

# HTAP et auto-immunité du fondamental à l'appliqué

## Autoimmunity and PAH From fundamental to applied

Z. Hadjimi<sup>1</sup>, D. Hakem<sup>2</sup>

1- Laboratoire de recherche. Equipe "Cytokines et NO Synthase, Immunité et pathogénie" Université des Sciences et de la Technologie; Houari Boumediene, USTHB, Alger.  
2- Service de Médecine Interne ; CHU Mostaganem.

### RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire est un sous-type d'hypertension pulmonaire. Elle implique un remodelage artériel pulmonaire irréversible qui provoque le rétrécissement de la lumière des artères pulmonaires ainsi que le développement des lésions cellulaires au niveau des artérioles pulmonaires. Il s'agit d'une affection grave qui, à moins d'être traitée rapidement, peut entraîner une insuffisance cardiaque et le décès. Sa pathogénèse implique plusieurs facteurs y compris le dysfonctionnement du système immunitaire. Le traitement de l'HTAP actuellement disponible permet juste de soulager les symptômes. Par conséquent, des recherches fondamentales sont nécessaires afin de comprendre la physiopathologie et d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques efficaces.

Mots-clés : HTAP, physiopathogénèse, auto-immunité, remodelage vasculaire, thérapie.

### SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension is a subtype of pulmonary hypertension. It involves irreversible pulmonary arterial remodeling which causes narrowing of the lumen of the pulmonary arteries as well as the development of cellular lesions in the pulmonary arterioles. This is a serious condition that, unless treated promptly, can lead to heart failure and death. Its pathogenesis involves several factors including dysfunction of the immune system. The treatment of PAH currently available helps to relieve the symptoms. Therefore, fundamental research is necessary to understand the pathophysiology and identify new effective therapeutic targets.

Keywords: PAH, physiopathogenesis, autoimmunity, vascular remodeling, therapy.

### INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie cardio-pulmonaire sévère, affectant la circulation artérielle et veineuse pulmonaire et le ventricule droit. La définition de l'HTAP a changé récemment pour mettre l'accent sur un diagnostic plus précoce. Pour cela, elle est définie sur le plan hémodynamique par une augmentation progressive de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) (>20 mmHg au repos), une pression capillaire-pulmonaire ≤ 15 mmHg et une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) (> 2 unités de Wood) [1].

Les symptômes courants ou précoces sont représentés par la dyspnée (d'abord à l'effort puis au repos), la fatigue, les étourdissements, la syncope et les douleurs thoraciques qui peuvent ne pas être perceptibles au début de l'HTAP. Ces manifestations sont souvent confondues avec des affections courantes telles que l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou la fatigue générale entre autres [1].

## 2-DYSFONCTIONNEMENTS IMMUNITAIRES AU COURS DE L'HTAP

### 2.1. Inflammation et HTAP

L'inflammation pulmonaire et systémique semble jouer un rôle crucial dans le développement de l'HTAP. En effet, de multiples médiateurs cellulaires et moléculaires sont associés. Il a été montré que les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles ainsi que lymphocytes sont retrouvés en grand nombre au niveau des vaisseaux pulmonaires de patients HTAP. De plus, des

