



Νεότερα δεδομένα στην παθογένεια της Διαβητικής Νεφρικής Νόσου Μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

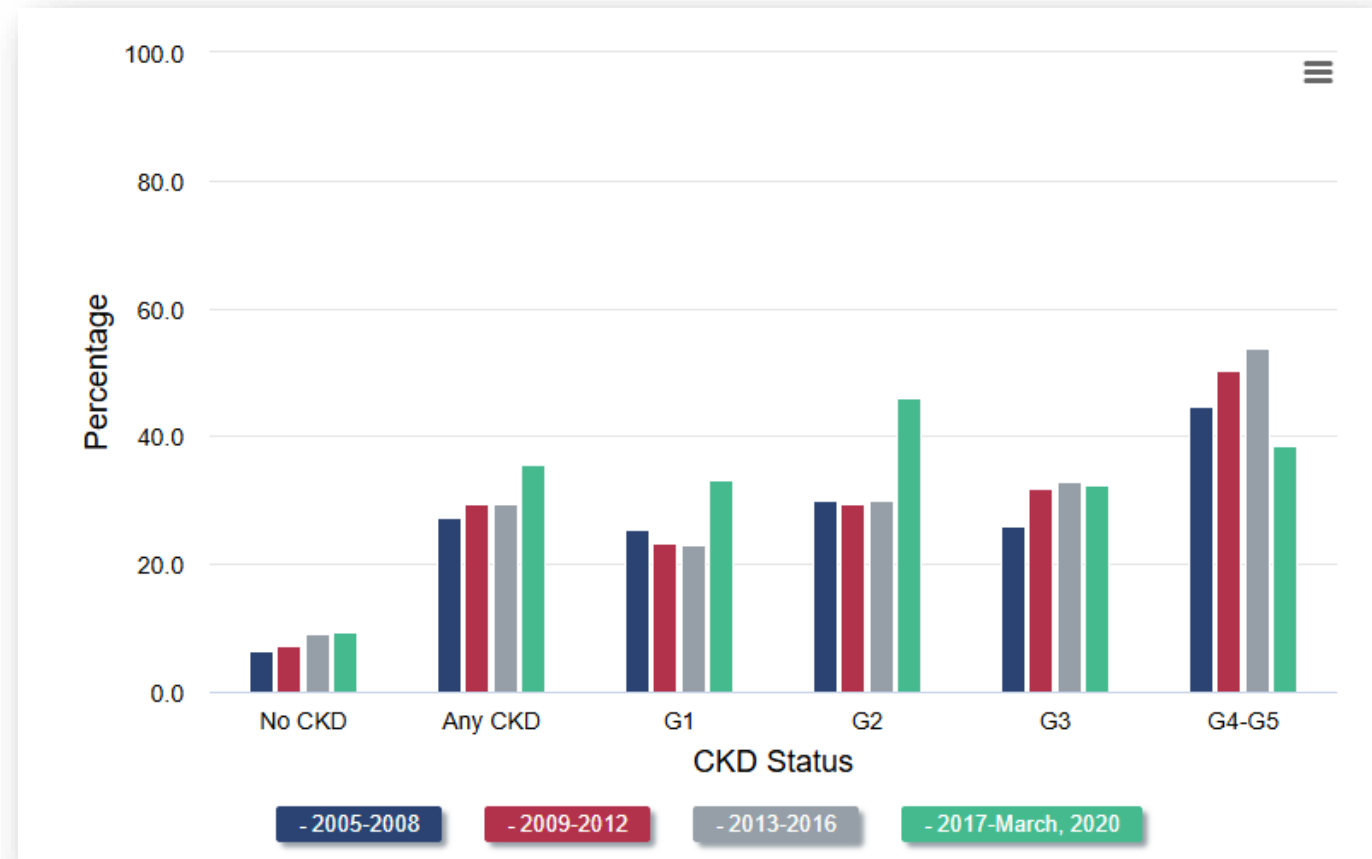
Αγγελική Παναγιώτου, MD, MSc, PhD

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Κέντρου, ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

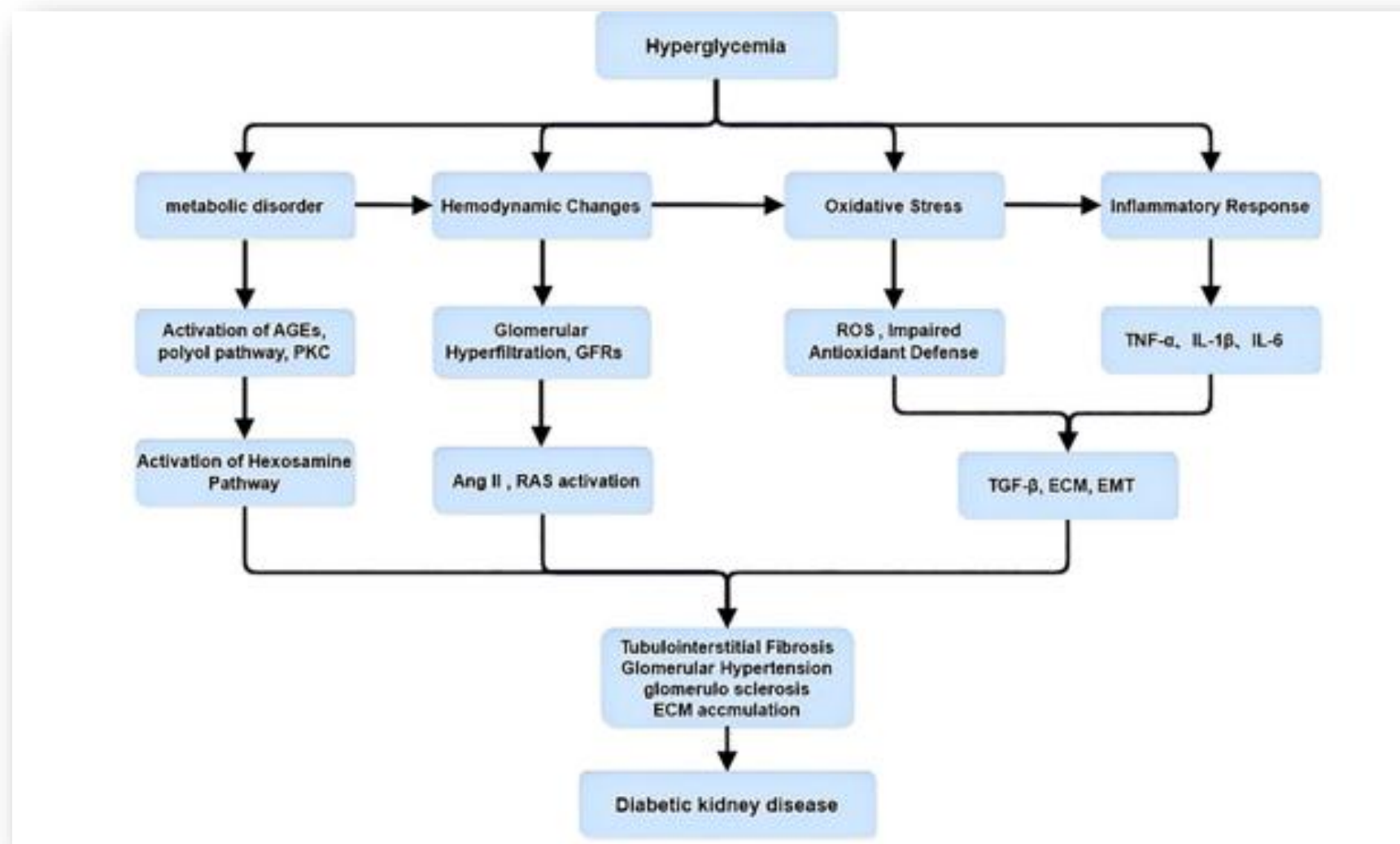
ERA Fellowship Diabetic Nephropathy, Guy's & St Thomas' NHS Trust, London,
UK

Επιδημιολογικά στοιχεία

- Η Διαβητική Νεφρική Νόσος (ΔΝΝ) αποτελεί την κύρια αιτία ΧΝΝ παγκοσμίως & την πρώτη αιτία ένταξης σε αιμοκάθαρση
- Εμφανίζεται στο ~20–40% των ασθενών με ΣΔ
 - Ελλάδα 45% ΔΝΝ

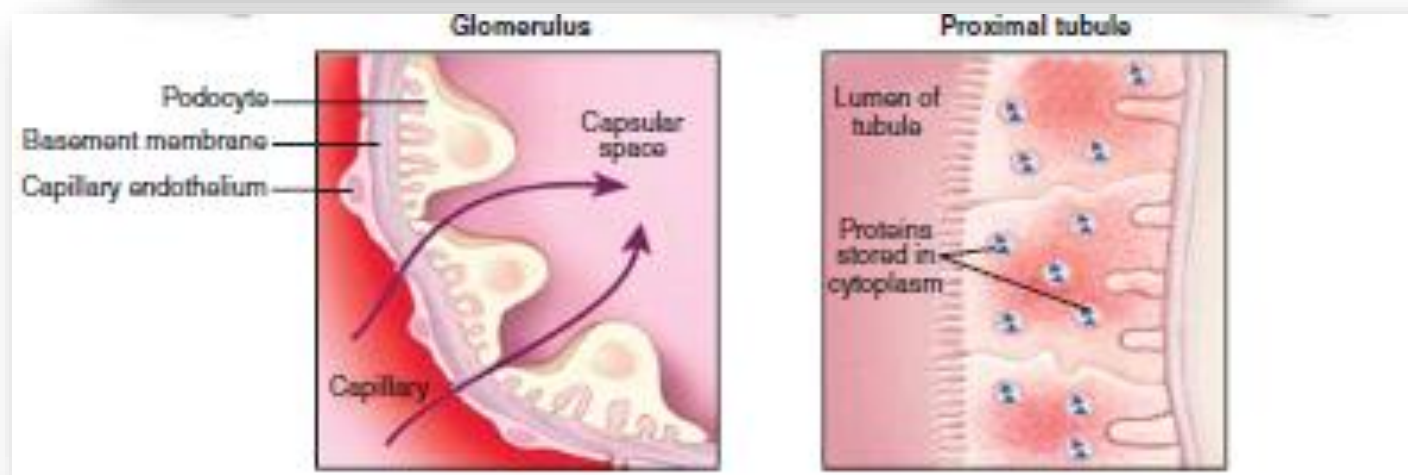
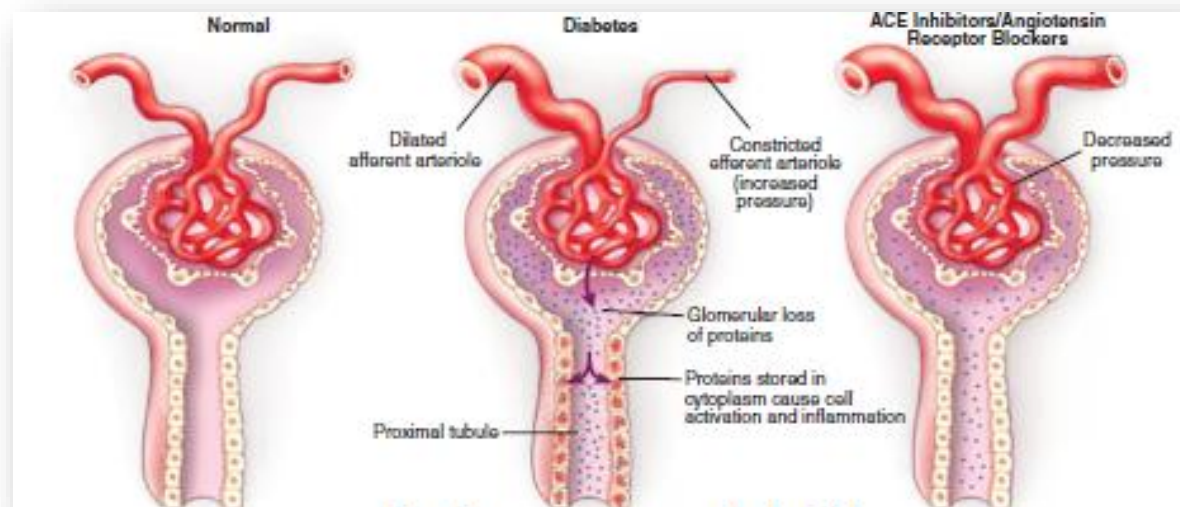


