



Γενετική νεφρικών παθήσεων σχετιζόμενων με διαταραχές του συμπληρώματος

Στάθης Τσιάκας

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»



Παθήσεις μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος εμπλέκεται στην παθογένεια διαφόρων νεφρικών παθήσεων

Prototypical rare diseases

Complement dysfunction
has primary role

Complement dysfunction
is secondary driver of injury

Common multifactorial diseases

aHUS
C3G
Primary IC-MPGN

AAV, SLE
IgAN, IgAVN
APS, MN

Secondary TMA
Secondary MPGN

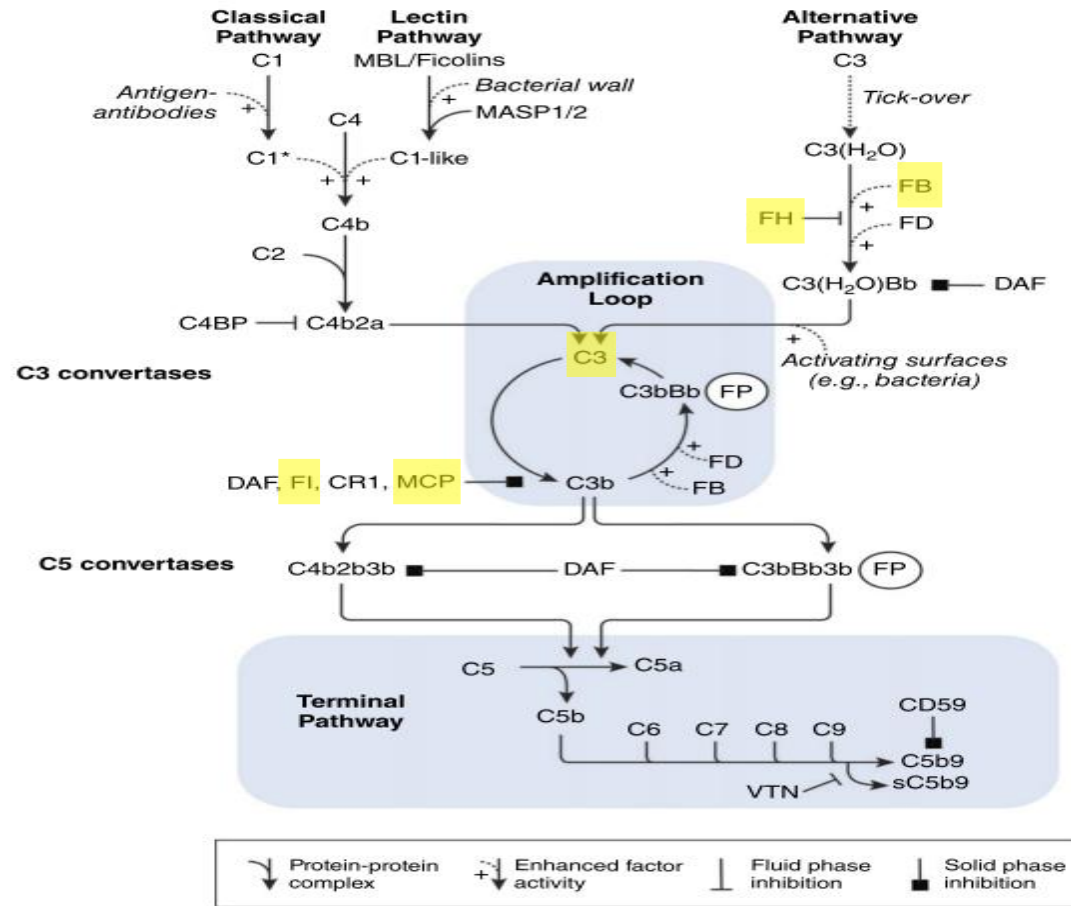
Diabetic nephropathy

FSGS

Potential impact of complement inhibition

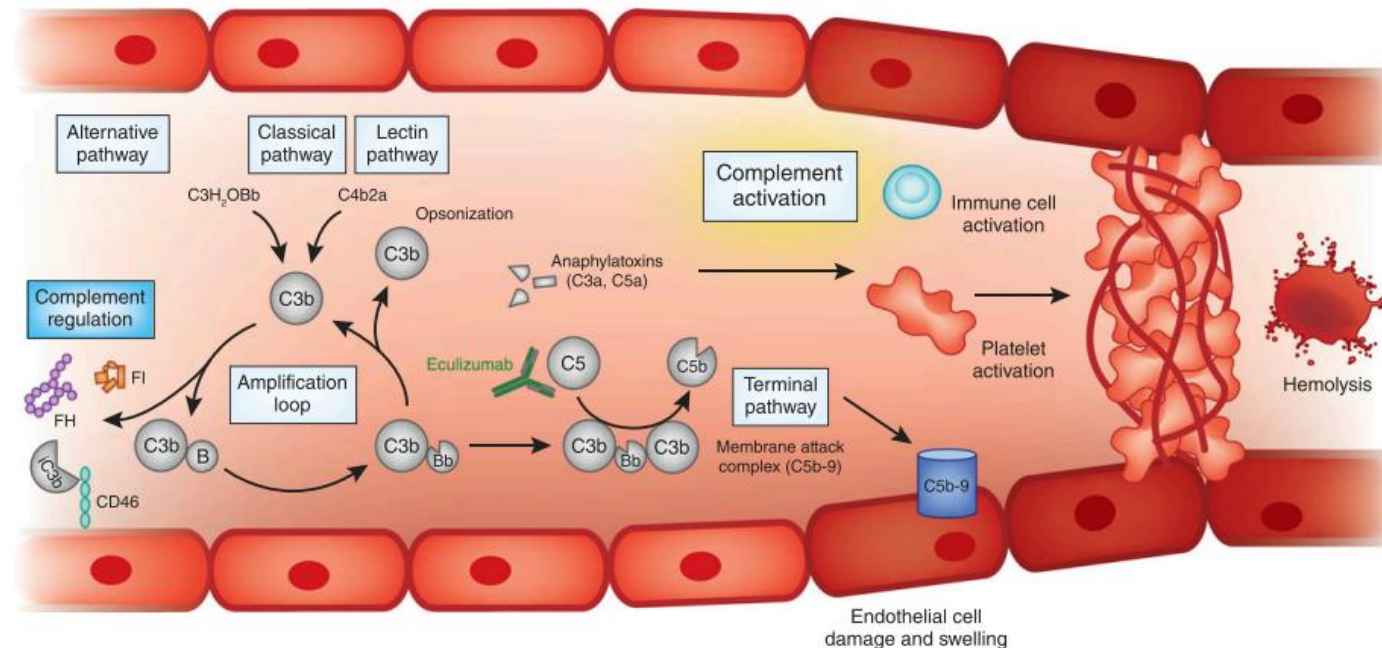
Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (aHUS)

Σύστημα συμπληρώματος



Παθογένεια aHUS

- Η σοβαρή **ενδοθηλιακή βλάβη** των μικρών αγγείων εκδηλώνεται με **συστηματική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια** και **οξεία νεφρική βλάβη**



