

## Genetic factors for ILD—the path of precision medicine



Lancet Respir Med 2024

Published Online  
March 20, 2024  
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00071-7)

With increasing awareness of genetic factors and variants involved in the pathogenesis of interstitial lung diseases (ILDs) and expanded availability of genetic testing, pulmonologists diagnosing and managing ILD should appreciate their clinical significance. In patients with a family health history of a similar or the same disease, the term genetic is used to imply one or more underlying genetic components to be causative of the disease with a pathogenic variant. There is a need to use terms precisely and associate pathogenic variants with the specific ILD diagnosis.

ILD encompasses a heterogeneous group of acute and chronic parenchymal lung diseases of known and unknown causes, including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).<sup>1,2</sup> Given that IPF is known to be a progressive fibrotic ILD, the term progressive pulmonary fibrosis (PPF) was defined in 2022 to recognise progressive fibrotic ILD in patients with ILDs other than IPF.<sup>2</sup> It is unknown whether patients with different ILDs manifesting PPF or IPF, or patients with any or all ILDs have the same pathogenic variants (ie, genotype). Genetic studies are needed to clarify this question. Familial cases described by the specific ILD will probably enhance the understanding of specific phenotype–genotype correlations in patients with a family health history of the same disease.

The 2023 European Respiratory Society consensus statement defines familial pulmonary fibrosis as “any fibrotic ILD in at least two blood relative first-degree or second-degree family members”.<sup>3</sup> An international survey<sup>4</sup> showed that two-thirds of pulmonologists define familial pulmonary fibrosis as a disease affecting two or more first-degree relatives and a third define the disease as if two first-degree, second-degree, or third-degree relatives were affected. A more robust definition for patients with a family health history of two or more biological first-degree relatives with an ascertained diagnosis of the same ILD<sup>5</sup> will probably enhance the understanding of pathogenic variants contributing to specific types of ILD.

In addition to a detailed family health history, to identify relatives who have or are at risk of ILD, ascertaining the specific ILD with defined criteria is imperative to associate a familial, genetic, or shared environmental component. Labelling ILD as familial

solely on a patient’s knowledge of the family health history should be acknowledged as presumed to be familial. At minimum a three-generation pedigree with a review of the available clinical data is essential to confirm the ILD diagnosis from presumed affected relatives.

In general, the term sporadic case implies no genetic component and this term is used for cases where disease is manifested in only one family member at all times.

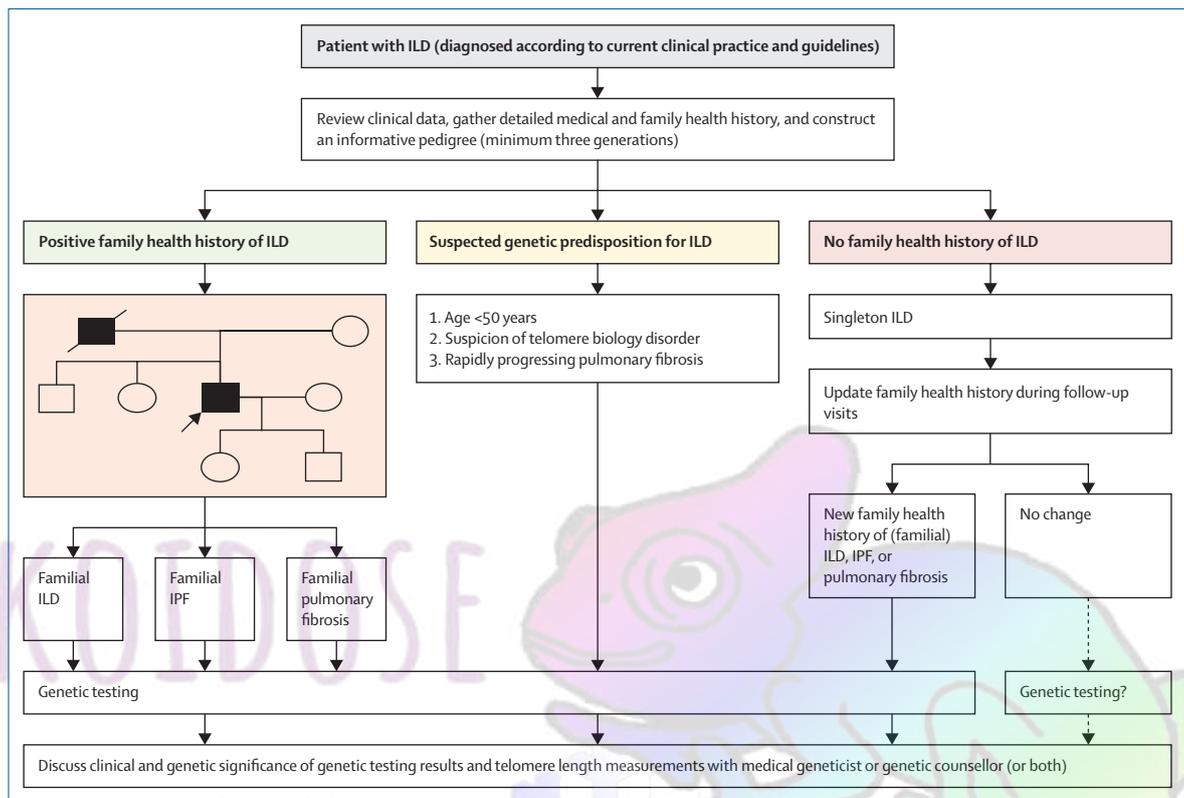
In a 2017 study,<sup>6</sup> at least 10% of sporadic cases were reclassified as familial; therefore, updating the family health history during follow-up visits is key. Singleton ILD is a term used for individual cases without an overt family health history of ILD. Although it is unclear whether singleton ILD cases have a genetic disorder or not, many of them might have one or more family members who manifest ILD in the future and could be found to have a genetic disorder by genetic testing.