Παθογένεια ΔΝΝ



Σπειραματική υπερδιήθηση

- Πρώιμος μηχανισμός βλάβης:
Αυξημένη επαναρόφηση Na^+ /γλυκόζης στο ΕΕΣ (SGLT2)
- \downarrow NaCl στη macula densa
- Διαταραχή tubuloglomerular feedback
- Αγγειοδιαστολή προσαγωγού
- Ενδοσπειραματική υπέρταση

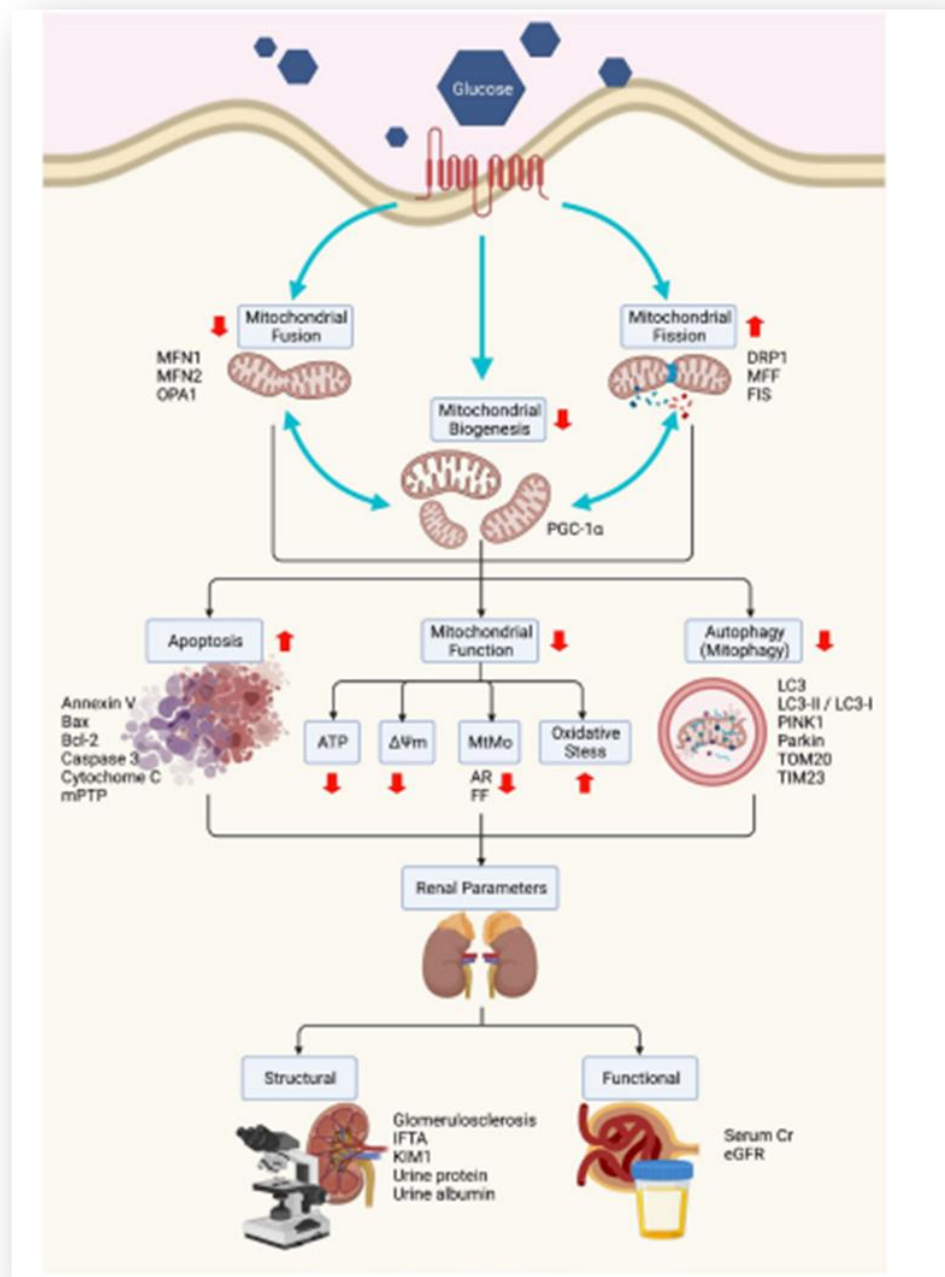


Οξειδωτικό στρες

Μιτοχόνδριο:

Κεντρικός παίκτης

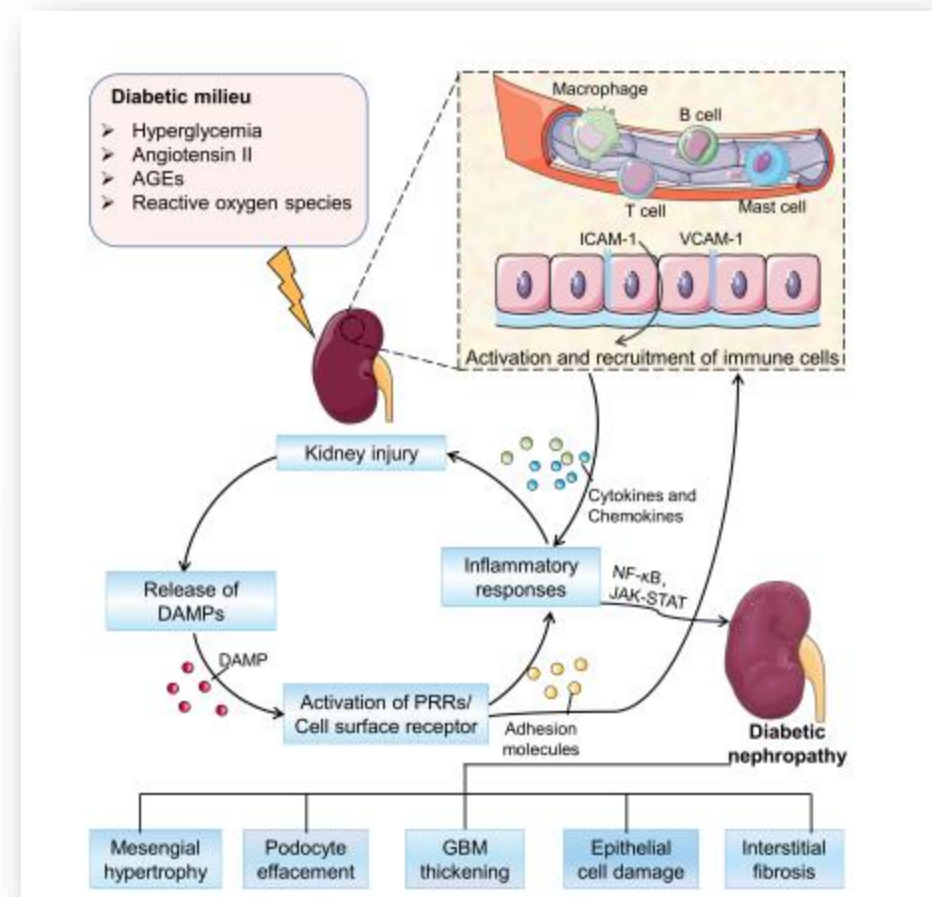
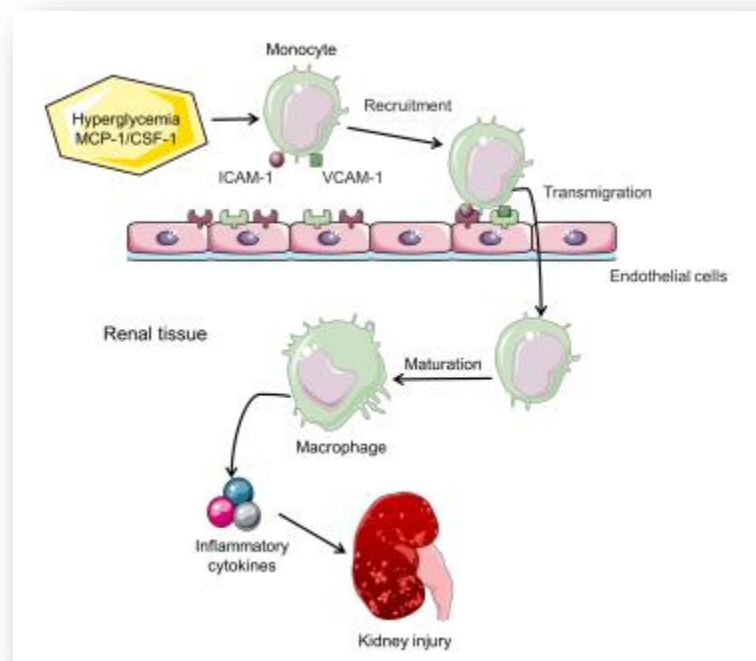
- Υπερπαραγωγή ROS
- Διαταραχή λιπαρών οξέων
- οξείδωση
- Ένδεια ATP
- Απόπτωση



Ο ρόλος της φλεγμονής

Κεντρικοί μηχανισμοί:

