

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ MCP-1 ΚΑΙ MMP-9 ΣΤΑ ΟΥΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΓΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΥΔΕΣΟΝΙΔΗ

Χ. Κεσκίνης^{1,2}, Ε. Μωυσίδου^{1,3}, Σ. Στάη^{1,3}, Μ. Χριστοδούλου^{1,3}, Σ.-Σ. Βαμβακάς⁴, Μ. Σ. Τριβυζά⁵, Π. Πατεινάκης², Ε. Κάψια⁶, Α. Ντούνη⁷, Ε. Παπαχρήστου⁵, Μ. Στάγκου^{2,3†}, Μ. Παπασωτηρίου^{5†}

Σχολή Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Τμήμα Νεφρολογίας, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Καλαμάτα, Ελλάδα

Τμήμα Νεφρολογίας και Μεταμοσχεύσεων Νεφρού, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

Τμήμα Νεφρολογίας, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Τμήμα Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

IgA Νεφροπάθεια

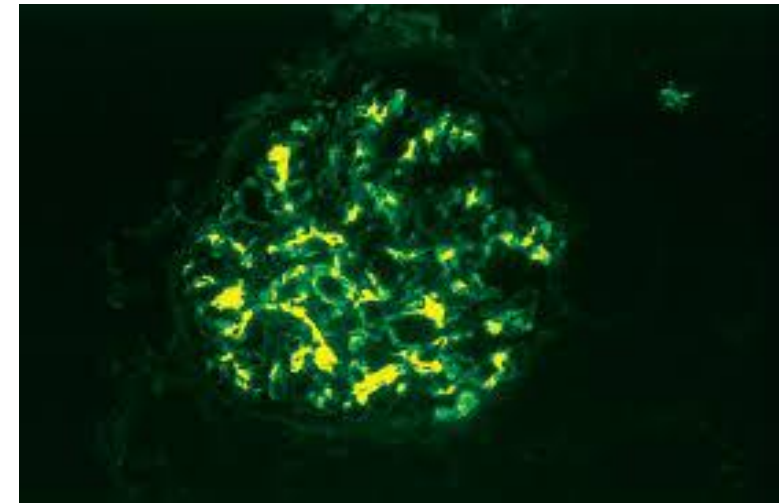
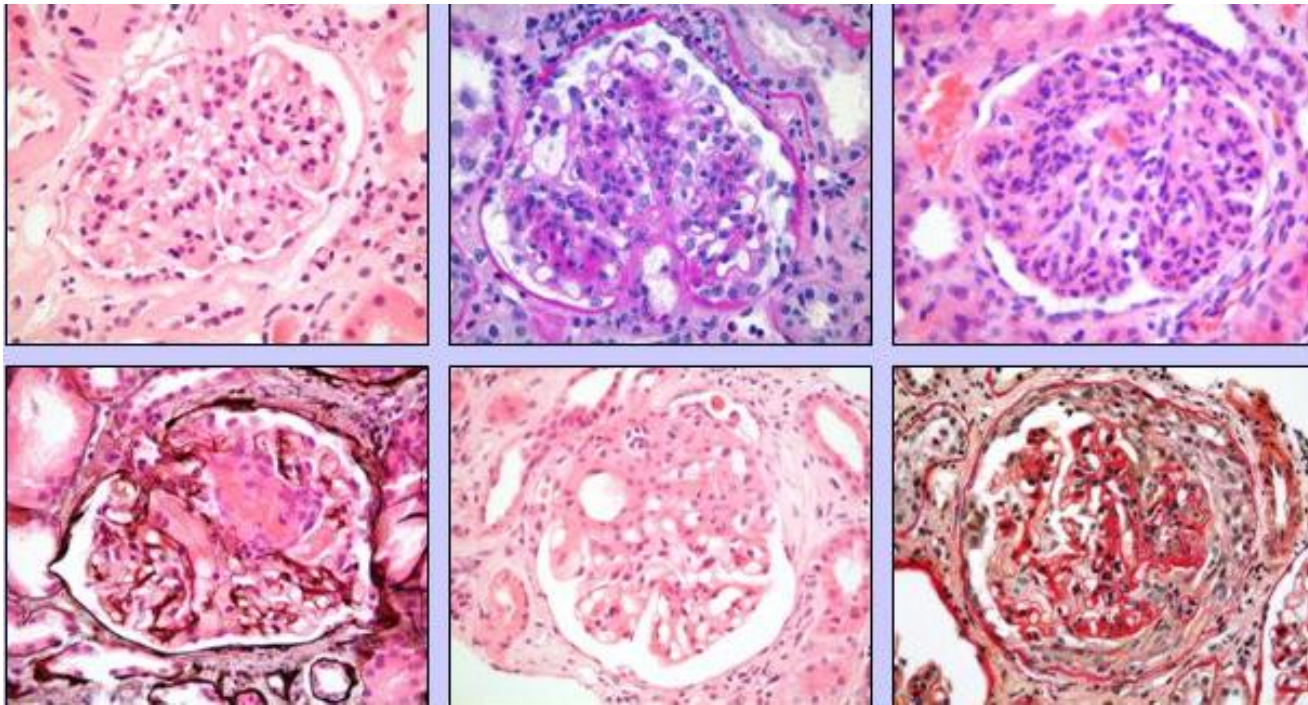
Η συνηθέστερη μορφή πρωτοπαθούς ΣΝ