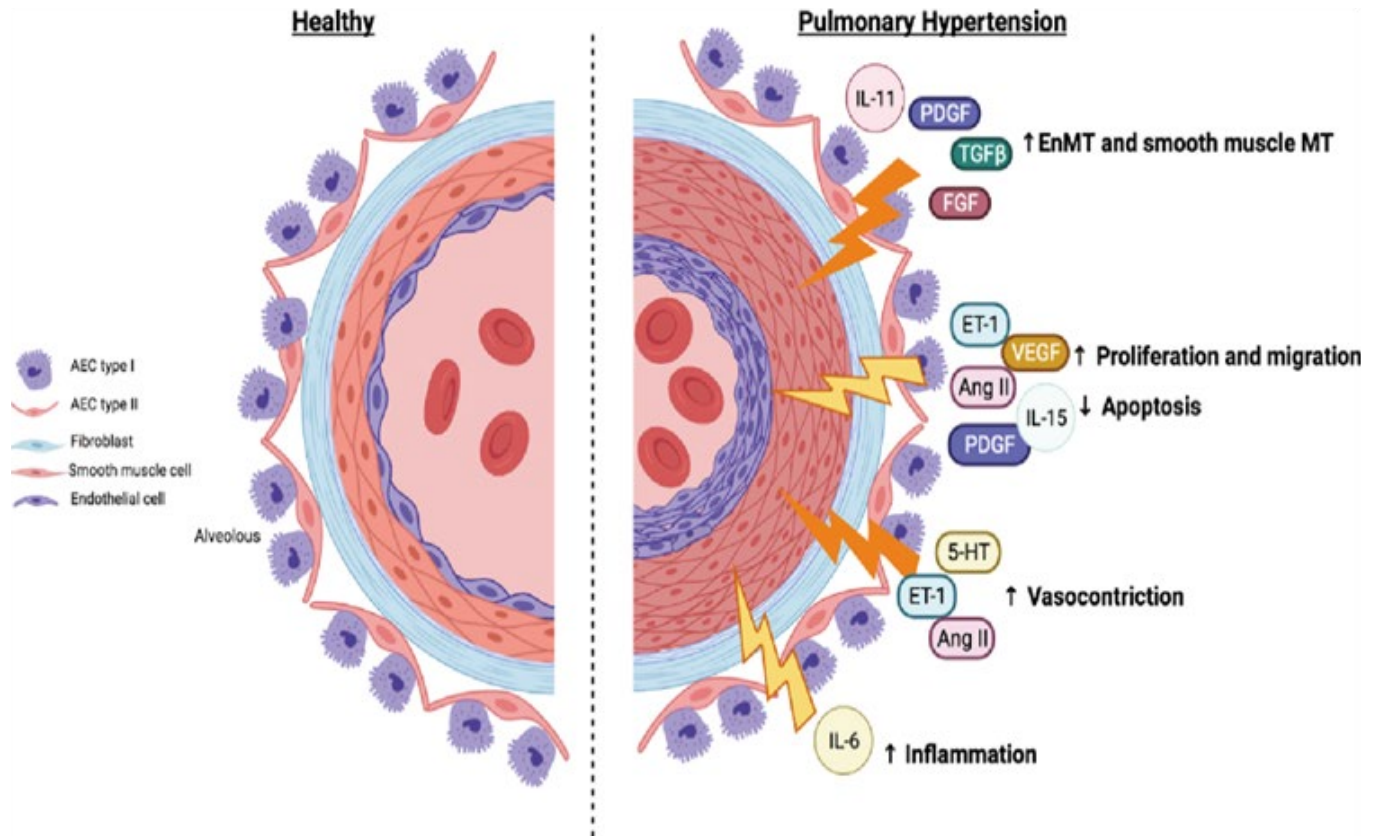
taux élevés de cytokines et chemokines ont été détectés chez ces malades (figure 2). En outre, un déséquilibre entre l'immunité et la tolérance existe au cours de l'HTAP, ce qui peut entraîner une inflammation chronique et/ou une auto-immunité [2]. En effet, l'interleukine-1β (IL-1β) est une cytokine clé libérée en réponse à l'activation de l'inflammasome et elle représente un médiateur important de la réponse inflammatoire. Cette dernière régule la vasoconstriction et le remodelage des artères pulmonaires. Dans le même sens, des taux sériques élevés de l'IL-1β ont été notés chez les patients HTAP et sont même corrélés avec la sévérité de la maladie [3]. De plus, il a été démontré que l'IL-1β stimule la prolifération et la contraction des CMLs en inhibant la voie de la prostacyline (responsable de la vasodilatation via l'AMPc et de l'effet anti-prolifératif) [4]. Cette cytokine est sécrétée principalement par les neutrophiles et les lymphocytes T infiltrants dans les vaisseaux pulmonaires des malades.

D'autre part, la surexpression transgénique de l'IL-6 dans les poumons des souris était suffisante pour entraîner le développement d'une HTAP légère [5]. Alors que, la surexpression de l'IL-6 en combinaison avec le traitement à l'hypoxie chez ces souris a entraîné une augmentation sévère de la pression systolique du ventricule droit et un remodelage vasculaire similaire à celui observé chez les patients atteints d'HTAP sévère [5]. Par conséquent, il est probable que la signalisation de l'IL-6 conduit à l'activation de multiples voies centrées sur les effets pro-inflammatoires, pro-prolifératifs et anti-apoptotiques. L'IL-6 peut représenter un marqueur de pronostic utile pour l'HTAP, d'ailleurs des taux élevés de l'IL-6 sont liés aux complications graves de l'HTAP [6] (figure 2). Cette cytokine peut être produite par les cellules endothéliales, les CMS, les mastocytes pulmonaires et les macrophages. Il a été démontré que l'activation de STAT3 médiée par l'IL-6 induisait l'expression d'un groupe de microARN (miRNA cluster 17/92) qui réprime l'expression de la protéine morphogénétique osseuse (BMPR2), favorisant davantage un phénotype pro-prolifératif [7]. Aussi, l'IL-6 peut stimuler la polarisation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes TH17, productrice de l'IL-17 et de l'IL-21 [8]. Dans le même contexte, l'IL-21 est une cytokine incriminée dans la différenciation des macrophages alvéolaires en macrophage M2, responsables de la prolifération des CMLs et donc favorise le remodelage vasculaire pulmonaire [9].

