



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica

Adriana Fontes Zimmermann^{a,*}, Marcia Margaret Menezes Pizzichini^b

^aDivisão de Reumatologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, SC, Brasil.

^bDivisão de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, SC, Brasil.

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de junho de 2012

Aceito em 28 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Esclerose sistêmica

Etiopatogênese

Sistema imune

Angiopatia

Matriz extracelular

RESUMO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença autoimune de etiologia multifatorial, desencadeada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Sua variada expressão clínica resulta da complexa interação fisiopatogênica de três elementos principais: a vasculopatia proliferativa, a desregulação imunológica e a deposição e remodelamento anormais da matriz extracelular (MEC), da qual resulta a fibrose característica da doença. Eventos fisiopatogênicos precoces parecem ser a lesão endotelial e o desequilíbrio no reparo vascular, com a ativação de células endoteliais, do sistema imune e das plaquetas, com a liberação de múltiplos mediadores, como as citocinas próinflamatórias TH2 e os fatores de crescimento, desencadeando uma sequência de eventos simultâneos ou em cascata que envolve diversas vias de sinalização intracelular. O resultado mais importante desses eventos é a hiperativação dos fibroblastos, as principais células efetoras da fibrose, as quais passam a produzir grandes quantidades de constituintes da MEC e a secretar múltiplos fatores de crescimento e citocinas que perpetuam o processo. Neste artigo apresentamos uma revisão dos principais fatores potencialmente implicados na etiologia da ES e revisitamos os conhecimentos atuais sobre os mais importantes mecanismos envolvidos no desenvolvimento das lesões características da doença. O melhor entendimento desses mecanismos fisiopatogênicos possibilita identificar potenciais alvos terapêuticos, o que pode resultar em avanços no manejo dessa complexa e debilitante doença.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis

ABSTRACT

Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune disease of multifactorial etiology, triggered by a combination of genetic and environmental factors. Its varied clinical expression results from the complex physiopathogenic interaction of three main elements: proliferative vasculopathy, immune dysregulation and abnormal deposition and remodeling of the extracellular matrix (ECM), of which the characteristic disease fibrosis is the result. Early physiopathogenic events appear to be endothelial injury and imbalance in vascular repair with the activation of endothelial cells, the immune system and platelets, with the release of multiple mediators such as TH2 proinflammatory cytokines and growth factors, triggering

Keywords:

Systemic sclerosis

Etiopathogenesis

Immune system

Angiopathy

Extracellular matrix

* Autor para correspondência.

E-mail: adrianareumato@gmail.com (A.F. Zimmermann).

a sequence of simultaneous or cascading events that involve several intracellular signaling pathways.

The most important result of these events is the hyperactivation of fibroblasts, the main effector cells of fibrosis, which will then produce large amounts of ECM constituents and secrete multiple growth factors and cytokines that perpetuate the process. In this article we review the main factors potentially involved in the etiology of SSc and reexamine the current knowledge about the most important mechanisms involved in the development of lesions that are characteristic of the disease. A better understanding of these physiopathogenic mechanisms will help identify potential therapeutic targets, which may result in advances in the management of this complex and debilitating disease.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença do tecido conectivo de natureza autoimune, caracterizada por alterações vasculares e por fibrose cutânea e visceral progressivas envolvendo principalmente os pulmões, o trato gastrointestinal, o coração e os rins.¹ A enfermidade é extremamente heterogênea em sua expressão fenotípica, sendo seu prognóstico determinado pelas manifestações clínicas predominantes, especialmente no que se refere ao envolvimento visceral.²⁻⁴

Apesar dos avanços nos conhecimentos acerca dos mecanismos responsáveis pelo aparecimento da doença, ainda estamos longe de compreender como o processo patogênico é iniciado e sofre amplificação em cada subgrupo de pacientes, levando às diferentes expressões clínicas. Como nas demais doenças autoimunes, especialmente naquelas não órgão específicas, sabe-se que o processo resulta da interação de múltiplos fatores, tanto do próprio indivíduo quanto do ambiente que o cerca.⁵ No entanto, os mecanismos que desencadeiam a doença no indivíduo geneticamente suscetível ainda não foram elucidados. Neste artigo apresentamos uma revisão dos principais fatores potencialmente implicados na etiopatogênese da ES. Revisitamos os conhecimentos atuais sobre os mais importantes mecanismos envolvidos no desenvolvimento das lesões características da ES e listamos os potenciais tratamentos dirigidos a alvos celulares e moleculares que vêm emergindo de recentes pesquisas.

Etiologia da esclerose sistêmica: fatores ambientais

Na grande maioria dos casos, a ES é considerada uma doença idiopática. Entretanto, em algumas situações, fatores ambientais muito provavelmente exercem papel importante no seu desenvolvimento. Essas associações têm sido reconhecidas há muitas décadas, sendo as mais importantes aquelas relacionadas à exposição à sílica e aos solventes orgânicos. A estimativa de risco relativo combinado (ERRC) para a sílica, calculada em uma metanálise, foi de 3,20 (IC 95% 1,89-5,43) para os homens. Em relação à exposição a solventes orgânicos, a ERRC encontrada em uma metanálise foi de 2,91 (IC 95%:1,60, 5,30),⁶ e, segundo outra metanálise mais recente,⁷ esse último é um fator associado ao risco aumentado de ES em homens.