Παθογένεια aHUS

- Το aHUS είναι πολύ σπάνια πάθηση (0.25–2/1,000,000 πληθυσμού ανα έτος)
- Σχεδόν όλα τα γονίδια που έχουν ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνα κωδικοποιούν μία από τις πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος

	Atypical HUS		C3-dominant glomerulopathy	
	Genetic	Auto-Abs	Genetic	Auto-Abs
CFH	Strong	Strong	Strong	Strong
C3	Strong	Weak	Strong	Moderate
CFHR*	Strong	Weak	Strong	Weak
CFI	Strong	Moderate	Strong	Weak
CFB	Strong	Weak	Moderate	Weak**
MCP	Strong	Weak	Weak	Weak
DGKE	Strong	Weak	Weak	Weak
THBD	Moderate	Weak	Weak	Weak
PLG	Weak	Weak	Weak	Weak
CFP	Weak	Weak	Weak	Weak

Evidence level

Strong Moderate Weak

Παθογένεια aHUS

- Η πλειοψηφία των υπεύθυνων γενετικών παραλλαγών (genetic variants) κληρονομούνται με τον **αυτοσωμικό επικρατή τύπο**, με ατελή διεισδυτικότητα → ~50% των φορέων θα εμφανίσουν τη νόσο
- Ένα υποσύνολο ασθενών που φέρουν **ομόζυγες παραλλαγές** στα CFH ή MCP εμφανίζει συνήθως πρωιμότερη έναρξη της νόσου με βαρύτερο φαινότυπο
- Τα γονίδια **DGKE** και **MMACHC** μεταβιβάζονται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο και δεν συνοδεύονται από διαταραχή του συμπληρώματος →
ΟΧΙ complement-mediated aHUS
ΟΧΙ θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος

Παθογένεια aHUS

Γενετικές διαταραχές του συμπληρώματος

- “Loss-of-function” παραλλαγές στους παράγοντες **CFH, CFI, MCP**, οι οποίοι δρουν ως «**ανασταλτές**» του συμπληρώματος
- “Gain-of-function” παραλλαγές στους παράγοντες **C3** και **CFB**, οι οποίοι δρουν ως «**ενεργοποιητές**» του συμπληρώματος

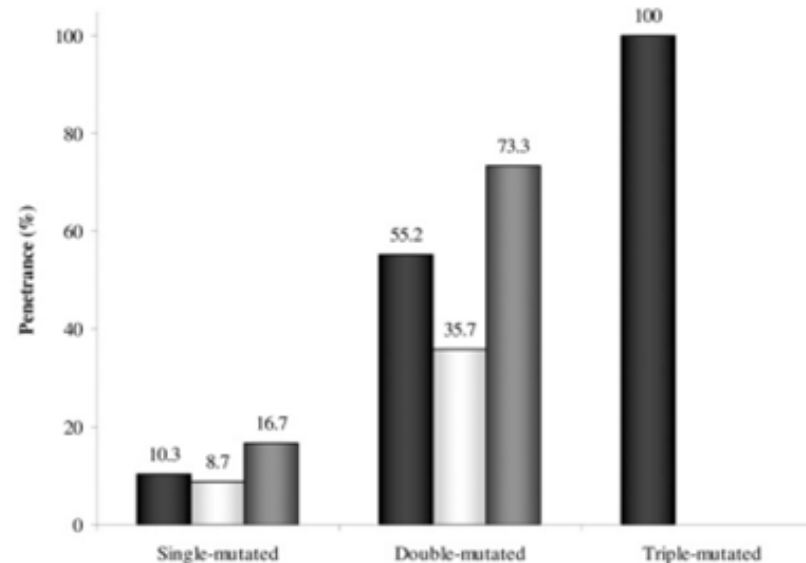
Επίκτητες διαταραχές του συμπληρώματος

- **Anti-CFH abs** ανευρίσκονται στο 8-10% των ασθενών με aHUS
- Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως στην **παιδική ηλικία**

Συνδυασμός γενετικών παραλλαγών σε ασθενείς με aHUS

- Συνδυασμός γενετικών παραλλαγών ανευρίσκεται σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών ~3%
- Η παρουσία τουλάχιστον ενός αντιγράφου από δύο απλότυπους κινδύνου **αύξησε σημαντικά τη διεισδυτικότητα της νόσου**, αν και η διεισδυτικότητα παρέμεινε ατελής

795 aHUS patients
29/795 (3.4%) with
combined mutations



Επιδημιολογία γενετικών παραλλαγών στο aHUS

France, 214 patients (58.1% adults)

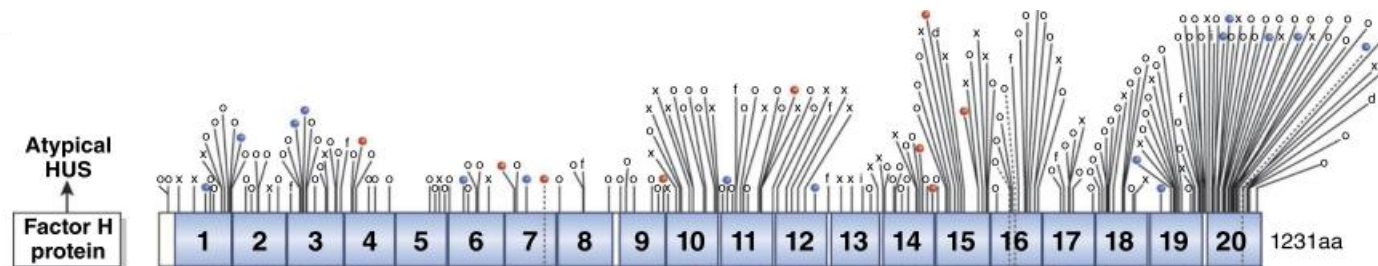
- Γενετικές παραλλαγές ταυτοποιήθηκαν στο **66.3% των ασθενών**
- Πιο συχνές γενετικές παραλλαγές → **CFH (27.5%)** και **MCP (9.3%)**

Table 3. Frequency of complement abnormalities according to age at onset of atypical hemolytic uremic syndrome

Variable	All (n=214)	Children (n=89)	Adults (n=125)	P Value
<i>CFH</i>	27.5	21.3 (19)	32 (40)	0.09
<i>CFH</i> (homozygous)	1.8	4.4 (4)	0 (0)	0.08
<i>CFH</i> (heterozygous)	25.7	16.8 (15)	32 (40)	0.01
<i>MCP</i>	9.3	13.5 (12)	6.4 (8)	0.09
<i>MCP</i> (homozygous)	2.8	5.6 (5)	0.8 (1)	0.07
<i>MCP</i> (heterozygous)	6.5	7.8 (7)	5.6 (7)	0.5
<i>CFI</i>	8.4	6.7 (6)	8 (12)	0.36
<i>C3</i>	8.4	7.8 (7)	10 (11)	0.66
<i>CFB</i>	1.9	2 (2)	2.4 (2)	0.9
Anti- <i>CFH</i> antibodies	6.5	11 (10)	3.2 (4)	0.03
Combined	4.2	3.4 (3)	4.8 (6)	0.6
Complement-mediated disease	66.3	66.2 (59)	66.4 (83)	0.7
No identified mutation	33.6	33.7 (30)	33.6 (42)	0.7