- NF-κB activation
- NLRP3 inflammasome
- MCP-1
- TNF-α
- IL-1β / IL-6



Ο ρόλος της φλεγμονής

Cytokines	Cell Source	Cell Target	Functions
IL-1	Monocytes, macrophages, fibroblasts epithelial cells, endothelial cells, astrocytes	T cells, B cells, endothelial cells	Costimulatory molecule activation, acute phase reactants
IL-2	T cells, NK cells	T cells, B cells, monocytes	Growth and activation
IL-6	T cells, macrophages, fibroblasts	T cells, B cells	Costimulatory molecule activation, acute phase reactants
IL-10	T cells	Macrophages, T cells	Inhibits APC activity and cytokine production
IL-18	Monocytes, macrophages, T cells, proximal tubular cells	T cells, NK cells	Costimulatory molecule activation, acute phase reactants
TNF- α	Macrophages, monocytes, T cells	T cells, B cells, endothelial cells	Costimulatory molecule activation, acute phase reactants
TGF- β	Macrophages, T cells	Macrophages, T cells	Inhibits activation and growth
IFN- γ	T cells, NK cells	Monocytes, macrophages, endothelial cells	Activation increased class I and II MHC

Adhesion molecules	Gene Family	Functions
ICAM-1	Immunoglobulin superfamily	Adhesion, rolling and crawling of leukocyte
ICAM-2	Immunoglobulin superfamily	Crawling of leukocyte and initiation of diapedesis
VCAM-1	Immunoglobulin superfamily	Adhesion, rolling and crawling of leukocyte
ESAM	Immunoglobulin superfamily	Increased endothelial permeability and initiation of diapedesis

Νεότεροι μηχανισμοί

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ

- Μεθυλίωση DNA
- Τροποποίηση ιστονών
- Μεταβολική μνήμη



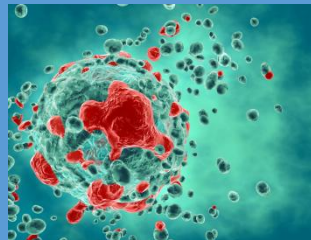
microRNAs

- miR-21
- miR-192
- miR-293



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

- SASP φαινότυπος
- Προϊνωτική σηματοδότηση



ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

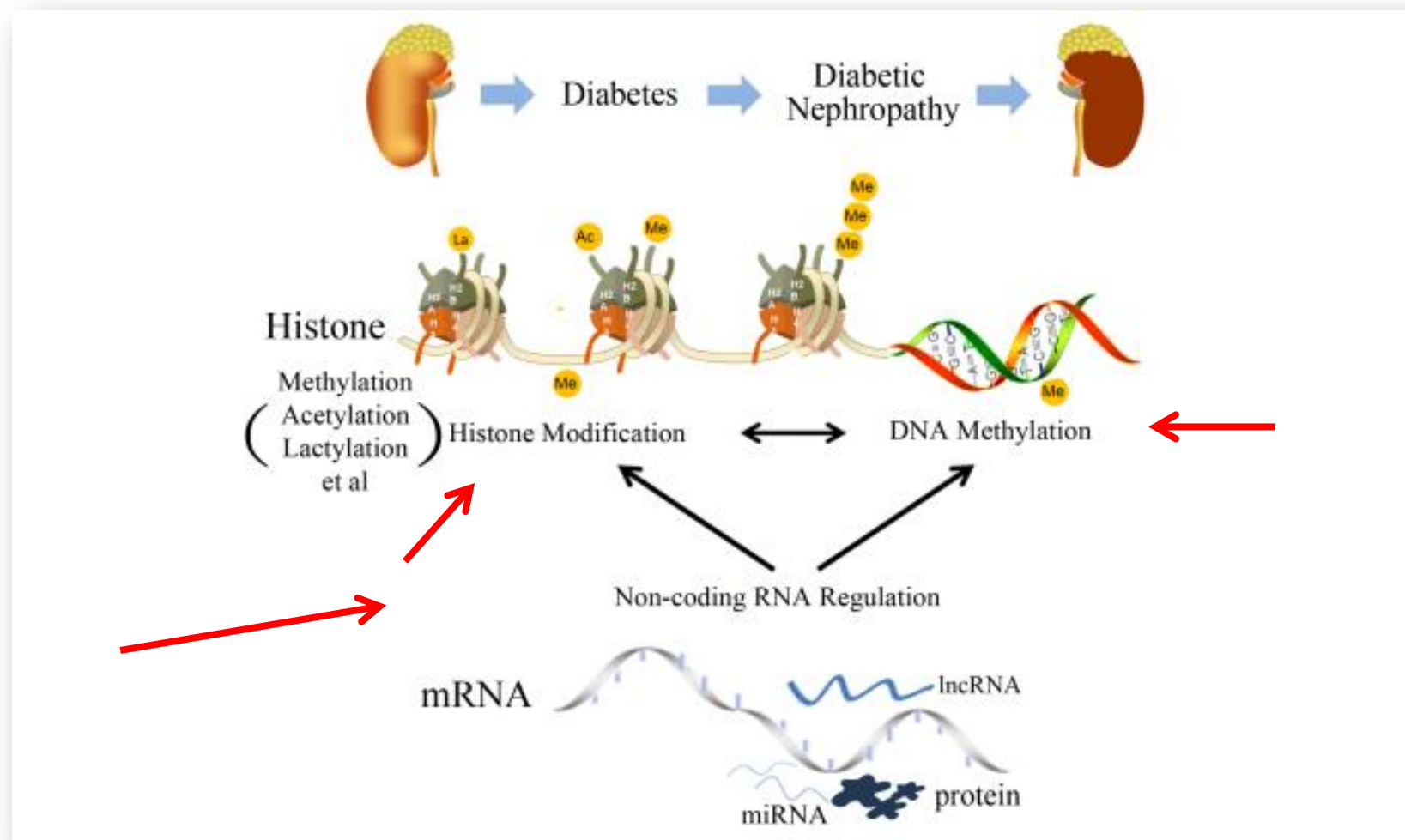
- Δυσβίωση



Επιγενετικοί

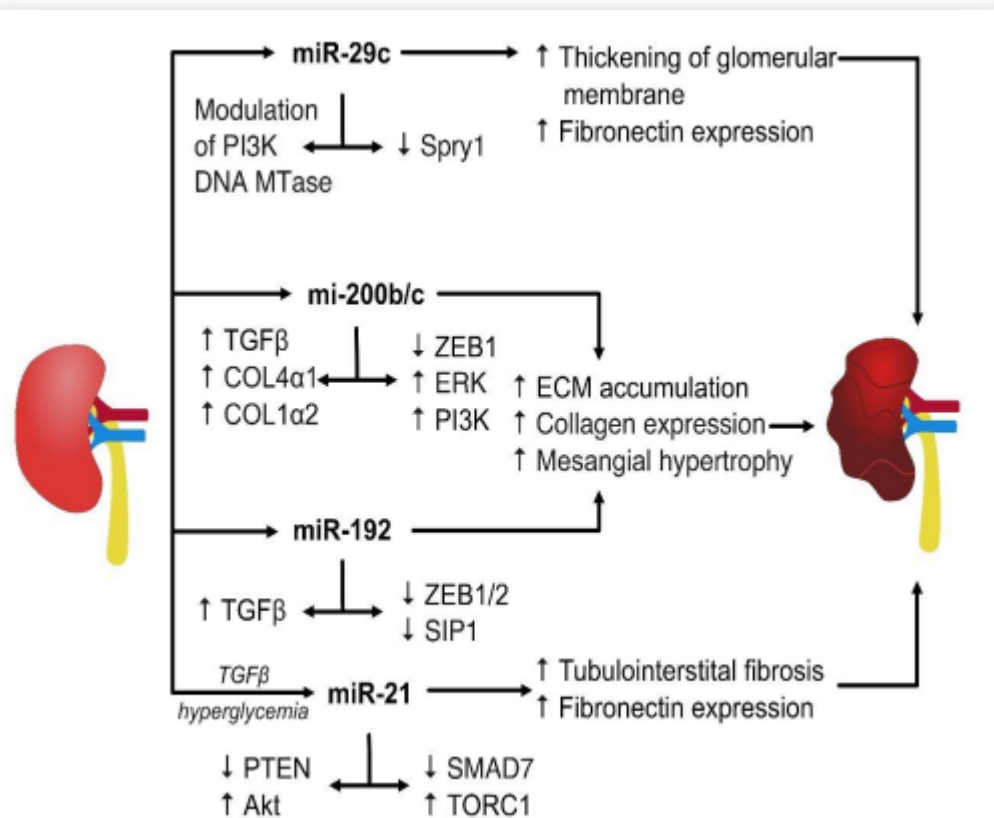
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΜΝΗΜΗ»

Non-coding RNA:
δεν
κωδικοποιούν
καμία πρωτεΐνη



miRNAs

- Non-coding RNAs
- Ρυθμίζουν γονιδιακή έκφραση μέσω επιγενετικών μηχανισμών



MicroRNAs	Expression in DN	Targets	Functions
miR-21	Up-regulated	MMP9/TIMP1, Smad7, PPAR-α	Increasing fibrosis and inflammation
miR-23a	Up-regulated	Ubiquitin editor A20	Macrophage activation and renal tubulointerstitial inflammation
miR-20b	Down-regulated	Kruppel-like family gene, TXNIP, IL-8	Increasing renal inflammatory response
miR-19b-3p	Up-regulated	SOCS-1 gene	M1 macrophage activation and renal tubulointerstitial inflammation
miR-29b	Down-regulated	Sp1 gene and T-bet gene	Increasing microalbuminuria, renal fibrosis, and inflammation
miR-29c	Up-regulated	Sprouty homolog 1	Inducing apoptosis and increasing fibronectin synthesis in podocytes
miR-27a	Up-regulated	Nrf2/Keap1 pathway	Increasing Inflammation and oxidative stress
miR-31	Down-regulated	E-selectin	Increasing inflammation and interaction between leukocytes and endothelial cells
miR-124	Up-regulated	Integrin α3	Damaging podocytic adhesive capacity
miR-93	Down-regulated	Vascular endothelial growth factor A	Increasing microalbuminuria and leading to thrombotic glomerular injury
miR-192	Up-regulated	E-box repressors(δEF1 and SIP1)	Increasing renal fibrosis and proteinuria
miR-195	Up-regulated	SIRT1	Reducing the apoptosis of renal mesangial cells
miR-200a	Down-regulated	TGF-β2	Reducing Renal Fibrogenesis
miR-802	Up-regulated	NF-κB-repressing factor	NF-κB activation and renal inflammatory response
miR-455-3p	Down-regulated	Rho-associated coiled coil-containing protein kinase 2	Reducing glomerular hypertrophy, mesangial amplification, and renal fibrosis
miR-374a	Down-regulated	MCP-1	Reducing renal inflammatory response
miR-544	Down-regulated	Fatty acid synthase	Reducing glomerulosclerosis and renal inflammation
miR-346	Down-regulated	Smad3/4	Reducing renal fibrosis
miR-451	Down-regulated	LMP7, PSMD11, NF-κB	Promoting the expression of pro-inflammatory molecules and proliferation of mesangial cells, resulting in glomerular injury
miR-199a-3p	Down-regulated	Inhibitor kappa B kinase β	Reducing high glucose-induced apoptosis and inflammation
miR-377	Up-regulated	PAK1, SOD1/2	Increasing fibronectin production and inflammation