A possível associação entre implantes mamários de silicone e doenças do tecido conectivo, especialmente a esclerodermia, tem sido motivo de grande controvérsia, gerada por relatos de casos que sugeriram essa associação.⁸ Entretanto, uma metanálise⁹ e uma recente e extensa revisão sistemática¹⁰ das evidências epidemiológicas disponíveis não confirmam tal associação.

Outros fatores ambientais que têm sido implicados na etiologia da ES são as exposições a agentes infecciosos, principalmente os vírus. Entre eles, o parvovírus B19 é um exemplo de infecção muito prevalente em pacientes com ES.¹¹ Em relação ao vírus Epstein-Barr, foi demonstrado que a imunidade adaptativa específica contra ele (ativação de linfócitos T supressores) era deficiente em pacientes esclerodérmicos.¹² O citomegalovírus (CMV) infecta células endoteliais e monócitos, levando à produção de citocinas profibróticas, causando lesões vasculares e ativando fibroblastos, podendo portanto desencadear processos patogênicos relacionados ao desenvolvimento da ES.¹³ Foi relatada uma associação entre positividade aos anticorpos anti-CMV e prevalência de autoanticorpos específicos em pacientes com ES.¹⁴ Esses dados sugerem uma associação entre fatores infecciosos e ambientais, e a doença, sendo ainda necessários mais estudos para determinar o possível papel causal de agentes externos no desencadeamento da ES.

Etiologia da esclerose sistêmica: fatores hormonais e genéticos

Considerando a marcante predominância do acometimento de ES nas mulheres (7:1), levantou-se a hipótese de que fatores hormonais teriam relevância no seu desenvolvimento. Entretanto, tal hipótese não tem sido confirmada pelas pesquisas. Por exemplo, não foi observado aumento de incidência da doença em mulheres que usam contraceptivos orais.¹⁵

Entre os fatores do hospedeiro envolvidos na etiopatogênese das doenças autoimunes, a suscetibilidade genética é talvez o de maior relevância e, portanto tem sido alvo de extensa investigação. Na ES, como em quase todas as demais doenças reumáticas sistêmicas, polimorfismos do sistema principal de histocompatibilidade (HLA, Human Leukocyte Antigen) têm sido ligados ao desenvolvimento da doença, sendo as principais associações com os antígenos HLA de classe II. Um recente estudo que incluiu uma amos-

tra bastante significativa mostrou a associação positiva dos haplótipos HLA-DRB1_1104, DQA1_0501, DQB1_0301 e, ao contrário, o fator protetor dos haplótipos HLA-DRB1_0701, DQA1_0201, DQB1_0202 e DRB1_1501 em brancos e hispânicos com ES, enquanto em negros a associação foi com os alelos HLA-DRB1_0804, DQA1_0501 e DQB1_0301.¹⁶ Além disso, também tem sido estudada a associação do sistema HLA com a especificidade dos autoanticorpos na ES. O mesmo estudo mencionado acima revelou a associação dos anticorpos anti-Scl70 com os antígenos HLADPB1_1301, dos anticorpos anticentrômero (ACA) com os HLADQB1_0501 e DQB1_26, e dos anticorpos anti-RNA polimerase com os alelos HLA-DRB1_0404, DRB1_11 e DQB1_03,¹⁶ o que ilustra as múltiplas influências que esse sistema gênico pode exercer sobre a ES e seu perfil clínico e imunológico.

Muitos outros genes têm sido implicados na suscetibilidade à ES, em sua grande maioria genes codificadores de proteínas responsáveis pela regulação e pela transdução de sinais que compõem os mecanismos de autoimunidade e inflamação envolvidos na patogênese da ES. Uma das principais associações encontradas em diferentes populações foi com o gene codificador da transdução do sinal e ativação da transcrição quatro (STAT4),¹⁷ que promove a diferenciação dos linfócitos auxiliares do tipo TH1 e regulam negativamente os do tipo TH2. Também foi confirmada a associação com a proteína de ancoragem de célula B com repetições de anquirina (BANK1) – a qual liga o receptor da célula B às proteínas de sinalização intracelular, como as quinases¹⁸ – e com o fator regulador de interferon cinco (IRF-5), regulador da transcrição de genes do interferon tipo I.¹⁹ Além disso, foram também relatadas associações positivas com a ES dos genes candidatos do receptor da interleucina 23 (IL-23R), envolvido na expressão da IL-23, citocina que expande a população de linfócitos TH17, tendo sido associado somente a ES com positividade para o autoanticorpo antiesclero 70 (anti-Scl70) e atuando como fator protetor em relação à hipertensão pulmonar.²⁰ Outro gene relacionado à suscetibilidade à ES foi o fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), o qual induz proliferação celular, aumento da produção de MEC e quimiotaxia de células mesenquimais.²¹

