



20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας

3-6 Μαΐου 2018

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών **ΑΘΗΝΑ**

Τι Νεότερο στη Θεραπεία των Πρωτοπαθών Σπειραματονεφρίτιδων?

Μαρία Στάγκου

Νεφρολογική κλινική Α.Π.Θ.

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης



20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας

3-6 Μαΐου 2018

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών **ΑΘΗΝΑ**

Στόχος:

Παρουσίαση «κλασικών» και νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων στις ΣΝ

Παρουσίαση ερευνητικού έργου

Κατανόηση μηχανισμών των νεότερων ανοσοκατασταλτικών και της θέσης τους στις ΣΝ

ΚΑΤΑΡΡΙΨΗ ΤΟΥ ΔΟΓΜΑΤΟΣ: «ΔΕΝ ΥΠΆΡΧΟΥΝ ΝΕΌΤΕΡΑ, ΠΆΛΙ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΉ ΜΕΝΟΥΜΕ»

Πρωτοπαθείς Σπειραματοπάθειες

IgA νεφροπάθεια

Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια

Νόσος Ελαχίστων αλλοιώσεων

Εστιακή σπειραματοσκλήρυνση

Πρωτοπαθής IgAN

Κλινική εικόνα

Μικροσκοπική αιματουρία

Μακροσκοπική αιματουρία

Οξεία Νεφρική βλάβη

Crescentic IgA nephropathy

Λευκωματουρία > 1g/day

Νεφρωσικό σύνδρομο

Αρτηριακή υπέρταση

Σταδιακή ↓GFR

- Η πιο συχνή ΣΝ
- Νεφρική επιβίωση στα 10chr 80%
- 1^η αιτία ΧΝΝ-ΤΝ μεταξύ των ΣΝ σε ασθενείς <40χρόνων

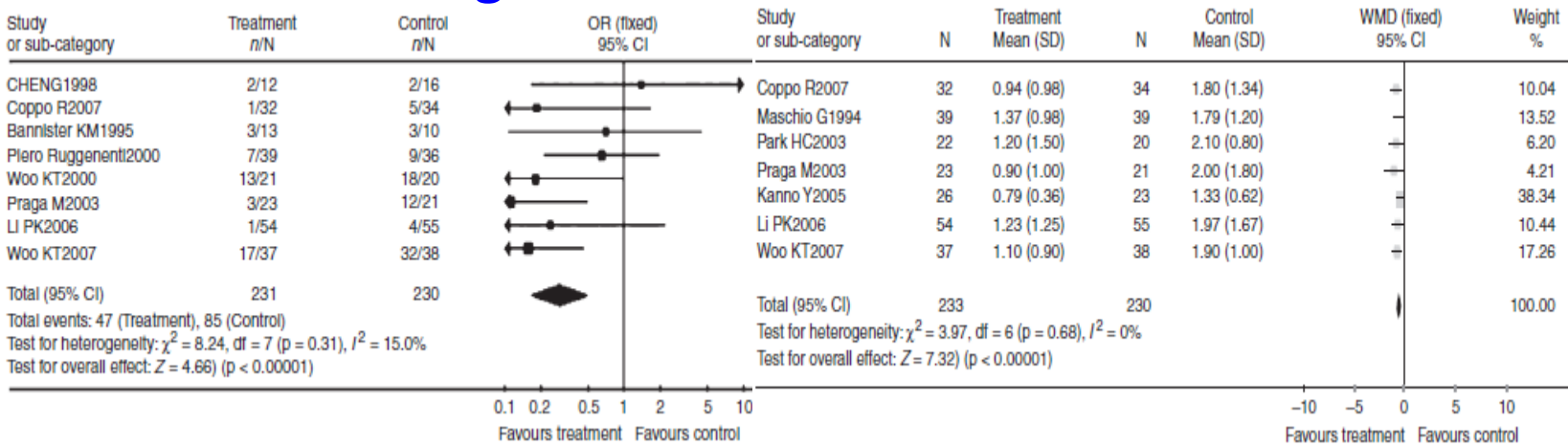
Ιστολογικά ευρήματα

Mesangial hypercellularity	M0 or M1
Endocapillary hypercellularity	E0 or E1
Segmental sclerosis/adhesions	S0 or S1
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	T0 or T1 or T2

- ✓ Ανοσοκατασταλτική αγωγή ή συντηρητική αντιμετώπιση?
- ✓ Σε GFR<50ml/min?
- ✓ Νεότερες θεραπευτικές επιλογές?

Non-Immunosuppressive treatment for IgAN

Renin-angiotensin system inhibitors



Target Blood Pressure

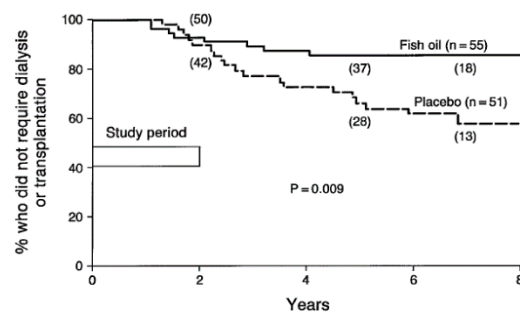
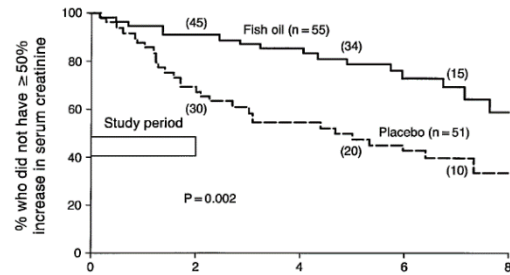
Proteinuria < 1g/24hr **130/80**

Proteinuria > 1g/24hr **125/75**

J Nephrol 2016

Fish oils

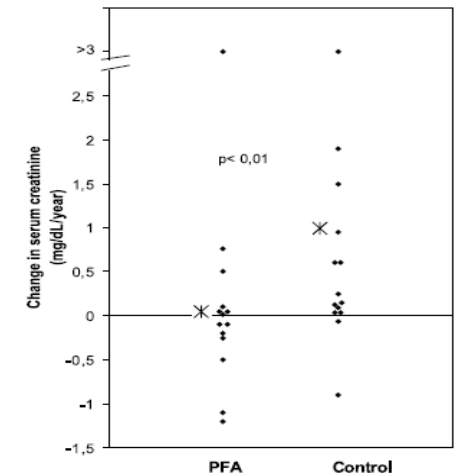
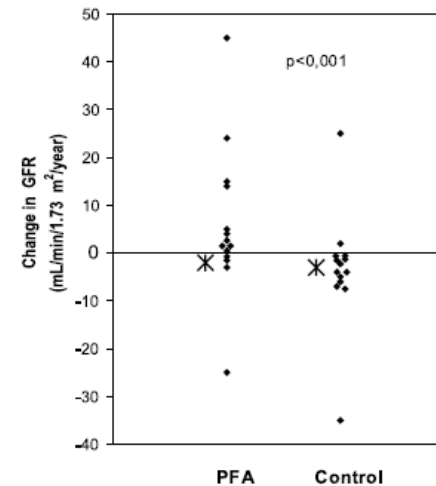
The Long-Term Outcome of Patients with IgAN Treated with Fish Oil in a Controlled Trial



N Eng J Med 2004

Fish oils + RAASI

Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen.





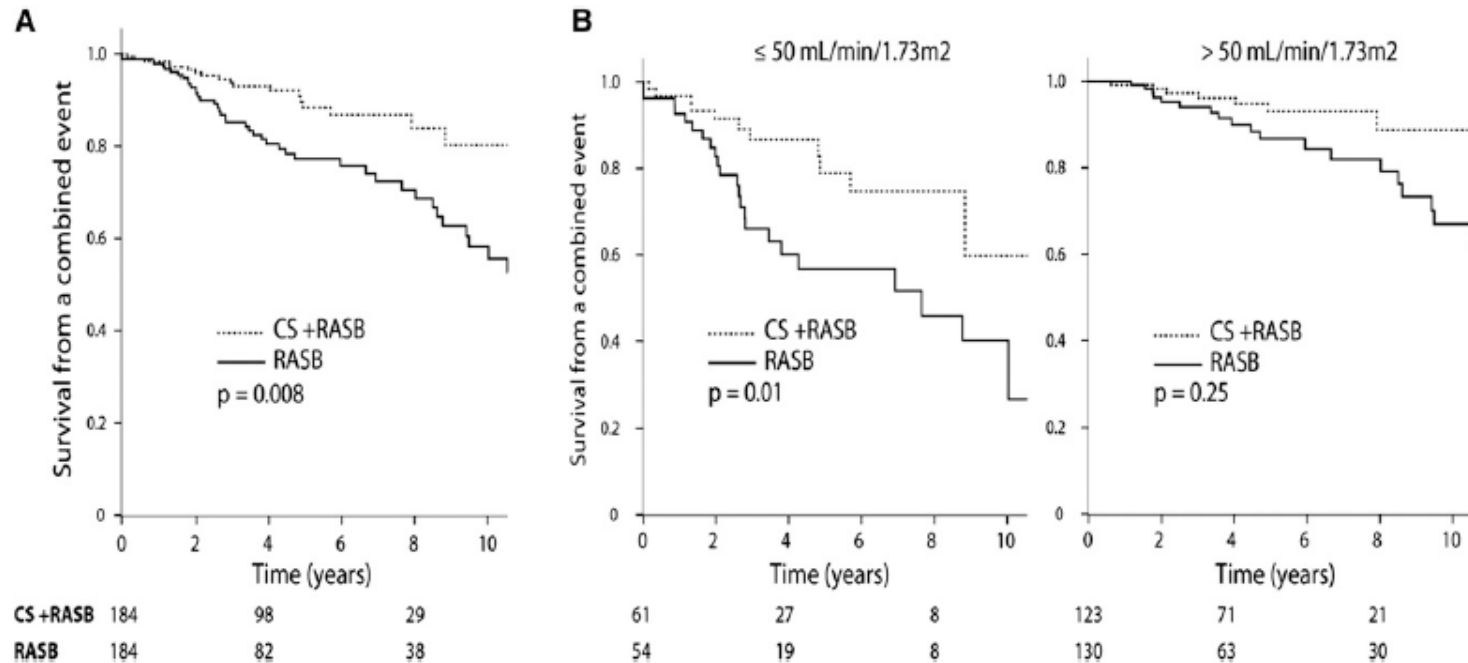
Corticosteroids

We suggest that patients with **persistent proteinuria >1 g/d**, despite 3–6 months of optimized supportive care (including ACE-I or ARBs and blood pressure control), and **GFR >50 ml/min per 1.73m²**, receive **a 6-month course of corticosteroid therapy. (2C)**

Immunosuppressive agents

We suggest **not using immunosuppressive therapy in patients with GFR <30 ml/min per 1.73m²** unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating kidney function. (2C)

Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study

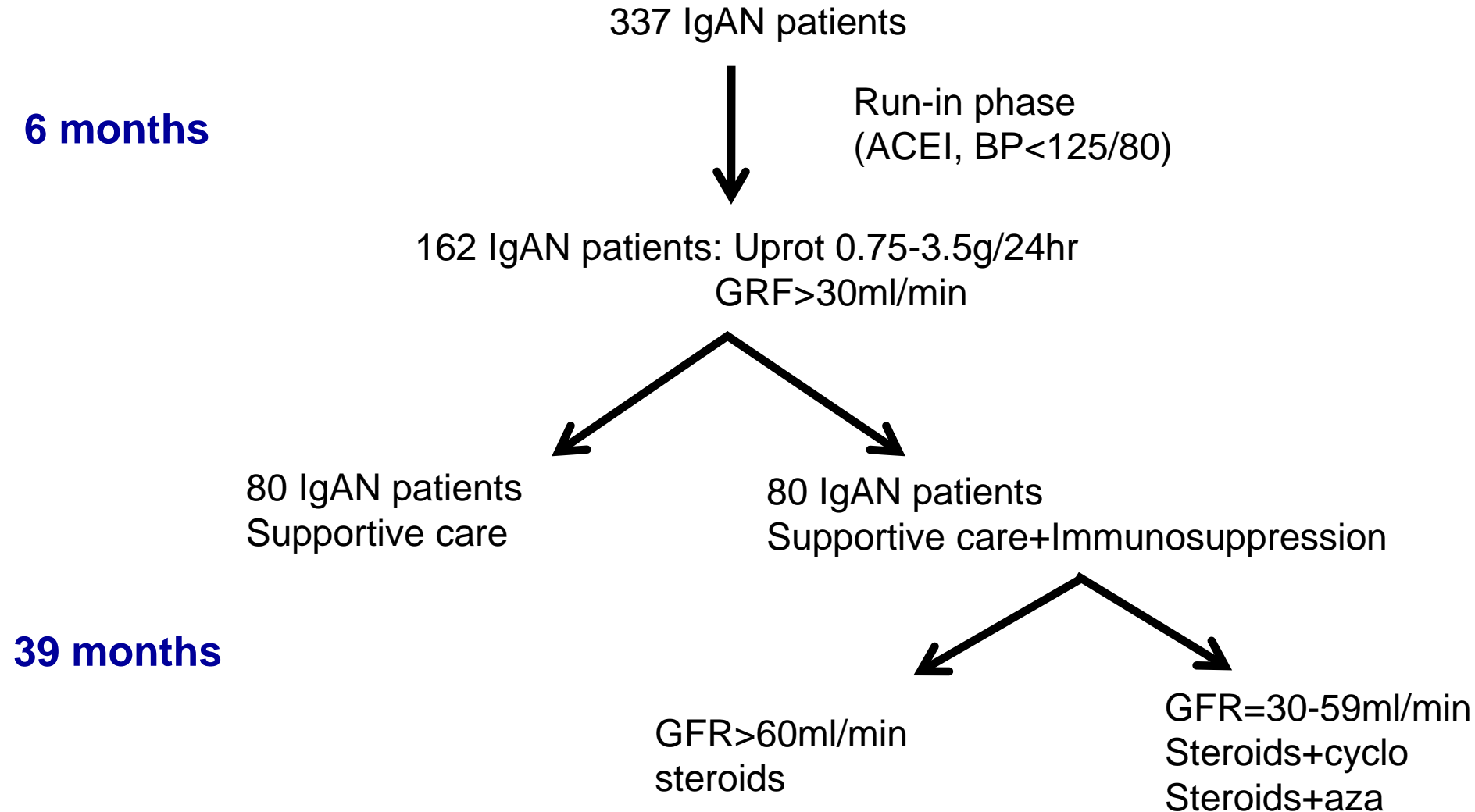


Ευνοϊκή δράση στεροειδών στην έκβαση της νεφρικής λειτουργίας και στη λευκωματουρία σε