Γενετικές παραλλαγές στον CFH

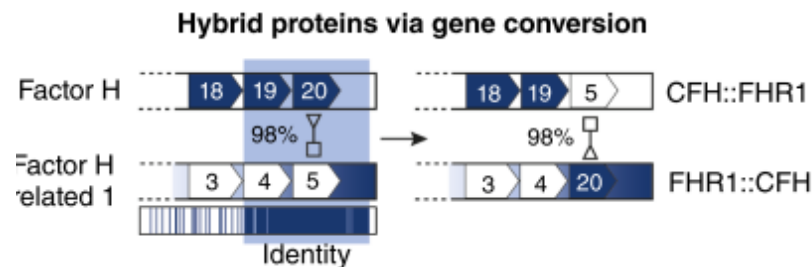
- Έχουν περιγραφεί ≥ 250 παθολογικές παραλλαγές στον CFH, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το 20-30% των ασθενών με aHUS



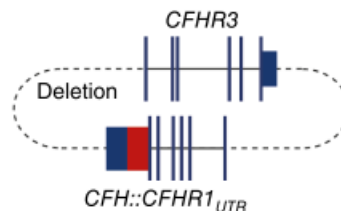
- Οι περισσότεροι ασθενείς με CFH-aHUS εκδηλώνουν τη νόσο είτε σε παιδική ηλικία είτε μεταξύ 20-40 ετών
- Ομόζυγες παραλλαγές στον CFH ανευρίσκονται αποκλειστικά σε βρέφη, ενώ ετερόζυγες παραλλαγές ανευρίσκονται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες

Γενετικές παραλλαγές στον CFH

- Τα γονίδια **CFH** και **CFHR** βρίσκονται κοντά μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να συμβαίνουν εύκολα **αναδιατάξεις του DNA** και να δημιουργούνται **υβριδικές πρωτεΐνες**

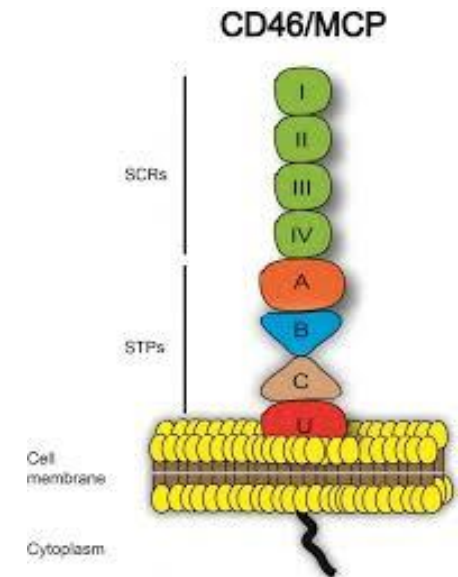


- Μια συχνή γονιδιακή αναδιάταξη που σχετίζεται με το aHUS είναι μια μεγάλη διαγραφή (84 kb) που αφορά τα γονίδια CFHR3–CFHR1 → αυτή ανιχνεύθηκε σε ~ **90% των ασθενών με anti-CFH αντισώματα**



Γενετικές παραλλαγές στον MCP

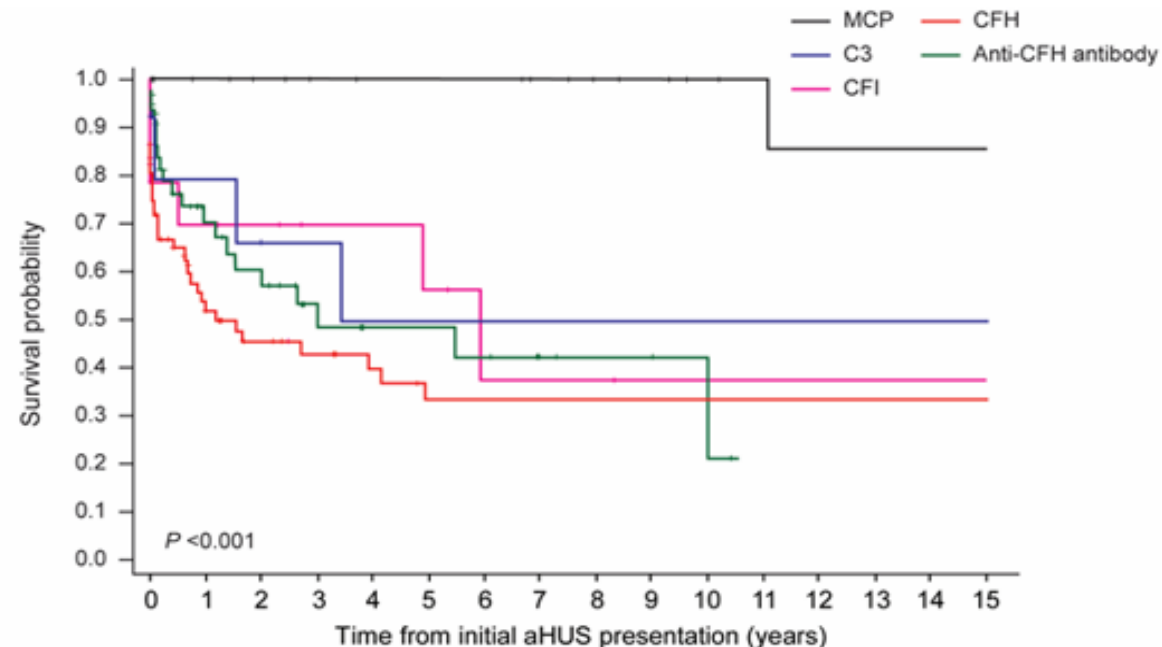
- Οι παραλλαγές του MCP ευθύνονται για περίπου 10%–15% των ασθενών με aHUS
 - Ο MCP είναι μια **διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη** που εκφράζεται στην επιφάνεια των εμπύρηνων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των ενδοθηλιακών κυττάρων του νεφρού
- ↓
- Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση είναι χαμηλός



Γενετικές παραλλαγές και νεφρική πρόγνωση

- Η νεφρική έκβαση είναι **δυσμενής για τις περισσότερες γενετικές παραλλαγές**, με εξαίρεση τον MCP
- Οι **παραλλαγές στον CFH** σχετίζονται με \uparrow κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως εντός 1 έτους από τη διάγνωση

απο την αναλυση εξαιρεθηκαν ασθενεις που ελαβαν θεραπεια με αναστολεις του συμπληρωματος



Γενετικές παραλλαγές και ανταπόκριση στη θεραπεία

ORIGINAL ARTICLE

Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab

Jun-ichi Nishimura, M.D., Ph.D., Masaki Yamamoto, M.D.

- Η υποκείμενη γενετική παραλλαγή δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία με τους αναστολείς συμπληρώματος
- Εξαίρεση αποτελεί ένας **σπάνιος πολυμορφισμός του C5**, p.Arg885His (R885H), ο οποίος σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στο eculizumab
- Το **crovalimab** δεσμεύει διαφορετικό επίτοπο του C5 και ενδεχομένως μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυτόν τον σπάνιο πολυμορφισμό

Έλεγχος γενετικών διαταραχών σε ασθενείς με υποψία aHUS

Supplementary Table S4. Identifying Genetic and Acquired Risk Factors in Patients with Suspected Complement-Mediated HUS

A. Genetic analysis should include—

1) Search for rare variants (minor allele frequency < 0.1% [population specific]) in complement genes: *CFH*, *CD46*, *CFI*, *C3*, *CFB*, *CFHR1* (exon 6*)

2) Analysis of copy number variation in the *CFH/CFHRs* genomic region with appropriate technologies

3) Search for rare variants in non-complement genes: *DGKe*, *MMACHC*

(There is discordant evidence about the enrichment of THBD variants in TMA)

4) Genotyping for the risk haplotypes *CFH-H3* and *MCPggaac*.

