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 64(2), 163-172. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0373PS>.
- Qu, J., Yang, S.-Z., Zhu, Y., Guo, T., Thannickal, V. J. y Zhou, Y. (2021). Targeting mechanosensitive MDM4 promotes lung fibrosis resolution in aged mice. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5), Article e20202033. <https://doi.org/10.1084/jem.20202033>.
- Raghu, G., Rochberg, B., Zhang, Y., Garcia, C. A. C., Azuma, A., Behr, J., Brozek, J. L., Collard, H. R., Cunningham, W., Homma, S., Johkoh, T., Martinez, F. J., Myers, J., Protzko, S. L., Richeldi, L., Rind, D., Selman, M., Theodore, A., Wells, A. U., ... Schünemann, H. J. (2015). An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(2), e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>.

- Schafer, M. J., White, T. A., Iijima, K., Haak, A. J., Ligresti, G., Atkinson, E. J., Oberg, A. L., Birch, J., Salmonowicz, H., Zhu, Y., Mazula, D. L., Brooks, R. W., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Pirtskhalava, T., Prakash, Y. S., Tchkonina, T., Robbins, P. D., Aubry, M. C., ... LeBrasseur, N. K. (2017). Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nature Communications*, 8, 14532. <https://doi.org/10.1038/ncomms14532>.
- Schilter, H., Findlay, A. D., Perryman, L., Yow, T. T., Moses, J., Zahoor, A., Turner, C. I., Deodhar, M., Foot, J. S., Zhou, W., Greco, A., Joshi, A., Rayner, B., Townsend, S., Buson, A. y Jarolimek, W. (2019). The lysyl oxidase-like 2/3 enzymatic inhibitor, PXS-5153A, reduces crosslinks and ameliorates fibrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(3), 1759-1770. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14074>.
- Schmauck-Medina, T., Molière, A., Lautrup, S., Zhang, J., Chlopicki, S., Madsen, H. B., Cao, S., Soendenbroe, C., Mansell, E., Vestergaard, M. B., Li, Z., Shiloh, Y., Opreško, P. L., Egly, J. M., Kirkwood, T., Verdin, E., Bohr, V. A., Cox, L. S., Stevnsner, T., ... Fang, E. F. (2022). New hallmarks of ageing: A 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Ageing*, 14(16), 6829-6839. <https://doi.org/10.18632/aging.204248>.
- Torres-Machorro, A. L., Becerril, C., Hernández-Plata, E., Luis-García, E. R., Maldonado, M., Herrera, I., Negreros, M., Hernández-Sánchez, F., Mendoza-Milla, C., Gaxiola, M., Ramírez, R., Pardo, A., Buendía-Roldán, I., Selman, M. y Cisneros, J. (2024). Altered expression pattern of immune response-related genes and isoforms in hypersensitivity pneumonitis lung fibroblasts. *Scientific Reports*, 14, 24002 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74267-x>.
- Toscano-Márquez, F., Romero, Y., Espina-Ordóñez, M. y Cisneros, J. (2023). Absence of HDAC3 by matrix stiffness promotes chromatin remodeling and fibroblast activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cells*, 12(7), Article 1020. <https://doi.org/10.3390/cells12071020>.
- Zhu, Y., Prata, L. G. P. L., Gerdes, E. O. W., Netto, J. M. E., Pirtskhalava, T., Giorgadze, N., Tripathi, U., Inman, C. L., Johnson, K. O., Xue, A., Palmer, A. K., Chen, T., Schaefer, K., Justice, J. N., Nambiar, A. M., Musi, N., Kritchevsky, S. B., Chen, J., ... Kirkland, J. L. (2022). Orally-active, clinically-translatable senolytics restore  $\alpha$ -Klotho in mice and humans. *EBioMedicine*, 77, 103912. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103912>.