1. Uprot > 1g/24hr,
2. M1S1T1
3. eGFR < 50 ml/in/1,73m²

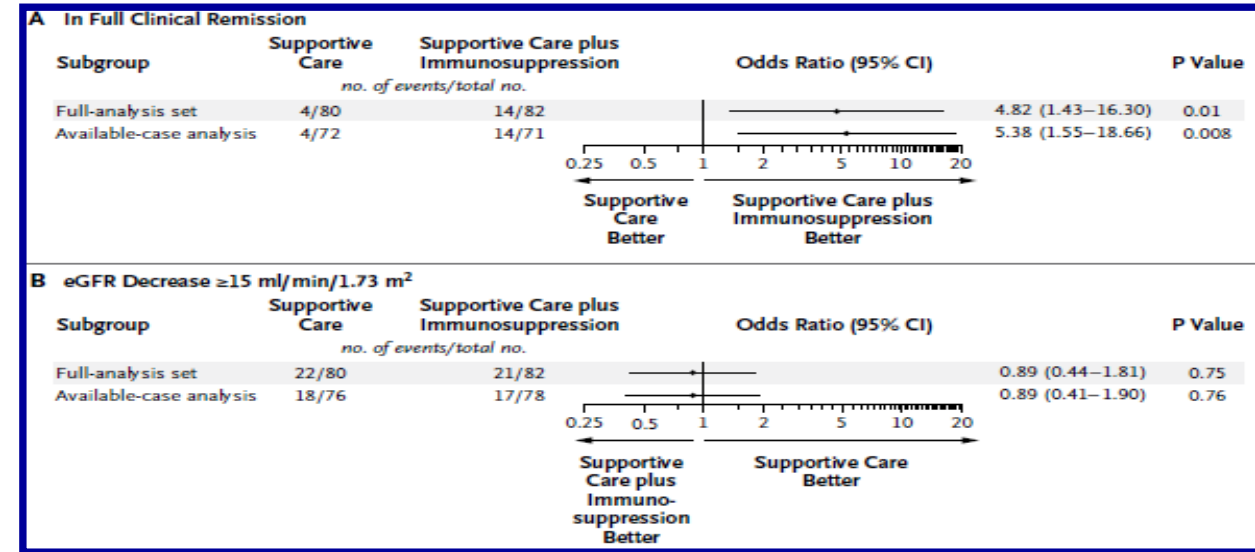
Variable	n	Slope (ml/min per 1.73 m ² /y)	P Value	n ^a (with Initial Proteinuria > 1 g/d)	Reaching Proteinuria < 1 g/d (%)	P Value
eGFR at time of biopsy						
≤ 50 ml/min per 1.73 m ²						
RASB	54	-4.8 ± 7.4	0.001	43	37	< 0.001
CS and RASB	61	-0.3 ± 6.2		46	74	
> 50 ml/min per 1.73 m ²						
RASB	130	-2.7 ± 8.6	0.17	59	66	0.001
CS and RASB	123	-1.3 ± 7.7		80	90	

Supportive versus immunosuppressive therapy for the treatment of progressive IgA nephropathy (STOP-IgAN) trial



Supportive versus immunosuppressive therapy for the treatment of progressive IgA nephropathy (STOP-IgAN) trial

- Βελτίωση της λευκωματουρίας
 - Μεγαλύτερο ποσοστό κλινικής ύφεσης
 - Ελάττωση μικροσκοπικής αιματουρίας
- Χωρίς μεταβολές σε**
eGFR στο τέλος της παρακολούθησης
Ποσοστό των ασθενών με ταχεία επιδείνωση
της νεφρικής λειτουργίας



N Eng J Med 2015

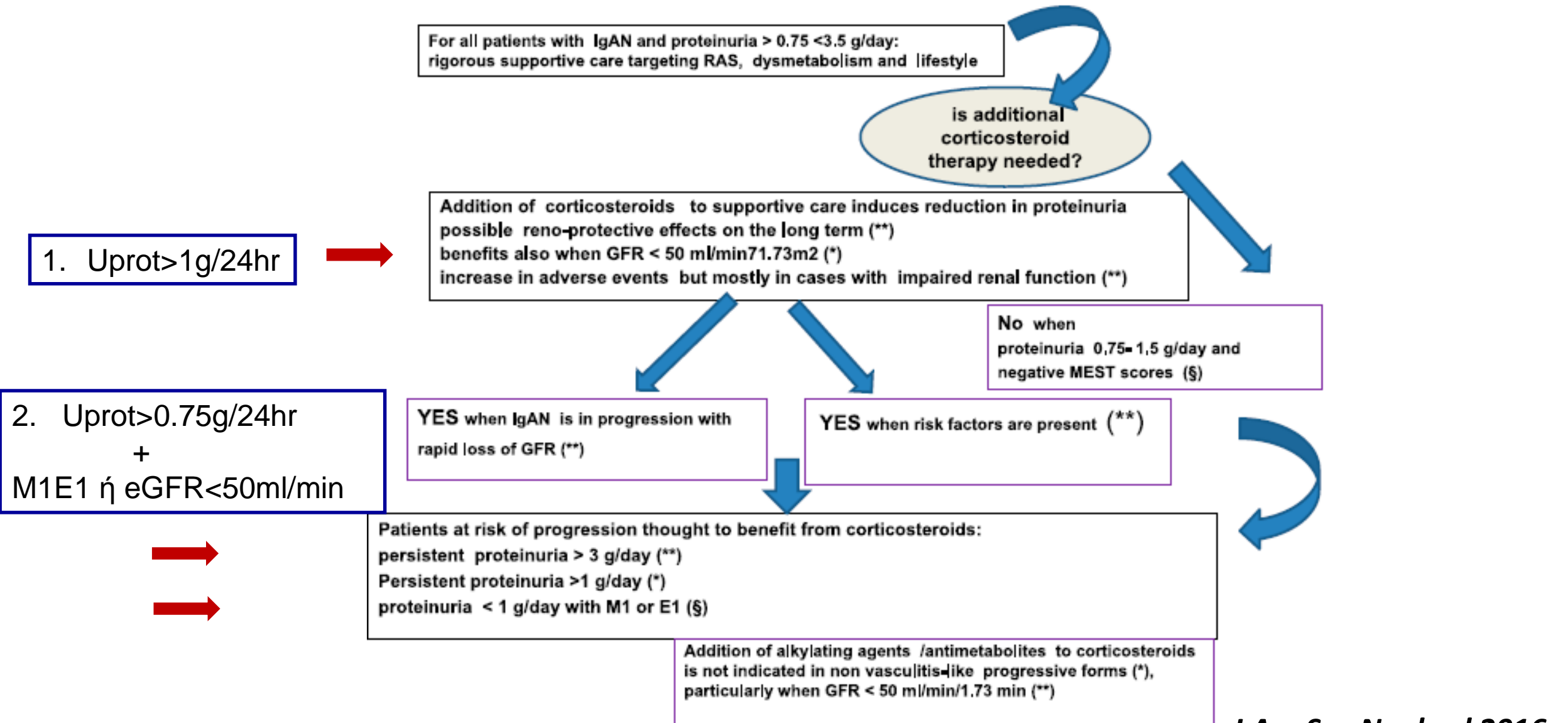
Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgAN

- Ύφεση λευκωματουρίας
- Χωρίς εμφανή βελτίωση στη νεφρική λειτουργία

Αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών

J Am Soc Nephrol 2017

Steroids in IgA nephropathy: Lessons from recent studies





Mycophenolate Mofetil

Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgAN: an update meta-analysis

8 RCTs: MMF υψηλότερο ποσοστό ύφεσης σε σχέση με κορτικοειδή
ιδιαίτερα σε Ασιάτες, με στοιχεία ενεργότητας στη βιοψία,
U_{prot}=2g/24hr, eGFR>30ml/min

Du et al. BMC Nephrology (2017) 18:245

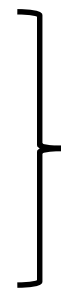
Cyclophosphamide

Μόνο σε ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και crescents>30%

Rituximab

Tacrolimus

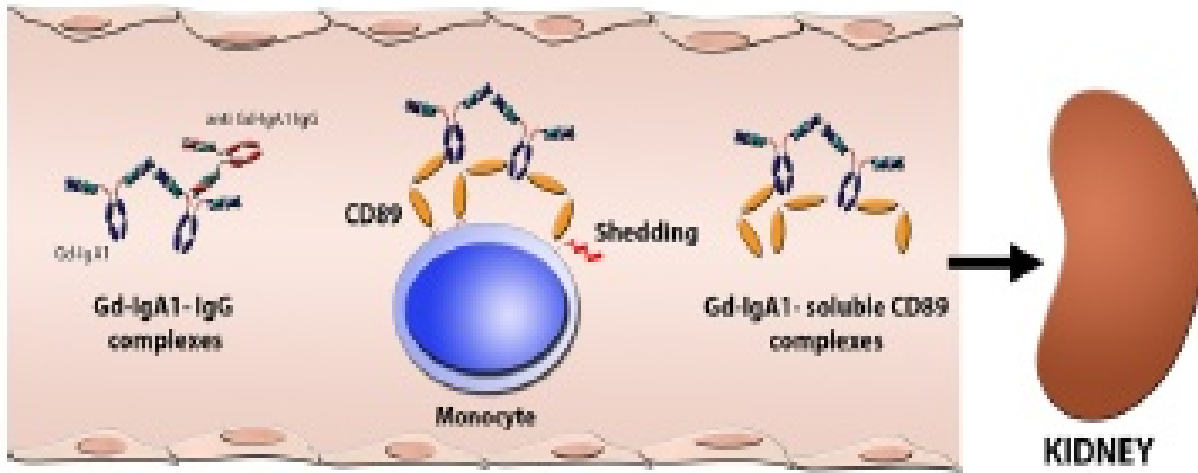
Azathioprine



Χωρίς καλά αποτελέσματα
Δεν συστήνονται

Παθогένεια της IgAN

1. Διαταραχή στη γλυκοζιλίωση της IgA1
2. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (FcA1R)
3. Μεσαγγειακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (CD71)
4. Κλινική εικόνα IgAN



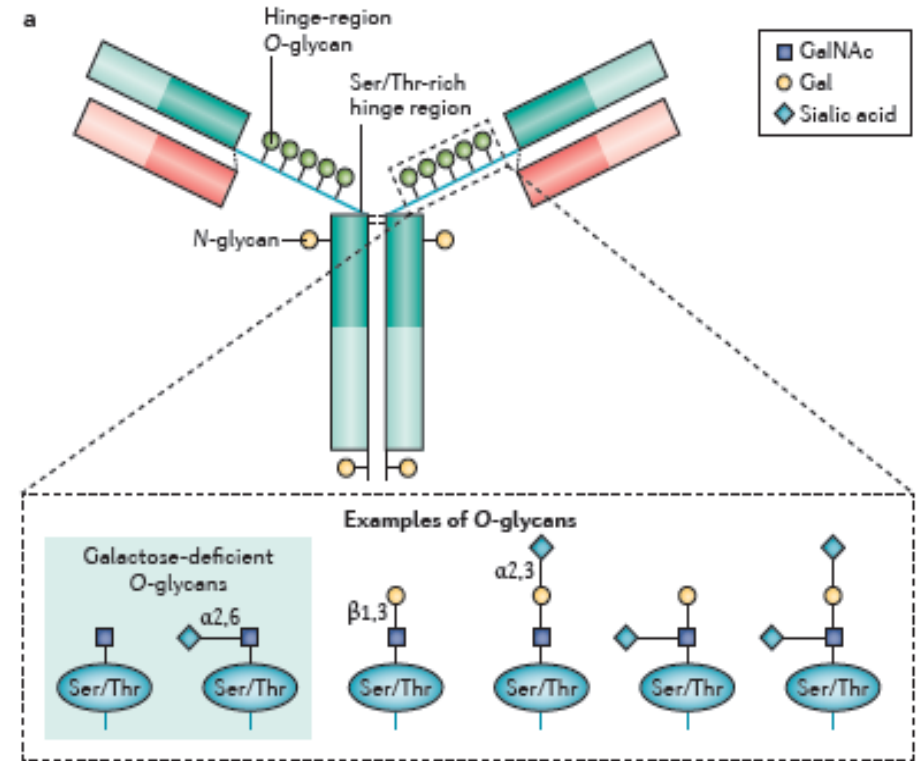
Endothelial cells

Ανοσοσυμπλέγματα IgA1-IgA1

IgA1-IgG

IgA1-sCD89

CD89: εκφράζεται με μακροφάγα



Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο μεσάγγιο CD71 υποδοχείς των μεσαγγειακών κυττάρων

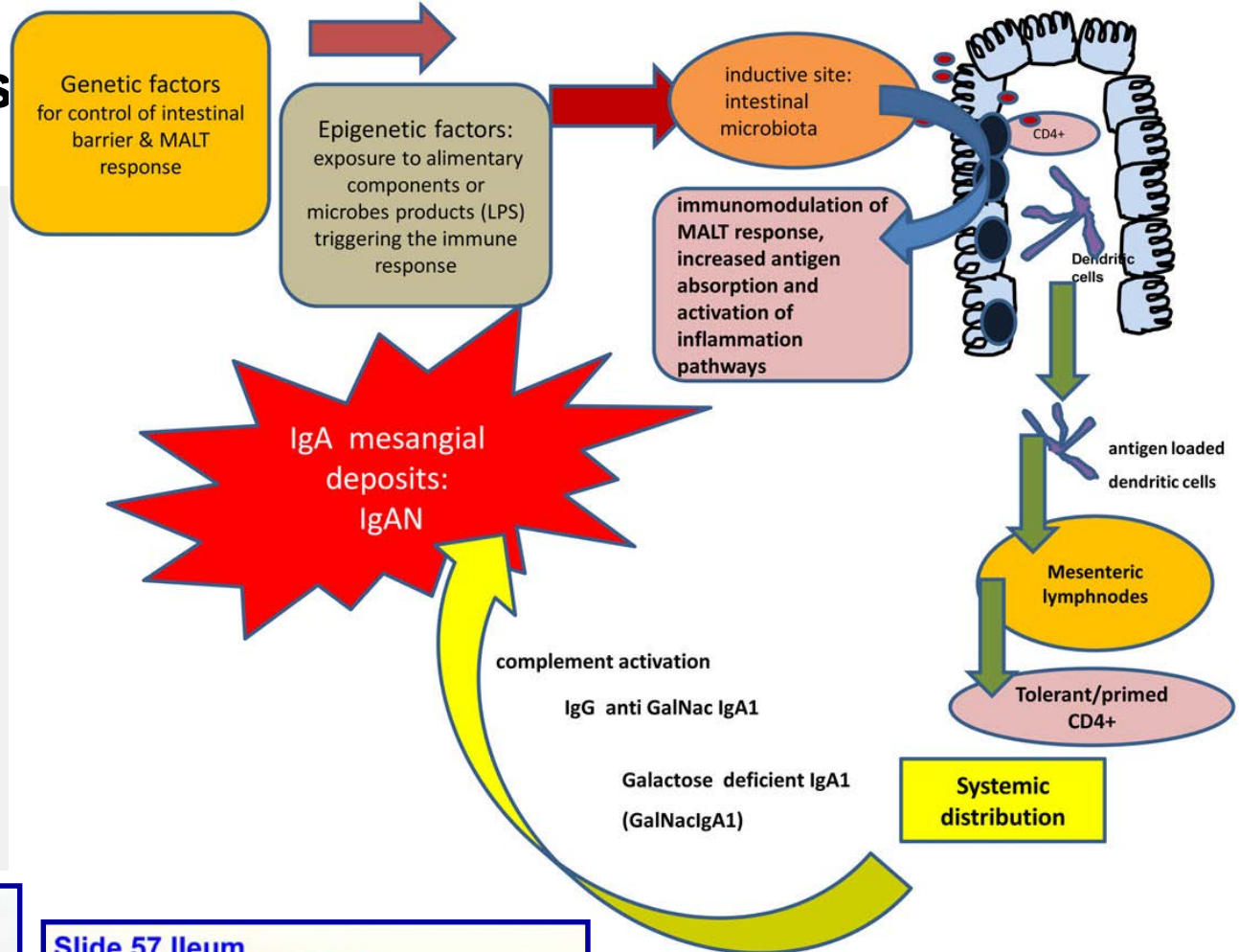
↓

Ενεργοποίηση μεσαγγειακών κυττάρων

↓

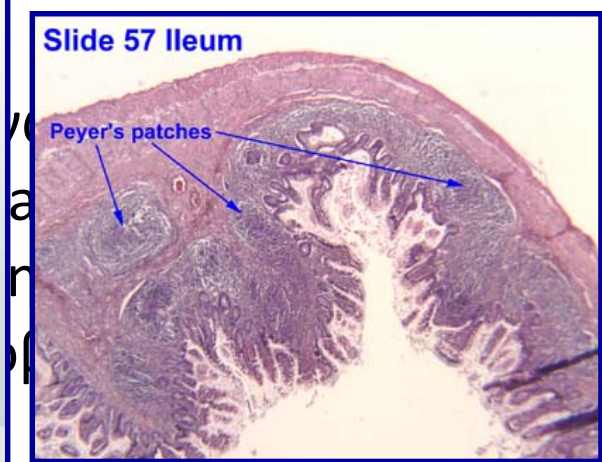
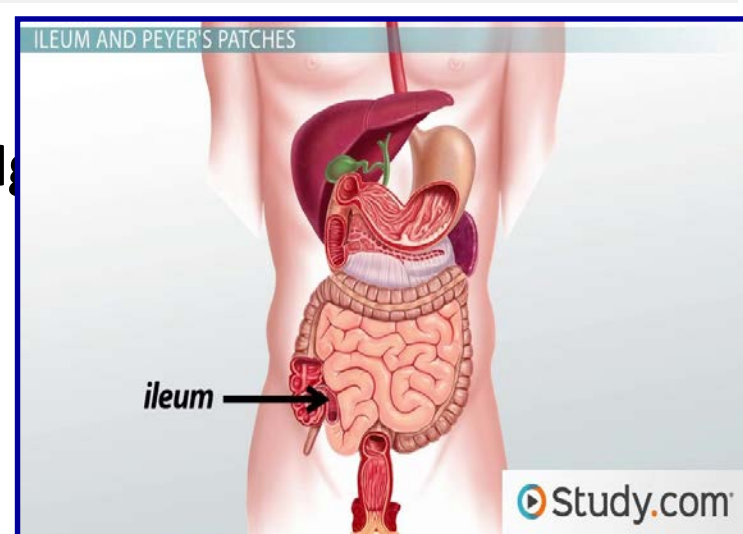
Πολλαπλασιασμός, παραγωγή ECM, παραγωγή κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α)