Recentemente, descobriu-se que interações entre os genes também são importantes, como o aparente efeito aditivo na ES exercido pela presença simultânea do STAT4, IRF-5 e BANK1 na suscetibilidade e no desenvolvimento de forma clínica difusa e fibrose pulmonar.^{17,22} Outra descoberta interessante foi o compartilhamento de fatores de risco genéticos entre diferentes doenças autoimunes, bem exemplificado pelo gene não receptor 22 da proteína tirosina fosfatase (PTPN22), implicado na suscetibilidade à ES,²³ assim como a diabetes melito tipo I,²⁴ lúpus eritematosos sistêmico (LES)²⁵ e artrite reumatoide (AR).²⁵ Outros genes compartilhados, como o BANK1, IRF5 e STAT4, também foram apontados como envolvidos na suscetibilidade ao LES e à AR.²⁶⁻²⁸

Outro fator genético de suscetibilidade à ES foi demonstrado muito recentemente em populações europeias caucasianas.²⁹ Trata-se do fator de inibição da migração dos macrófagos 173 (MIF-173), uma citocina com funções imunorregulatórias e mediadora da imunidade inata e adaptativa, que tem sido implicada na patogênese da vasculopatia da ES.³⁰ Além da as-

sociação com suscetibilidade, o alelo MIF-173C foi associado com a forma difusa da doença.²⁹

Mecanismos fisiopatogênicos da esclerose sistêmica

O conhecimento atual acumulado a respeito da fisiopatogênese da ES deriva de extenso trabalho de pesquisa em diferentes áreas e indica que o processo patológico decorre da complexa inter-relação entre três componentes principais: a disfunção vascular, a desregulação da imunidade inata e adaptativa e o excesso de ativação dos fibroblastos e células afins, que culmina no desenvolvimento de fibrose³¹ (fig. 1).

Vasculopatia proliferativa

A ocorrência do fenômeno de Raynaud em quase todos os pacientes com ES, sendo em muitos deles bastante grave, demonstra a importância da vasculopatia no contexto patogênico da doença. Acredita-se que a vasculopatia possa ter origem após lesão e ativação das células endoteliais por fatores desconhecidos.³² A ativação endotelial foi demonstrada em diversos estudos que detectaram níveis plasmáticos elevados e aumento de expressão de fator de Von Willebrand, moléculas de adesão intercelular, endotelina-1 e trombomodulina, que também representam evidências de apoptose excessiva de células endoteliais.³³⁻³⁵ A lesão endotelial crônica resulta em adesão plaquetária e ativação do sistema fibrinolítico, além do aumento da permeabilidade vascular e adesão leucocitária à parede vascular.³⁴ O aumento dos níveis de endotelina-1, um potente vasoconstrictor, foi detectado no plasma e no lavado broncoalveolar de pacientes com ES.³⁶ Essa proteína é responsável por aumentar a adesão leucocitária ao endotélio, promover a migração e proliferação de células musculares lisas para a camada íntima

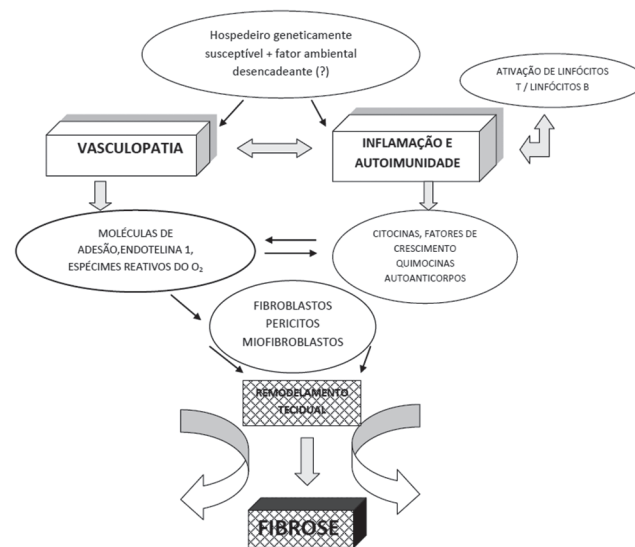


Figura 1 – Mecanismos fisiopatogênicos da Esclerose Sistêmica: a interação entre fatores vasculopáticos inflamatórios e autoimunes leva à hiperativação das células efetoras e produção de fibrose tecidual.

dos vasos e ativar os fibroblastos. Esse processo promove a síntese e a deposição de moléculas da MEC, levando à fibrose com perda da elasticidade e redução progressiva do lúmen vascular, causando hipóxia progressiva e necrose tecidual.³⁷