Not all familial cases have an identifiable genetic cause. Epigenetic effects due to cigarette smoking are most probably codeterminants of ILD in patients with pathogenic variants.<sup>7</sup> Genetic ILD is an appropriate term for when a pathogenic variant or shortened telomeres (or both) are identified in a patient with ILD. The terms penetrance (ie, the presence or absence of disease) and expressivity (ie, spectrum of phenotypes in patients with the same genetic condition) are not interchangeable and should be used precisely when describing genetic ILD.<sup>8</sup>

Discerning whether the pathogenic variant is inherited is important and for 20–30% of patients with familial pulmonary fibrosis, the variant is identified by gene sequencing of telomere-maintenance genes, surfactant metabolism genes, *MUC5B* polymorphism, and other genes (appendix p 1).<sup>6,7,9,10</sup> Pathogenic variants associated with ILD are usually inherited in an autosomal dominant pattern (eg, disorders with pathogenic variants within telomere-maintenance and surfactant metabolism genes).<sup>7,9,10</sup> The common *MUC5B* promoter polymorphism is an associated ILD risk allele.<sup>10</sup> In some patients, ILD also manifests with neurofibromatosis type 1 (autosomal dominant) or lysosomal storage disorders (autosomal recessive).<sup>5</sup>

Gene sequencing and measuring telomeres length are appropriate for patients with a family health history of ILD

See Online for appendix



**Figure: Genetic testing for ILD—suggested approach based on family health history**

Pulmonary fibrosis as defined by image or histopathology (or both).<sup>2</sup> IPF is a distinct clinical entity of unknown cause, occurs in the lungs of older adults, has well-defined diagnostic criteria, and is characterised by gradual disease progression with a median survival of 5 years.<sup>1</sup> For further explanations of genetic testing, familial disease,<sup>4</sup> features of telomere biology disorder<sup>2</sup> or short telomere syndrome, and singleton ILD,<sup>3</sup> see the appendix (p 1). IPF=idiopathic pulmonary fibrosis. ILD=interstitial lung disease.

or those with a genetic predisposition,<sup>3,6</sup> we suggest that every patient with ILD (ie, singleton ILD) should be tested for these (figure).