The gut–kidney axis



Παθογένεια της IgAN

- Αντισώματα έναντι της γλουτένης
- Μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου στην IgAN
 - Διαταραχή της ανοσοανοχής των μικροβίων του εντέρου
 - Ενεργοποίηση του εντερικού MALT
 - Υποκλινική φλεγμονή του εντέρου
 - Παραγωγή Gd-IgA1

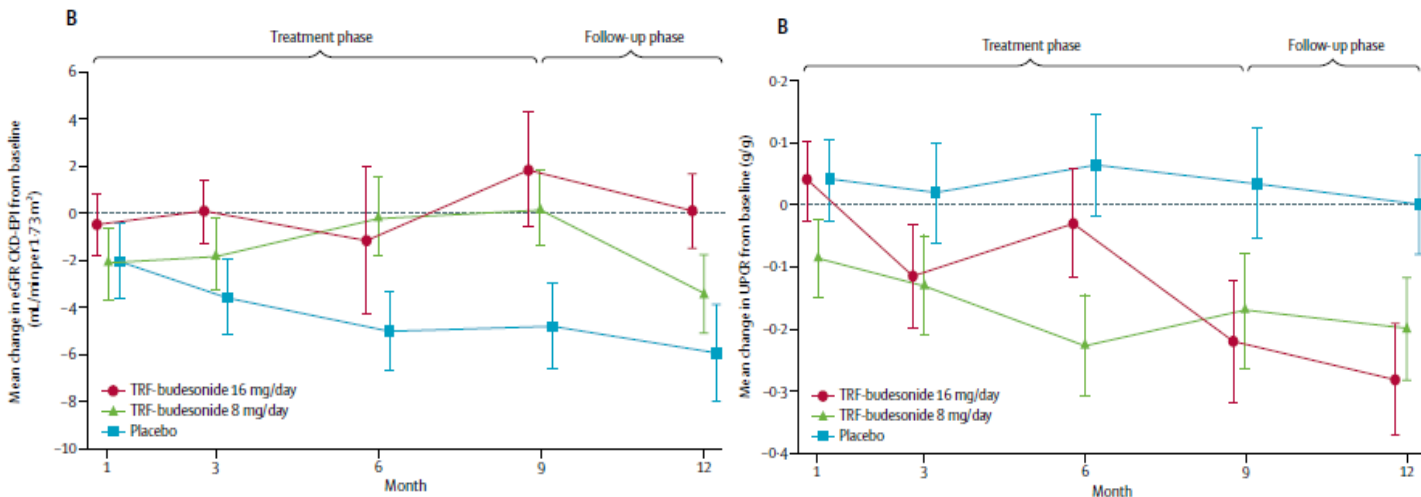


βλενογόνου

Θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύοντας τον άξονα εντέρου-νεφρού στην IgAN

1. Στόχος τα μικρόβια στα Payer's patches: NEFIGAN trial
2. Δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (potential next RCT to be launched)
3. Ανταγωνιστές του Bcell activating factor (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL) (BRIGHT-Sc. Blisibimod, NCT02062684; Atacicept: NCT02808429)

Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgAN (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial



**Budesonide: τοπική δράση
έναντι των B-cells**

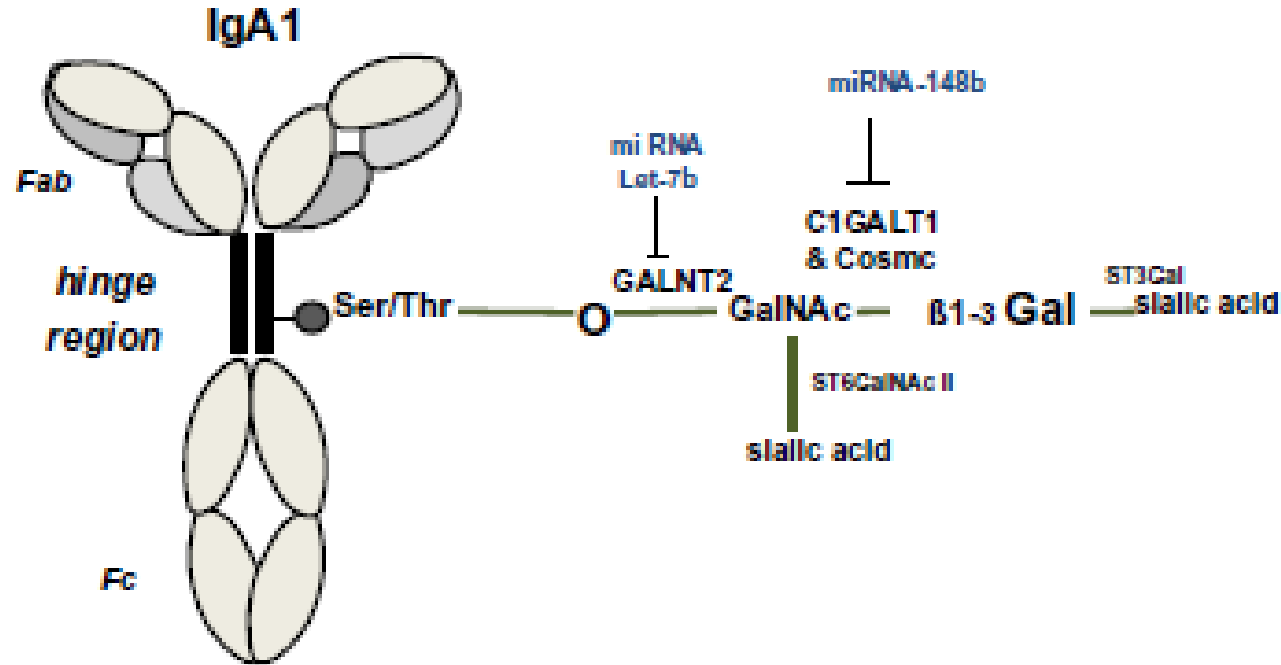
TRF-B(8mg/d): n=51

TRF-B (16mg/d): n=48

Placebo: n=50

Lancet 2017

Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy



Deficient Galactosylated IgA1: Gd-IgA1

IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy

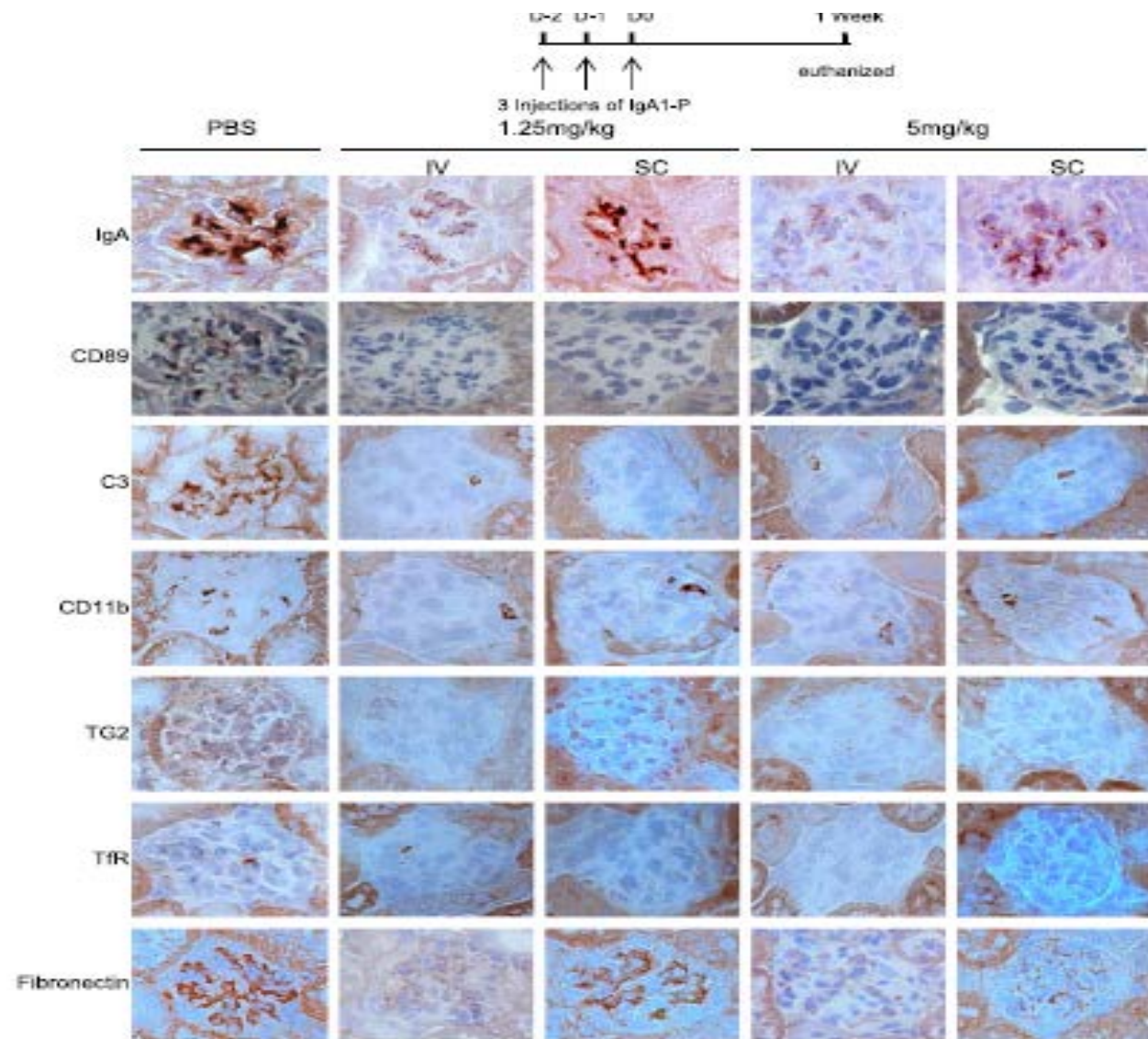
Η χορήγηση πρωτεασών της IgA1 οι οποίες παράγονται από βακτήρια όπως *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και *Neisseria meningitidis* επιδρούν στο συνδετικό τμήμα της IgA1



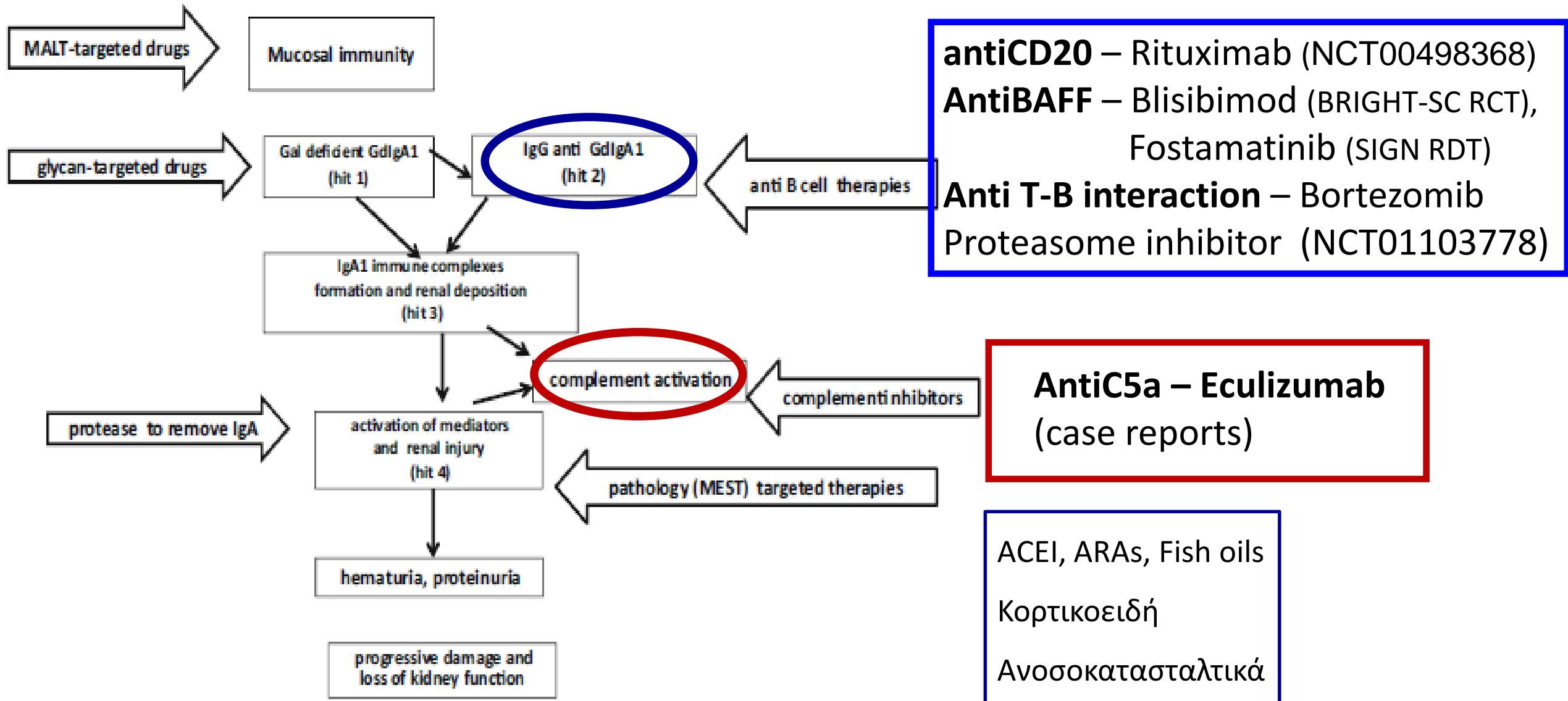
Απομάκρυνση εναποθέσεων IgA1, C3
↓sCD89, ↓ TfR, ↓TG2