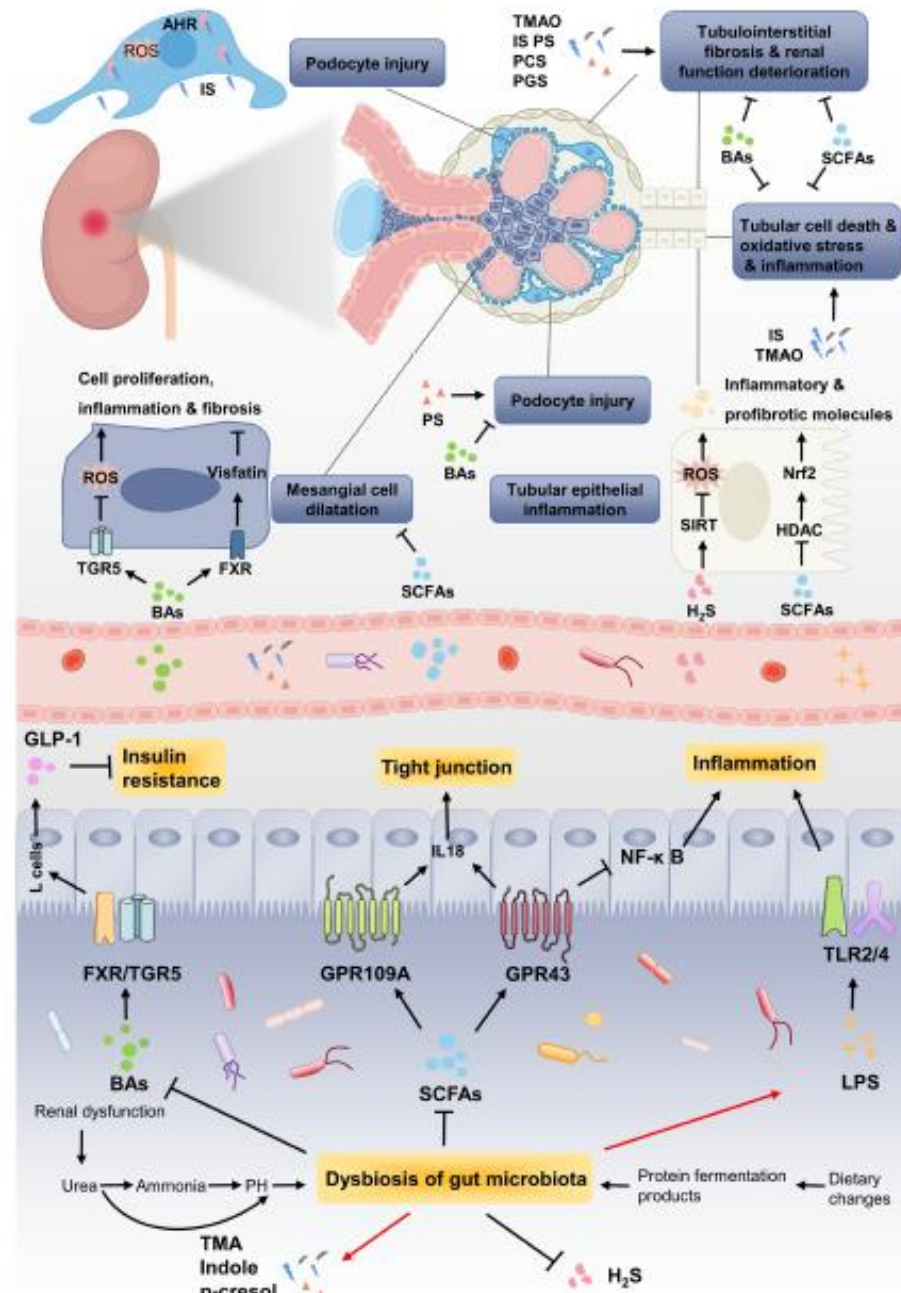
Εντερικό μικροβίωμα

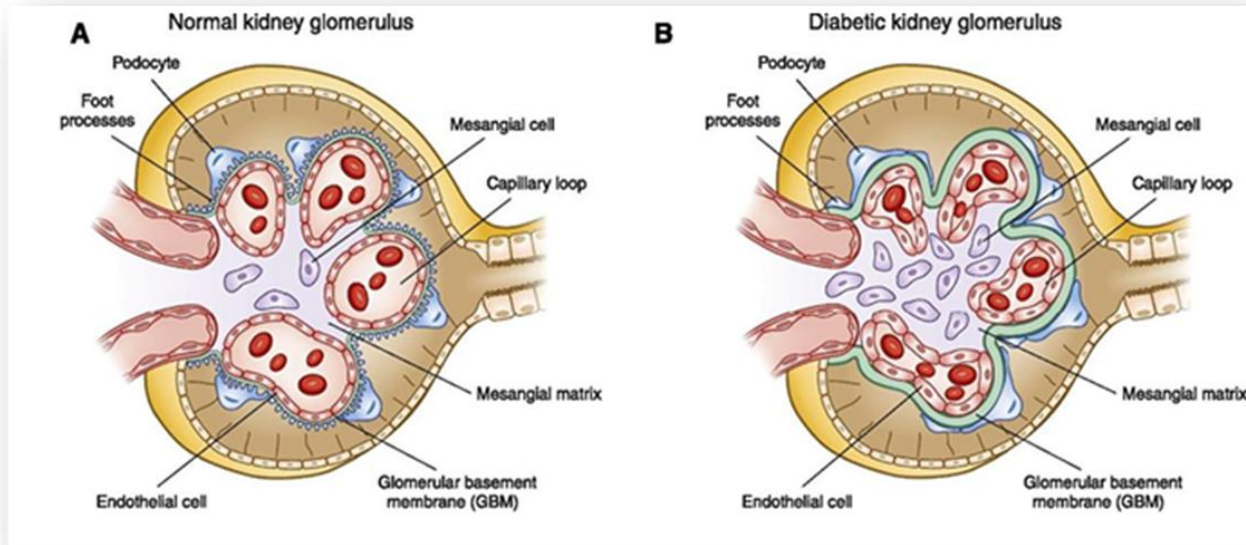
Δυσβίωση

- Bacteroidetes
- Proteobacteria
- Fusobacteria
- Verrucomicrobia
- Actinobacteria
- Hungatella
- Escherichia
- Lactobacillus



- GFR ↑
- HbA1C ↑
- FBG ↑
- BMI ↑
- Κυτοκίνες
- Σπειραματοσκλήρυνση
- Σωληναριακή ατροφία
- Οξειδωτικό στρες
- Λιπίδια

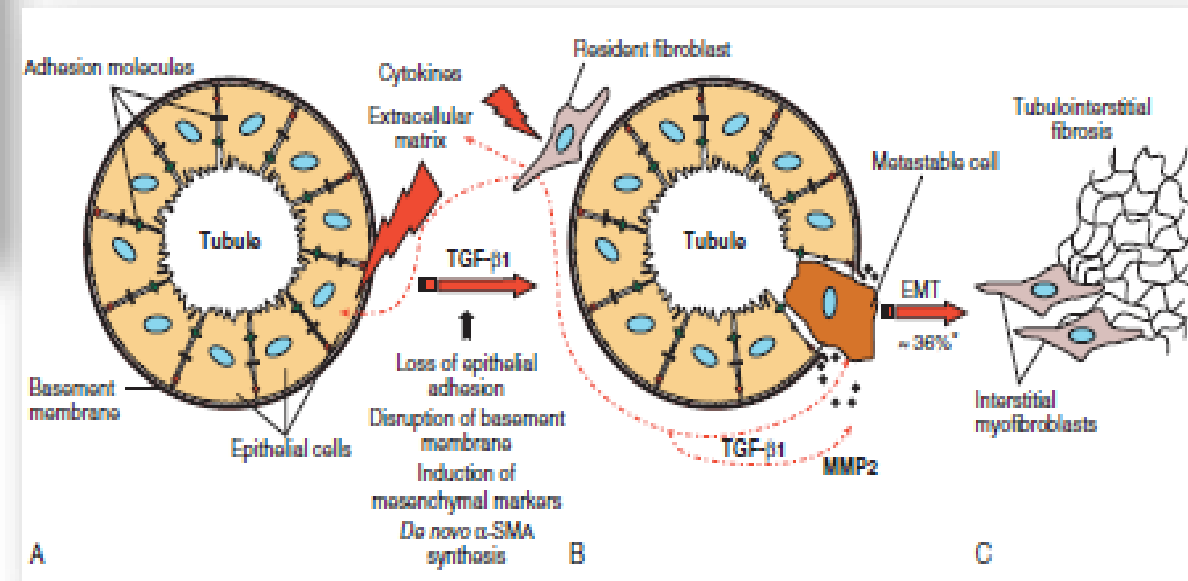




Key Diagnostic Features of Diabetic Nephropathy

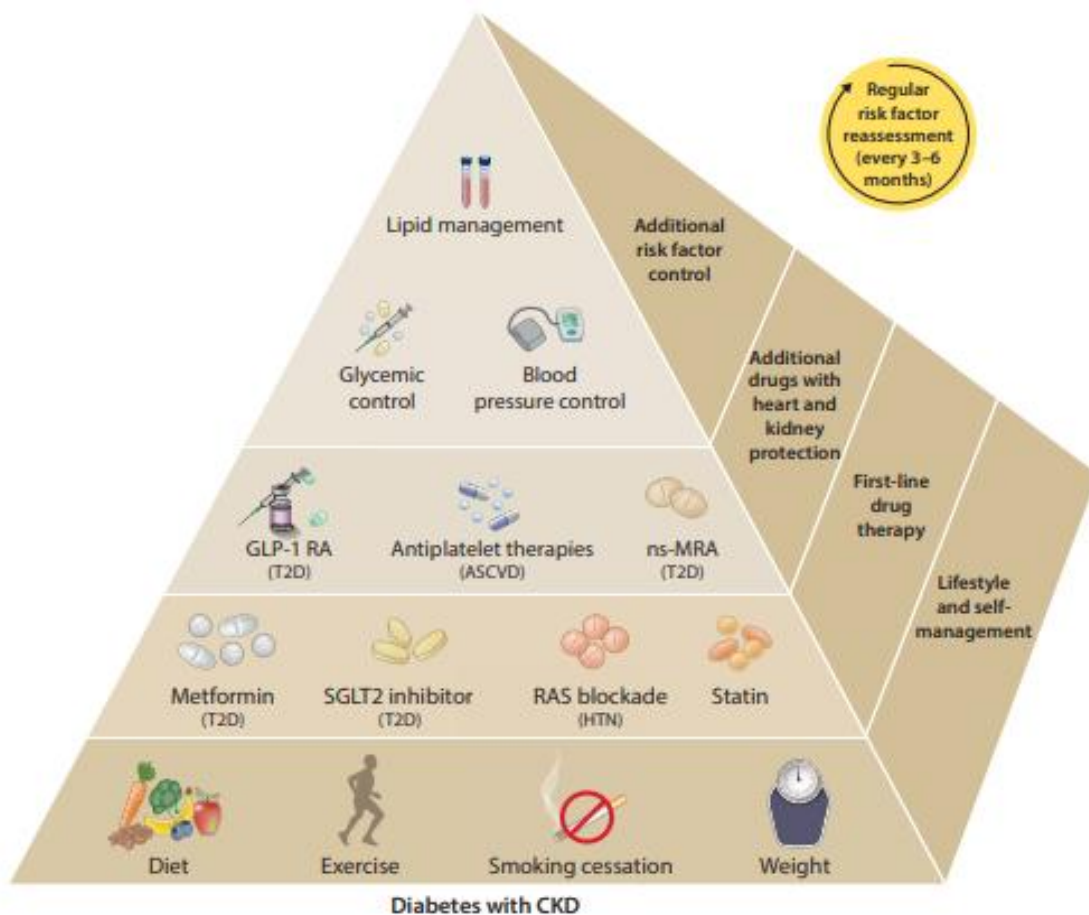
- Mesangial expansion, may be nodular or diffuse
- Afferent and efferent arteriolar hyaline
- Glomerular basement membrane thickening
- No immune complexes

Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S88–S98



- Η εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών, η αποκόλληση & η απόπτωση του ποδοκυττάρου θεωρούνται ως “**point of no return**”
- Ίνωση : ο **τελικός κοινός δρόμος**

Θεραπευτική προσέγγιση



Γλυκαιμικός έλεγχος

Έλεγχος ΑΠ

RAAS inhibition

Περιορισμός λευκώματος

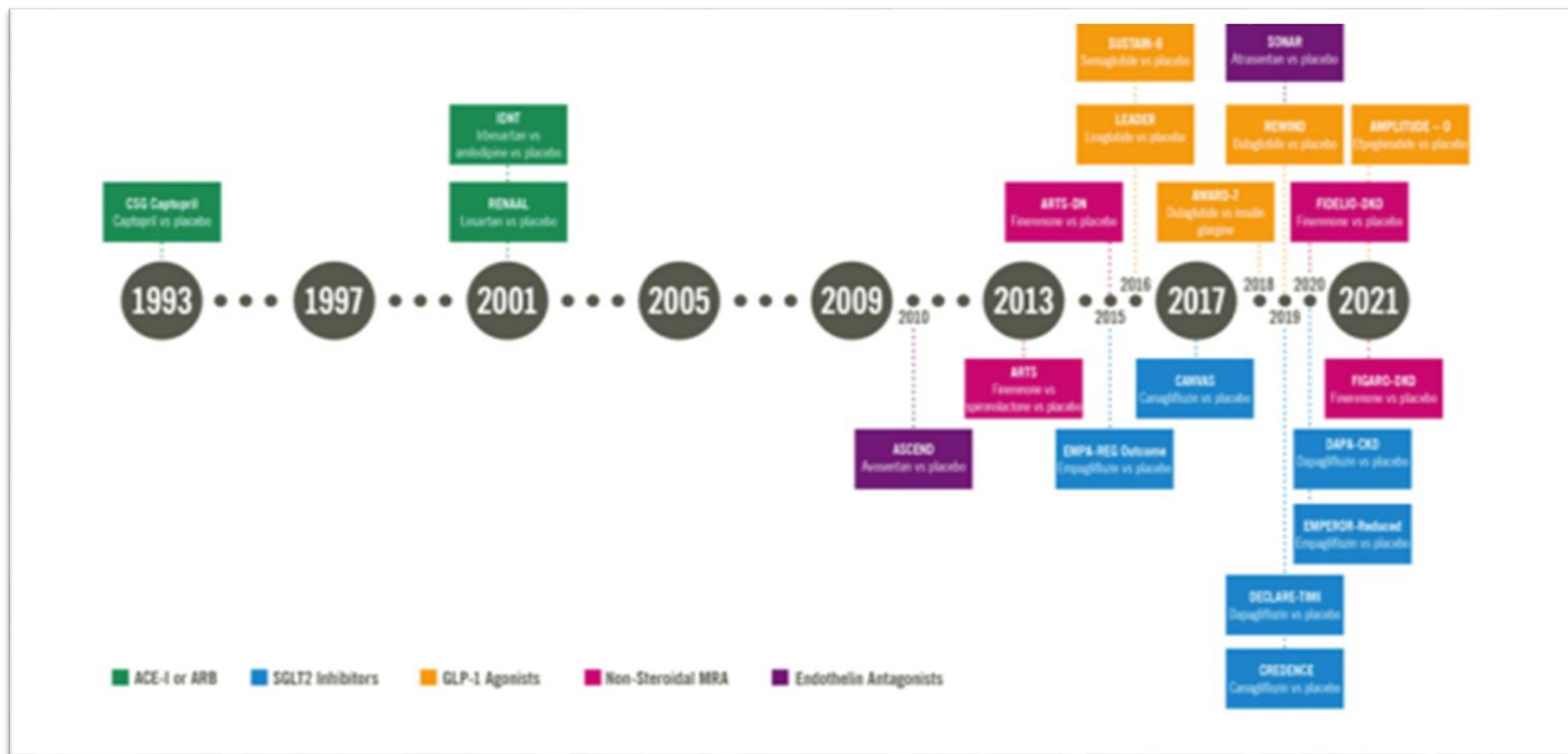
Έλεγχος λιπιδίων

Μείωση ΣΒ

Διακοπή καπνίσματος/αερόβια άθληση

Αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων

Από το RAAS blockade στη νέα εποχή



ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ

- Αντιφλεγμονώδεις

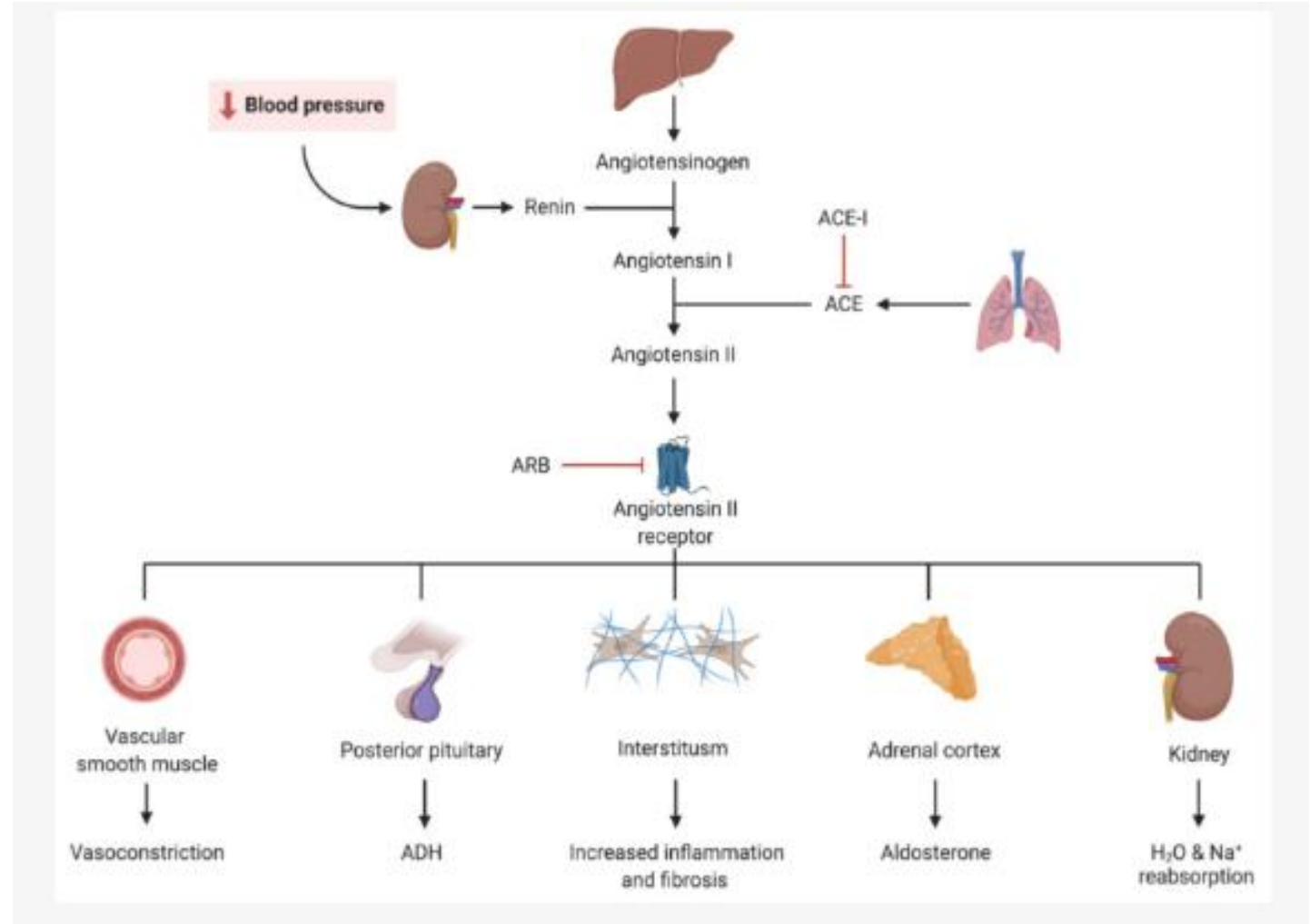
- Αντιινωτικές

- Στοχευμένες

Θεραπείες

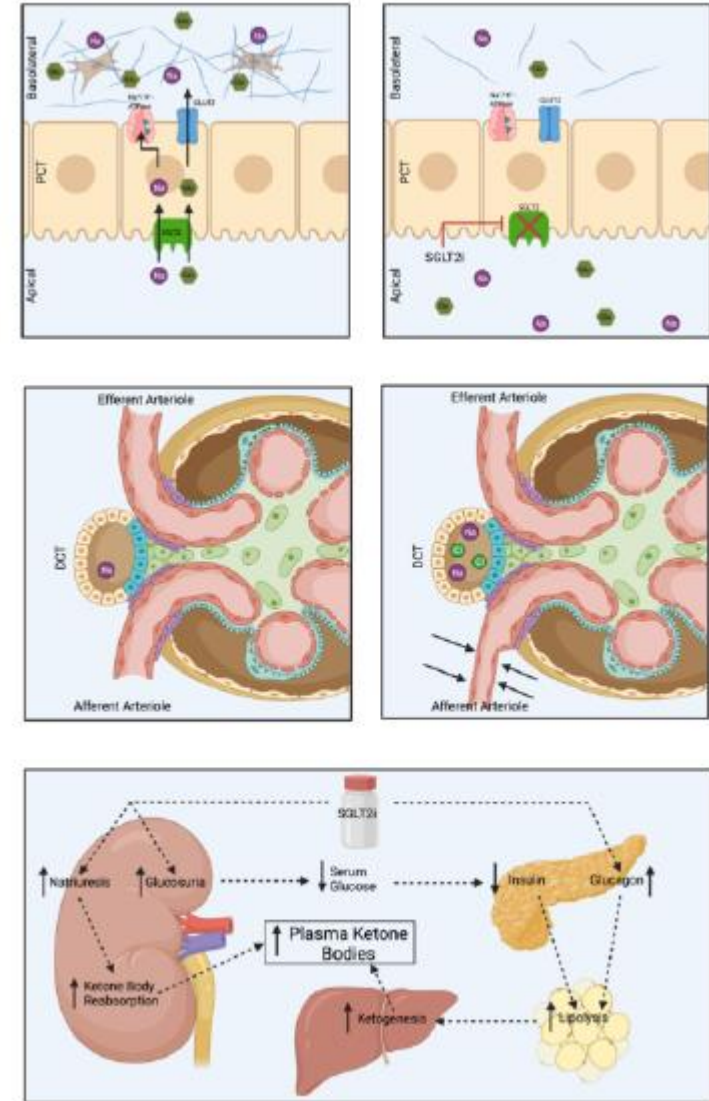
Άξονας RAAS

ΜΕΛΕΤΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	RR
CGS Captopril	Captopril vs placebo	48%
RENAAL	Losartan vs placebo	16%
IDNT	Irbesartan vs amlodipine vs placebo	20% vs placebo 23% vs amlodipine



SGLT2i

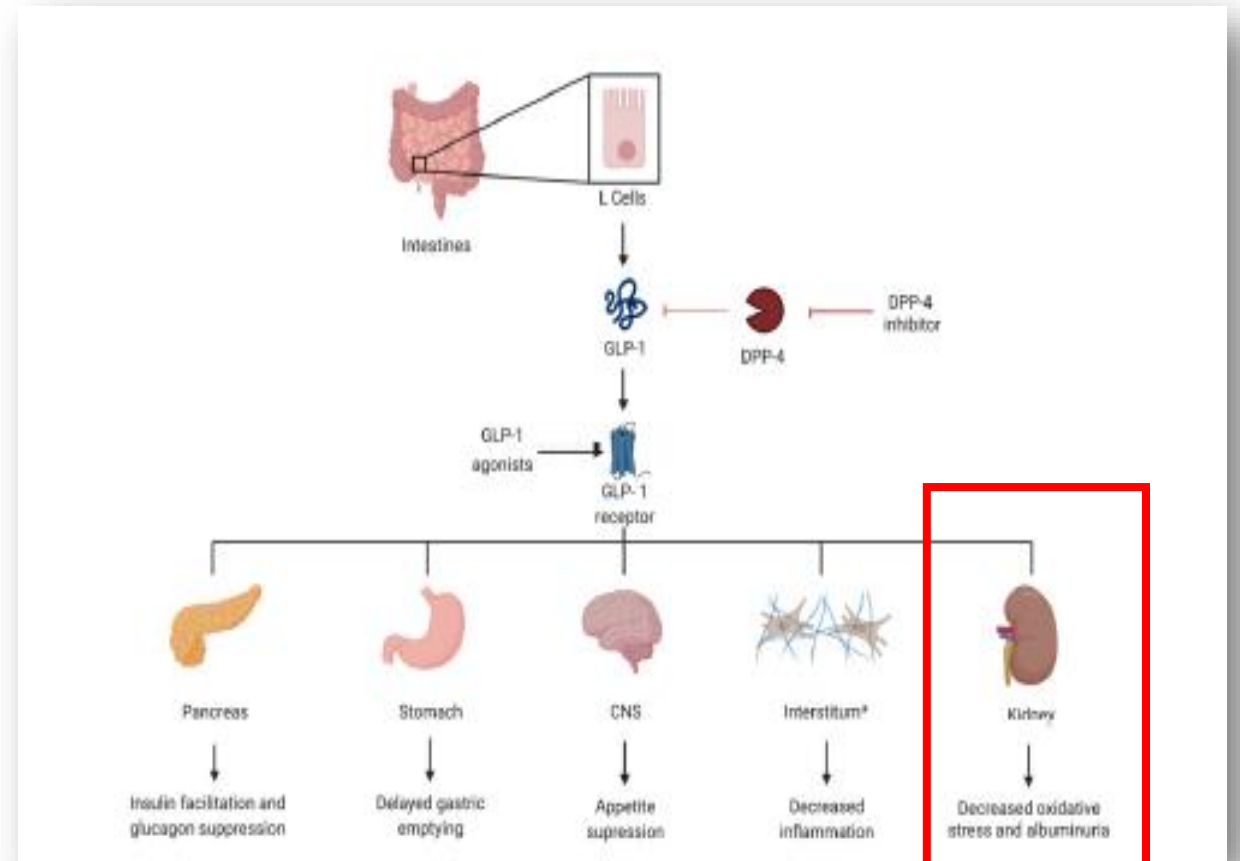
ΜΕΛΕΤΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
EMPA-REG OUTCOME	Empa vs placebo
CANVAS	Cana vs placebo
CREDENCE	Cana vs placebo
DECLARE-TIMI	Dapa vs placebo
DAPA-CKD	Dapa vs placebo