A hipóxia tecidual promove a angiogênese (formação de novos vasos a partir de vasos funcionais remanescentes) e a vasculogênese (formação de novos vasos a partir de células endoteliais progenitoras),³⁸ com o intuito de restaurar o aporte celular de oxigênio. Devido a múltiplas causas ainda não elucidadas, esses processos são deficitários na ES, ocorrendo um desequilíbrio entre fatores angiogênicos e angiostáticos e reparo vascular ineficaz.³⁹⁻⁴⁰ O resultado é a formação de capilares morfológicamente aberrantes e disfuncionais, que podem ser visualizados no exame de capilaroscopia periungueal. Sabe-se hoje que a hipóxia tecidual presente na ES exerce um importante papel patogênico na doença por meio de diferentes fatores, como a produção do fator induzido por hipóxia (HIF-1), cuja produção e regulação deficitária é ineficaz em restabelecer níveis tensionais normais de oxigênio. Essa deficiência gera um círculo vicioso, com aumento da ativação das células do sistema imune, aumento da ativação dos fibroblastos, aumento dos níveis do fator de crescimento transformador β (TGF β) e deposição de MEC, que por sua vez agravam o ambiente hipóxico. Além disso, o incremento do estresse oxidativo gerado pela hipóxia tem efeito pró-inflamatório e profibrótico, exercido pelos espécimes reativos de oxigênio.⁴¹

Um fator adicional que contribui para a microvasculopatia na ES são os pericitos, células muito próximas ao endotélio que normalmente inibem a migração e a proliferação vascular. Essas células estão hiperplasiadas e hiperativadas na ES, inibindo o processo de angiogênese e ainda se diferenciando em miofibroblastos, produzindo MEC em excesso, que se acumula na região perivascular, e agravando a vasculopatia proliferativa da doença.³⁸ A tabela 1 sumariza os eventos fisiopatogênicos mais relevantes em relação à vasculopatia da ES.

Autoimunidade e inflamação

Outro importante fator implicado na patogênese da ES é o envolvimento do sistema imune, tanto humoral quanto celular,

cujos mediadores representam o elo entre a vasculopatia e a fibrose tecidual, já que estão envolvidos em ambos os processos.³² O envolvimento do sistema imune humoral é em parte demonstrado pela presença de infiltrados de linfócitos B com expressão de marcadores de ativação crônica (CD19, CD85), os quais foram detectados na pele de pacientes com ES por meio de técnicas de DNA *microarray*.⁴² A homeostase dos linfócitos B circulantes encontra-se alterada, com expansão da população de células não ativadas (*naïve*) e redução do número, porém aumento de ativação das células B de memória.⁴³ Esses conhecimentos têm levado à utilização de terapias dirigidas contra as células B (os anticorpos monoclonais rituximabe e belimumabe) no tratamento de pacientes com ES, assim como o bloqueio da coestimulação entre estas e os linfócitos T.⁴⁴

Os autoanticorpos específicos, que representam uma das marcas registradas da doença, caracterizam suas formas clínicas e apresentam importantes associações prognósticas; é a expressão mais evidente do envolvimento do sistema imune humoral na etiopatogênese da ES. Os principais autoanticorpos cujo potencial patogênico está estabelecido, além do anti-Scl70 e do anticentrômero (ACA), são aqueles dirigidos contra células endoteliais e contra o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).³² Os ACA são característicos da ES limitada, que é de modo geral mais benigna do que a forma difusa, porém está associada ao desenvolvimento tardio de hipertensão arterial pulmonar, uma das complicações mais graves da doença, além de úlceras digitais e envolvimento gastrointestinal importante. Pacientes com ES limitada podem apresentar anticorpos anti-Th/To (mais frequentes em homens, com envolvimento pulmonar intersticial e mortalidade mais precoce),⁴⁵ anticorpos anti-PM/Scl (associados a miosite, calcinose, acro-osteólise e pneumopatia intersticial)⁴⁶ e os anticorpos anti-U1RNP (que caracterizam as formas de superposição entre ES, LES e miosite).⁴⁷ Por outro lado, a presença do anti-Scl-70 está associada à forma difusa da ES, com envolvimento pulmonar intersticial e maior risco de crise renal, especialmente nos primeiros anos de doença. Complicações musculoesqueléticas, como contraturas em flexão dos dedos das mãos, são comuns e muito incapacitantes.⁴⁷ Mais raramente, ocorrem na forma difusa os anticorpos anti-RNA polimerase III (POL3), cujos portadores têm alta frequência de crise renal, fibrose cutânea rapidamente progressiva e pouco envolvimento gastrointestinal e pulmonar.⁴⁸ A forma difusa ainda pode apresentar anticorpos anti-U3RNP (fibrilarina), que é o mais frequente em negros e tem pior prognóstico, com fibrose pulmonar grave, hipertensão arterial pulmonar, alterações de pigmentação e contraturas articulares.⁴⁹

Já o papel patogênico da imunidade celular, representada principalmente pelos linfócitos T, é evidenciado na ES pelo aumento da transmigração endotelial de células T CD4+ advinda dos infiltrados inflamatórios perivascularres e da ativação oligoclonal dessas células, com produção de citocinas profibróticas.⁵⁰ A ativação oligoclonal dos linfócitos T foi demonstrada por meio do aumento dos níveis do receptor solúvel da IL-2 no soro de pacientes com ES, que apresentou forte associação com o envolvimento cutâneo (escore cutâneo de Rodnan) na doença.⁵¹ A produção predominante destas citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e proteína-1 quimioatrativa de monócitos, MCP-1) resulta do desequilíbrio entre os perfis de células T auxiliaadoras dos tipo 1 (TH1) e 2 (TH2), sendo derivadas