Ιστολογική εικόνα: Μεσαγγειακή υπερπλασία, Εναποθέσεις IgA, C3, IgG

Ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων

(μικρο-, μακροσκοπική αιματουρία έως οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο)

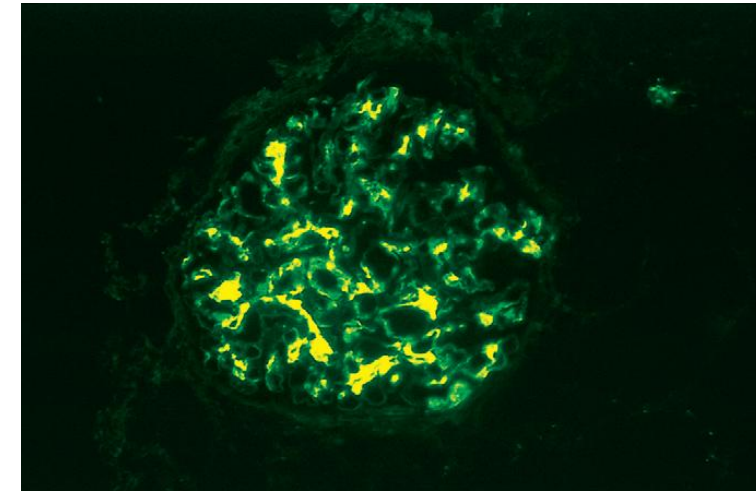
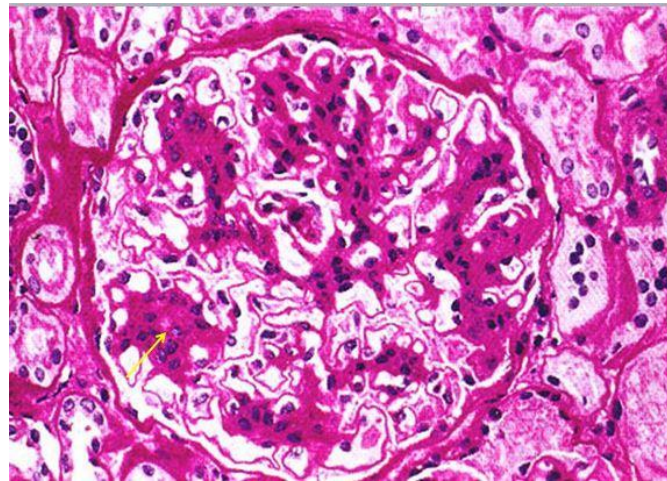
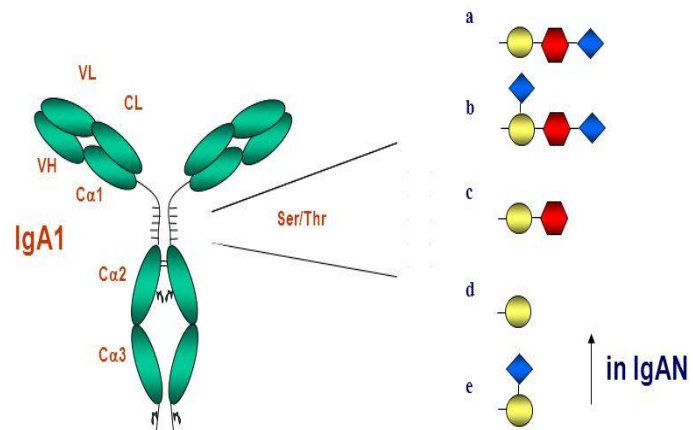
Νεφρική επιβίωση: 80% στα 10 χρόνια