EMPEROR-reduced	Empa vs placebo
EMPA-KIDNEY	Empa vs placebo



GLP-1 receptor agonists

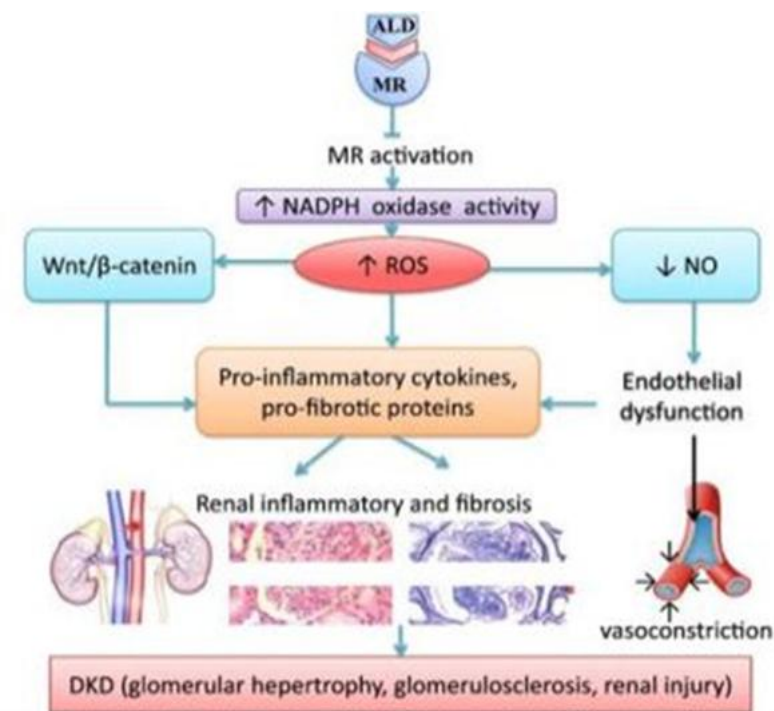
ΜΕΛΕΤΗ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
LEADER	Lira vs pl
SUSTAIN	Sema vs pl
AWARD 7	Dula vs ins glargine
REWIND	Dula vs pl
FLOW	Semi vs pl

Η νεφρική νόσος ήταν σε όλες εκτός της FLOW δευτερογενές καταληκτικό σημείο



MRAs

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ARTS-DN	ΜΕΙΩΣΗ ACR 30%
FIDELIO	ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ GFR (A)
FIGARO	ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ GFR (B)



Inflammation, oxidative stress and fibrosis

Μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ

- NLRP3 inhibitors
- CCR2/CCR5 antagonists
- ET receptor antagonists

ΑΝΤΙΙΝΩΤΙΚΕΣ

- TGF- β inhibitors
- CTGF blockade

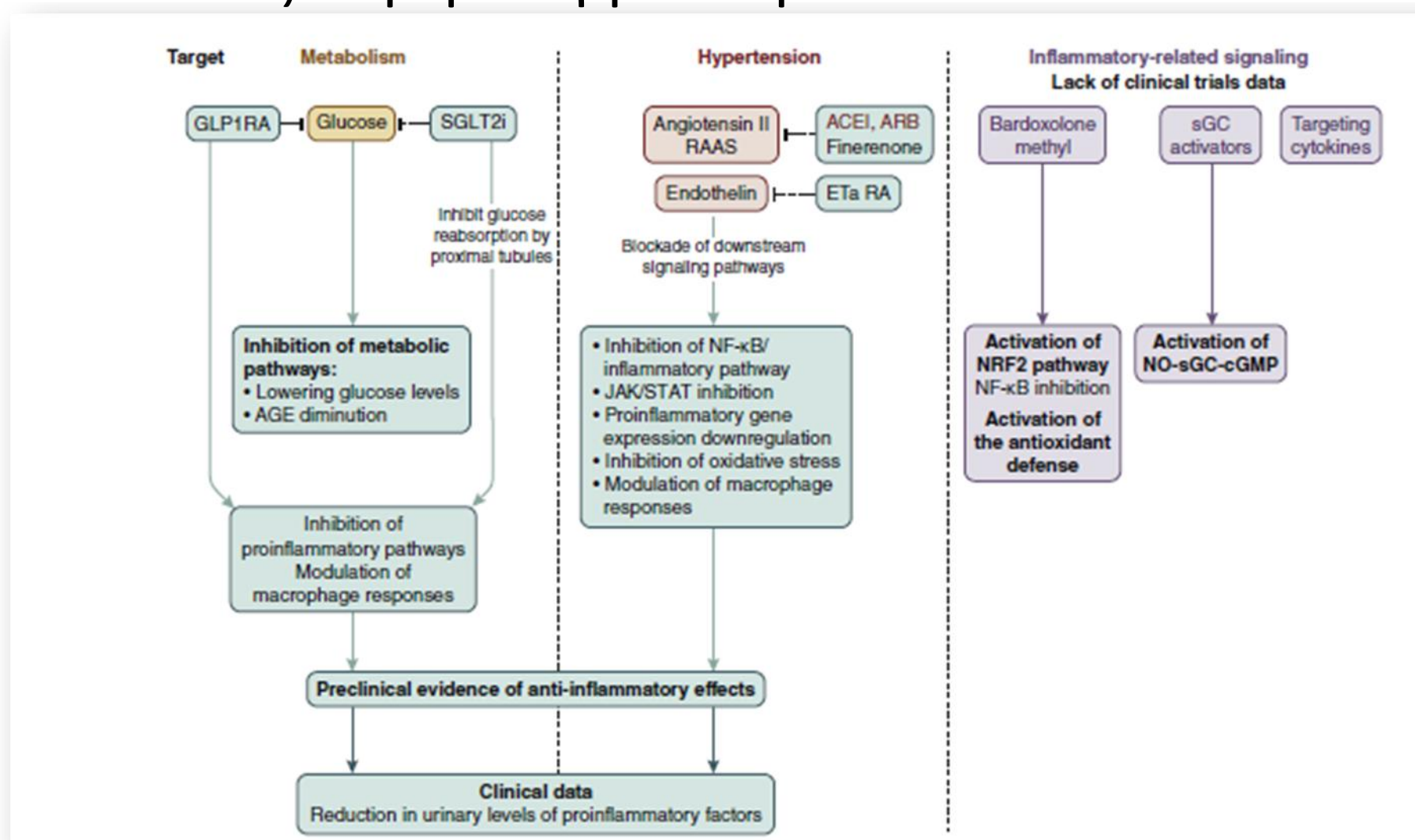
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ

- mitochondrial-targeted agents
- AMPK activators

ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- stem cells
- exosomes

Στοχεύοντας τη φλεγμονή



Anti-TNF α

Infliximab

- TNF α inhibitor SKF86002 ↓ επίπεδα TNF α στο σπείραμα & βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία στη ΔΝΝ.