B. Autoantibody analysis includes—

1) The search for *autoantibodies against FH* is required during the diagnostic phase of HUS. A standardization of the pathogenic threshold of these antibodies among different tests is required.

Γενετικές παραλλαγές και υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση

- Ο κίνδυνος υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση καθορίζεται από την υποκείμενη γενετική διαταραχή του συμπληρώματος

Table 4 | Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy^a

Recurrence risk	Treatment regimen
High risk (50-100%) <ul style="list-style-type: none">• Previous early recurrence• Pathogenic mutation^a• Gain-of-function mutation	Prophylactic eculizumab ^{b,c} Note: Start on the day of transplantation due to potential for severe recurrence and limited recovery of function in renal grafts compared with native kidneys
Moderate risk <ul style="list-style-type: none">• No mutation identified• Isolated <i>CFI</i> mutations• Complement gene mutation of unknown significance• Persistent low titer FH autoantibody	Prophylactic eculizumab or plasma exchange ^d
Low risk (<10%) <ul style="list-style-type: none">• Isolated <i>MCP</i> mutations• Persistently negative FH autoantibodies	No prophylaxis

Γενετικές παραλλαγές και πρόγνωση μετά τη μεταμόσχευση

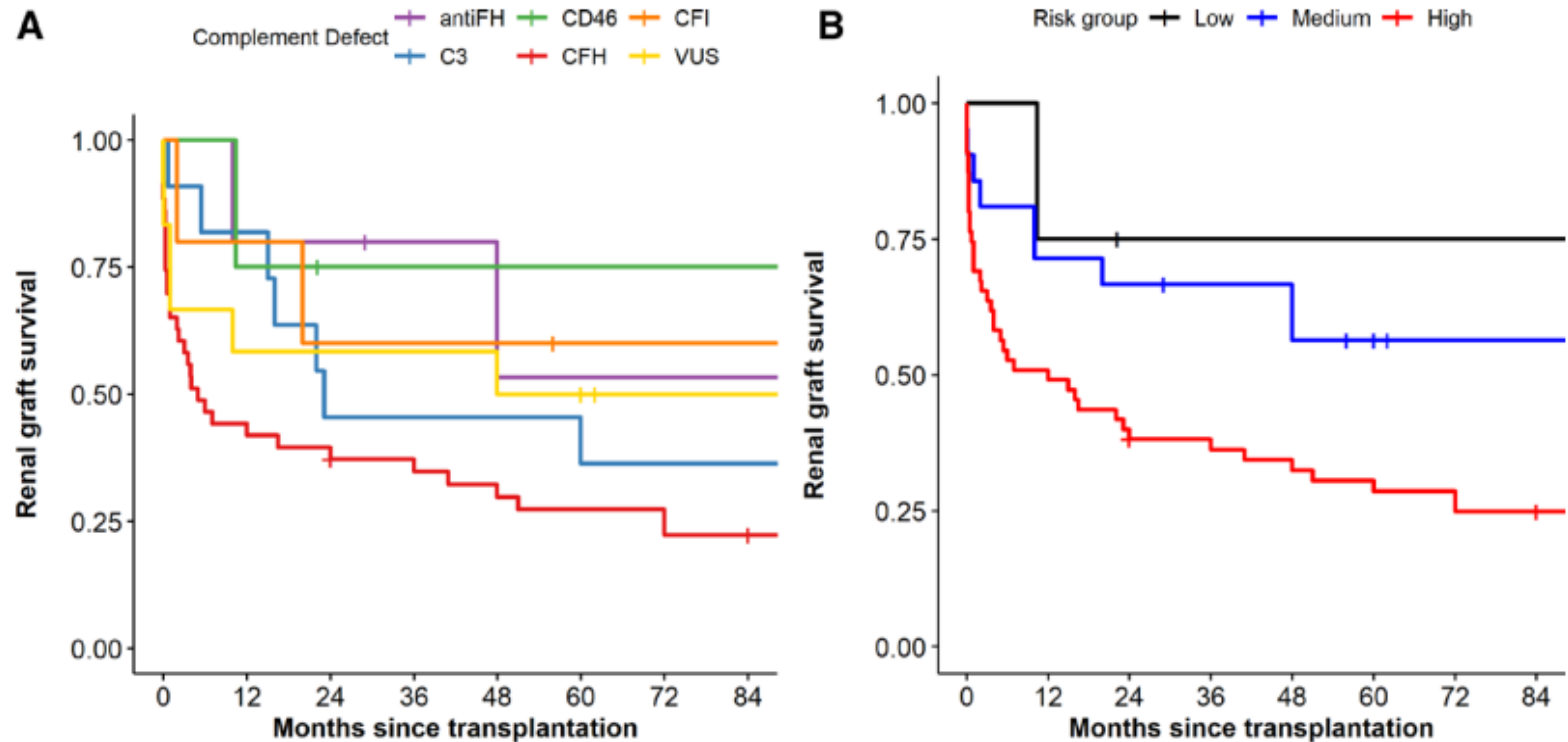
- Επιβίωση νεφρικού μοσχεύματος ανάλογα με την υποκείμενη γενετική διαταραχή σε ασθενείς που δεν έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος

UK, national database

80 KT

1978-2016

No eculizumab



Προφυλακτική θεραπεία με αναστολείς συμπληρώματος

- Η προφυλακτική θεραπεία με eculizumab βελτίωσε σημαντικά την **επιβίωση του μοσχεύματος** στο 1 έτος σε ασθενείς μετρίου και υψηλού κινδύνου (97% vs 64%, $p=0.006$)