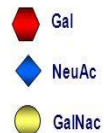
Παθογένεια της IgA νεφροπάθειας

1. Διαταραχή στη γαλακτοζιλίωση της IgA1
2. Δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (FcA1R)
3. Μεσαγγειακή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (CD71)
4. Ιστολογικές αλλοιώσεις και κλινικές εκδηλώσεις της IgAN

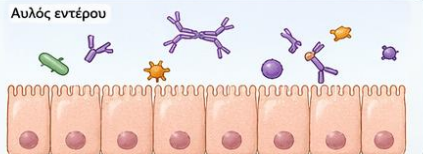
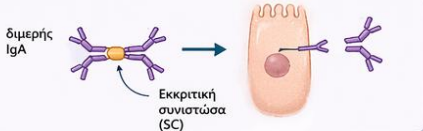
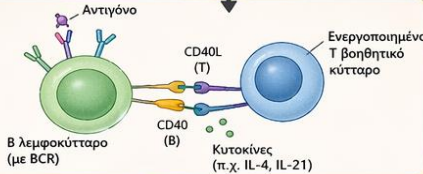
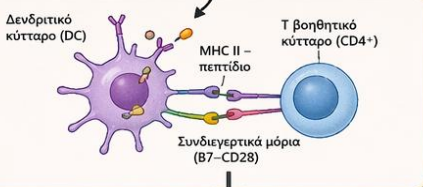
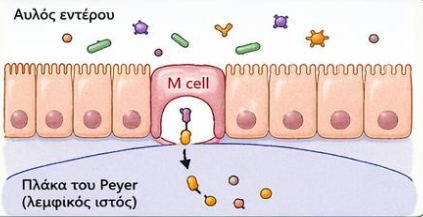
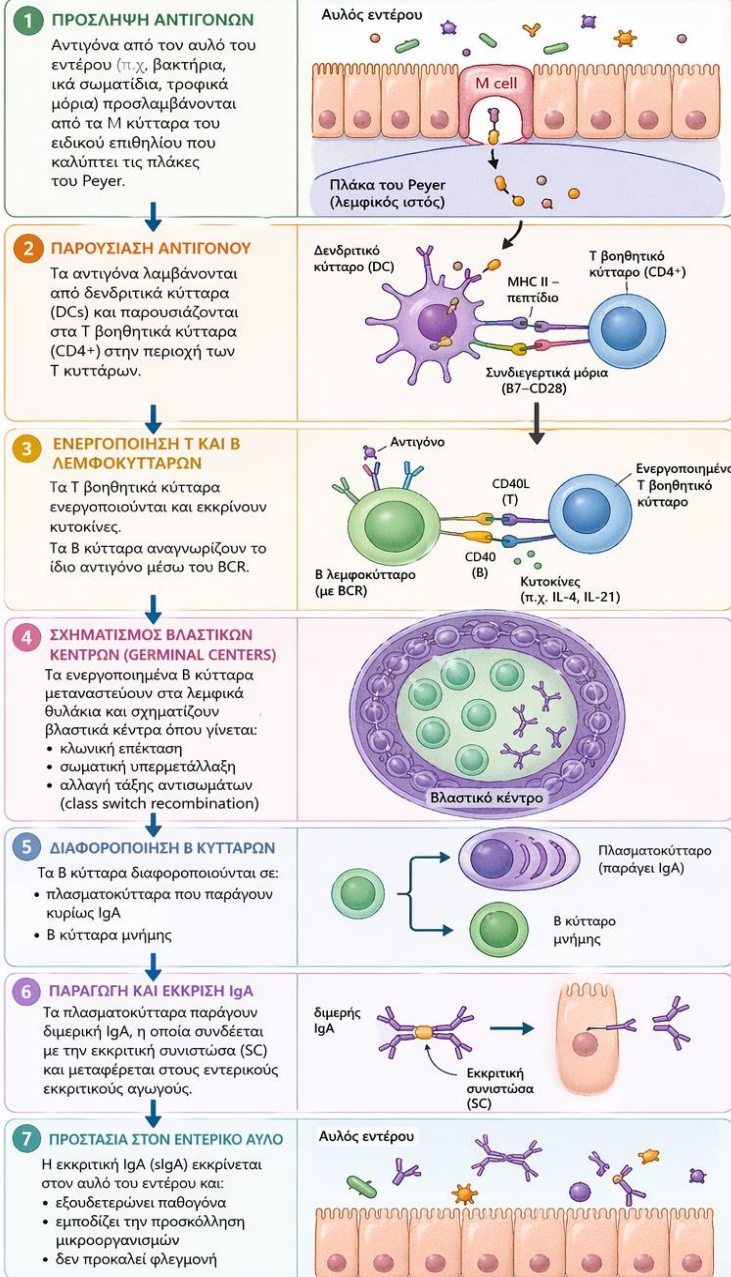
Aberrant glycosylation of IgA1 in IgAN