Βελτίωση αιματουρίας και ίνωσης

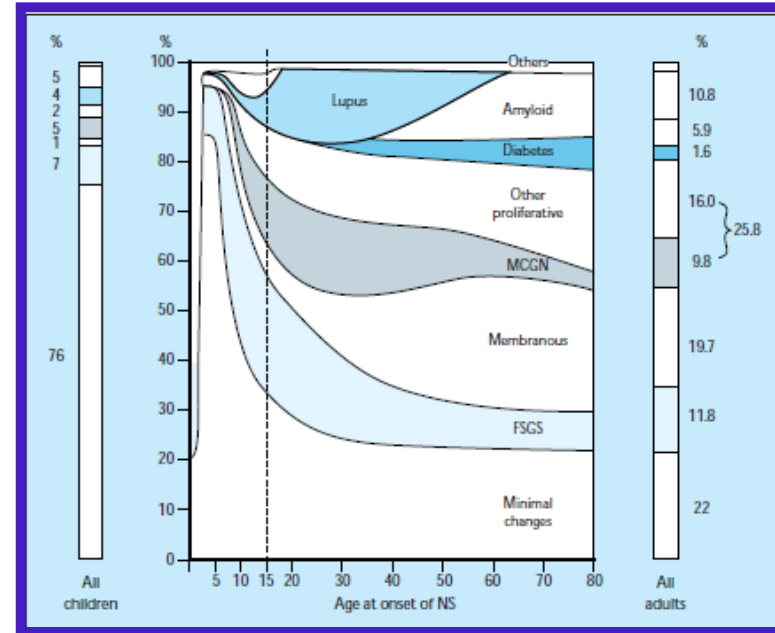
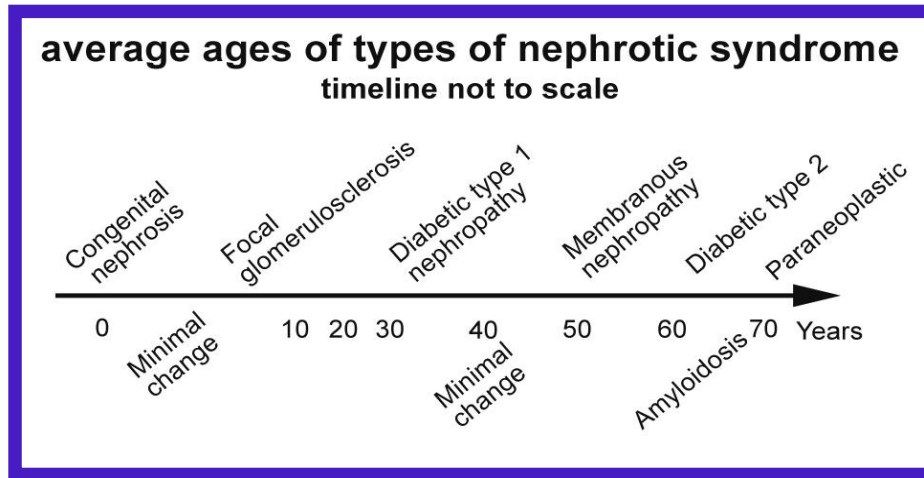


Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy

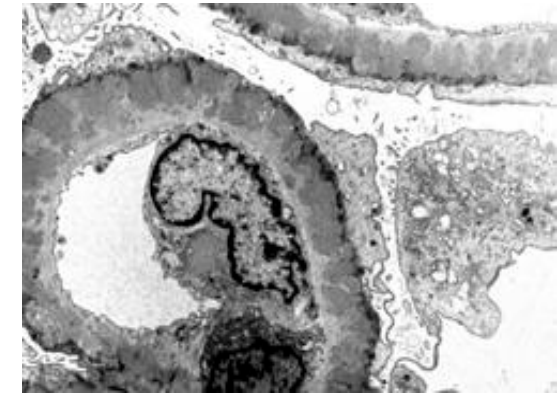
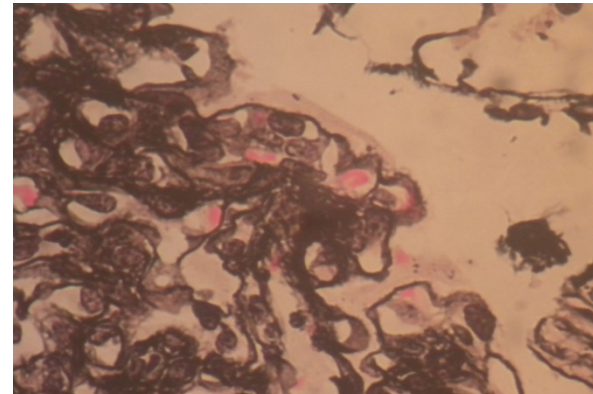
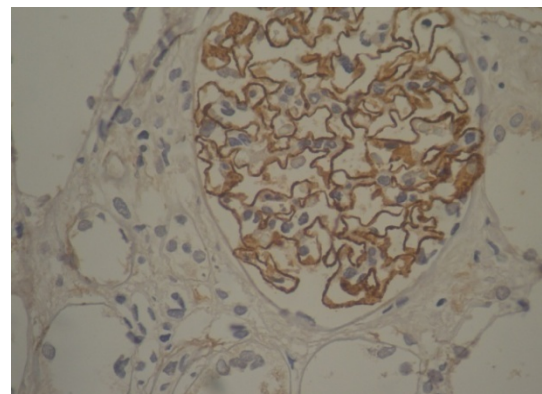
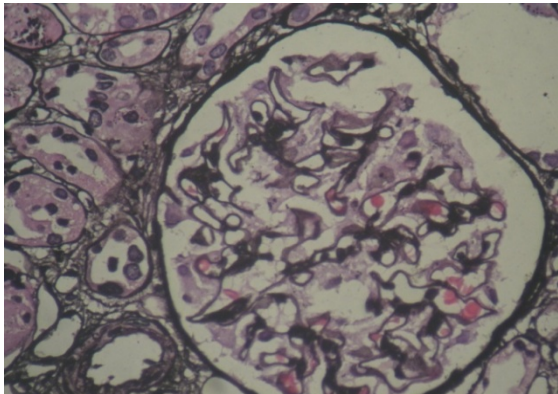


Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα

- 40-60 χρόνων: Η συχνότερη αιτία νεφρωσικού συνδρόμου
- Νεφρωσικό σύνδρομο, μικρο-αιματουρία, νεφρική λειτουργία



• Ιστολογικά ευρήματα



Επιλογή των ασθενών οι οποίοι θα λάβουν ειδική αγωγή

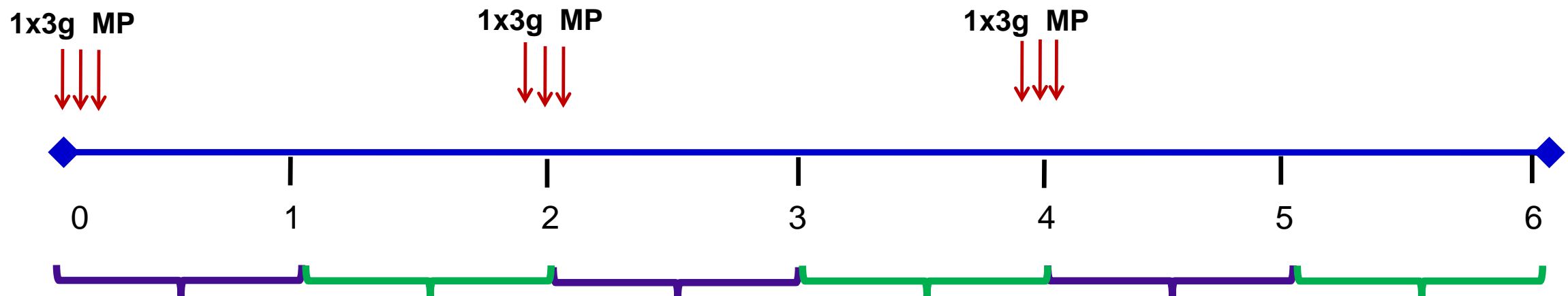
Recommendation – Σύσταση:

- **Αντιϋπερτασική αγωγή με RAASi για 6 μήνες τουλάχιστον**
- **Ανοσοκατασταλτική Αγωγή** θα πάρουν μόνο οι ασθενείς με **Νεφρωσικό Σύνδρομο ΚΑΙ** τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:
 - **σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, σχετιζόμενων με ΝΣ (1C)**
 - **U_{pr}>4 g/d και >50% της αρχικής τιμής, μετά από 6μηνη αγωγή με RAASi (1B)**
 - **αύξηση της S_{Cr}≥30% σε 6-12 μήνες, με eGFR≥25–30ml/min/1.73m² (2C)**

Ανοσοκατασταλτική Αγωγή

Σύσταση:

1. Εξι μήνες αγωγή με κορτικοστεροειδή (IV, po) και αλκυλιωτικούς παράγοντες (po) (1B)



Μήνες 1, 3, 5: 1g MP iv, 0,5mg/Kg/d prednisolon

Μήνες 2, 4, 6: 0,15-2mg/Kg/d chlorambucile
ή 2mg/Kg/d cyclophospamide

Table 15 | Cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy for IMN (the "Ponticelli Regimen")

Month 1: i.v. methylprednisolone (1 g) daily for three doses, then oral methylprednisolone (0.5 mg/kg/d) for 27 days
Month 2: Oral chlorambucil (0.15-0.2 mg/kg/d) or oral cyclophosphamide (2.0 mg/kg/d) for 30 days^a
Month 3: Repeat Month 1
Month 4: Repeat Month 2
Month 5: Repeat Month 1
Month 6: Repeat Month 2

Ανοσοκατασταλτική Αγωγή

Θεραπευτικά σχήματα βασιζόμενα σε χορήγηση CNIs

Cyclosporine: 3,5–5mg/kg/d po σε δύο ίσες δόσεις + prednisone 0,15 mg/kg/d, για 6 μήνες.

Επιθυμητά επίπεδα Cyclosporine

C0, trough levels: 125–175ng/ml

ή C2, 2-hour post-dose levels: 400–600 ng/ml

Tacrolimus: 0.05–0.075mg/kg/d po σε δύο ίσες δόσεις, χωρίς prednisone, για 6–12 μήνες.

1. **Συστήνεται** cyclosporine ή tacrolimus για 6μήνες σε ασθενείς οι οποίοι αλλά λόγω αντενδείξεων δεν εντάσσονται στο κυκλικό σχήμα **(1C)**
2. **Ύφεση:** Σταδιακή ελάττωση των CNIs κάθε 4–8εβδομάδες έως το 50% της αρχικής δοσολογίας, συνέχιση για τουλάχιστον 12 μήνες **(2C)**
3. **Μη απάντηση:** Διακοπή των CNIs μετά από 6 μήνες αγωγή **(2C)**

❖ **Controlled Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy**

N=67

Follow up=2.5yrs

Ponticelli et al, N Eng J Med 1984

❖ **A Randomized Trial of Methylprednisolone and Chlorambucil in Idiopathic Membranous Nephropathy**

N=81

Follow up=5yrs

Ponticelli et al, N Eng J Med 1989

A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy

Vivekanand Jha,* Anirban Ganguli,* Tarun K. Saha,* Harbir S. Kohli,* Kamal Sud,* Krishan L. Gupta,* Kusum Joshi,[†] and Vinay Sakhuja*

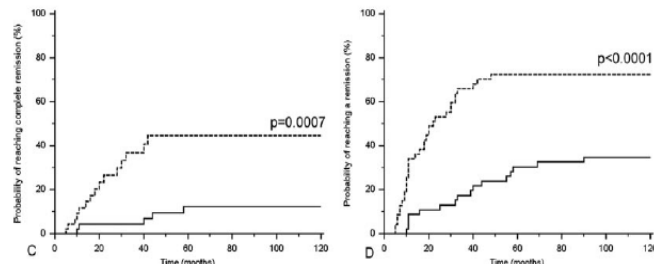
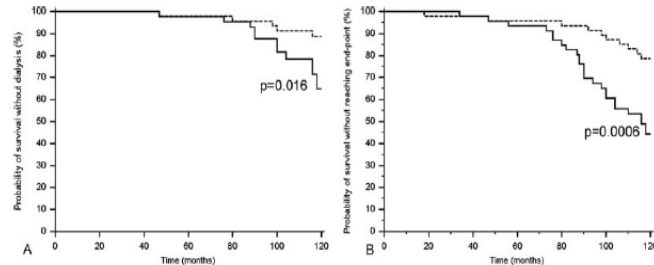
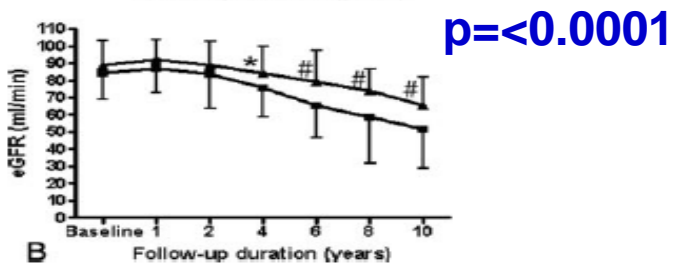
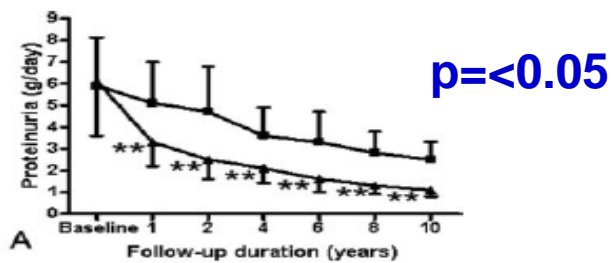
Departments of *Nephrology and [†]Histopathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Group I: αντιϋπερτασική αγωγή

Group II: Πρεδνιζολόνη+Κυκλοφωσφαμίδη

- Χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης έναντι χλωραμβουκίλης (2B)
- Η μη-κυκλική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών περισσότερες παρενέργειες (2C)

Characteristic	Group 1	Group 2
No. of cases	46	47
Age (yr)	37.2 ± 12.4	38.0 ± 13.6
range	16 to 66	18 to 64
Gender ratio	27:19	30:17
Disease duration (mo)	11.7 ± 6.2	10.8 ± 7.9
Serum creatinine (mg/dl)	1.17 ± 0.22	1.21 ± 0.31
MDRD GFR (ml/min)	84 ± 22	89 ± 26
Serum albumin (g/dl)	2.42 ± 0.81	2.34 ± 0.58
Serum cholesterol (mg/dl)	306.4 ± 88.2	336.7 ± 99.6
Proteinuria (g/d)	5.91 ± 2.2	6.11 ± 2.5



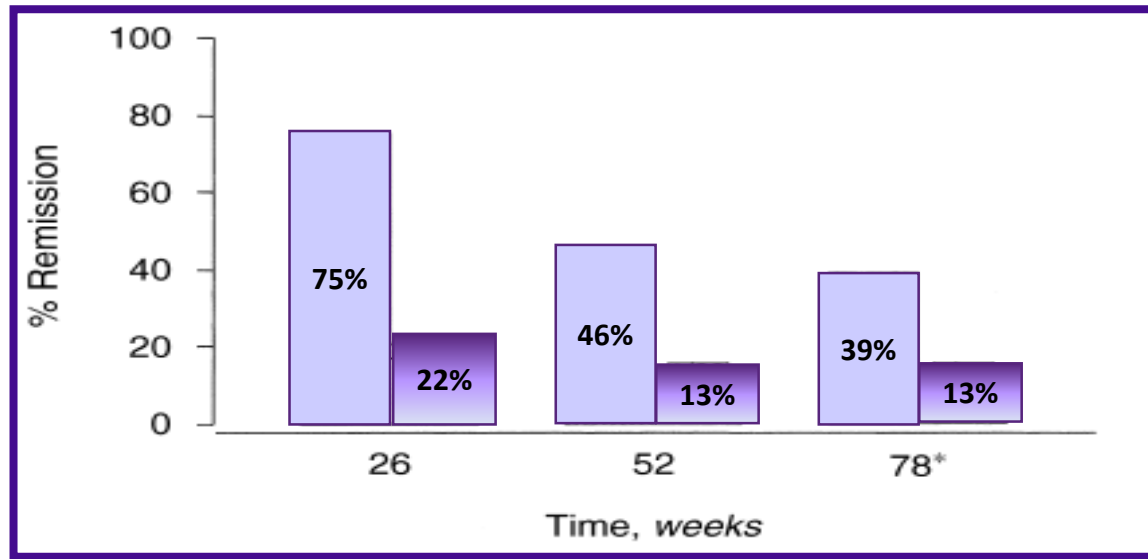
Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial

DANIEL C. CATTRAN, GERALD B. APPEL, LEE A. HEBERT, LAWRENCE G. HUNSICKER, MARC A. POHL, WENDY E. HOY, DOUGLAS R. MAXWELL, and CHERYL L. KUNIS, for the NORTH AMERICAN NEPHROTIC SYNDROME STUDY GROUP

51 ασθενείς που δεν είχαν απαντήσει σε πρεδνιζολόνη 1mg/Kg/d για > 2 μήνες

CyA: n=28 CyA:3,5mg/Kg/d (trough levels: 125-225μg/L) + Pred: 0,15mg/Kg/d (total 32weeks)

Placebo: n=23 Placebo + Pred: 0,15mg/Kg/d (total 32weeks)



Ασθενείς σε πλήρη ή μερική ύφεση :

75% αρχικά

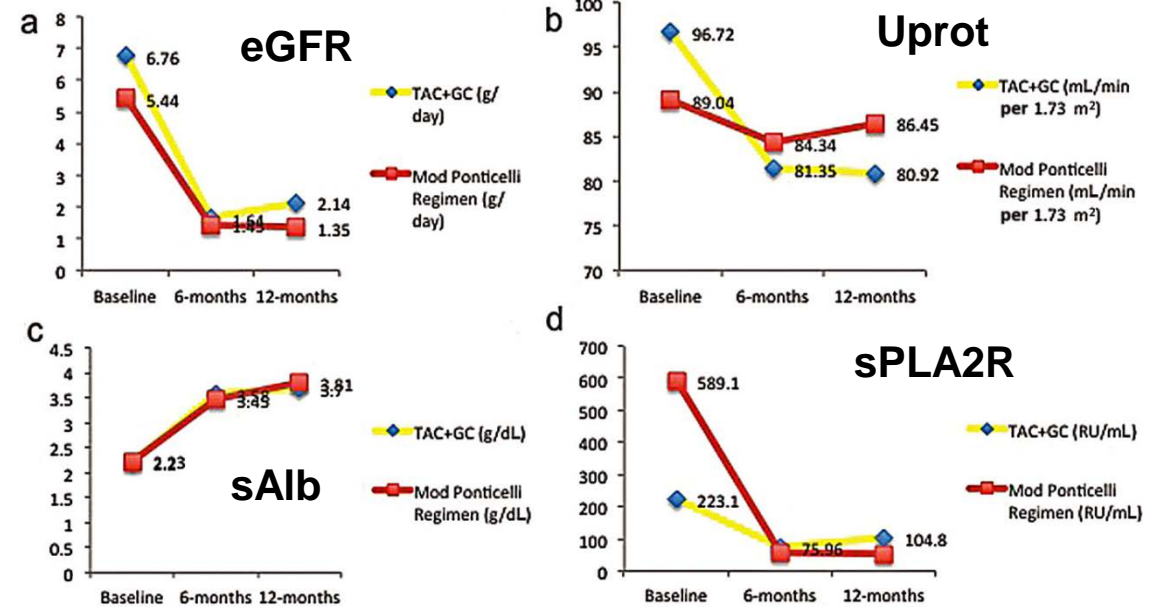
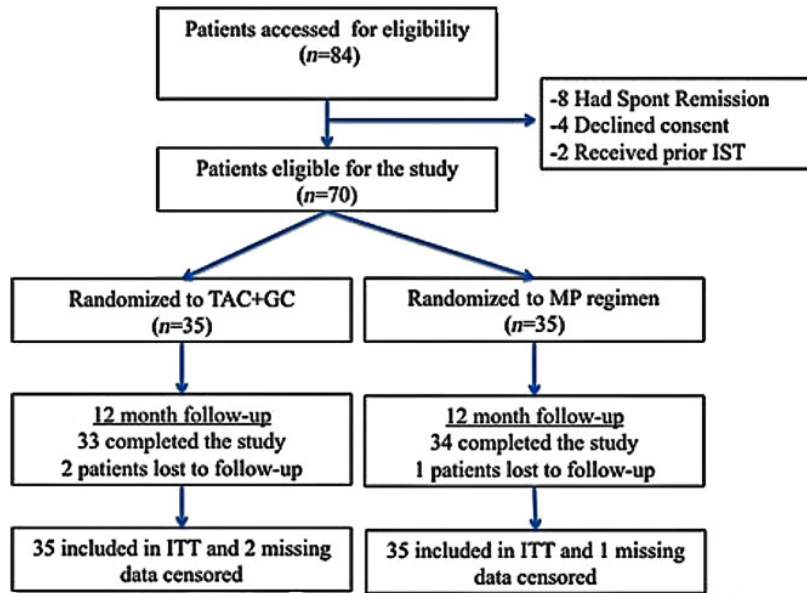
39% ακόμη και 4 χρόνια μετά τη διακοπή

Υποτροπή της νόσου: 48%

➤ ? Χρονικό διάστημα χορήγησης CyA

➤ ? Δοσολογία CyA

Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic MN: Randomized control trial



Nephrology (Carlton) 2016

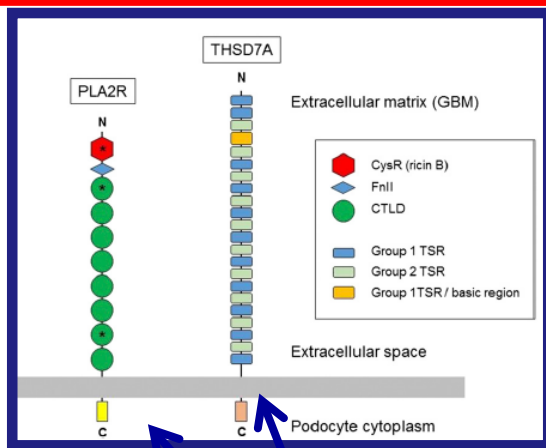
The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy

Renal Failure 2017

CNIs: ικανοποιητική απάντηση και ως μονοθεραπεία
50% υποτροπή μετά τη διακοπή
Παρενέργειες

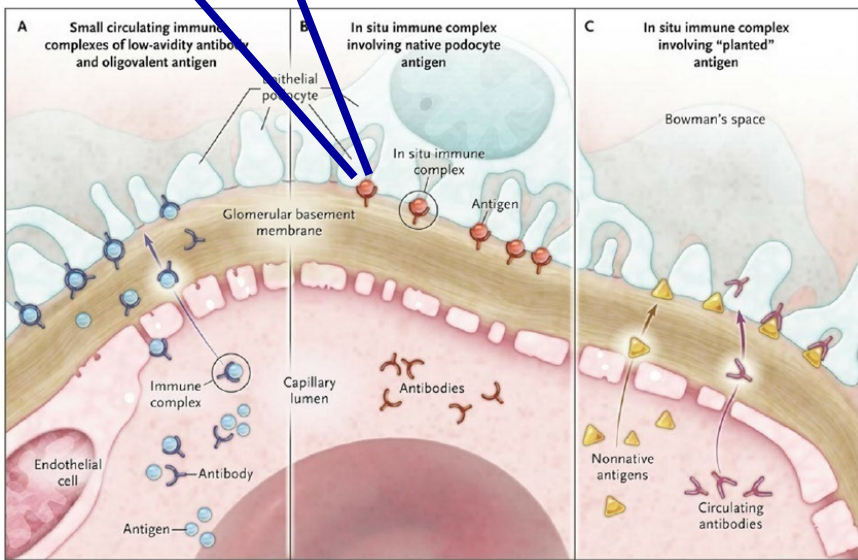
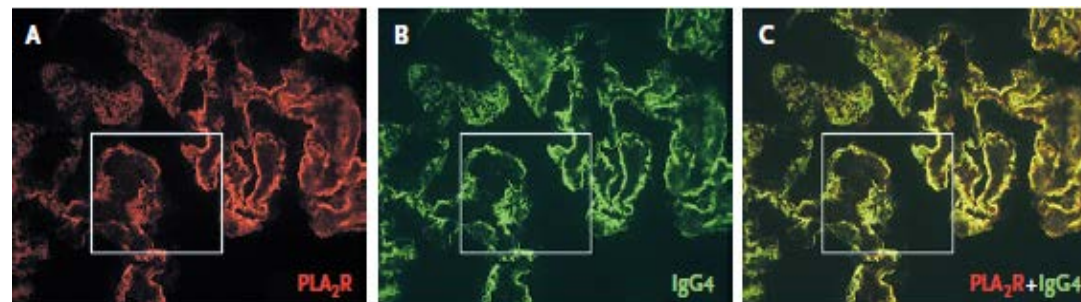
M-Type Phospholipase A2 Receptor (PLA2R)

Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A (THSD7A)



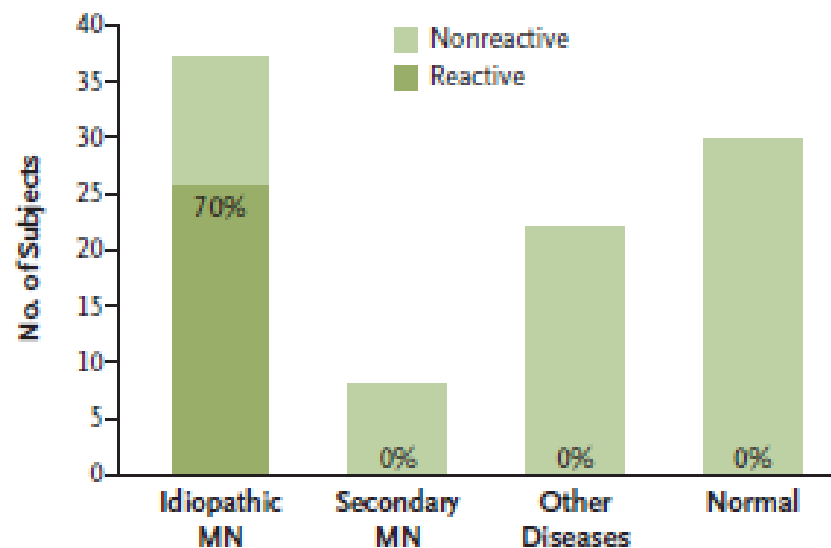
Μορφολογικές και βιοχημικές ομοιότητες των PLA2R και THSD7A

- Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, Κυτταροπλασματικό τμήμα
- Έκφραση στα ποδοκύτταρα
- IgG4 αυτοαντισώματα



1ry MN

Reactivity to the 185-kD Protein



Διαφορετικά PLA2R-Abs έναντι διαφορετικών επιτόπων των PLA2R

IMN: συσχέτιση της έκβασης με

1. Επίπεδα των PLA2R-Ab

2. Τύπο των PLA2R-Ab

- i) έναντι του PLA2R CysR domain
- ii) έναντι του PLA2R CTLD1 domain
- iii) έναντι του PLA2R CTLD7 domain



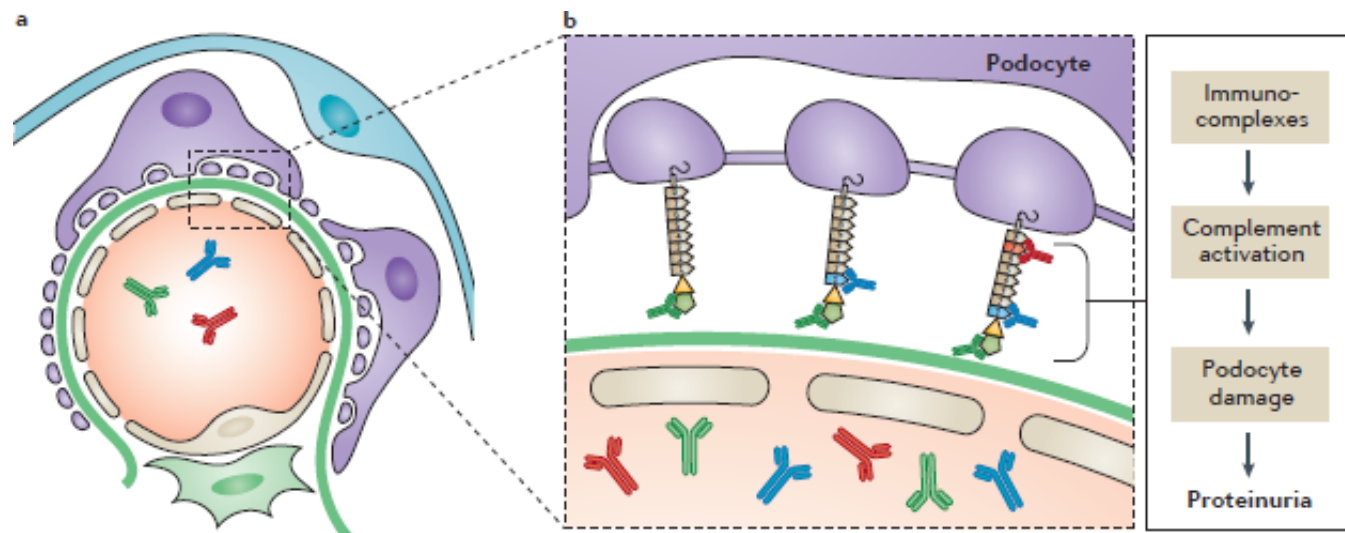
Μικρότερη ηλικία
Ήπια λευκωματουρία
↑αυτόματη ύφεση
↑απάντηση σε θεραπεία



Μεταβολές των επιτόπων

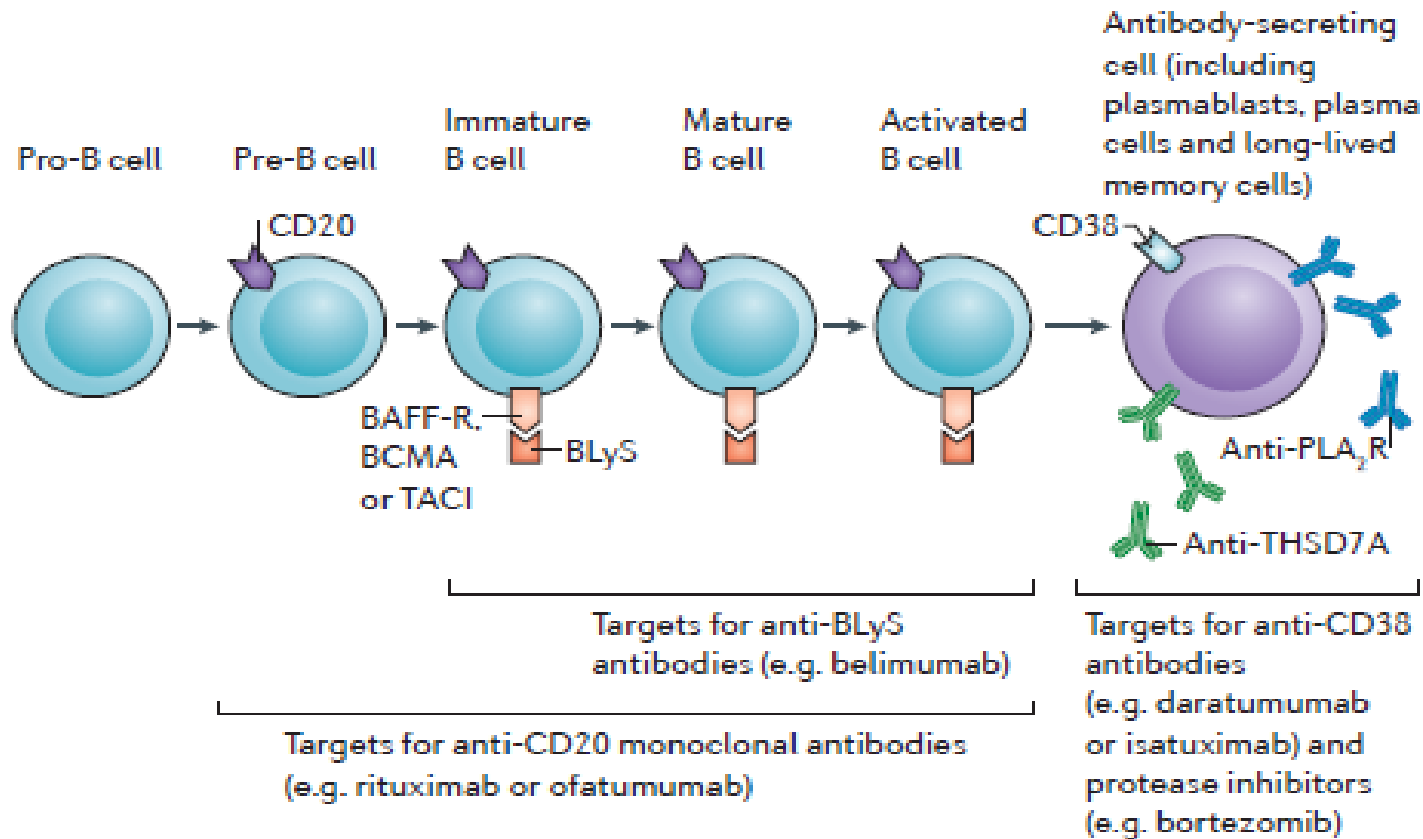
Εμφάνιση των CTLD1, CTLD7

Σχετίζεται με ελαττωμένη απάντηση



Treatment of membranous nephropathy:

time for a paradigm shift



Rituximab

- mAb έναντι του CD20 υποδοχέα των B λεμφοκυττάρων
- «στοχευμένη» ανοσοκαταστολή
- αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοκαταστολής

1. Pre-B cell

anti CD20

→ Rituximab

2. Immature, mature, activated B cell

anti-BLYS

→ Belimumab

3. Ab- secreting B cell

anti-CD38

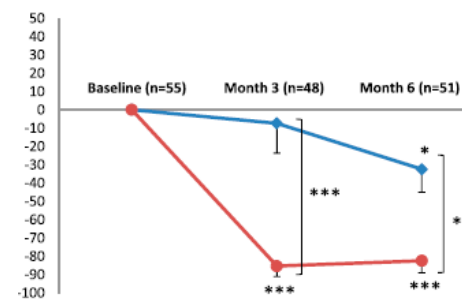
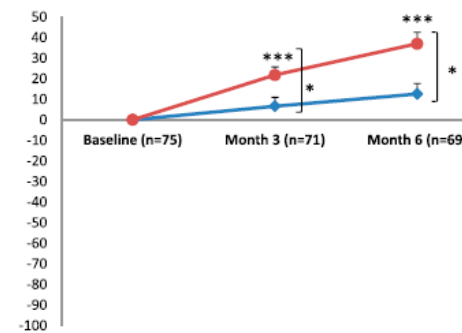
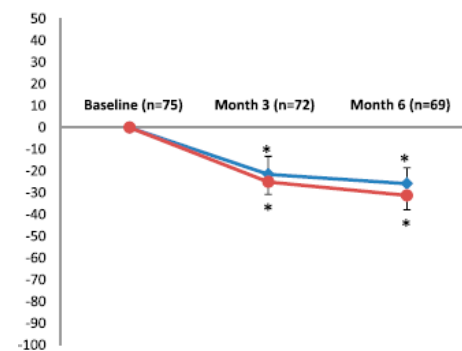
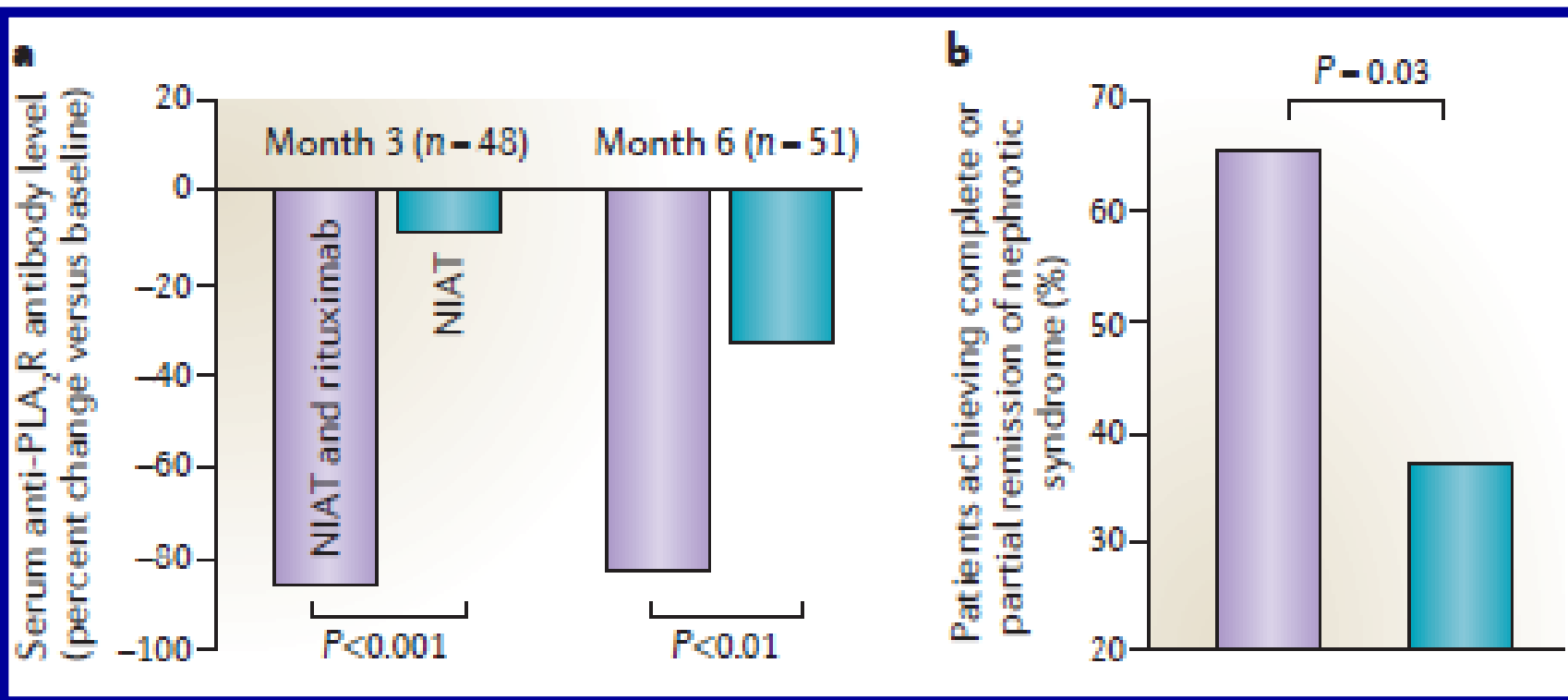
→ Daratumab, Bortezomibe

Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up - GEMRITUX Study

Η 1^η RCT στην αποτελεσματικότητα του Rituximab PMN

- PLA2R-Ab μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας ύφεσης λευκωματουρίας
- PLA2R-Ab πρώιμος δείκτης αποτελεσματικότητας του Rituximab

Time to substitute Uprot levels estimation for PLA2R-Ab concentration?





Ongoing trials

RI-Cyclo

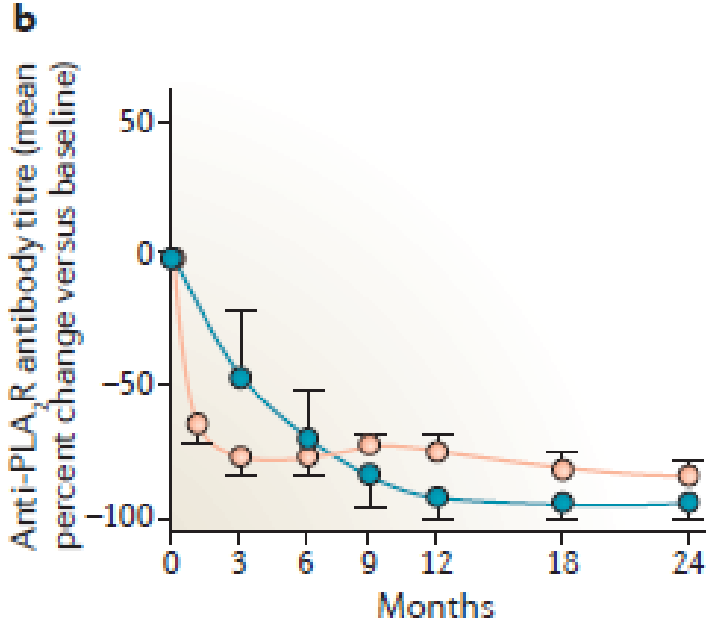
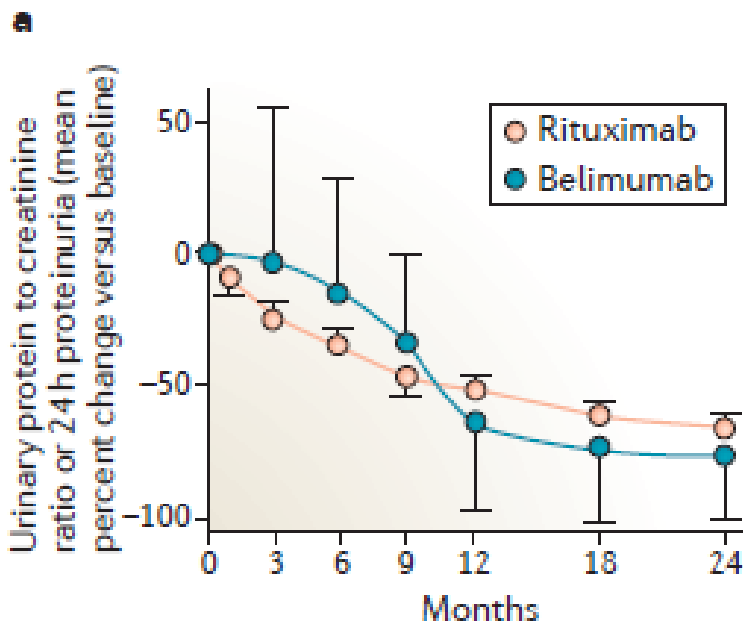
Rituximab vs. Steroids+Cyclo

MENTOR

Rituximab vs. CyA

STARMEN

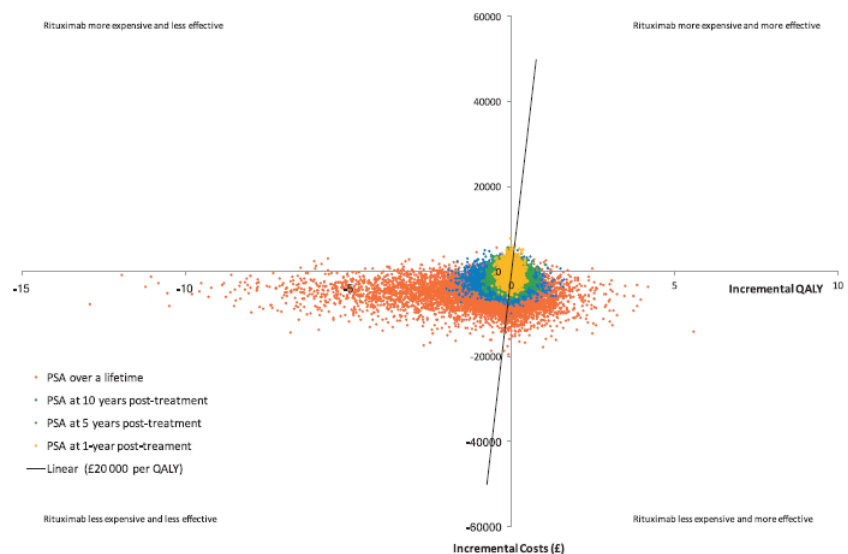
Rituximab+Tacrolimus vs. Steroids+Cyclo



Comparison of outcomes with belimumab or rituximab therapy

Rituximab versus the modified Ponticelli regimen in the treatment of primary membranous nephropathy: a Health Economic Model

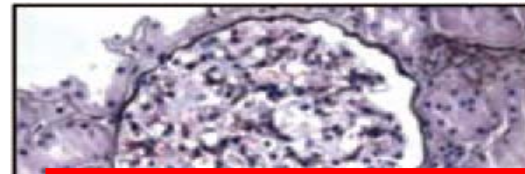
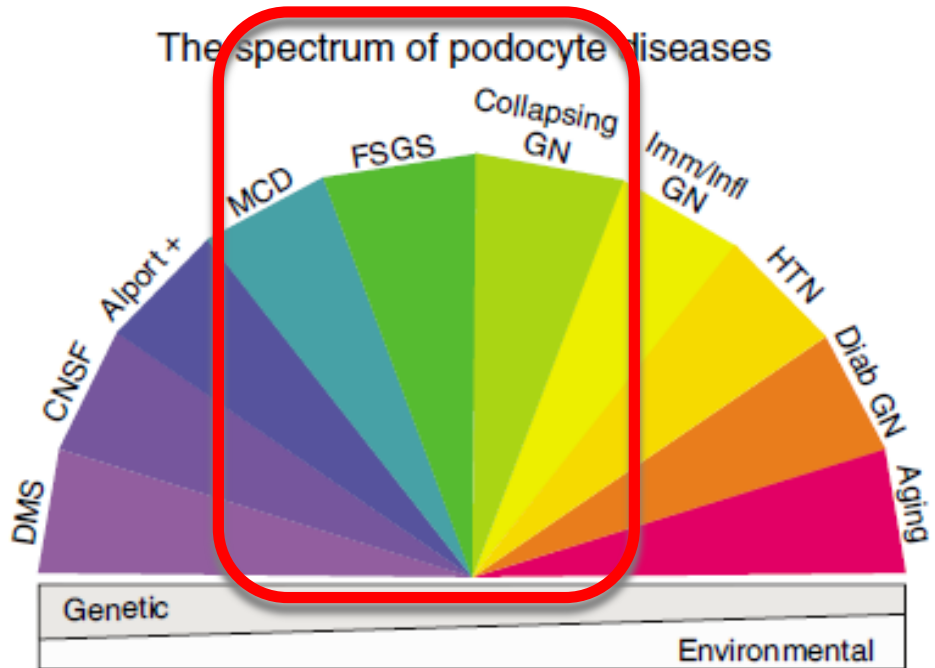
	Deterministic sensitivity analysis				Probabilistic sensitivity analysis			
	Incremental cost	Incremental QALY	ICER	INMB	Incremental cost	Incremental QALY	ICER	INMB
1 year	-£748.20	0.002	Rituximab dominates	£785.44	-£761.19	0.001	Rituximab dominates	£777.54
5 years	-£1355.82	-0.014	£95 494.13	£1071.86	-£1383.61	-0.014	£101 665.93	£1111.42
10 years	-£2201.37	-0.091	£24 256.91	£386.32	-£2217.16	-0.092	£24 222.17	£386.47
Lifetime	-£5251.03	-0.512	£10 246.09	-£4998.79	-£5228.58	-0.612	£2198.07	-£7016.21



Rituximab σε σχέση με mPR:

- αυξημένο κόστος στον 1^ο χρόνο θεραπείας
- ελάττωση του κόστους στον 5^ο και 10^ο χρόνο

Το φάσμα των παθήσεων που σχετίζονται με διαταραχές του ποδοκυττάρου



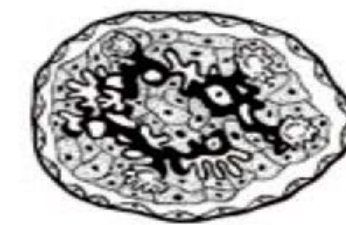
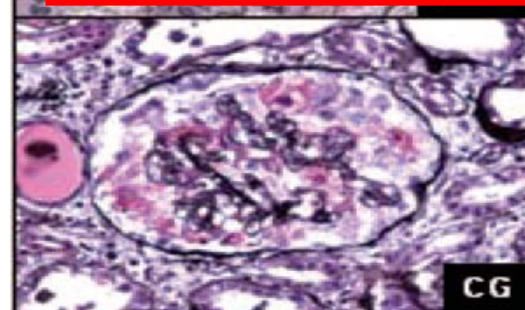
Νόσος ελαχίστων