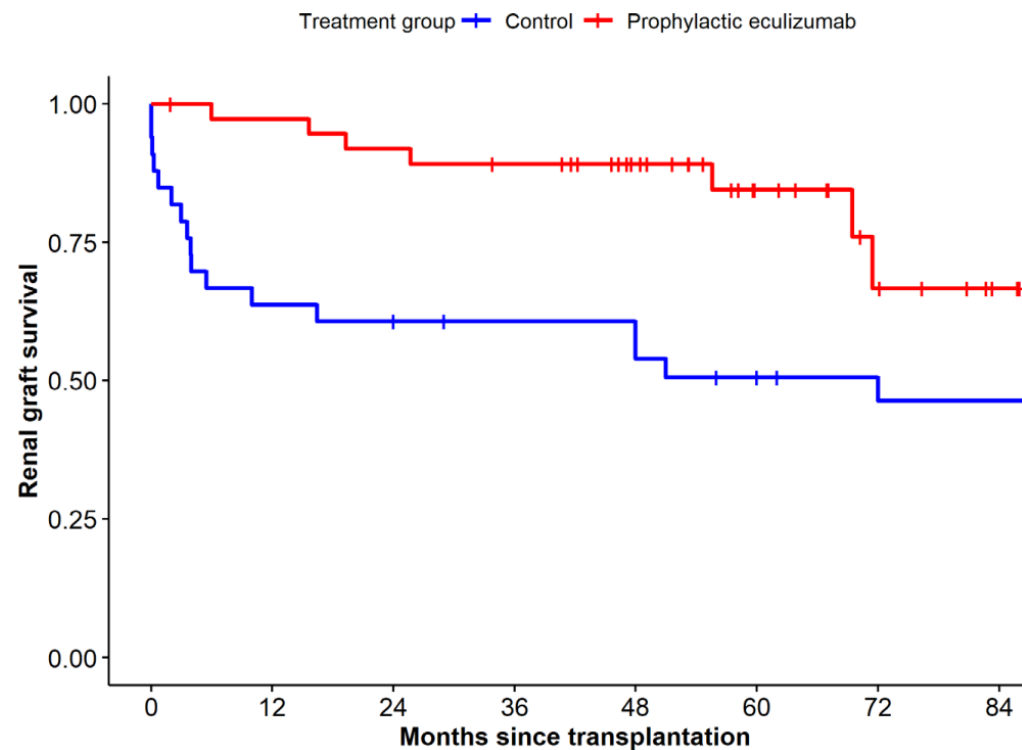
UK, national database

71 KT (70 pts)

medium + high risk

38 ECU (2013-2017)

33 No ECU (2002-2016)



Προετοιμασία για μεταμόσχευση νεφρού

- Έλεγχος για γονιδιακές παραλλαγές του συμπληρώματος και anti-CFH abs θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους υποψήφιους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με aHUS και σε όλους τους υποψήφιους ζώντες συγγενείς δότες
- Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής στον λήπτη και de novo εμφάνιση της νόσου στον δότη, σε περίπτωση που ο δότης φέρει παθολογική παραλλαγή σε γονίδια του συμπληρώματος



Γενετικός έλεγχος στο aHUS: γιατί είναι σημαντικός;

- **Επιβεβαίωση της διάγνωσης** του επαγόμενου από το συμπλήρωμα aHUS
- Εκτίμηση της **βαρύτητας της νόσου** και του **κινδύνου υποτροπής**
- Καθοδήγηση για τη **διάρκεια της θεραπείας** με αναστολείς συμπληρώματος
 - Ενδεχόμενη διακοπή σε σταθερούς ασθενείς **χωρίς παθογόνες παραλλαγές**
ή με **παραλλαγή στον MCP**
 - Εξατομίκευση σε ασθενείς με **παραλλαγές υψηλού κινδύνου (πχ CFH)**
- Εκτίμηση του **κινδύνου υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση**

C3 σπειραματοπάθεια & ανοσοσυμπλεγματική (IC) MPGN

▪ C3G

- εξαιρετικά σπάνια νεφρική πάθηση
- υπερδραστηριότητα κυρίως της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (AP)
- **κυρίαρχες εναποθέσεις C3** και ποικίλου βαθμού σπειραματική φλεγμονή

▪ IC-MPGN

- Σπάνιο ιστολογικό πρότυπο
- Ιδιοπαθής IC-MPGN, όταν έχουν αποκλειστεί βπαθή αίτια (πχ λοιμώξεις, αυτοάνοσα, αιματολογικές κακοήθειες)
- **Εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και C3** στον ανοσοφθορισμό

Έλεγχος συμπληρώματος

1^ο βήμα:

- **Μέτρηση επιπέδων C3 και C4**

↓ C3 με φυσιολ C4 → 40-80% των ασθενών

- **Μέτρηση soluble C5b-9**

Ενεργοποίηση C5 convertase → 40-60% των ασθενών

2^ο βήμα:

- **Μέτρηση επιπέδων C3Nef**

Αυτοαντισώματα, σταθεροποιούν τη C3 convertase → 25-60% των ασθενών

- **Μέτρηση επιπέδων C5Nef → 10-30% των ασθενών**

- **Anti-factor B ή anti-factor H abs → < 15% των ασθενών**

Έλεγχος συμπληρώματος

3^ο βήμα:

▪ Έλεγχος για γενετικές παραλλαγές

Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ελέγχουν την ενεργοποίηση της AP του συμπληρώματος

- CFH, CFI, C3, CFB, CFHR1-5

- Σειρές ασθενών με C3G και IC-MPGN έχουν αναδείξει παθογόνες γενετικές παραλλαγές στο 17.0-43.2% των ασθενών

Table 2

Clinical and laboratory findings in different histology groups.

	Ig-MPGN	C3G
<i>N</i>	67	73
C3NeFs positive	44% ^e	54%
Serum C3 (mg/dl)—Median (IQR)	45 (13–77) ^c	38 (15–73)
Serum C4 (mg/dl)—Median (IQR)	21 (12–29)	21 (17–27)
Low Serum C3 & normal C4	67%	74%
Plasma SC5b-9 (ng/ml)—Median (IQR)	515(286–1860)	417(228–1033)
Mutation carriers ^a	17%	18%
Mutation carriers and/or C3NeFs ^a	56%	65%
Familiarity for nephropathy ^b	11%	14%

Bu F. J Am Soc Nephrol. 2016 Apr;27(4):1245-53

Fakhouri F. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1135-1148

Iatropoulos P. Mol Immunol. 2016 Mar;71:131-142

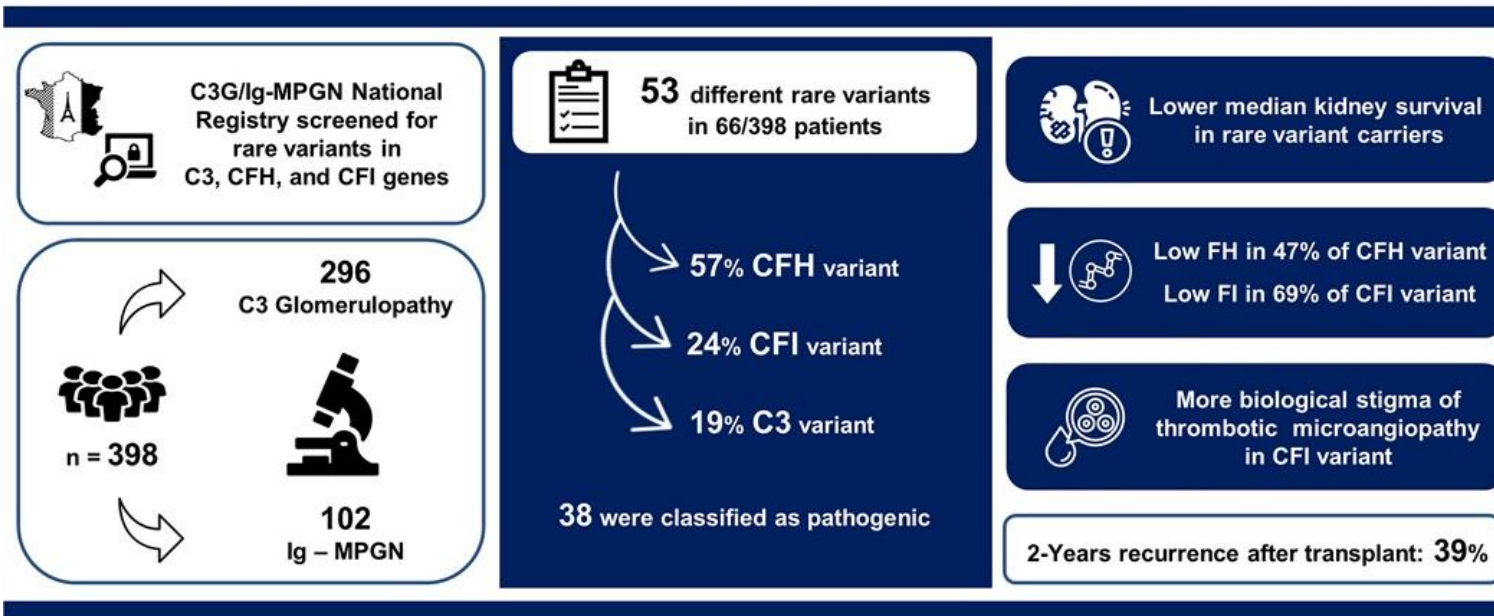
Γενετικές μεταλλάξεις στις C3G και IC-MPGN