With increasing awareness that short telomeres and some pathogenic variants are linked to early onset and to a faster rate of disease progression than the natural course of decline in forced vital capacity (FVC) of 150–200 mL over 1 year in patients with IPF,<sup>1</sup> pulmonary fibrosis, bone marrow suppression, and malignancies,<sup>7</sup> the clinical significance of genetic testing is evident. A 2015 exploratory study<sup>11</sup> suggested beneficial outcomes in patients with IPF and the *TOLLIP* TT genotype who received N-acetylcysteine; the significant reduction in composite endpoint risk (composite endpoint-free survival defined as time from trial enrolment to death, hospitalisation, transplant, or  $\geq 10\%$  FVC decline) observed in this cohort is being investigated further in an ongoing phase 3 trial (NCT04300920). Gene sequencing can be complex, and clinicians and patients should be aware of variants of unknown significance<sup>12</sup> and possible negative

results for known pathogenic variants in affected relatives with ILD, despite a strong family health history of ILD.<sup>9</sup>

Genetic knowledge is rapidly evolving in the field of ILD. Pathogenic variants identified using gene sequencing will allow clinicians to recognise distinctive phenotype–genotype correlations. Penetrance and expressivity of familial cases can be better estimated when the specific ILD diagnosis is confirmed in the patient and any affected biological relatives. Whether pathogenic variants for various ILDs are the same and can differentiate or identify patients with IPF and other patients with ILD manifesting PPF remains unclear. Evidence-based guidelines and further studies showing the clinical use of genetic testing are needed for singleton ILD and familial cases. The vision of patients with ILD benefitting from precision medicine and gene-targeted therapeutic interventions is in the immediate future.

GR reports consulting fees from Sanofi. JMT received partial funding for her paid fellowship training during the writing of this Comment from the Warren Alpert

Foundation fellowship. RLB declares no competing interests. We thank Gail P Jarvik (Division of Medical Genetics, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA) for kindly reviewing the article and providing valuable input.

\*Ganesh Raghu, Juliet M Torres, Robin L Bennett  
graghu@uw.edu

Center for Interstitial Lung Diseases, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA (GR, JMT, RLB)

- 1 Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J* 2023; **61**: 2200957.
- 2 Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205**: e18–47.
- 3 Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2023; **61**: 2201383.
- 4 Terwiel M, Borie R, Crestani B, et al. Genetic testing in interstitial lung disease: an international survey. *Respirology* 2022; **27**: 747–57.
- 5 Raghu G, Hert R. Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 1993; **14**: 323–32.
- 6 Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**: 1423–28.
- 7 Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One* 2010; **5**: e10680.
- 8 Jarvik GP, Evans JP. Mastering genomic terminology. *Genet Med* 2017; **19**: 491–92.
- 9 Liu Q, Zhou Y, Cogan JD, et al. The genetic landscape of familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**: 1345–57.
- 10 Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; **45**: 613–20.
- 11 Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. *TOLLIP*, *MUC5B*, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**: 1475–82.
- 12 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405–24.

SARKOIDOSE  
SELBSTHILFE



# Genetische Faktoren für ILD - der Weg zur Präzisionsmedizin

Ganesh Raghu, Juliet M Torres, Robin L Bennett

Published: March 20, 2024 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00071-7)

Angesichts des zunehmenden Bewusstseins für genetische Faktoren und Varianten, die an der Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) beteiligt sind, und der erweiterten Verfügbarkeit von Gentests sollten Pulmologen, die ILD diagnostizieren und behandeln, deren klinische Bedeutung erkennen. Bei Patienten mit einer ähnlichen oder gleichen Erkrankung in der Familienanamnese wird der Begriff genetisch verwendet, um eine oder mehrere zugrunde liegende genetische Komponenten als ursächlich für die Erkrankung mit einer pathogenen Variante zu bezeichnen. Es ist notwendig, die Begriffe präzise zu verwenden und die pathogenen Varianten mit der spezifischen ILD-Diagnose in Verbindung zu bringen.

