

# ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-PLA2R ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ FSTIV

Ελένη Μωυσίδου<sup>1</sup>, Σταματία Στάη<sup>1</sup>, Στάθης Τσιάκας<sup>2</sup>, Χριστίνα Μελεξοπούλου<sup>2</sup>, Χρήστος Γεωργόπουλος<sup>3</sup>, Ελένη Σταμέλου<sup>3</sup>, Μαρία Κουκουλάκη<sup>4</sup>, Ζερμπαλά Συνόδη<sup>4</sup>, Πελαγία Κρίκη<sup>5</sup>, Ελένη Χελιώτη<sup>6</sup>, Κωνσταντίνος Γκιάλας<sup>7</sup>, Σοφία Σπαΐα<sup>8</sup>, Αδαμαντία Μπρατσιάκου<sup>9</sup>, Μαριάνθη Ανδρουλάκη<sup>10</sup>, Όλγα Μπαλάφα<sup>10</sup>, Γλυκερία Τσούκα<sup>11</sup>, Ιωάννα Τσουμπού<sup>11</sup>, Καλή Καπετανάκου<sup>12</sup>, Γεώργιος Μουστάκας<sup>12</sup>, Μάριος Παπασωτηρίου<sup>9</sup>, Ευάγγελος Παπαχρήστου<sup>9</sup>, Σοφία Λιονάκη<sup>7</sup>, Ευαγγελία Ντουνούση<sup>3</sup>, Στυλιανός Παναγούτσος<sup>5</sup>, Σμαραγδή Μαρινάκη<sup>2</sup>, Παντελής Σαραφίδης<sup>1</sup>, Μαρία Στάγκου<sup>1</sup>

1 Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη,

2 Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝ «Λαϊκό», Αθήνα

3 Νεφρολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων

4 Νεφρολογική Κλινική, ΓΝ Νίκαιας Πειραιά, Άγιος Παντελεήμων

5 Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

6 Νεφρολογικό Τμήμα - MTN, ΓΝ Πειραιά, Τζάνειο

7 Μονάδα Κλινικής & Επεμβατικής Νεφρολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

8 Νεφρολογική κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης, Άγιος Παύλος