- Hypogalactosylation of IgA1 (Tomana et al Kidney Int 1997)
- IgA1 aggregates (Kokubo et al J Am Soc Nephrol 1997)
- Mesangial IgA1 is hypogalactosylated? (Allen et al Kidney Int 2001)

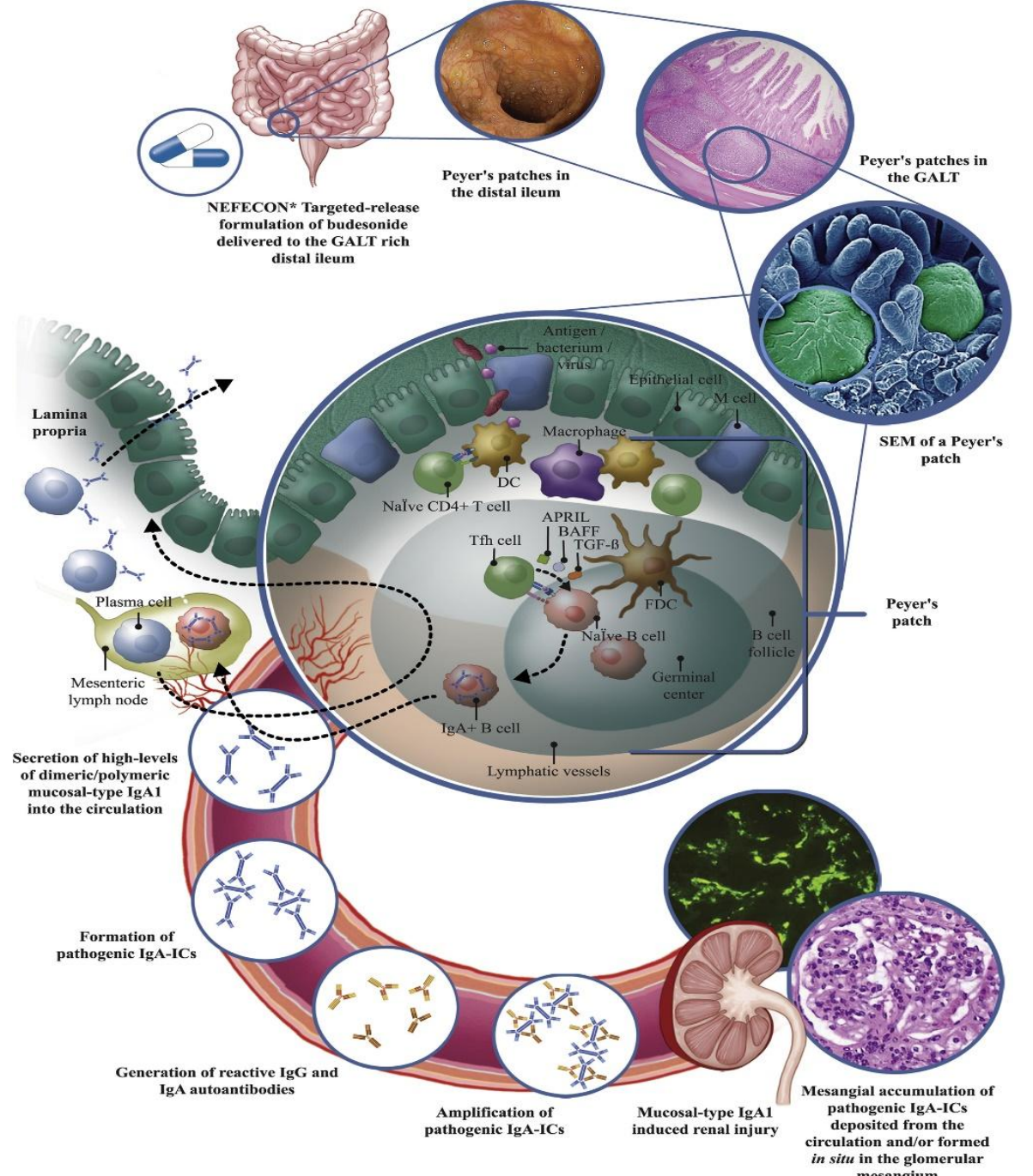


ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΙΣ ΠΛΑΚΕΣ ΤΟΥ PEYER



- ΣΗΜΑΣΙΑ**
- ✓ Παρέχει τοπική ανοσία στο έντερο
 - ✓ Διατηρεί ισορροπία με τη φυσιολογική μικροχλωρίδα
 - ✓ Αποτρέπει υπερβολικές ανοσολογικές αντιδράσεις (ανοχή)

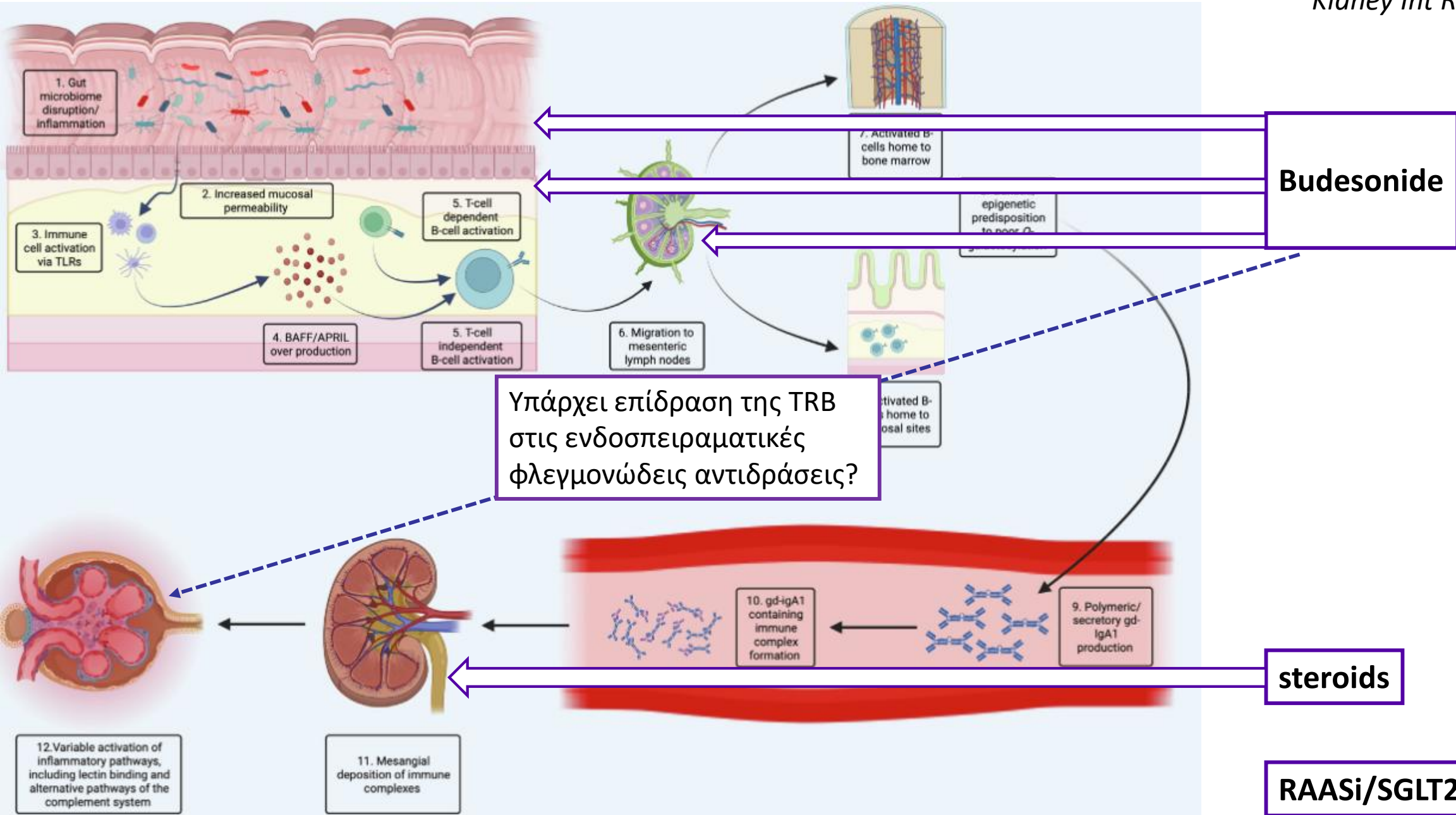
ΕΙΔΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ Β ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΙΣ ΠΛΑΚΕΣ ΤΟΥ PEYER	
T-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΟΔΟΣ (όπως περιγράφηκε) • απαιτεί βοήθεια από T κύτταρα • δημιουργεί ισχυρή απάντηση, class switch (κυρίως σε IgA) • παρατεταμένη μνήμη	T-ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗ ΟΔΟΣ • ενεργοποίηση από πολυσακχαριδικά αντιγόνα • δεν απαιτεί T κύτταρα • ασθενέστερη απάντηση, κυρίως IgM, περιορισμένη μνήμη