Tabela 1 – Fisiopatogênese da vasculopatia na esclerose sistêmica

Células efectoras	Processos fisiopatogênicos	Moléculas envolvidas
Células endoteliais	• Lesão e apoptose das células endoteliais	• Fator de Von Willebrand
Células musculares lisas dos vasos	• Estresse oxidativo	HIF-1
Pericitos	• Aumento da permeabilidade vascular	• Endotelina-1
	• Ativação plaquetária e trombose	• VCAM-1
	• Vasculopatia estrutural (redução progressiva do calibre vascular por hipertrofia e fibrose)	• ELAM-1
	• Neovascularização deficitária	• VEGF
		• Espécimes reativos do oxigênio
		• Citocinas

de células TH2, perfil predominante na ES e que promovem agravamento da fibrose tecidual.⁵² Os conhecimentos atuais permitem inferir que os processos deflagrados pelas citocinas profibróticas, derivados da interação entre linfócitos T e fibroblastos, desempenham um papel-chave no desenvolvimento da fibrose (tabela 2).

Desenvolvimento da fibrose: ativação dos fibroblastos

O terceiro mecanismo patogênico fundamental envolvido na ES e o mais representativo da doença é a fibrose, o qual empresta o nome à doença e acomete a pele, os pulmões, o coração, o trato digestivo, os rins e o sistema musculoesquelético. A extensão da fibrose cutânea está associada à mortalidade pela ES, conforme recentemente demonstrado tanto na população europeia quanto em pacientes brasileiros.³⁻⁴ A fibrose resulta da complexa interação entre múltiplos processos simultâneos ou em cascata, nos quais estão presentes dezenas de mediadores celulares, citocinas e seus receptores, quimocinas, fatores de crescimento e moléculas de sinalização intracelular (tabela 3). O resultado dessa interação é a produção excessiva e o acúmulo nos tecidos do material insolúvel que compõe a MEC. Estão presentes na MEC principalmente os colágenos fibrilares tipo I e II, colágeno tipo VII, fibrilas elastina e fibrilina, além de enzimas que promovem a produção das ligações cruzadas (*cross-links*) do colágeno.⁵³

Quanto aos mediadores celulares da fibrose, o fibroblasto é a célula essencialmente responsável pela produção e pelo remodelamento da MEC, e tem sua importância fisiológica principal no processo de cicatrização de lesões do tecido conectivo, sendo seu funcionamento autolimitado, dependendo da extensão do ferimento.⁵³ Na ES, como em outras doenças fibroproliferativas, ocorre um estado em que o fibroblasto encontra-se permanentemente hiperativado, com expressão alterada de genes que determinam produção exagerada de MEC. Na ES, um dos mecanismos responsáveis por essa hiperativação é a anormalidade da mecanotransdução, em que fibroblastos e miofibroblastos seriam capazes de perceber as forças tensionais e alterar sua sinalização intracelular em resposta, levando a uma homeostase e ao remodelamento alterados da MEC.⁵⁴ Além dos fibroblastos propriamente ditos,

os miofibroblastos também participam do processo de formação da fibrose na ES. Essas células contráteis e produtoras de MEC originam-se da transdiferenciação de fibroblastos, células epiteliais e pericitos.⁵⁵ Ao contrário do processo normal de cicatrização, no qual os miofibroblastos ocorrem apenas transitoriamente no tecido de granulação, na ES essas células se tornam permanentes, produzindo áreas de fibrose com contratura da MEC.⁵⁶

A medula óssea também contribui para o incremento do montante de células profibróticas, com a liberação de células mesenquimais pluripotentes e progenitores de fibroblastos (fibrócitos). Estes últimos repõem fisiologicamente a população dos fibroblastos mantendo a homeostase tecidual, mas também exercem papel patogênico na ES. Os precursores fibrócitos migram e se acumulam nos tecidos por meio de gradiente de receptores de quimocinas (CRs), como CCR3, CCR5, CXCR4.³² Esses receptores e seus ligantes foram encontrados em níveis elevados na pele de pacientes com ES.⁵⁷ Além disso, fibrócitos infiltrando o tecido também foram implicados na patogênese da fibrose pulmonar na enfermidade.⁵⁸

As principais proteínas efetoras envolvidas nos mecanismos de fibrose na ES são citocinas, quimocinas e a família dos fatores de crescimento da MEC, as quais induzem resposta celular fibrogênica por meio do aumento da expressão de genes que codificam os constituintes da MEC.⁵⁹ As citocinas profibróticas desempenham um papel patogênico na ES. A mais bem-estudada e conhecida com relação a seus mecanismos na fibrose é a IL-4, que estimula a síntese de TGF β e CTGF, além de promover a migração, a proliferação e a síntese de colágeno pelos fibroblastos. Níveis elevados de IL-4 foram encontrados no soro e nos tecidos de pacientes com ES, assim como se detectou nesses pacientes maiores números de células T produtoras dessa citocina.⁶⁰⁻⁶¹ Sabe-se também que a IL-13 induz a expressão do gene do colágeno tipo I e que seus níveis estão elevados em pacientes com ES, mas seu possível papel na indução de fibrose não está bem-estabelecido.⁶⁰ Muito recentemente, um estudo encontrou