9 Νεφρολογική κλινική, Νεφρολογικό και Μεταμοσχευτικό Κέντρο, ΠΓΝ Πατρών

10 Νεφρολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων

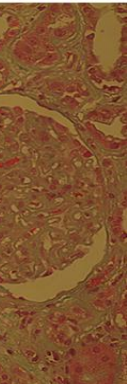
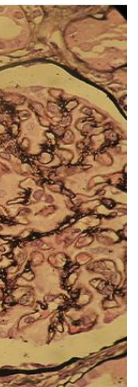
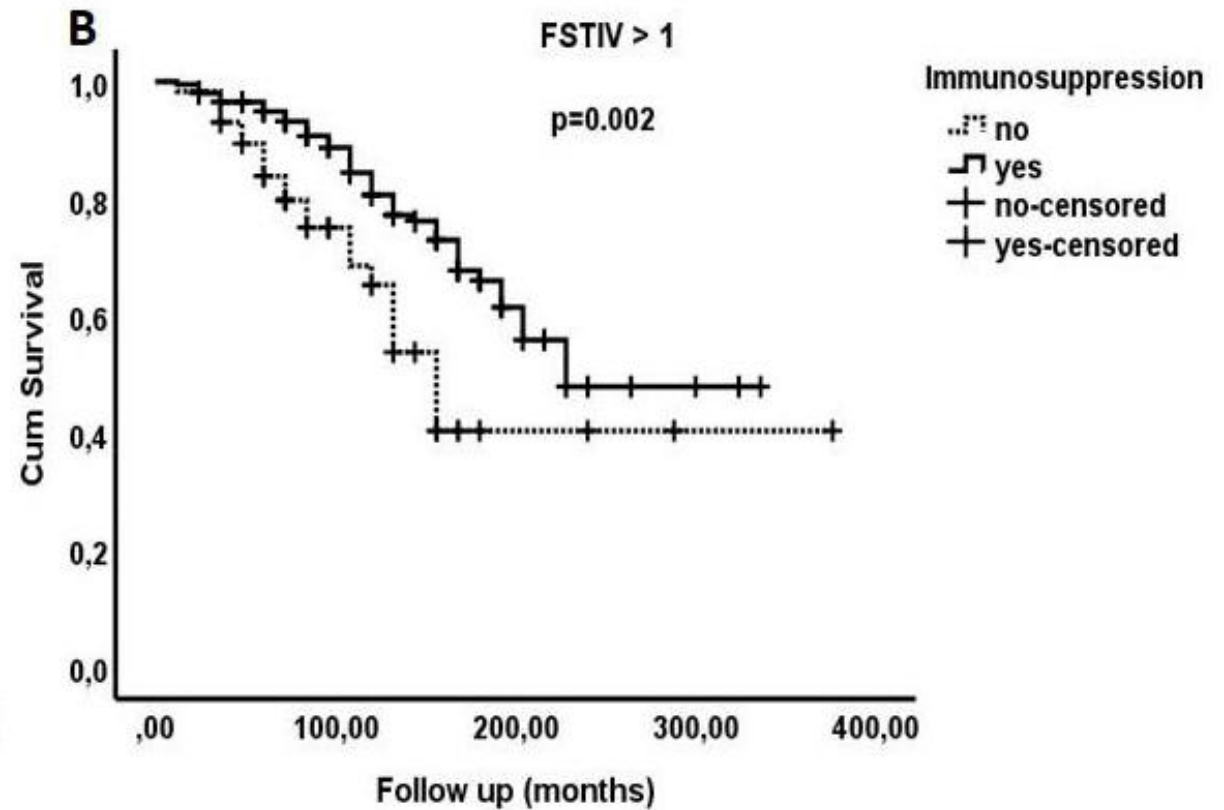
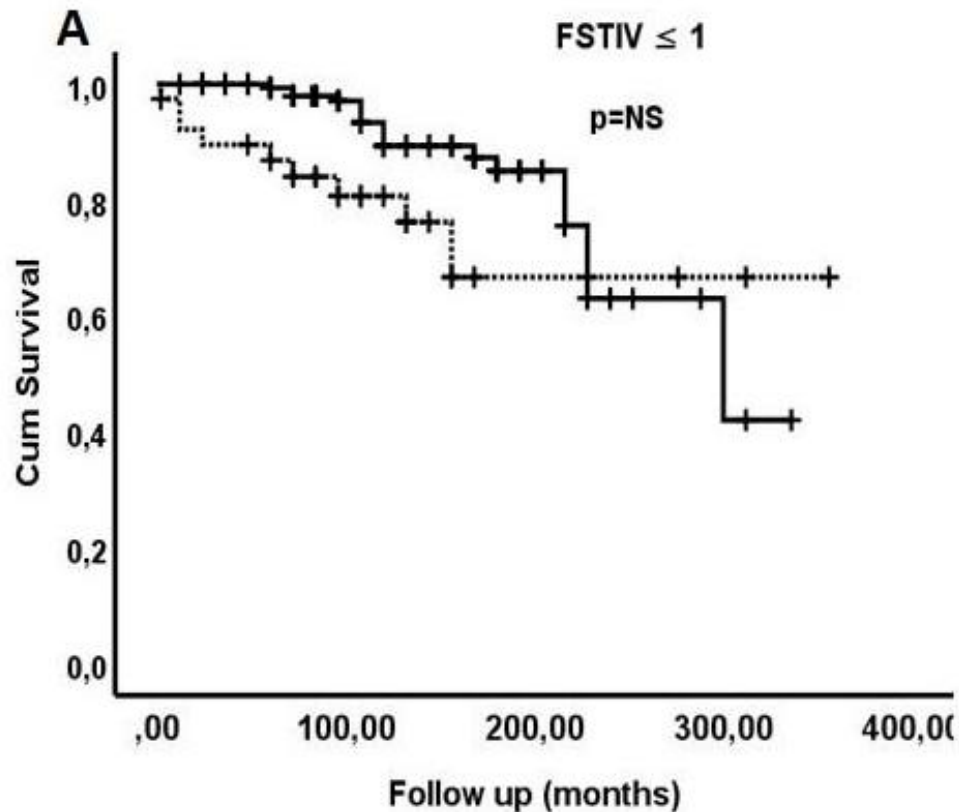
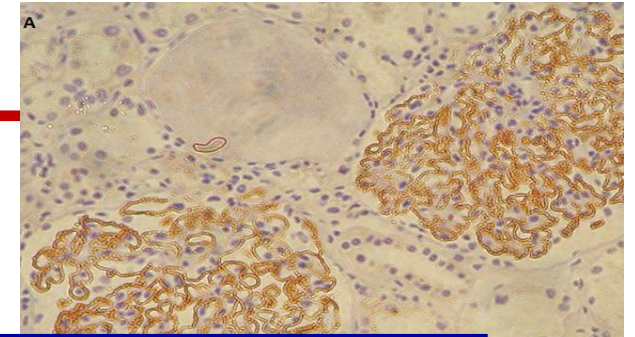
11 Νεφρολογικό Τμήμα «Α. Μπίλλης», ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