ILD umfasst eine heterogene Gruppe von akuten und chronischen parenchymatösen Lungenerkrankungen bekannter und unbekannter Ursachen, einschließlich der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).<sup>1, 2</sup>

Da es sich bei der IPF bekanntermaßen um eine progressive fibrotische ILD handelt, wurde im Jahr 2022 der Begriff progressive pulmonale Fibrose (PPF) definiert, um eine progressive fibrotische ILD bei Patienten mit anderen ILDs als IPF zu erkennen.<sup>2</sup>

Es ist nicht bekannt, ob Patienten mit verschiedenen ILDs, die PPF oder IPF manifestieren, oder Patienten mit einer oder allen ILDs die gleichen pathogenen Varianten (d. h. den gleichen Genotyp) aufweisen. Um diese Frage zu klären, sind genetische Studien erforderlich. Familiäre Fälle, die durch die spezifische ILD beschrieben werden, werden wahrscheinlich das Verständnis spezifischer Phänotyp-Genotyp-Korrelationen bei Patienten mit einer familiären Gesundheitsanamnese der gleichen Krankheit verbessern.

Die Konsenserklärung der European Respiratory Society aus dem Jahr 2023 definiert familiäre Lungenfibrose als "jede fibrotische ILD bei mindestens zwei blutsverwandten Familienmitgliedern ersten oder zweiten Grades".<sup>3</sup>

Eine internationale Umfrage<sup>4</sup> ergab, dass zwei Drittel der Pulmologen die familiäre Lungenfibrose als eine Krankheit definieren, die zwei oder mehr Verwandte ersten Grades betrifft, und ein Drittel definiert die Krankheit so, als ob zwei Verwandte ersten, zweiten oder dritten Grades betroffen wären. Eine solidere Definition für Patienten mit einer Familienanamnese von zwei oder mehr biologischen Verwandten ersten Grades mit einer festgestellten Diagnose derselben ILD<sup>5</sup> wird wahrscheinlich zu einem besseren Verständnis der pathogenen Varianten führen, die zu bestimmten Arten von ILD beitragen.

Neben einer detaillierten Familienanamnese ist es zur Identifizierung von Verwandten, die an ILD erkrankt oder gefährdet sind, unerlässlich, die spezifische ILD anhand definierter Kriterien zu bestimmen, um eine familiäre, genetische oder gemeinsame Umweltkomponente zuzuordnen. Die Einstufung einer ILD als familiär allein aufgrund des Wissens des Patienten über die familiäre Gesundheitsgeschichte sollte als mutmaßliche familiäre Erkrankung anerkannt werden. Zur Bestätigung der ILD-Diagnose bei mutmaßlich betroffenen Verwandten ist mindestens ein Drei-Generationen-Stammbaum mit einer Überprüfung der verfügbaren klinischen Daten erforderlich. Im Allgemeinen impliziert der Begriff sporadischer Fall keine genetische Komponente, und dieser Begriff wird für Fälle verwendet, in denen sich die Krankheit stets nur bei einem Familienmitglied manifestiert.

In einer Studie von 2017,<sup>6</sup> wurden mindestens 10 % der sporadischen Fälle als familiär eingestuft; daher ist die Aktualisierung der Familienanamnese bei Nachuntersuchungen von entscheidender Bedeutung. Singleton ILD ist ein Begriff, der für einzelne Fälle ohne eine offensichtliche familiäre Anamnese von ILD verwendet wird. Obwohl es unklar ist, ob einzelne ILD-Fälle eine genetische Störung haben oder nicht, könnten viele von ihnen ein oder mehrere Familienmitglieder haben, die in der Zukunft ILD manifestieren und bei denen durch Gentests eine genetische Störung festgestellt werden könnte.

Nicht alle familiären Fälle haben eine identifizierbare genetische Ursache. Epigenetische Effekte aufgrund des Zigarettenrauchens sind bei Patienten mit pathogenen Varianten höchstwahrscheinlich mitbestimmend für ILD.<sup>7</sup>

Genetische ILD ist ein geeigneter Begriff für den Fall, dass eine pathogene Variante oder verkürzte Telomere (oder beides) bei einem Patienten mit ILD festgestellt werden. Die Begriffe Penetranz (d. h. das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Krankheit) und Expressivität (d. h. das Spektrum der Phänotypen bei Patienten mit der gleichen genetischen Erkrankung) sind nicht austauschbar und sollten bei der Beschreibung der genetischen ILD genau verwendet werden.<sup>8</sup>