Quant à l'IL-18, des taux plasmatiques élevés ont été détectés chez les patients atteints d'HTAP par rapport aux témoins sains. L'IL-18, largement sécrétée par les macrophages, stimule l'activation des cellules T cytotoxiques, la production de l'interféron et augmente l'expression des molécules d'adhésion. La liaison de l'IL-18 à son récepteur favorise l'activation du facteur de transcription NF-κB [10].

Plusieurs chémokines sont également associées à la pathogénèse de l'HTAP. En effet, CCL2/MCP-1, CXCL3/Fractalkine ou encore CCL5/RANTES sont augmentées dans les poumons mais également dans le sérum de patients HTAP. Ces chémokines induisent le recrutement anormal des cellules comme les macrophages et les lymphocytes au site inflammatoire.

D'autres médiateurs inflammatoires sont aussi associés à l'HTAP tels que le LTB4 (Leukotriène B4), MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor), HIF1 (Hypoxia-induced mitogenic factor), HMGB1 (High Mobility Group Box-1). En outre, l'activation du complément dans l'HTAP a été élucidée. Les souris déficientes en plusieurs éléments de la cascade du complément ont été protégées de l'inflammation périvasculaire induite par l'hypoxie [11]. De plus, l'HTAP est caractérisée par une expression incontrôlée de diverses protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire telle que l'E-sélectine, molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et molécule d'adhésion vasculaire (VCAM-1) [12].

**FIGURE 2**Mécanismes physiopathologiques rencontrés au cours de l'HTAP (Roger I et al., 2021)<sup>[21]</sup>.

Dans le même contexte, plusieurs études ont montré une production endothéliale exagérée de facteurs de croissance : le PDGF (platelet-derived growth factor), le FGF2 (fibroblast growth factor 2) et le VEGF (vascular endothelial growth factor) au cours de l'HTAP<sup>[13]</sup>. Il est important de souligner que ces facteurs sont de puissants agents mitogènes, anti-apoptotiques et chimio-attractants.

De manière générale, la liaison des cytokines/chémokines sur leurs récepteurs appropriés active différentes voies de signalisation, dont la voie JAK-STAT3, la voie PI3K/AKT et la voie MEK/ERK, conduisant à l'expression d'autres molécules pro-inflammatoires. De plus, toutes les molécules citées précédemment participent au remodelage vasculaire pulmonaire rencontré au cours de l'HTAP (figure 2).

## 2.2. Auto-immunité et HTAP

La présence de multiples auto-anticorps a été détectée chez les patients HTAP. En effet, 30 à 40 % des patients avec HTAP présentent des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-phospholipides chez 10-15 % de ces patients<sup>[14]</sup>. L'association de l'HTAP avec des maladies auto-immunes supporte l'hypothèse de l'implication de l'auto-immunité dans la pathogénèse de l'HTAP. En effet, l'HTAPi et l'HTAPh constituent 50 % des cas cliniques d'HTAP, tandis que l'HTAP avec une maladie auto-immune associée comprend les 50 % restantes (plus fréquemment associée à la sclérodémie). Les auto-anticorps rencontrés au cours de l'HTAP ciblent principalement la paroi vasculaire. Dans l'HTAP associée au lupus ou à la sclérodémie, des anticorps anti-phospholipides peuvent activer les cellules endothéliales en se liant sur des récepteurs spécifiques. Les anticorps dirigés contre les cellules endothéliales induisent également l'expression de protéines d'adhésion leucocytaire qui permet le recrutement de cellules inflammatoires au niveau vasculaire<sup>[15]</sup>. La prévalence des anticorps anti-cellules endothéliales chez les patients atteints d'HTAP est de 62,1 % en isotype IgG et de 44,8 % en isotype IgM. Aussi, des auto-anticorps de type IgG peuvent se lier aux cellules musculaires lisses et induisent leur contraction chez les patients souffrant d'HTAPi ou HTAP associée à la sclérodémie. En outre, environ 40 % des patients atteints d'HTAPi présentent des anticorps anti-fibroblastes. Ces anticorps sont responsables de leur différenciation en fibroblastes productrices de collagène qui participent directement au remodelage vasculaire<sup>[16]</sup>. Les auto-anticorps sériques (anticorps anti-RNP, anti-Sm et anti-phospholipides) chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique/sclérodémie systémique se sont révélés être des facteurs de risque pour le développement de l'HTAP<sup>[17]</sup>.