12 Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

# National Network of Primary Glomerulonephritis

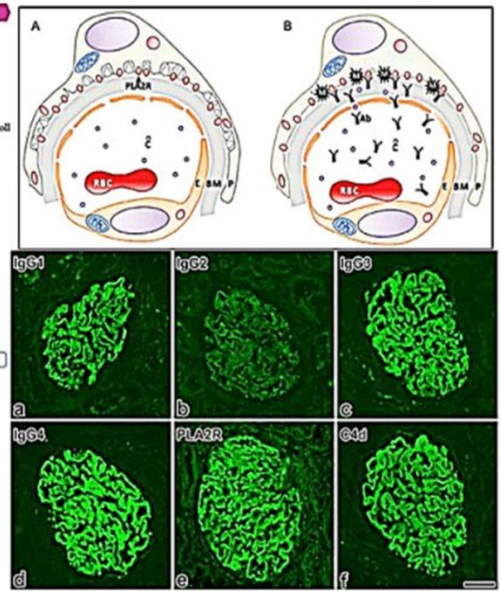
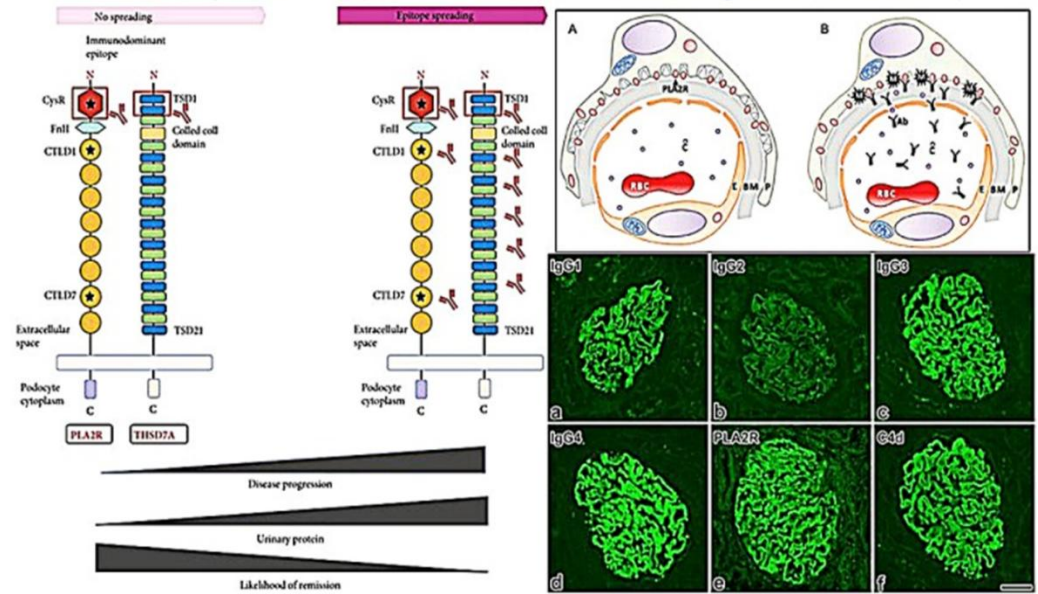
23 centers: 1098 patients → 752 patients with adequate data