*NEFECON is an investigational treatment for IgAN and is not FDA approved

Novel Treatment Paradigms: Primary IgA Nephropathy

Kidney Int Reports 2024



Σκοπός:

Η αξιολόγηση της επίδρασης της βουδεσονίδης σε φλεγμονώδεις και ινωτικές διεργασίες του νεφρικού ιστού στην IgAN και η συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία

Ασθενείς - Μέθοδοι:

Προοπτική Μελέτη παρατήρησης

Χορήγηση TRB σε ενήλικες ασθενείς με IgAN, οι οποίοι παρά τη μέγιστη δοσολογία RAASi και/ή SGLT-2i για τουλάχιστον 6 μήνες, διατηρούσαν λευκωματουρία(U_{prot})>0,5g/24ώρο.

Οι κλινικοεργαστηριακοί (GFR, U_{prot}) και προφλεγμονώδεις [νεφρική απέκκριση MCP-1 και MMP-9 (ELISA) δείκτες αξιολογήθηκαν στην έναρξη(T0) και στο τέλος της θεραπείας(T10).

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της φλεγμονής και της ίνωσης στο νεφρό

MCP-1

παράγεται από εγγενή νεφρικά και φλεγμονώδη κύτταρα
προσελκύει **μονοκύτταρα και μακροφάγα** στον νεφρικό ιστό,
ενισχύει τη φλεγμονώδη απάντηση,
βιοδείκτης ενεργού φλεγμονής στον νεφρό
συμβάλλει στην ανάπτυξη **νεφρικής ίνωσης**

MMP-9

αυξάνει τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων,
ενεργοποιεί προϊνωτικούς μηχανισμούς,
προάγει την επιθηλιο-μεσεγχυματική μετάπτωση (EMT) των σωληναριακών κυττάρων,
συμβάλλει στη **νεφρική ίνωση**

Οι δύο παράγοντες συχνά λειτουργούν συνεργικά:

το MCP-1 στρατολογεί μακροφάγα,
τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν MMP-9,
η MMP-9 επιδεινώνει τη φλεγμονή και την ίνωση

⇒ φαύλος κύκλος χρόνιας φλεγμονής και προοδευτικής νεφρικής βλάβης.