- Στο 17% των ασθενών με C3G/IC-MPGN ταυτοποιήθηκε γενετική παραλλαγή στα γονίδια CFH, CFI και C3

French registry
N=398
Screening for
CFH, CFI and C3
53 variants
19% C3G
11% IC-MPGN

Rare variants in complement gene in C3 glomerulopathy and immunoglobulin-mediated membranoproliferative glomerulonephritis

CJASN[®]
Clinical Journal of the American Society of Nephrology

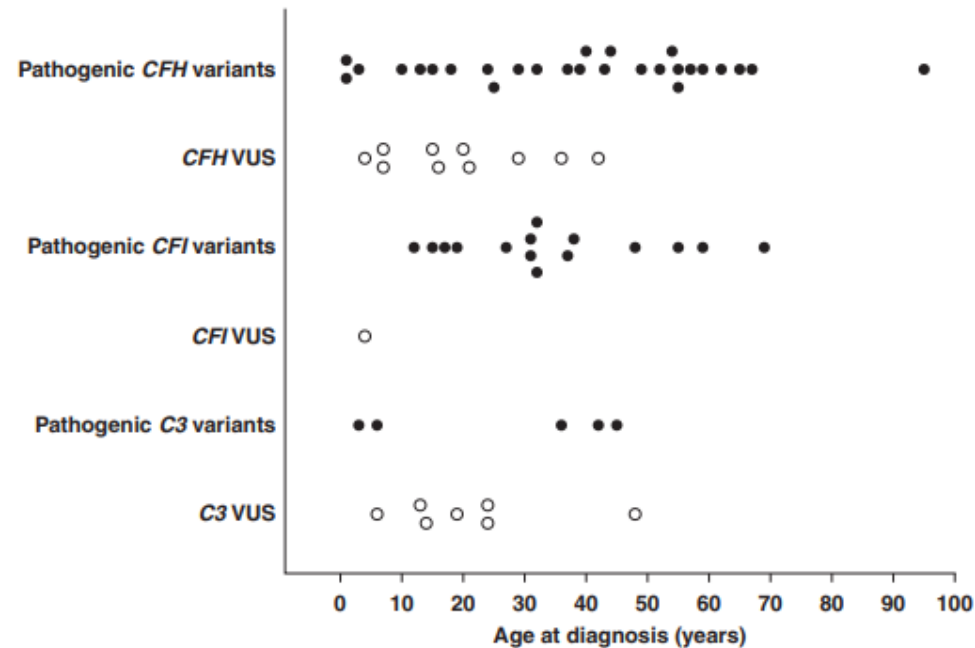


Conclusions: Seventeen percent of C3 glomerulopathy/Ig-MPGN cases were associated with rare variants in the CFH, CFI, or C3 genes. The presence of a rare variant was associated with poor kidney survival.

Meuleman Marie Sophie, Paula Vieira Martins, Carine El Sissy, et al. *Rare Variants in Complement Gene in C3 Glomerulopathy and Immunoglobulin-Mediated Membranoproliferative GN*. CJASN doi: 10.2215/CJN.0000000000000252. Visual Abstract by José A. Moura-Neto, MD, FASN, FRCP

Γενετικές μεταλλάξεις στις C3G και IC-MPGN

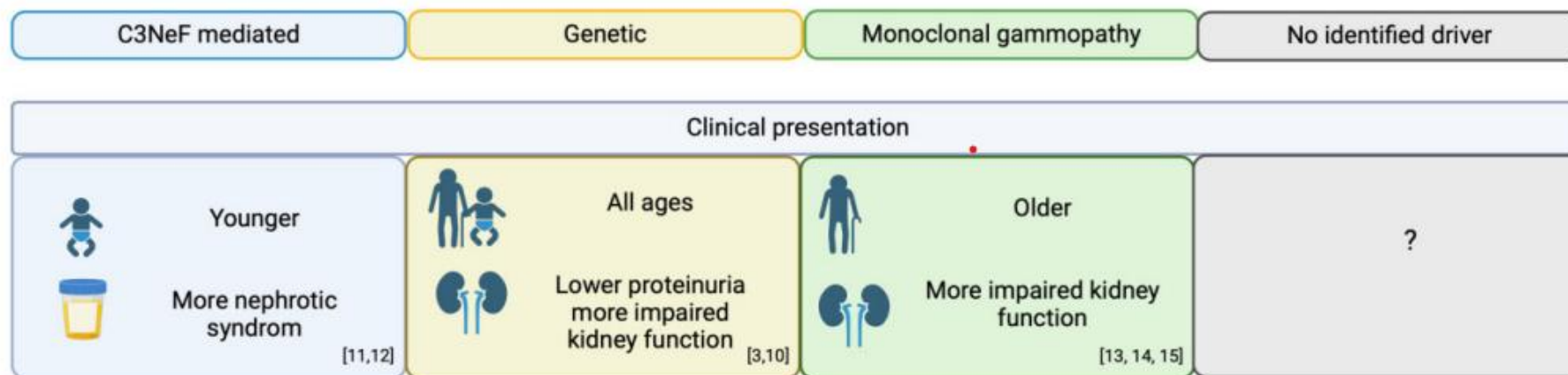
- Οι παραλλαγές στο γονίδιο C3 φάνηκε να εντοπίζονται συχνότερα σε νεότερους ασθενείς, ενώ οι παραλλαγές στο CFH κατανέμονταν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες



- Οι παραλλαγές του CFI συσχετίστηκαν με **αυξημένη συχνότητα TMA (36%)**







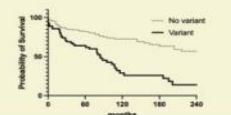
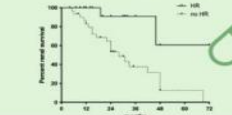
Χαρακτηριστικά γενετικής C3G

- Η συχνότητα των σπάνιων γενετικών παραλλαγών είναι **παρόμοια μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων**
- Η παρουσία γενετικών παραλλαγών συσχετίστηκε με **χαμηλότερη πρωτεϊνουρία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία** κατά τη διάγνωση