Tabela 2 – Autoimunidade e inflamação na fisiopatogênese da esclerose sistêmica

Células Efetoras	Processos Fisiopatogênicos	Moléculas envolvidas
Linfócitos T Linfócitos B	<ul style="list-style-type: none"> Ativação geral e local dos linfócitos T e B, expansão oligoclonal Migração transendotelial dos linfócitos T CD4+ ativados Produção e liberação de autoanticorpos e citocinas pro-fibróticas 	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticorpos (anti-PDGF, anti-células endoteliais, anti-Scl70, anti-centrômero) Citocinas profibróticas: IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 Receptor IL-2

Tabela 3 – Fisiopatogênese da fibrose na esclerose sistêmica

Células Efetoras	Processos Fisiopatogênicos	Moléculas envolvidas
Fibroblastos Miofibroblastos Pericitos Células musculares lisas dos vasos Fibrócitos (medula óssea)	<ul style="list-style-type: none"> Diferenciação e transdiferenciação dos fibroblastos Síntese excessiva de MEC (principalmente fibras colágenas) Remodelamento tecidual Redução da reabsorção da MEC 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores de Crescimento (TGFβ e TGFβRII, CTGF, PDGF, EGR-1) Quimocinas (CRs, MCP-1) Moléculas de sinalização intracelular (SMADs, tirosino quinases, MAPK-, GNK-, BMPs, EGR-1, Wnt-β-catenina) Receptores nucleares hormonais (PPAR-γ) Endotelina-1

níveis aumentados de IL-6 no soro e nos tecidos de pacientes com ES difusa, que se associou com envolvimento cutâneo mais grave e maior mortalidade após três anos,⁶² sugerindo que o antagonismo da IL-6 seria um alvo terapêutico promissor nessa situação.

Talvez a mais importante de todas as proteínas efetoras da fibrose seja o TGF β , considerado o orquestrador do processo fisiológico de reparo tecidual e sabidamente envolvido em desenvolvimento de fibrose patológica, como na ES.⁵⁹ O TGF β é produzido por fibroblastos, células T, monócitos e plaquetas, e liberado como um complexo latente que é ativado pela lesão tecidual à sua forma biologicamente ativa no interior da MEC, exercendo sua função por meio da ligação com o receptor específico (TGF β RII) na superfície de diversos tipos de células.³⁷ Dessa ligação, inicia-se uma cascata de sinalização intracelular que resulta na expressão dos genes alvo, como o do colágeno tipo I, fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF) e do inibidor do ativador do plasminogênio I, entre outros.⁶³ O principal controle da sinalização intracelular do TGF β é exercido pelo sistema SMAD (os ativadores SMAD2, SMAD3 e o inibidor endógeno SMAD7 e seus cofatores), cuja desregulação resulta em aumento da fibrogênese, fenômeno já demonstrado na ES.⁶⁴ Recentemente, outros mecanismos regulatórios do TGF β foram estudados e sua importância demonstrada na patogênese da ES, como a c-Abl quinase (c-Abelson, uma tirosino-quinase implicada na patogênese da leucemia mielóide crônica), um potente regulador da resposta profibrótica induzida pelo TGF β no fibroblasto.⁶⁵ O imatinibe, um inibidor da c-Abl, reduz as respostas fibróticas em modelos animais e tem se mostrado promissor no tratamento de pacientes com ES.^{44,66} Também relevantes como mediadores da resposta celular profibrótica ao TGF β são os genes da família da resposta de crescimento precoce (EGR), especialmente o EGR-1, cuja expressão é induzida por lesão tecidual química ou mecânica e cujos níveis estão elevados nas lesões cutâneas da ES, conforme demonstrado em modelo murino de esclerodermia induzida por bleomicina.⁶⁷

Outro mecanismo de relevância no processo de fibrose e que tem sido recentemente demonstrado, mas cujo papel ainda necessita de melhor elucidação, é a Wnt- β -catenina, via de sinalização intracelular importante no período embrionário durante a organogênese e cuja reativação posterior e aberrante está associada a doença (câncer, por exemplo), aumentando a atividade do fibroblasto e promovendo a transdiferenciação. Em biópsias de pacientes esclerodérmicos, essa via foi encontrada ativada e responsável por produzir importante produção de fibrose e lipoatrofia.⁶⁸

Além do TGF β , outros fatores de crescimento são importantes na fisiopatogenia da ES, como o CTGF, cujos efeitos são similares aos do TGF β e cujos níveis estão aumentados em lesões de pacientes com ES. Sua expressão é estimulada pelo próprio TGF β , pela hipóxia e pela ET-1.³⁷ O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é produzido por fibroblastos, plaquetas, macrófagos e células endoteliais, com importante ação mitógena e quimioatrativa para fibroblastos, induzindo a produção pelos mesmos de colágeno, fibronectina e proteoglicanos, e a liberação de mediadores profibróticos IL6 e MCP-1. Esse é outro fator de crescimento implicado na interação com TGF β e CTGF e que foi detectado em níveis elevados nos pulmões de pacientes com ES.⁶⁹