Die Feststellung, ob die pathogene Variante vererbt wird, ist wichtig, und bei 20-30 % der Patienten mit familiärer Lungenfibrose wird die Variante durch Gensequenzierung von Telomererhaltungsgenen, Surfactant-Stoffwechselfgenen, MUC5B-Polymorphismus und anderen Genen identifiziert (Anhang S. 1).<sup>6, 7, 9, 10</sup>

Pathogene Varianten, die mit ILD assoziiert sind, werden in der Regel autosomal-dominant vererbt (z. B. Erkrankungen mit pathogenen Varianten in Telomererhaltungs- und Surfactant-Stoffwechselfgenen).<sup>7, 9, 10</sup>

Der häufige MUC5B-Promotor-Polymorphismus ist ein mit ILD assoziiertes Risiko-Allel.<sup>10</sup>

Bei einigen Patienten tritt ILD auch in Verbindung mit Neurofibromatose Typ 1 (autosomal dominant) oder lysosomalen Speicherkrankheiten (autosomal rezessiv) auf.<sup>5</sup>

Die Gensequenzierung und die Messung der Telomerlänge sind für Patienten mit einer familiären Vorgeschichte von ILD oder mit einer genetischen Veranlagung geeignet;<sup>3, 6</sup> Wir schlagen vor, dass jeder Patient mit ILD (d. h. mit einer einzigen ILD) auf diese Krankheiten getestet werden sollte (Abbildung).

Angesichts der zunehmenden Erkenntnis, dass kurze Telomere und einige pathogene Varianten mit einem frühen Ausbruch und einem schnelleren Fortschreiten der Krankheit verbunden sind als der natürliche Verlauf der Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von 150-200 mL über ein Jahr bei Patienten mit IPF,<sup>1</sup>

Lungenfibrose, Knochenmarksuppression und malignen Erkrankungen<sup>7</sup> ist die klinische Bedeutung genetischer Tests offensichtlich. Eine explorative Studie aus dem Jahr 2015 (<sup>11</sup>) deutet auf günstige Ergebnisse bei Patienten mit IPF und dem Genotyp TOLLIP TT hin, die N-Acetylcystein erhielten; die in dieser Kohorte beobachtete signifikante Verringerung des zusammengesetzten Endpunktrisikos (zusammengesetztes endpunktfreies Überleben, definiert als Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zum Tod, Krankenhausaufenthalt, Transplantation oder  $\geq 10$  % FVC-Abnahme) wird in einer laufenden Phase-3-Studie (NCT04300920) weiter untersucht. Die Gensequenzierung kann komplex sein, und Kliniker und Patienten sollten sich der Varianten unbekannter Signifikanz (<sup>12</sup>) und möglicher negativer Ergebnisse für bekannte pathogene Varianten bei betroffenen Verwandten mit ILD trotz einer ausgeprägten ILD-Familienanamnese bewusst sein.<sup>9</sup>

Das genetische Wissen auf dem Gebiet der ILD entwickelt sich rasch weiter. Pathogene Varianten, die mit Hilfe der Gensequenzierung identifiziert werden, werden es den Klinikern ermöglichen, ausgeprägte Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp zu erkennen. Penetranz und Expressivität familiärer Fälle lassen sich besser abschätzen, wenn die spezifische ILD-Diagnose bei dem Patienten und den betroffenen biologischen Verwandten bestätigt wird. Es ist nach wie vor unklar, ob die pathogenen Varianten für die verschiedenen ILDs dieselben sind und ob sie Patienten mit IPF und andere Patienten mit ILD, die sich als PPF manifestieren, unterscheiden oder identifizieren können. Es werden evidenzbasierte Leitlinien und weitere Studien benötigt, die den klinischen Nutzen von Gentests für einzelne ILD und familiäre Fälle belegen. Die Vision, dass Patienten mit ILD von der Präzisionsmedizin und gezielten Gentherapien profitieren, liegt in unmittelbarer Zukunft.

GR berichtet über Beratungshonorare von Sanofi. JMT erhielt während der Abfassung dieses Kommentars eine Teilfinanzierung ihrer bezahlten Stipendienausbildung durch das Stipendium der Warren Alpert Foundation. RLB erklärt, dass keine konkurrierenden Interessen bestehen. Wir danken Gail P. Jarvik (Division of Medical Genetics, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA) für die freundliche Durchsicht des Artikels und ihre wertvollen Anregungen.