των

Κοινό ιστολογικό εύρημα

Εξάλειψη ποδοειδών προσεκβολών

ιακή
ση



Ρικνωτική ΣΝ

Άμεση επίδραση σταλτικών

Rituximab

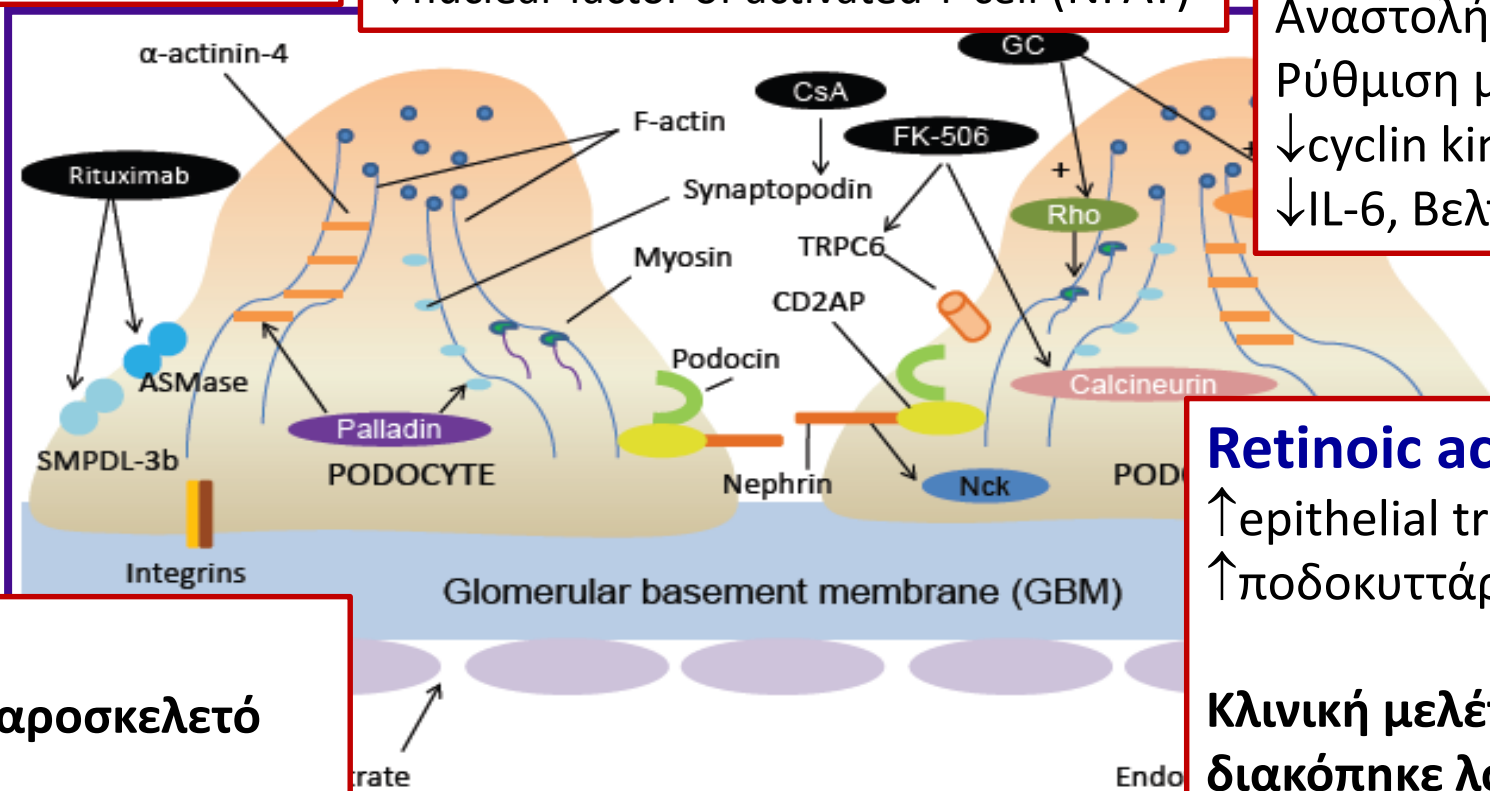
Επίδραση στον κυτταροσκελετό ακτίνης μέσω αντίδρασης με SMPDL-3b

Calcineurin Inhibitors

Επίδραση στον κυτταροσκελετό ακτίνης, στην έκφραση ZO-1, synaptopodin, ↓ενδοκυττάριου Ca, ↓NF-κB, ↓nuclear factor of activated T-cell (NFAT)

Steroids

Σταθεροποίηση των ινιδίων ακτίνης
Αναστολή απόπτωσης (Bcl-2, p53)
Ρύθμιση μεταφοράς πρωτεϊνών, ↓cyclin kinase inhibitor p21, ↓NF-κB
↓IL-6, Βελτίωση επιβίωσης



Retinoic acid

↑epithelial transition cells
↑ποδοκυττάρων

Κλινική μελέτη στην FSGS
διακόπηκε λόγω τοξικότητας του φαρμάκου

Abatacept

Επίδραση στον κυτταροσκελετό ακτίνης
αναστολή του B7-1,
σταθεροποίηση των β1 ιντεγκρινών

Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων Θεραπεία

Σύσταση για χορήγηση κορτικοστεροειδών

ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με **ΝΕΕ+ΝΣ**

Δοσολογία:

1 mg/kg/d (max 80 mg) ή 2 mg/kg (max 120 mg) σε σχήμα ΜΠΜ

Χρονικό διάστημα υψηλής δοσολογίας:

Εφόσον επιτευχθεί πλήρης ύφεση: ελάχιστο 4 εβδομάδες

Αν δεν επιτευχθεί πλήρης ύφεση: 16 εβδομάδες



Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Προτείνεται η συνχορήγηση ανοσοκατασταλτικών και κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με NEE όταν

1. Υπάρχει δυσανεξία ή παρενέργειες σε μεγάλες δόσεις
2. Συχνές υποτροπές ΝΣ
3. Κορτικο-ευαίσθητο ΝΣ ή κορτικο-ανθεκτικό ΝΣ

Κυκλοφωσφαμίδη: 2–2,5 mg/kg/d για 8 εβδομάδες

Κυκλοσπορίνη: 3–5 mg/kg/d

Tacrolimus: 0.05–0.1 mg/kg/d

3μήνες σε ύφεση

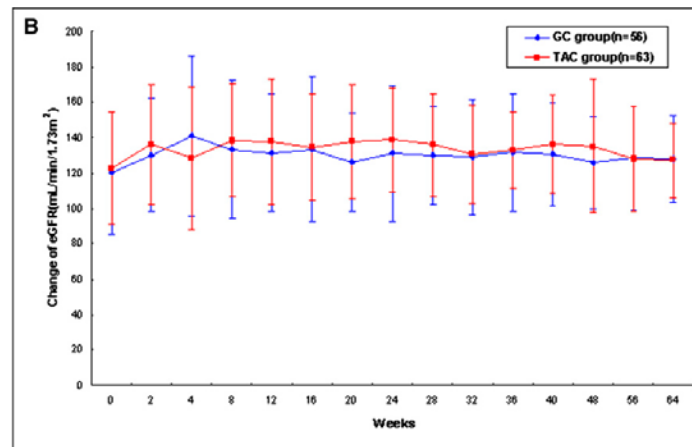
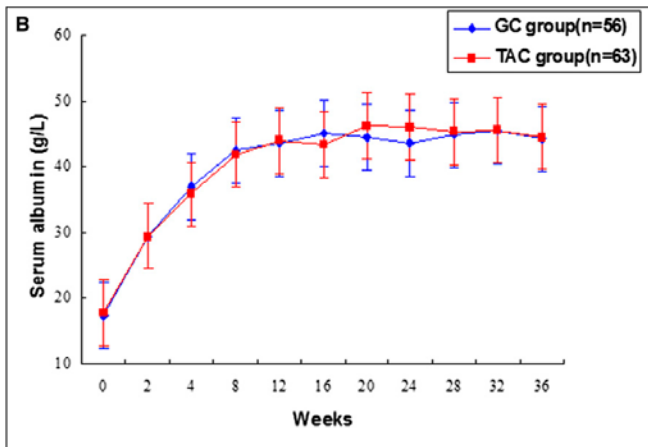
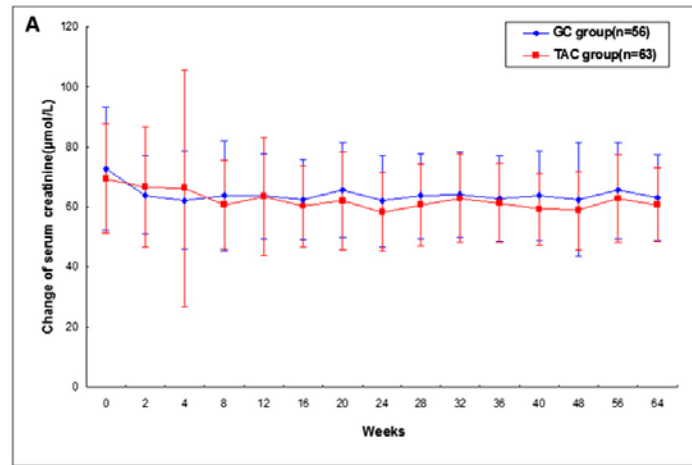
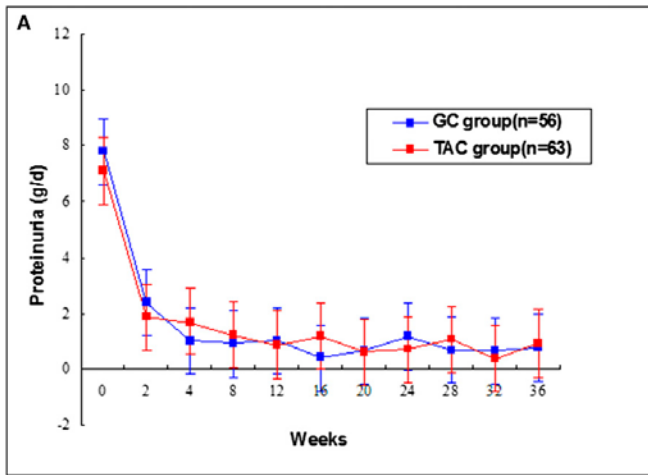
Σταδιακή ελάττωση της δόσης και διατήρηση για 1-2 χρόνια

Mycophenolate mofetil 1-2gr/d για 1–2 χρόνια

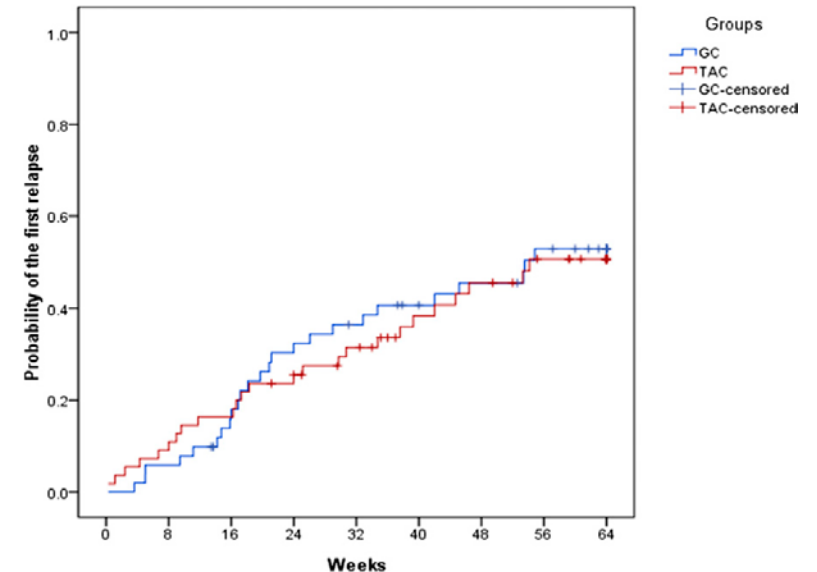


Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome

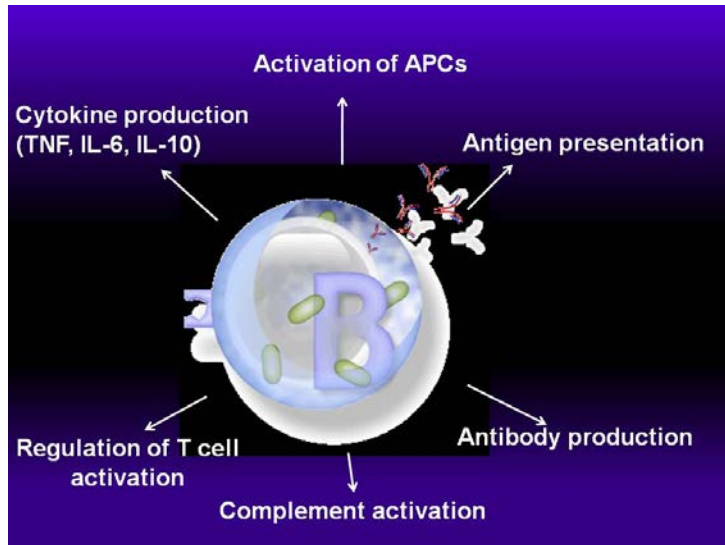
IV MP 0.8mg/Kg/day (10days)
 ↘ Pred 1mg/Kg/day (36wks)
 ↘ Tac 0.05mg/Kg/day (36wks)



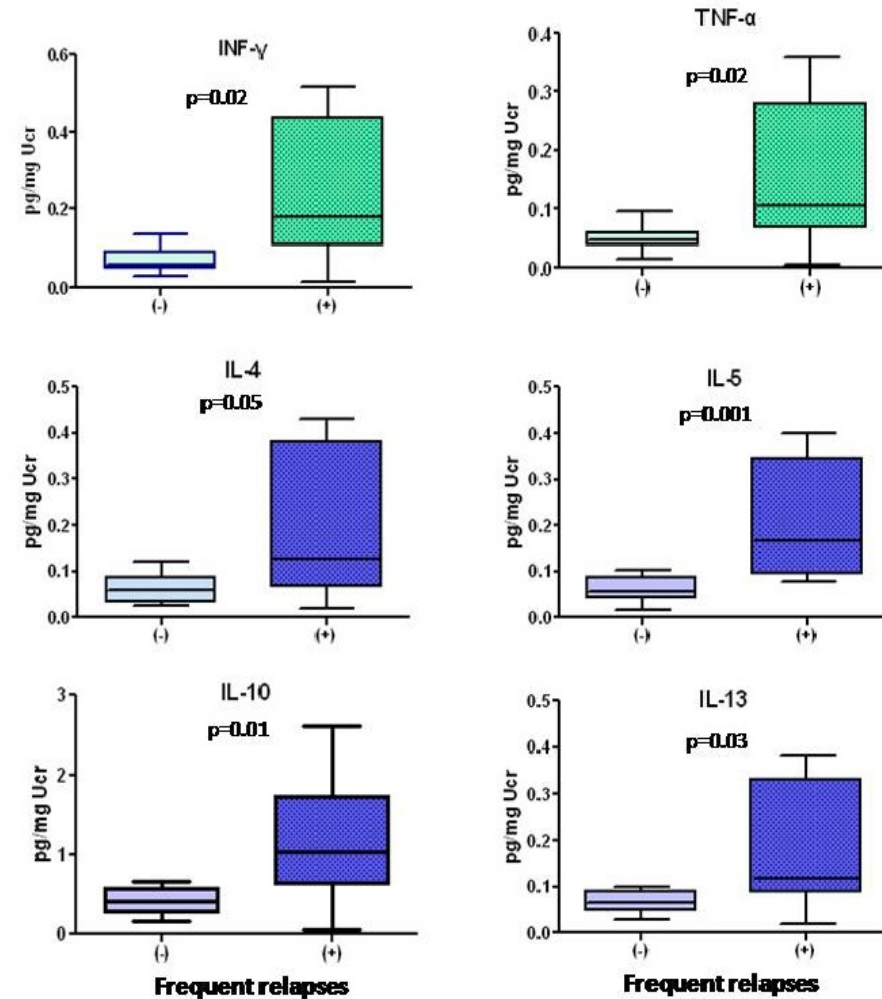
Αποκλείστηκαν ασθενείς με $S_{creat} > 133 \mu\text{m}$
 Μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών
 και περισσότερες παρενέργειες
 στην ομάδα των κορτικοειδών