Plusieurs auto-antigènes exposés par les fibroblastes sont cibles aux auto-anticorps au cours de l'HTAP comme la vimentine, la caluménine, TROPOMYOSINE 1, protéine du choc thermique (HSP27, HSP 70). De plus, la lamine A/C et la tubuline-β sont déterminés comme cibles aux anticorps anti-cellules endothéliales. Outre cela, les cellules musculaires lisses expriment des auto-antigènes : l'alpha-énolase et la phosphoprotéine 1 induite par le stress (STIP1 : Stress-induced phosphoprotein 1), impliqués dans le développement des réponses auto-immunes au cours de l'HTAP<sup>[18]</sup>.

Les taux élevés de l'IL-1 et de l'IL-6 stimulent la prolifération et la différenciation des cellules B en plasmocytes productrices d'auto-anticorps durant l'HTAP. De même, les mastocytes, source d'IL-4, sont capables de d'induire la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th2. En outre, il a été montré que des auto-anticorps de types IgG, IgM, IgA et IgE sont détectés chez les patients HTAP. Plusieurs chercheurs ont montré que les LB, LT et les cellules dendritiques envahissent anormalement les lésions vasculaires pulmonaires ainsi que des IgG ont été détectés. Dans divers modèles animaux d'HTAP, un niveau important d'auto-anticorps dirigés contre les cellules vasculaires pulmonaires a été observé après le développement de la maladie. L'injection des animaux témoins avec du plasma contenant des auto-anticorps était suffisant pour le remodelage vasculaire et une augmentation de la pression systolique du ventricule droit. Pour cela, il a été suggéré que les auto-anticorps sont suffisants pour déclencher la survenue de l'HTAP. D'autre part, les rats présentant un déficit en lymphocytes B sont moins sensibles à l'HTAP sévère et au remodelage vasculaire pulmonaire induit. Outre cela, la rupture de la balance entre les cellules effectrices et régulatrices (Treg) est essentielle pour le développement des maladies auto-immunes et de l'HTAP idiopathique ou associé<sup>[18]</sup>.

Par ailleurs, les lymphocytes impliqués peuvent participer à la formation des BALT (« Bronchus Associated Lymphoid Tissue »). Au niveau des BALT, des macrophages et des cellules dendritiques résidentes se trouvent. Les BALT sont essentiels à la mise en place rapide des réponses humorales locales. En effet, il soulève la possibilité d'une réponse immunitaire adaptative locale dans les poumons des patients HTAP.

Aussi, la présence des tissus lymphoïdes tertiaires (TLT) a été repérée dans les artères pulmonaires des patients atteints d'HTAP. Les tissus lymphoïdes tertiaires sont des amas de cellules immunitaires qui ressemblent aux organes lymphoïdes secondaires mais qui se forment dans les tissus périphériques

non lymphoïdes en réponse à une maladie chronique. Les lymphocytes B sont les principaux composants de la TLT. En effet, les tissus lymphoïdes adjacents aux lésions vasculaires contiennent des centres germinatifs, indiquant qu'ils peuvent produire localement des anticorps. Colvin et collaborateurs ont prouvé que le blocage des cellules B infiltrées a diminué la taille des TLTs<sup>[19]</sup>. Aussi, la réduction expérimentale des TLT a également diminué la production d'immunoglobulines chez les rats HTAP. Ces preuves suggèrent que les TLTs sont cruciaux pour la production d'auto-anticorps et le développement de l'HTAP. Toutes ces données révèlent que les follicules lymphoïdes ectopiques contribuent au remodelage vasculaire pulmonaire rencontré au cours de l'HTAP<sup>[18]</sup>.