Κριτήρια ένταξης

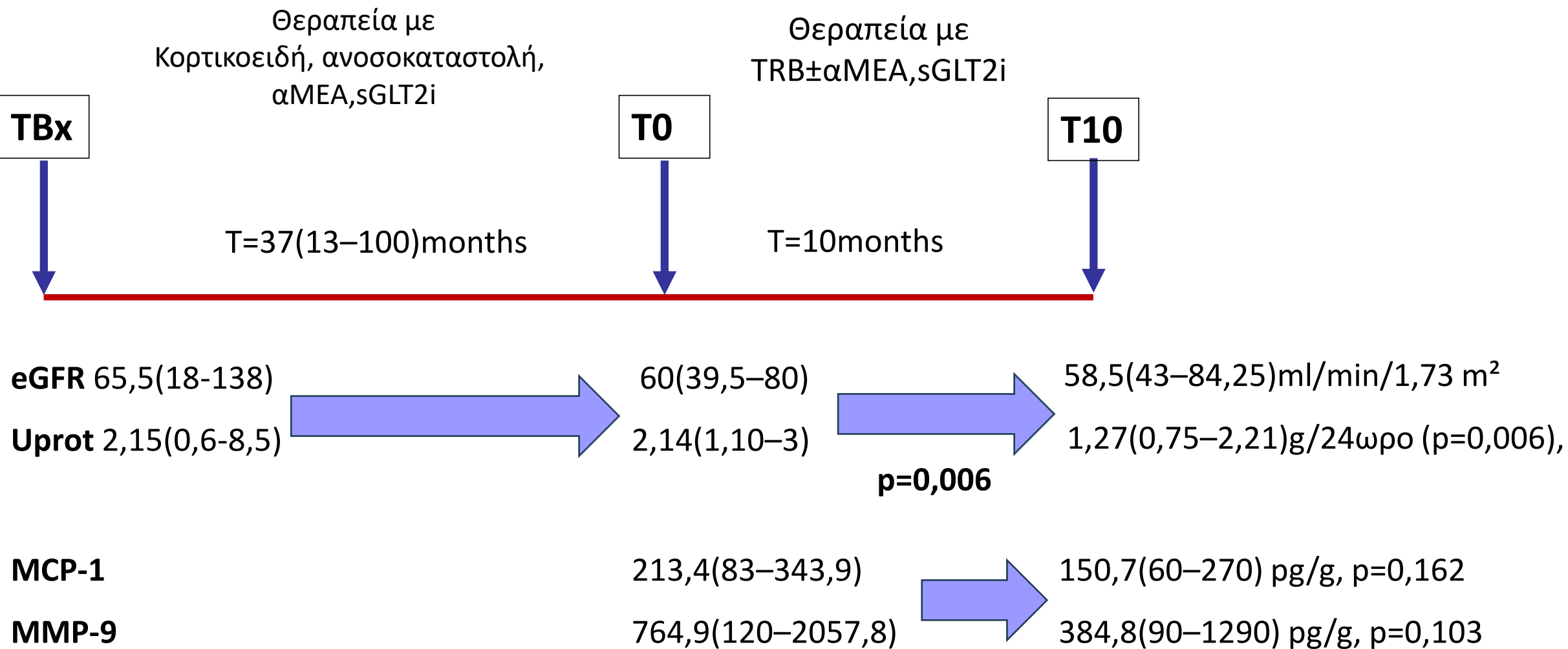
- Ηλικία 18-75χρ
- Πρωτοπαθής IgAN – διάγνωση με βιοψία νεφρού
- Χρονικό διάστημα από Βιοψία <10χρόνια
- eGFR > 30 mL/min/1.73 m² (CKD-EPI equation)
- Uprot > 0,5g/day σε δυο μετρήσεις με διαφορά >1 μήνα
- Θεραπεία με αΜΕΑ ή/και SGLT-2i για τουλάχιστον 6 μήνες