Além de todos os mecanismos listados acima, que contribuem para promover a fibrogênese excessiva, na ES também ocorrem anormalidades nos sistemas de contrarregulação fisiológica que normalmente previnem a ocorrência de fibrose. Isso foi demonstrado no caso do SMAD7, moléculas de sinalização que exercem um papel antifibrótico por meio da regulação negativa da ação do TGF β .⁶⁴ Na busca por mecanismos antifibróticos que pudessem ser explorados com fins terapêuticos na ES, foi identificado o receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR- γ). Essa molécula é um receptor nuclear hormonal fundamental no metabolismo lipídico e da glicose, que tem sido cada vez mais associado ao remodelamento da MEC e da fibrose, capaz de modular a sinalização do TGF β e a plasticidade das células mesenquimais. Descobriu-se que esse receptor está envolvido em um importante mecanismo antifibrótico, sendo que sua expressão e atividade foram encontradas reduzidas em pacientes com ES.⁷⁰ Agonistas naturais ou sintéticos do PPAR- γ , como os antidiabéticos pioglitazona ou rosiglitazona, ou a estimulação tecidual da sua expressão, poderiam, portanto, ter um papel no tratamento da fibrose. A tabela 3 sintetiza os elementos envolvidos no processo fisiopatogênico de estabelecimento da fibrose na ES.

A despeito do fato de que a ES é considerada incurável, nos últimos anos intensos trabalhos de pesquisa tem levado à identificação de alvos antifibróticos celulares e moleculares e ao desenvolvimento de opções terapêuticas dirigidas contra eles. A tabela 4 lista alguns tratamentos dirigidos a alvos (a maioria deles comentados acima), que vêm emergindo de estudos *in vitro*, modelos animais ou primeiros ensaios em humanos.⁴⁴ A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos da ES tem permitido lançar luz sobre os fatores que mais provavelmente iniciam o processo e levam à sua perpetuação. Considerando que a lesão vascular e seu reparo defeituoso são reconhecidamente eventos precoces, é possível que a expressão clínica da doença

Tabela 4 – Tratamentos dirigidos contra alvos na esclerose sistêmica

Alvo terapêutico	Drogas (disponíveis ou em desenvolvimento)
• Moléculas Intracelulares PPARY, Notch	Rosiglitazona, Inibidores da via de sinalização Notch
• Citocinas, Fatores de Crescimento, Quimocinas, Vias de sinalização Intracelular MCP-1/CCR2	Inibidores de CCR2 (PF-04136309, BMS-741672, MLN1202)
TGF β , CTGF, IL-13, IL-6	Acs Monoclonais (CAT-192,FG3019, QAX576, tocilizumabe)
Quimocinas (CXCL12, CCL4)	Inibidores CXCR4, CCR2
Via de sinalização Wnt	Inibidores PRI-724, resveratrol
• Bloqueio da ativação do sistema de coagulação Trombina	Inibidor: Dabigatran
• Terapias dirigidas contra as células T e B Coestimulação T/B CD20, BAFF (BlyS)	Abatacept (CTLA4-Ig) Ac. Monoclonais (rituximabe, belimumabe)

dependa mais da magnitude das alterações vasculares e de sua cronicidade do que propriamente do evento desencadeador.⁴¹ Portanto, esforços são necessários no sentido de diagnosticar precocemente a instalação da vasculopatia e instituir o tratamento, a fim de deter a progressão do processo. Além disso, a elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos na ES poderá contribuir para a identificação de outros potenciais alvos a serem explorados na busca por tratamentos mais específicos e eficazes para essa grave e debilitante doença.

Conflitos de interesse

As autoras declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940-4.
3. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012 Oct;39(10):1971-8.
4. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809-15.
5. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May;29(2):211-37.
6. Aryal BK, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med.* 2001 Sep;40(3):271-4.
7. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Toledano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol.* 2007 Jan;34(1):97-103.
8. Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus.* 2009 Nov;18(13):1226-32.
9. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):781-90.
10. Lipworth L, Holmich LR, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: no association. *Semin Immunopathol.* 2011 May;33(3):287-94.
11. Zakrzewska K, Corcioli F, Carlsen KM, Giuggioli D, Fanci R, Rinieri A, et al. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients. *Intervirology.* 2009;52(5):279-82.
12. Kahan A, Menkes CJ, Amor B. Defective Epstein-Barr virus specific suppressor T cell function in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1986 Jul;45(7):553-60.
13. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Neth J Med.* 2010 Nov;68(11):348-53.
14. Neidhart M, Kuchen S, Distler O, Bruhlmann P, Michel BA, Gay RE, et al. Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):389-92.
15. Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. *Environ Health Perspect.* 1999 Oct;107 Suppl 5:743-8.
16. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):822-7.
17. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Hachulla E, Diot E, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2472-9.
18. Rueda B, Gourh P, Broen J, Agarwal SK, Simeon C, Ortego-Centeno N, et al. BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):700-5.
19. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):225-33.
20. Agarwal SK, Gourh P, Shete S, Paz G, Divecha D, Reveille JD, et al. Association of interleukin 23 receptor polymorphisms with anti-topoisomerase-I positivity and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009 Dec;36(12):2715-23.
21. Fonseca C, Lindahl GE, Ponticos M, Sestini P, Renzoni EA, Holmes AM, et al. A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20;357(12):1210-20.
22. Dieude P, Wipff J, Guedj M, Ruiz B, Melchers I, Hachulla E, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3447-54.
23. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, et al. The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):2183-8.
24. Onengut-Gumusc S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun.* 2004 Dec;5(8):678-80.
25. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, Torres B, Caliz R, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):219-24.
26. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):977-86.
27. Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, Vlasova IA, Davies LR, Baechler EC, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 17;104(16):6758-63.
28. Orozco G, Abelson AK, Gonzalez-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Garcia A, et al. Study of functional variants of the BANK1 gene in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):372-9.
29. Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Callejas-Rubio JL, Espinosa G, et al. Confirmation of association of the macrophage migration inhibitory factor gene with systemic sclerosis in a large European population. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Nov;50(11):1976-81.