### 3. LES NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES POUR L'HTAP

#### 3.1. Interleukine-1 (IL-1)

Les taux d'IL-1, qui à son tour stimule la production d'IL-6, sont élevés dans le sérum des patients atteints d'HTAP<sup>[20]</sup>. Dans l'HTAP, le développement de la maladie a été empêché dans un modèle animal suite à l'administration de l'Anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Des études récentes ont montré qu'après 2 semaines de traitement des patients HTAP par l'Anakinra, les taux de la CRP, l'IL-6 et les symptômes ont considérablement diminué. Néanmoins, il n'y avait pas de changements significatifs dans la consommation maximale d'oxygène ou la fonction systolique ventriculaire droite. Par conséquent, une étude à long terme et à grande échelle est essentielle pour déterminer l'efficacité de l'Anakinra dans le traitement de l'HTAP<sup>[18]</sup>.

#### 3.2. Interleukine-6 (IL-6)

Des améliorations de l'état général des patients atteints d'HTAP ont été rapportées suite au traitement par le tocilizumab, un antagoniste des récepteurs de l'IL-6. Néanmoins, les résultats complets de cet essai sont toujours en cours d'étude<sup>[18]</sup>.

#### 3.3. Leucotriène B4 (LTB4)

La Leucotriène B4 intervient dans l'activation des macrophages pulmonaires et induit des lésions endothéliales ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires. Il a été montré que l'inhibition de l'enzyme de synthèse de LTB4 à l'aide de bestatine (ubenimex) a amélioré les lésions de l'HTAP. Cependant, un essai clinique de phase II avec ubenimex a été arrêté après que l'essai n'a pas montré d'efficacité significative chez les patients atteints d'HTAP par rapport au traitement par le placebo<sup>[18]</sup>.

#### 3.4. Facteur de transcription NF-κB

L'activation du facteur de transcription NF-κB induit la régulation positive des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-6. Chez les patients atteints d'HTAP, l'NF-κB est fortement activé dans les cellules immunitaires pulmonaires, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Dans un modèle expérimental, le blocage de l'NF-κB a empêché le développement de l'HTAP. Ce blocage peut être effectué par le bardoxolone méthyle et le diméthylfumarate<sup>[18]</sup>.

#### 3.5. Inhibiteur des lymphocytes B

Le rituximab est un anticorps monoclonal contre le CD20, qui se trouve principalement à la surface des lymphocytes B. Des essais précliniques ont montré l'amélioration des paramètres hémodynamiques chez les patients HTAP<sup>[18]</sup>.

#### 3.6. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α)

Il a été rapporté que l'éta-nercept, un antagoniste du TNF-α, prévient le développement de l'HTAP dans des modèles animaux en bloquant l'infiltration des cellules inflammatoires. En outre, il a été approuvé que l'éta-nercept entraîne une diminution de la pression systolique ventriculaire droite et prévient la progression de l'HTAP. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour valider l'efficacité clinique de l'éta-nercept<sup>[18]</sup>.

#### 3.7. Autres immunosuppresseurs

Les glucocorticoïdes sont des inhibiteurs des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Dans des modèles de rats HTAP, l'administration de dexaméthasone a amélioré l'HTAP et a diminué les marqueurs inflammatoires. Une combinaison de cyclophosphamide et de glucocorticoïdes a révélé des résultats cliniques positifs pour les patients HTAP associé au lupus érythémateux systémique. Cette combinaison a pu diminuer la résistance vasculaire pulmonaire. De plus, la rapamycine est avérée efficace pour prévenir l'HTAP. En effet, elle bloque l'activation des lymphocytes B et T en inhibant leur réponse aux cytokines<sup>[18]</sup>.

## 4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'hypertension artérielle pulmonaire est un processus pathologique complexe implique de multiples facteurs pathologiques. L'ensemble de ces agents favorise le remodelage vasculaire pulmonaire au cours de l'HTAP. L'inflammation et l'auto-immunité semblent jouer un rôle décisif dans la survenue de cette pathologie. Les thérapies utilisées sont principalement des vasoconstrictives. Pour cela, il serait intéressant d'approfondir la recherche dans le but de mettre en place un marqueur de diagnostic non invasif, un marqueur de pronostic ainsi que la découverte des thérapies plus efficaces pour l'HTAP.