Πεντοξυφιλίνη (PTX):

- Αναστολή έκφρασης TNF α & δραστηριότητας IL-1, IL-6, VCAM-I, ICAM-I.
- Μειώνει την πρωτεϊνουρία & αποκαθιστά τον φραγμό διήθησης
- PREDIAN
- Drug repositioning

TGFβ

- Ισχυρός παράγοντας που οδηγεί στην ίνωση

Μελατονίνη

- Αναστέλλει TLR4 & TGFβ/Smad3 σηματοδοτικά μονοπάτια
- Βελτίωση φλεγμονής, μείωση λευκωματουρίας, προστασία ποδοκυττάρων.

Σιταγλιπτίνη

- Αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι TGFβ/Smad3
- Βελτιώνει νεφρική λειτουργία

Dencichine

- Μη πρωτεϊνικό αμινοξύ
- Panax notoginseng
- ↓ υπεργλυκαιμία, ↑ έμμεσα την αποδόμηση των ECM, ↓ την σηματοδότηση TGFβ/Smad3 στο σπείραμα

MCP-1

Ανταγωνιστές MCP-1: ↓ σηματοδοτικά μονοπάτια που διεγείρουν οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Breviscapine

- Erigeron breviscapus
- Έμμεσα ↓ πρωτεϊνουρία

Triptolide

Ρυθμίζει Th1/Th2, ↓ έκφραση MCP-1, αναστέλλει διήθηση Mφ

CCR2i & MCP-1/CCL2i → προκλινικό στάδιο

Αναστολείς NF-κB

Θειαζολινεδιόνες (PPAR-γ)-Σαλβαδιόνη

- Αναστέλλουν το σηματοδοτικό μονοπάτι NF-κB

Τοκοτριενόλη

- Αναστέλλει NFκB, TNFα, TGFβ

BAY 110782 (animal model)

- Άμεση αναστολή NF-κB/διήθησης με μακροφάγα, MCP-1, και IL

Αναστολείς JAK-STAT

Baricitinib

- Εκλεκτικός αναστολέας JAK1 /JAK2
- ↓πρωτεϊνουρίας σε μελέτες φάσης 2

Paeoniflorin

- P. Lactiflora
- ↓ φωσφορυλίωση JAK2/STAT3

Ruxolitinib

Tofacitinib



Πρόσφατη έγκριση από FDA για κλινική χρήση

NLRP3 inflammasome inhibitors

MCC950

Βελτιώνει την βλάβη των ποδοκυττάρων μέσω αναστολής συσσώρευσης λιπιδίων, ROS, ενεργοποίησης p65

CY-09

Μπλοκάρει την ενεργοποίηση του NLRP3 inflammasome

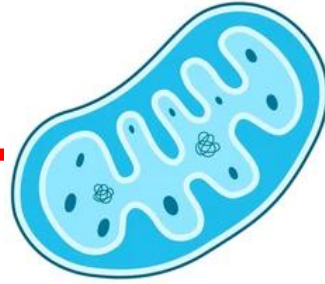
Oridonin

R. Rubescens

Tranilast

Μελέτες φάσης 1

Στόχευση μιτοχονδρίων



Μιτοχονδριακοι ρυθμιστές

- *AMP-activated protein kinase activators
- PPAR γ
- Αναστολείς σχάσης μιτοχονδρίων
- Mitophagy enhancers
- Natural products

Αντιοξειδωτικά mitochondria-targeted

- MitoQ (mitoquinone)
- Elamipretide
- CoQ10

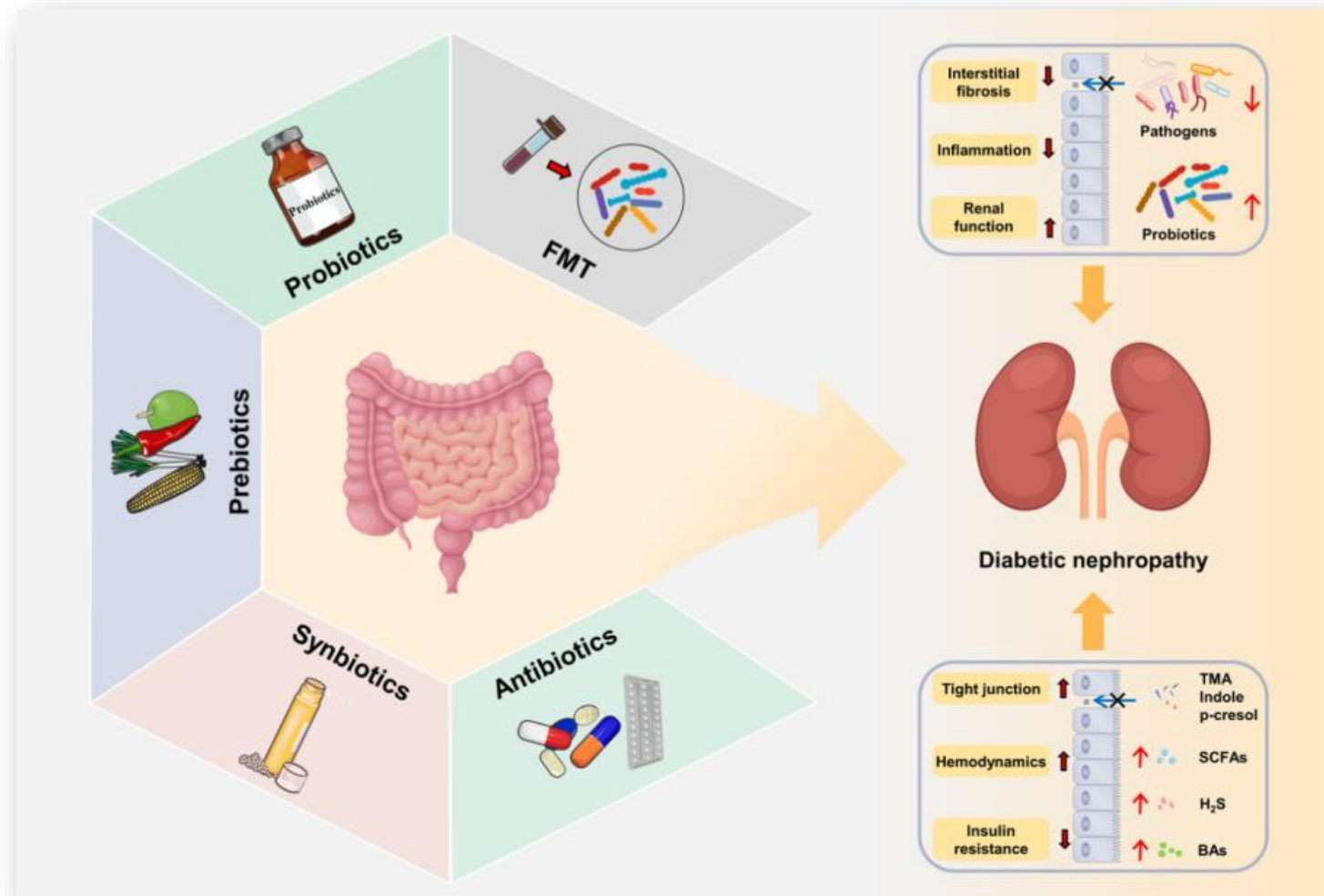
Φαρμακευτική αγωγή

- SGLT2i
- GLP1 Ras
- MRAs

*selonsertib: φάσης 2 μελέτες που διακόπηκαν

****Εμμεση** στόχευση μέσω sGC

FMT (fecal microbiota transplantation)