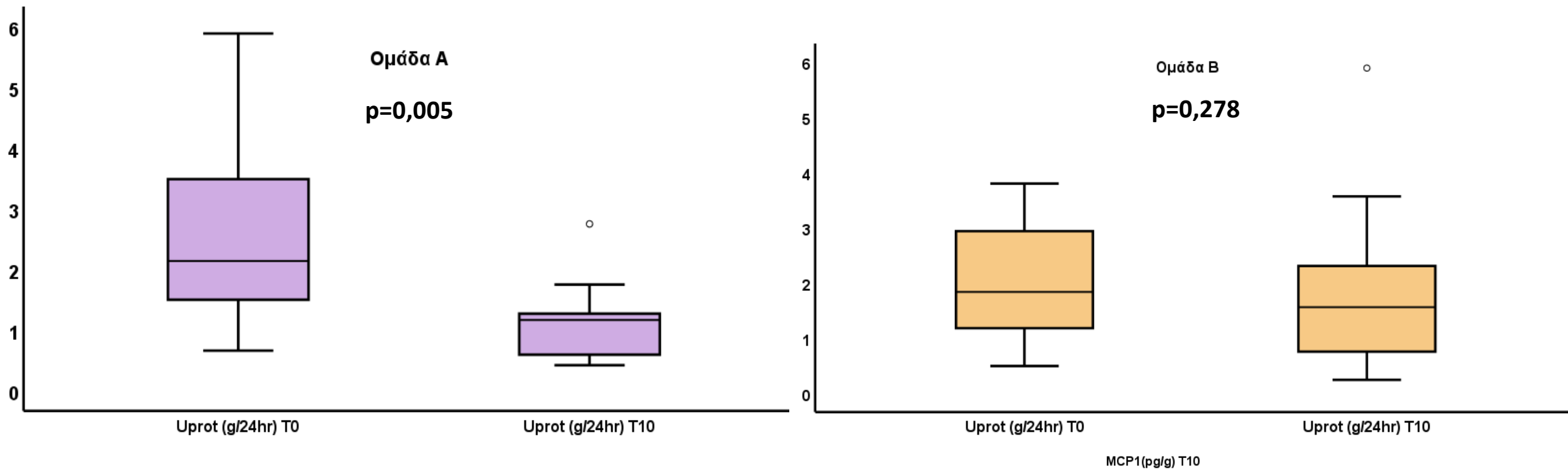
Κριτήρια αποκλεισμού:

- IgA αγγειίτιδα ή δευτεροπαθής IgAN
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Κίρωση ήπατος

N	37
A/Γ	28/9
Age (Years)	42,78 ±2,56
ΣΑΠ (mmHg)	129,38±9,47
ΔΑΠ (mmHg)	75±11,55
Χρόνος από διάγνωση(μήνες)	37(13–100)
Προηγούμενη θεραπεία	
Κορτικοειδή (%)	17(45,94)
Κυκλοφωσφαμίδη (%)	2 (5,4)
Παρούσα θεραπεία	
RAASi (%)	37 (100)
SGLT-2i treatment (%)	23 (62,16)
eGFR (ml/min/1.73m ²) Bx	65,5(18-138)
Uprot (g/24hr) Bx	2,15(0,6-8,5)
eGFR (ml/min/1.73m ²) T0	60(39,5–80)
Uprot (g/24hr) T0	2,14(1,10–3)

Μεταβολές στη Νεφρική λειτουργία και Λευκωματουρία πριν και μετά τη χορήγηση TRB





Οι ασθενείς βάσει των μεταβολών MCP-1, MMP-9, διαχωρίστηκαν στην Ομάδα A (ταυτόχρονη μείωση) και ομάδα B (μη ταυτόχρονη μείωση).

Στην ομάδα A: σημαντική ελάττωση της Uprot, από 2,44(1,50–3,49) σε 1,27(0,92–2,41)g/24ώρο (p=0,005),

Στην ομάδα B: η Uprot δεν μεταβλήθηκε, 1,83(1,03–2,98) σε 1,26(0,54–2,21)g/24ώρο p=0,278

Συμπεράσματα: Η ταυτόχρονη μείωση των MCP-1 και MMP-9 μετά τη χορήγηση βουδεσονίδης συσχετίζεται με σημαντική μείωση της λευκωματουρίας, υποδηλώνοντας επίτευξη ύφεσης, μέσω επίδρασης σε φλεγμονώδεις ενδοσπειραματικές αντιδράσεις.