30. Selvi E, Tripodi SA, Catenaccio M, Lorenzini S, Chindamo D, Manganello S, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):460-4.
31. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Mar;2(3):134-44.
32. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Nov;16(6):718-22.
33. Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M, Wollheim CB, Wollheim FA, et al. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Res.* 2001;3(3):178-82.
34. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Apr;32(5):285-95.
35. McHugh NJ, Distler O, Giacomelli R, Riemekasten G. Non organ based laboratory markers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S32-8.
36. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994 Oct;11(4):439-45.
37. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: Emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmunity Reviews.* [doi: DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.015]. 2011;10(5):267-75.
38. Muller-Ladner U, Distler O, Ibbas-Manneschi L, Neumann E, Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2009 Nov;42(7):587-95.
39. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 2:S3.
40. van Hal TW, van Bon L, Radstake TR. A system out of breath: how hypoxia possibly contributes to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:824972.
41. Geyer M, Muller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Apr;40(2):92-103.
42. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, Troyanskaya OG, Chi JT, Pergamenschikov A, et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 14;100(21):12319-24.
43. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1918-27.
44. Maurer B, Distler O. Emerging targeted therapies in scleroderma lung and skin fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Dec;25(6):843-58.
45. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA, Jr. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):203-9.
46. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA, Jr. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum.* 1992 Oct;35(10):1211-7.
47. Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988 Feb;31(2):196-203.
48. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol.* 2007 Jul;34(7):1528-34.
49. Okano Y, Steen VD, Medsger TA, Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992 Jan;35(1):95-100.
50. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Plattsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 2002 Apr 1;168(7):3649-59.
51. Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA, Jr. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1996 Apr;23(4):646-9.
52. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug;4(8):583-94.
53. Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis Model Mech.* 2011 Mar;4(2):165-78.
54. Huang C, Ogawa R. Fibroproliferative disorders and their mechanobiology. *Connect Tissue Res.* 2012;53(3):187-96.
55. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 May;9(2):136-43.
56. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005 Jan-Feb;13(1):7-12.
57. Cipriani P, Franca Milia A, Liakouli V, Pacini A, Manetti M, Marrelli A, et al. Differential expression of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 in the skin and endothelial cells of systemic sclerosis patients: Pathogenetic implications. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):3022-33.
58. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, Lutz MA, Murray LA, Xue YY, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest.* 2004 Aug;114(3):438-46.
59. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199-210.
60. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1997 Feb;24(2):328-32.
61. Tsuji-Yamada J, Nakazawa M, Minami M, Sasaki T. Increased frequency of interleukin 4 producing CD4+ and CD8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1252-8.
62. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1235-42.
63. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews.* [doi: DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.016]. 2011;10(5):276-81.
64. Varga J. Scleroderma and Smads: dysfunctional Smad family dynamics culminating in fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1703-13.
65. Bhattacharyya S, Ishida W, Wu M, Wilkes M, Mori Y, Hinchcliff M, et al. A non-Smad mechanism of fibroblast activation by transforming growth factor-beta via c-Abl and Egr-1: selective modulation by imatinib mesylate. *Oncogene.* 2009 Mar 12;28(10):1285-97.
66. Gordon JK, Spiera RF. Targeting tyrosine kinases: a novel therapeutic strategy for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Nov;22(6):690-5.
67. Wu M, Melichian DS, de la Garza M, Gruner K, Bhattacharyya S, Barr L, et al. Essential roles for early growth response transcription factor Egr-1 in tissue fibrosis and wound healing. *Am J Pathol.* 2009 Sep;175(3):1041-55.
68. Wei J, Fang F, Lam AP, Sargent JL, Hamburger E, Hinchcliff ME, et al. Wnt/beta-catenin signaling is hyperactivated in systemic sclerosis and induces Smad-dependent fibrotic responses in mesenchymal cells. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb 10.

69. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1876-83.
70. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, Komura K, Wu M, Huang QQ, et al. PPARgamma downregulation by TGFs in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PLoS One*. 2010;5(11):e13778.