Μεσεγχυματικά κύτταρα

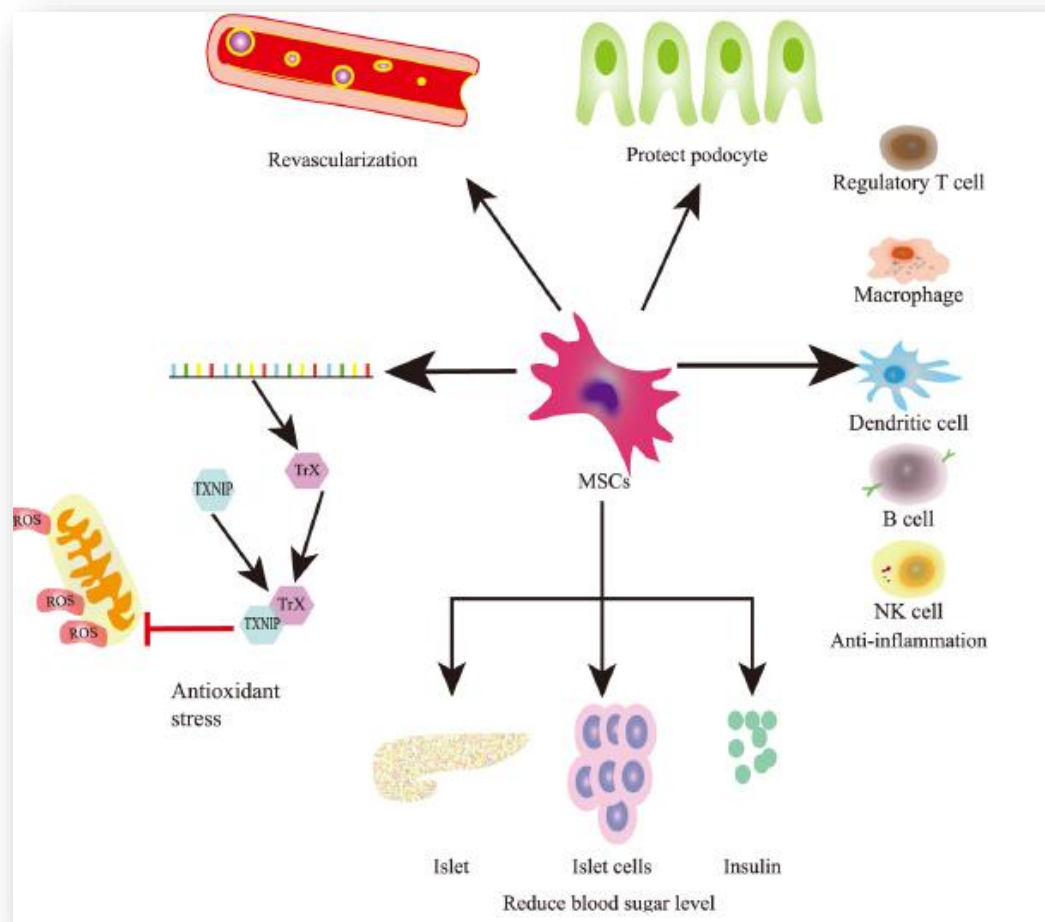
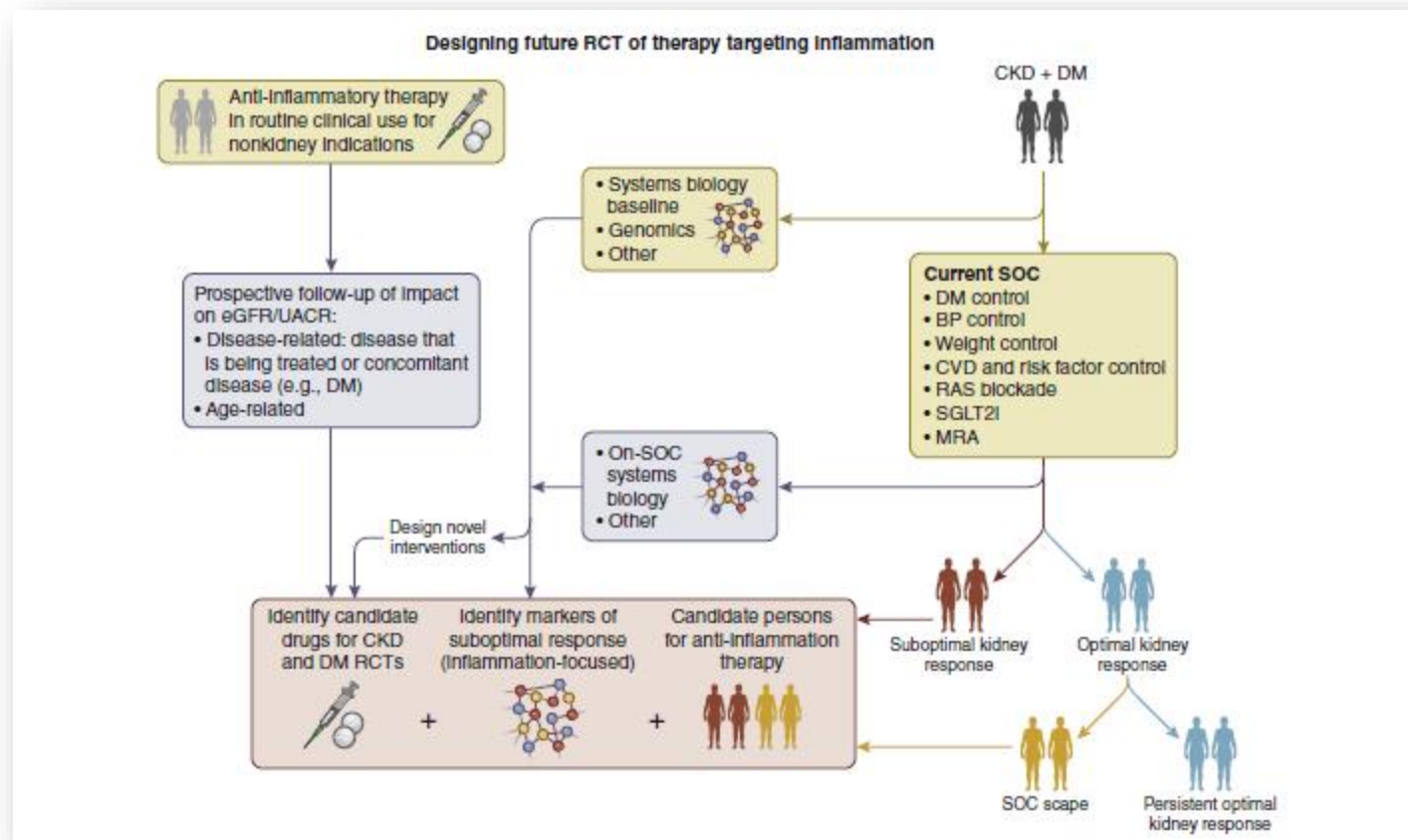


Table 1 | Ongoing clinical trials of drugs potentially targeting inflammatory pathways as well as interventions using cell therapy

ClinicalTrials.gov identifier	Conditions	Interventions	Drug target	Key outcome measures	Phases	Enrollment	Completion date
Small molecules							
NCT04881123	DKD	SER150 Placebo	Thromboxane synthase inhibitor/thromboxane receptor blocker	UACR	2/3	100	June 15, 2023
NCT03550443	DKD	Bardoxolone methyl Placebo	Nrf2 activator	eGFR or kidney failure	3	1323	May 2024
NCT04750577	DKD	Other: BI 685509 Placebo	NO-independent sGC activator	UACR	2	233	December 28, 2022
NCT04755946	DKD	Roflumilast Placebo	Phosphodiesterase-4 inhibitor	UACR, eGFR, uMCP-1	3	48	July 10, 2021
NCT05147194	DKD	Trimetazidine	Fatty acid oxidation inhibitor	UACR	2	150	December 31, 2023
NCT05362474	DKD	Montelukast	Leukotriene receptor antagonist	UACR	3	20	June 2024
NCT04387448	CKD (includes DKD)	GFB-887 Placebo	TRPC5 cation channel inhibitor	UPCR, UACR	2	125	August 2022
Mab							
NCT04170543	DKD	Tozrakimab (MED3506) Placebo Dapagliflozin	Anti-IL-33	UACR	2	565	April 10, 2023
NCT04419467	DKD	CSL346 Placebo	Anti-VEGF-B	UACR	2	100	October 2022
NCT05314231	Proteinuria (includes DKD)	Gefurulinab (ALXN1720)	Complement C5 inhibitors	Pharmacokinetics, safety	1	12	March 3, 2023
Cell therapy							
NCT02585622	DKD	Mesenchymal stromal cells Placebo		Safety	1/2	48	July 2022
NCT04125329	DKD	Human umbilical cord mesenchymal stem cells		Safety	Early 1	15	September 1, 2024
NCT04216849	DKD	Human umbilical cord mesenchymal stem cells Saline		UACR	1/2	54	July 1, 2022
NCT02836574	DKD	Renal autologous cell therapy (REACT™)		eGFR	2	83	May 2028
NCT03270956	DKD	Renal autologous cell therapy (REACT™)		Safety	2	10	December 2022
NCT04869761	DKD	Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells—single infusion Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells—2 infusions		Safety	1	40	May 2027
NCT03840343	DKD	Autologous adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells lower dose Autologous adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells higher dose		Safety	1	30	December 2025
NCT04990427	CKD (includes DKD)	CLBS201		Safety	1	6	February 15, 2023

Target	Drug	Class	ClinicalTrials.gov Identifier	Phase	Enrollment	RCT status	Inclusion criteria		Primary endpoint	DKD clinical development status 2016	DKD clinical development status 2022****
							eGFR (ml/min/1.73 m ²)	UACR (mg/g)			
Chemokine/Chemokine receptors											
CCR2 inhibitor	Ilacimon (CCX140-B)	Small molecule	NCT01447147	II	332	Completed	≥25	100-3000	Albuminuria	Active	Discontinued
CCL2 inhibitor	Emapticap pegol (NOX-E36)	Spiegelmer	NCT01547897	II	76	Completed	>25	≥100	Albuminuria	Active	Discontinued
Anti-CCR2	MLN1202	Mab	NCT02410499	II	156	Withdrawn	20-59	>300	UACR	Discontinued	Discontinued
CCR2/CCR5 antagonist	PF-04634817	Small molecule	NCT01712061	II	226	Completed	20-75	>300	Albuminuria	Discontinued	Discontinued
CCR2/CCR5 inhibitor	BMS-813160	Small molecule	NCT01752985	II	89	Completed	-	200-3500	Albuminuria	Discontinued	Discontinued
Cytokines											
Anti-IL-1β	Gevokizumab	Mab	2013-003610-41**	II	370	Terminated	20-60	>300	mGFR	Discontinued	Discontinued
Anti-TGF-α/epiregulin	Fepixnebart (LY3016859)	Mab	NCT01774981	I, II	61	Completed	<90	>400	Albuminuria	Active	Discontinued
Intracellular enzymes											
Phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor	CTP-499	Small molecule	NCT01487109	II	170	Completed	no limit	300-5000	Albuminuria	Active	Discontinued
MAP3K5 (ASK1)	Selonsertib (GS-4997)	Small molecule	NCT02177786, NCT04026165	II	334, 310	Completed	15-59, 20-60	≥ 150/600,***	eGFR	Active	Discontinued
JAK1/JAK2 (Jakinib)	Baricitinib	Small molecule	NCT01683409	II	129	Completed	25-70	300-5000	Albuminuria	Active	Discontinued
NOX1/4 inhibitor	Setanaxib (GKT137831)	Small molecule	NCT02010242	II	200	Completed	≥30	300-3500	Albuminuria	Active	Discontinued
Transcription factors											
NFκB inhibitors	Bindarit	Small molecule	NCT01109212	II	100	Completed	>30	serum creatinine <3 mg/dl	Albuminuria	Discontinued	Discontinued
Adhesion molecules											
Vascular adhesion protein VAP-1/AOC3 inhibitor	ASP8232	Small molecule	NCT02358096	II	110	Completed	30 - 60	200-3000	Albuminuria	Active	Discontinued
Anti-αVβ3 integrin	VPI-2690B	Mab	NCT02251067	II	300	Completed	30 - 110	no limit	Albuminuria	Active	Discontinued
Galectin-3 antagonist	GCS-100	Polysaccharide	NCT02312050	II	375	Unknown*	15 - 45	no limit	eGFR	Discontinued	Discontinued

Μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

- Ερωτήσεις – Συζήτηση