Χαρακτηριστικά γενετικής C3G

- Οι γενετικές παραλλαγές συσχετίστηκαν με:
 - ↑ χρόνιες ιστολογικές αλλοιώσεις
 - ↑ συχνότητα TMA
 - ↓ συχνότητα επίκτητων διαταραχών
 - ↓ νεφρική επιβίωση

Histological presentation			
 <p>Higher rate of DDD in isolated C3NeF vs Higher rate of C3GN in C3NeF/ C5NeF [11]</p>	 <p>Higher chronicity parameters Could associate with TMA [10]</p>	 <p>Higher rate of humps Could associate with TMA [13, 14]</p>	?
Complement biomarkers			
 <p>Lower C3 plasmatic level [2,6,11,12]</p>	 <p>Quantitative deficiency in FH/FI Lower rate of acquired abnormalities [10]</p>	 <p>Higher rate of elevated sC5b-9 Similar rate of acquired abnormalities Low rate of genetic variant [13, 14]</p>	?
Prognosis			
<p><i>Controversial</i></p>	<p>Worse kidney survival</p>  <p>[10]</p>	<p>Depending on response to clone targeted treatment</p>  <p>[13]</p>	?

Γενετικές μεταλλάξεις στις C3G και IC-MPGN

- **NIH BioResource Rare Diseases study** → Η C3G/MPGN δεν συσχετίστηκε με σπάνιες γενετικές παραλλαγές των γονιδίων του συμπληρώματος, αλλά με συγκεκριμένους τύπους HLA, υποδηλώνοντας έναν υποκείμενο αυτοάνοσο μηχανισμό

whole-genome sequence data

146 C3G/MPGN cases

6442 controls

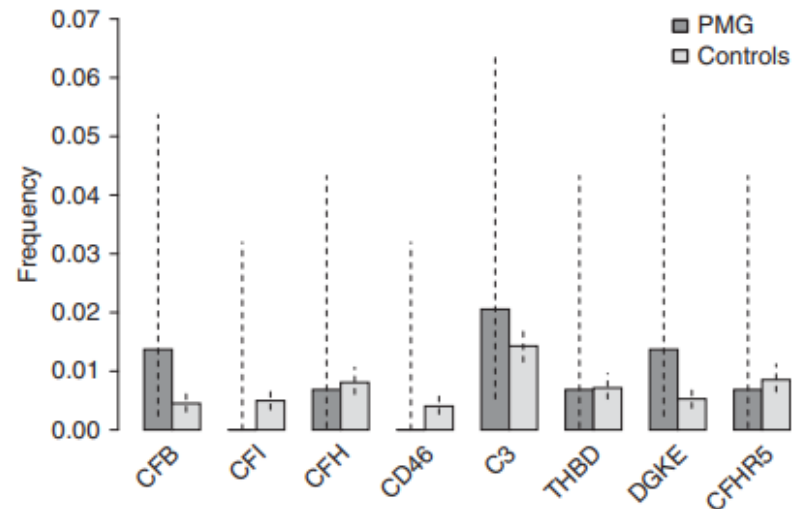


Figure 1. Similar burden of rare variants with moderate or high predicted impact in candidate genes comparing unrelated European PMG cases ($n=146$) with controls ($n=6442$). Vertical dotted lines indicate 95% CIs.

CFHR5 Νεφροπάθεια

C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families

Constantinos Deltas, Daniel Gale, Terence Cook, Konstantinos Voskarides,
Yiannis Athanasiou, and Alkis Pierides

- Η CFHR5 νεφροπάθεια κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο και οφείλεται σε ετερόζυγο διπλασιασμό των εξονίων 2–3 του γονιδίου CFHR5
- Ιστολογικά παρατηρείται ήπιο μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο με μεμονωμένες C3 εναποθέσεις
- 50% των ασθενών > 50 ετών αναπτύσσουν ΧΝΝ →14% εξελίσσονται ΤΣΧΝΝ

CFHR5 Νεφροπάθεια

Clinical course and outcome after kidney transplantation in patients with C3 glomerulonephritis due to CFHR5 nephropathy

Eleni Frangou^{1,2,3}, Agathi Varnavidou-Nicolaidou⁴, Panayiotis Petousis⁵, Andreas Soloukides^{1,2}, Elena Theophanous⁶, Isavella Savva^{1,7}, Nicos Michael^{1,8}, Elpida Toumasi^{1,2}, Dora Georgiou⁴, Galatia Stylianiou⁴, Richard Mean⁴, Natasa Anastasiadou⁶, Yiannis Athanasiou^{1,2}, Michalis Zavros¹, Kyriacos Kyriacou⁹, Constantinos Deltas⁷ and Vassilis Hadjianastassiou^{1,8}

- Η υποτροπή στο νεφρικό μόσχευμα είναι συχνή στους ασθενείς με CFHR5 νεφροπάθεια (69.5%) και εκδηλώνεται κυρίως με μικροσκοπική αιματουρία και πρωτεϊνουρία
- Παρά το υψηλό ποσοστό υποτροπής, η μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος ήταν καλή, καθώς το 76.5% των ασθενών διατηρούσαν λειτουργικό μόσχευμα μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 10 ετών

Γενετικές παραλλαγές και νεφρική πρόγνωση

- Η παρουσία γενετικής παραλλαγής σε ασθενείς με C3G/MPGN συσχετίστηκε με **δυσμενή νεφρική επιβίωση**

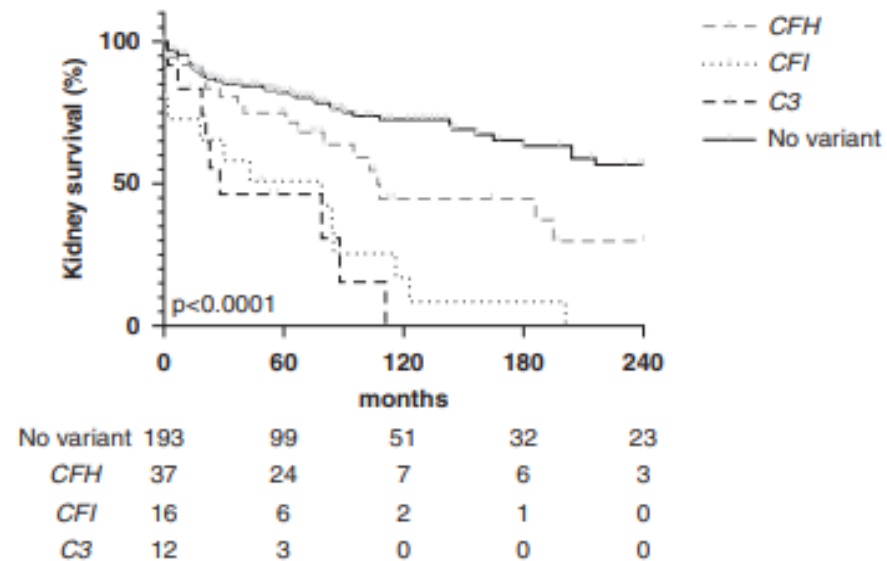
5-year renal survival:

46% in C3,

51% in CFI,

75% in CFH,

82% without rare variant (P=0.001)