## RÉFÉRENCES

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jörn Carlsen, Andrew J S Coats, Pilar Escribano-Subias et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal, 2022; 44, Issue 15, 14.
- Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: The science behind the disease spectrum. Eur. Respir. Rev. 2012;21:19-26.
- Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, Trembath RC, Jennings S, Barker L, Nicklin P, Walker C, Budd DC, Pepke-Zaba J, Morrell NW. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2010 Aug 31;122(9):920-7.
- Itoh, Akihito, Jun Nishihira, Hironi Makita, Kenji Miyamoto, Etsuro Yamaguchi, et Masaharu Nishimura. 2003. Effects of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and Macrophage Migration Inhibitory Factor on Prostacyclin Synthesis in Rat Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. Respirology 8 (4): 467-72.
- Steiner, M.K.; Syrkina, O.L.; Kolliputi, N.; Mark, E.J.; Hales, C.A.; Waxman, A.B. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. Circ. Res. 2009, 104, 236-244.
- 6-33- Heresi, G.A.; Minai, O.A.; Tonelli, A.R.; Hammel, J.P.; Farha, S.; Parambil, J.G.; Dweik, R.A. Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure. Pulm. Circ. 2013, 3, 916-925.
- Brock, M.; Trenkmann, M.; Gay, R.E.; Michel, B.A.; Gay, S.; Fischler, M.; Ulrich, S.; Speich, R.; Huber, L.C. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. Circ. Res. 2009, 104, 1184-1191.
- Hashimoto-Kataoka, T.; Hosen, N.; Sonobe, T.; Arita, Y.; Yasui, T.; Masaki, T.; Minami, M.; Inagaki, T.; Miyagawa, S.; Sawa, Y.; et al. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112, E2677-E2686.
- Xi, X., Zhang, J., Wang, J., Chen, Y., Zhang, W., Zhang, X., Du, J., and Zhu, G. 2019. SGK1 Mediates Hypoxic Pulmonary Hypertension through Promoting Macrophage Infiltration and Activation (Hindawi).
- Dinarello, C.A.; Novick, D.; Kim, S.; Kaplanski, G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. Front. Immunol. 2013, 4.
- Perros, F.; Dorfmueller, P.; Montani, D.; Hammad, H.; Waelput, W.; Girerd, B.; Raymond, N.; Mercier, O.; Mussot, S.; Cohen-Kaminsky, S.; et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012, 185, 311-321.
- Soon, Elaine, Alan M. Holmes, Carmen M. Treacy, Natalie J. Doughty, Laura Southgate, Rajiv D. Machado, Richard C. Trembath, et al. 2010. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 122 (9): 920-27.
- Yu, Ying, Michele Sweeney, Shen Zhang, Oleksandr Platoshyn, Judd Landsberg, Abraham Rothman, et Jason X.-J. Yuan. 2003. PDGF stimulates pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating TRPC6 expression. American Journal of Physiology-Cell Physiology 284 (2): C316-30.
- Irerd B, Montani D, Eyries M, et al. Absence of influence of gender, BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. Respir Res 2010 ; 11 : 73.
- Arends, S.J., Damoiseaux, J.G.M.C., Duijvestijn, A.M., Debrus-Palmans, L., Vroomen, M., Boomsma, K.A., Brunner-La Rocca, H.-P., Reutelingsperger, C.P.M., Cohen Tervaert, J.W., and van Paassen, P. (2013). Immunoglobulin G anti-endothelial cell antibodies: inducers of endothelial cell apoptosis in pulmonary arterial hypertension? Clin. Exp. Immunol. 174, 433-440.
- Li, C., Liu, P., Song, R., Zhang, Y., Lei, S., and Wu, S. Immune cells and autoantibodies in pulmonary arterial hypertension. Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai); 2017. 49, 1047-1057.
- Sobanski V, Giovannelli J, Lynch B.M, et al., Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension, Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ) 68 (2). 2016, 484-493.
- Zhijie Han a,1, Xiujuan Li b,1, Xiuli Cui b, Hongjuan Yuan b, Haiping Wang. 2022. The roles of immune system and autoimmunity in pulmonary arterial hypertension: A review. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 72 (2022) 102094.
- Colvin KL, Cripe PJ, Ivy DD, Stenmark KR, Yeager ME. Bronchus-associated lymphoid tissue in pulmonary hypertension produces pathologic autoantibodies. Am J Respir Crit Care Med. (2013) 188:1126-36. doi: 10.1164/rccm.201302-0403OC
- Maron B.A. Pulmonary arterial hypertension: Cellular and molecular changes in the lung. Glob. Cardiol. Sci. Pract. 2020;2020:e202003.
- Roger et al, The Role of JAK/STAT Molecular Pathway in Vascular Remodeling Associated with Pulmonary Hypertension, 2021, International Journal of Molecular Sciences.