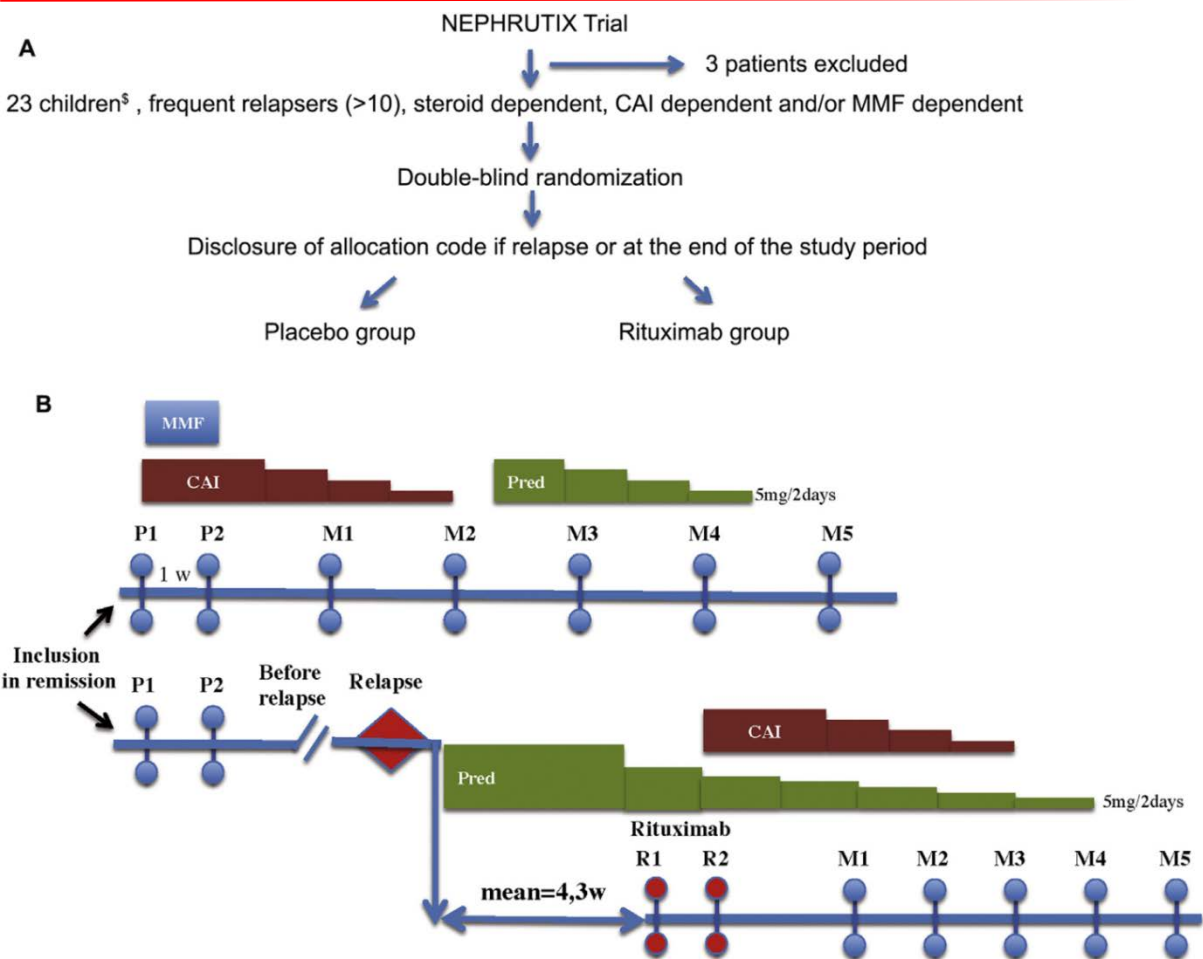
Possible Mechanisms of Action of RTX in MCD



- Ελάττωση των B cells
- Αυξηση των Tregs
- Ελάττωση των CD8 (+)
- Ελάττωση των Th2 cytokines (IL-13)
- Ελάττωση των Th17 cytokines (IL-17, IL-23)
- Βελτίωση της δραστηριότητας του SMPDL-3b στα ποδοκύτταρα



NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome



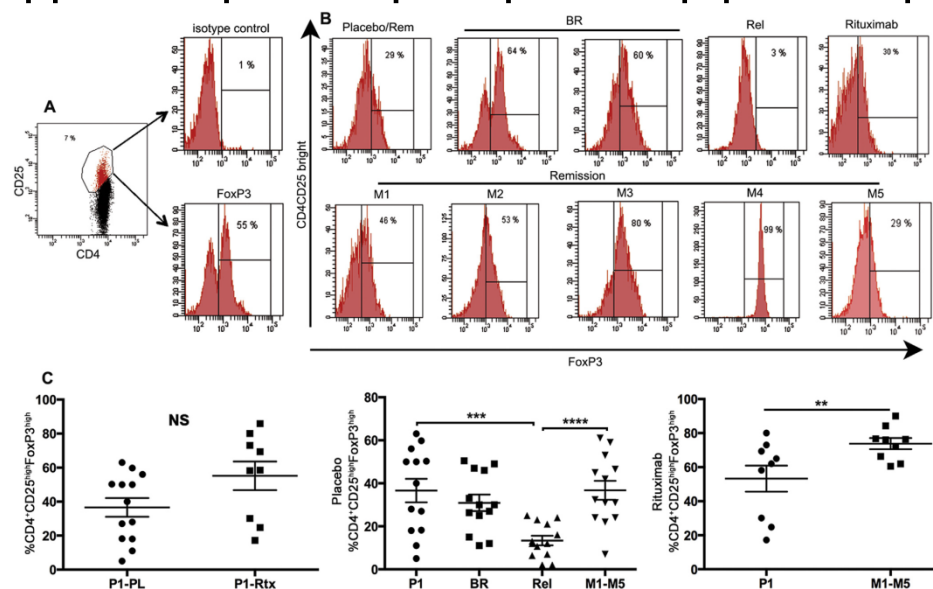
Υποτροπή του ΝΣ

1. ↓IL-2
2. ↓Treg cells
3. ↑CD4⁺CD45RO⁺CD30⁺ (T memory cells)

Υφεση του ΝΣ

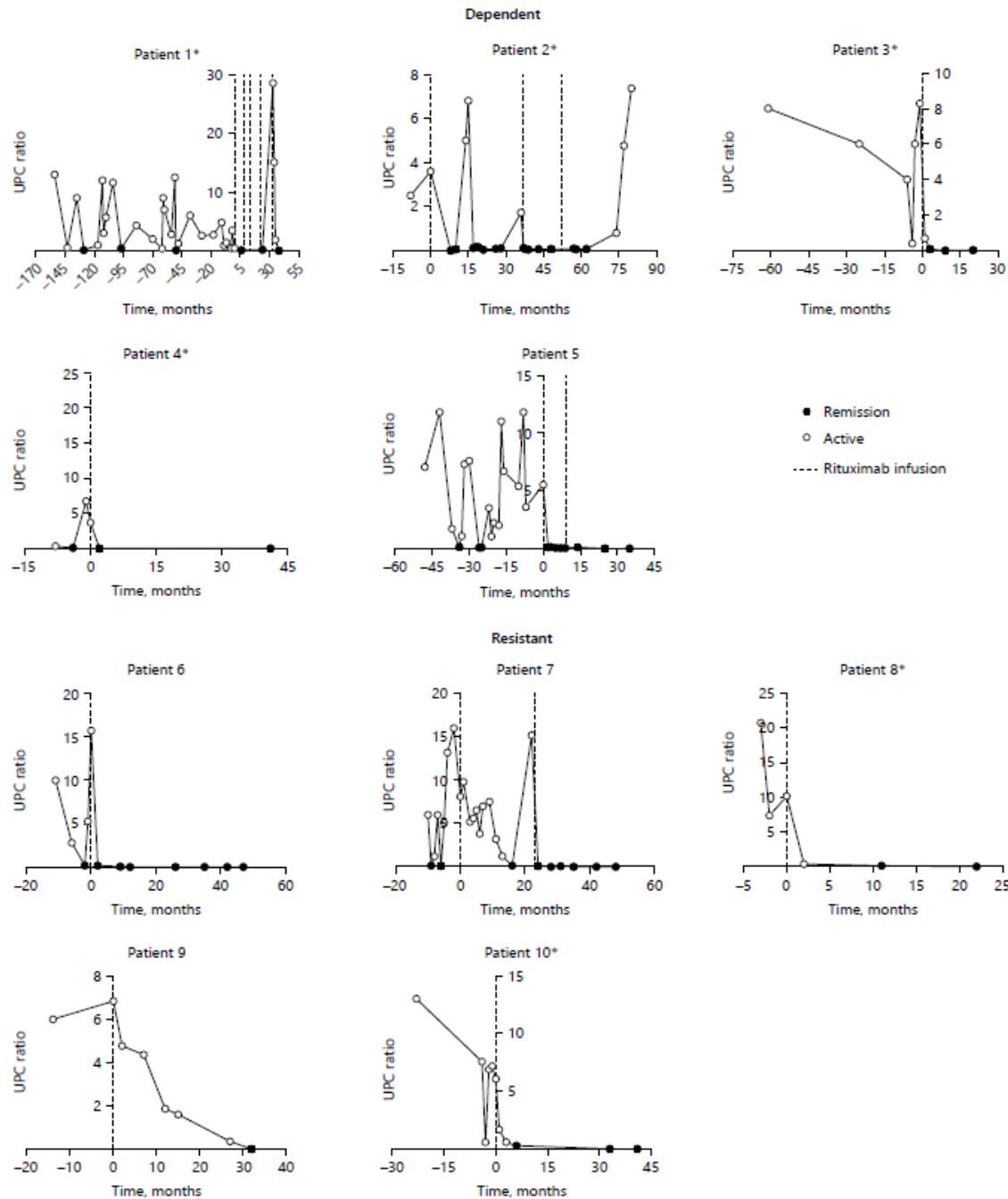
↓DN-TCRα24 (T cells – innate immunity)

Συσχέτιση με αλληλοεπίδραση B-T λεμφοκυττάρων ?



CR σε 9/10 ασθενείς που πήραν RTX από την αρχή

CR σε 13/13 σε placebo που πήραν RTX μετά την 1^η υποτροπή



	Before RTX (minimum– maximum range)	After RTX (minimum– maximum range)
Median number of relapses/ year	4 (2–6)	0.4 (0–0.9)
Median number of immunosuppressants (including steroids)	2 (1–4)	0 (0–1)
Number of steroid-dependent patients	10	2
Number of patients treated with anti-hypertensives	5	2
Median BMI	26.7	27.0



Πρωτοπαθής Εστιακή

Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση



Ένδειξη σε κορτικο-ανθεκτικό ΝΣ, δυσανεξία στα στεροειδή

Κυκλοσπορίνη

➤ Δοσολογία: 3-5mg/Kg/d για 1 χρόνο

Tacrolimus

➤ Δοσολογία: 0,1-0,2mg/Kg/d

Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΕΤΣΣ

Pirfenidone: χορήγηση σε πνευμονική ίνωση, κίρρωση, πολλαπλή σκλήρυνση
Pilot Phase II: Ελάττωση του ρυθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας,
Χωρίς ύφεση της λευκωματουρίας

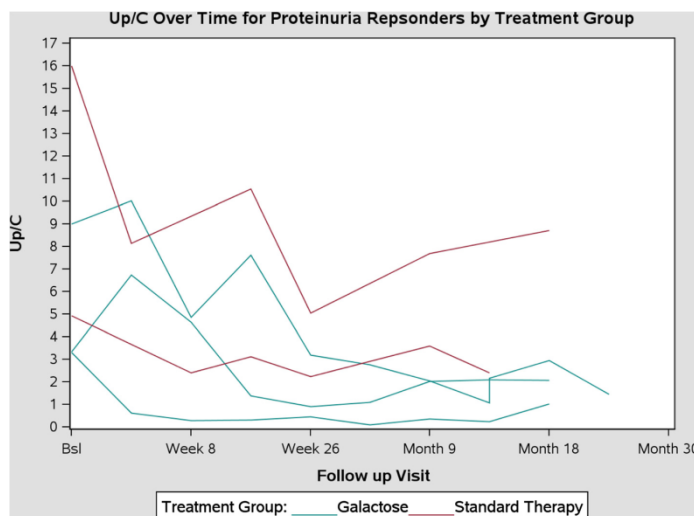
Adalimumab (anti-TNF inhibitor):

FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) Phase II clinical trial:

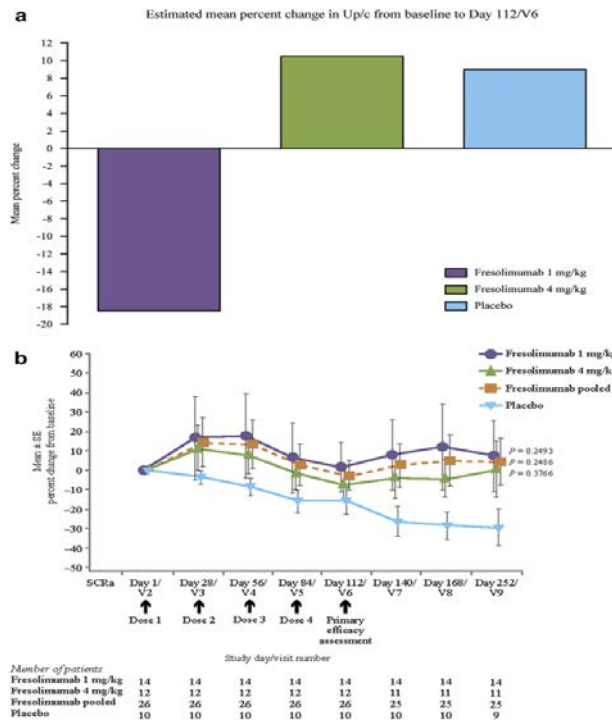
Ασθενείς με ΕΤΣΣ ανθεκτική σε pred+CyA or Cyclo
Adalimumab, Galactose, ACEi

Ύφεση λευκωματουρίας σε 4/10 ασθενείς

BMC Nephrology (2015)



Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis



Fresolimumab: Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι TGF β1, β2, β3

Αντι-ινωτικός παράγοντας

Δεν έφτασε τον στόχο των 88 ασθενών

Χωρίς παρενέργειες

Ύφεση λευκωματουρίας και σταθεροποίηση της

νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με placebo

Kidney Int 2017

Preventive treatments for the recurrence of FSGS after kidney transplantation

Preemptive plasmapheresis/immunoabsorption: 3–5 sessions prior to transplantation followed by 3–5 sessions immediately at post-transplantation.

A single dose of rituximab (375 mg/m²) + corticosteroids

+ calcineurin inhibitors+ MMF for 2 weeks prior to kidney transplantation,

Transplan Int 2012

Συμπεράσματα

- Ανάγκη στοχευμένης αγωγής στα πειραματικά νοσήματα
- Απαιτείται κατανόηση μηχανισμών παθογένειας
- Πολύπλοκοι μηχανισμοί: ανοσολογικοί, μεταβολικοί, αιμοδυναμικοί παράγοντες
- Ανάγκη καθορισμού βιοδεικτών

- Δεν είναι εύκολο να γίνουν κλινικές προοπτικές μελέτες

- Διαφορετικές πειραματικές παθήσεις έχουν διαφορετική παθογένεια και απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση

- Ευρύ πεδίο εργαστηριακής και κλινικής έρευνας