Γενετικές παραλλαγές και ανταπόκριση στη θεραπεία

- Θεραπευτικό όφελος με το συνδυασμό MMF + GCS παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με γενετικές διαταραχές όσο και σε εκείνους με αυτοαντισώματα
- Οι ασθενείς με παθογόνες γενετικές παραλλαγές πέτυχαν μόνο **μερική ύφεση**

97 pts total
 42 pts MMF + CS
 18 pts with
 variants

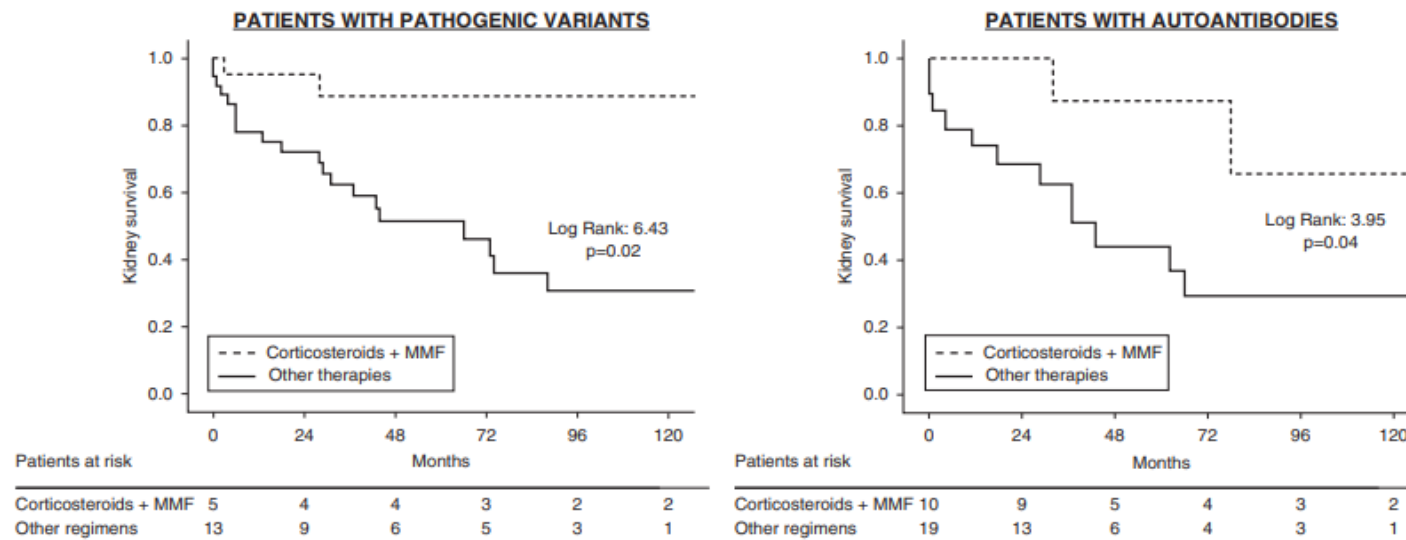


Figure 4. | Kidney survival in patients treated with corticosteroids plus mycophenolate mofetil versus other regimens according to the presence of pathogenic variants or autoantibodies.

Γενετικές παραλλαγές και υποτροπή στο νεφρικό μόσχευμα

- **Ιστολογική υποτροπή στο νεφρικό μόσχευμα** παρατηρήθηκε στο 69% (21/31) των ασθενών με σπάνιες γενετικές παραλλαγές, συνήθως εντός του πρώτου έτους, χωρίς διαφορές μεταξύ των γονιδιακών ομάδων (CFH, CFI, C3)

	All N= 66	CFH Variants N=38	CFI Variants N=16	C3 Variants N=12	P value
Kidney transplantation	36/66 (55)	17/38 (45)	10/16 (63)	9/12 (75)	0.14
Graft Follow up (months)	51 (26-94)	48 (20-91)	48 (24-99)	74 (31-117)	0.59
Prophylactic treatment*	9/35 (26)	5/16 (31)	2/10 (20)	2/9 (22)	0.78
Documented histological recurrence	21/31 (69)	8/13 (62)	8/9 (89)	5/9 (56)	0.26
Delay for histological recurrence	12 (2-42)	28 (5-43)	5 (0-39)	11 (3-43)	0.63
Histological recurrence at 1 year	11/31 (36)	3/13 (23)	5/9 (56)	3/9 (33)	0.29
Histological recurrence at 2 years	12/31 (39)	3/13 (23)	6/9 (67)	3/9 (33)	0.11**
Anti-C5 therapy after recurrence	10/22 (46)	3/8 (38)	6/9 (67)	1/5 (20)	0.21
Graft failure due to recurrence	3/36 (8)	2/17 (12)	1/10 (10)	0/9 (0)	0.57
Graft function at last follow up					
eGFR>60ml/min/1.73m ²	13/36 (20)	6/17 (35)	3/10 (30)	4/9 (44)	0.80
eGFR<60ml/min/1.73m ²	19/36 (28)	7/17 (42)	6/10 (60)	5/9 (56)	0.59
Graft loss	5/36 (6)	4/17 (24)	1/10 (10)	0	0.23

Γενετικές παραλλαγές και νεότεροι αναστολείς του συμπληρώματος

The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

 Check for updates

OPEN

Marina Vivarelli¹, Jonathan Barratt², Laurence H. Beck Jr³, Fadi Fakhouri^{4,5}, Daniel P. Gale⁶, Elena Goicoechea de Jorge^{7,8}, Marta Mosca⁹, Marina Noris¹⁰, Matthew C. Pickering¹¹, Katalin Susztak¹², Joshua M. Thurman¹³, Michael Cheung¹⁴, Jennifer M. King¹⁴, Michel Jadoul¹⁵, Wolfgang C. Winkelmayer¹⁶ and Richard J.H. Smith^{17,18,19}; for Conference Participants²⁰

- Οι διαταραχές του συμπληρώματος δεν αποτελούσαν μέρος των κριτηρίων ένταξης ή αποκλεισμού στις μελέτες με τους **νεότερους αναστολείς του συμπληρώματος**, ενώ δεν διενεργήθηκε ανάλυση των αποτελεσμάτων βάσει των υποκείμενων αυτών διαταραχών



“Τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή για την εξατομίκευση της επιλογής συγκεκριμένου αναστολέα του συμπληρώματος με βάση τον ορολογικό ή γενετικό έλεγχο του συμπληρώματος”

Συμπεράσματα

- Οι γενετικές παραλλαγές του συμπληρώματος αποτελούν βασικό παθογενετικό μηχανισμό στο aHUS, αλλά όχι στην πλειονότητα των ασθενών με C3G
- Στο aHUS, ο προσδιορισμός της υποκείμενης παραλλαγής καθορίζει τη νεφρική πρόγνωση και τον κίνδυνο υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση
- Στη C3G, οι γενετικές παραλλαγές ενδεχομένως συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση, ωστόσο η συμβολή τους στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων παραμένει περιορισμένη
- Η καλύτερη κατανόηση των γενετικών και λειτουργικών διαταραχών του συμπληρώματος ενδέχεται να συμβάλει στην εξατομίκευση της θεραπείας στο μέλλον