	no	yes
Focal Segmental Sclerosis (%)	68	32
Vascular Hyalinosis (%)	49	51



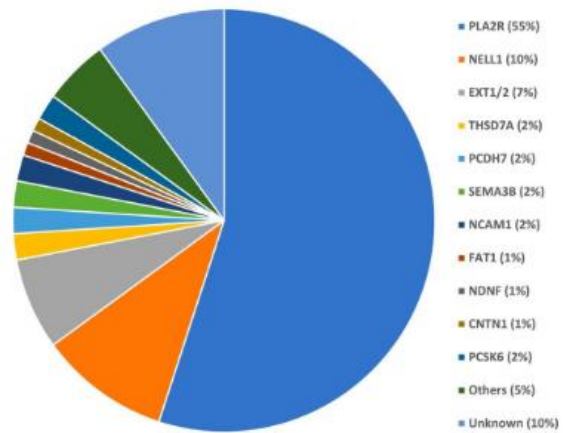
# M-Type Phospholipase A2 Receptor (PLA2R)

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



## New 'Antigens' in Membranous Nephropathy

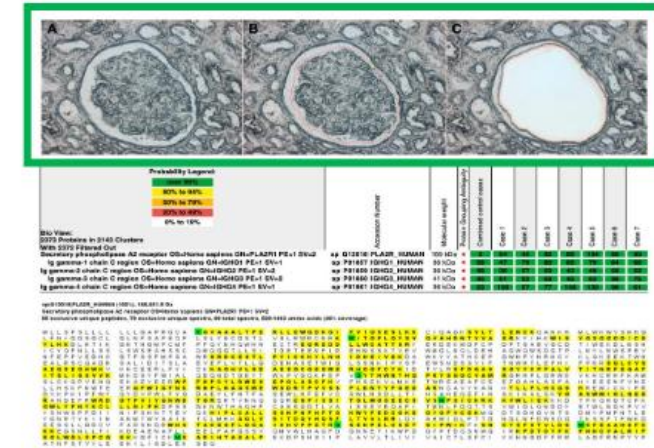
Sanjeev Sethi  
Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota



Sethi S et al, J Am Soc Nephrol. 2019; Tomas NM et al, Cell Tissue Res. 2021; Sethi S, J Am Soc Nephrol. 2021; Sethi S, Kidney Int. 2023

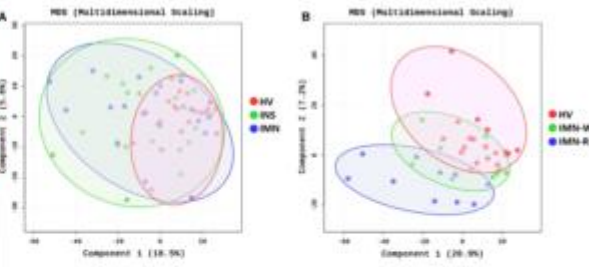
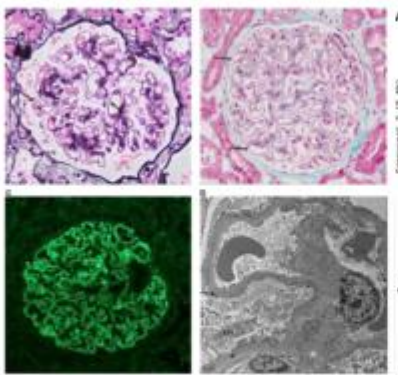
## Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy

Sanjeev Sethi, Benjamin J. Madden, Hanna Debiec, M. Cristine Charlesworth, LouAnn Gross, Aishwarya Ravindran, Amber M. Hummel, Ulrich Specks, Fernando C. Fervenza, and Pierre Ronco



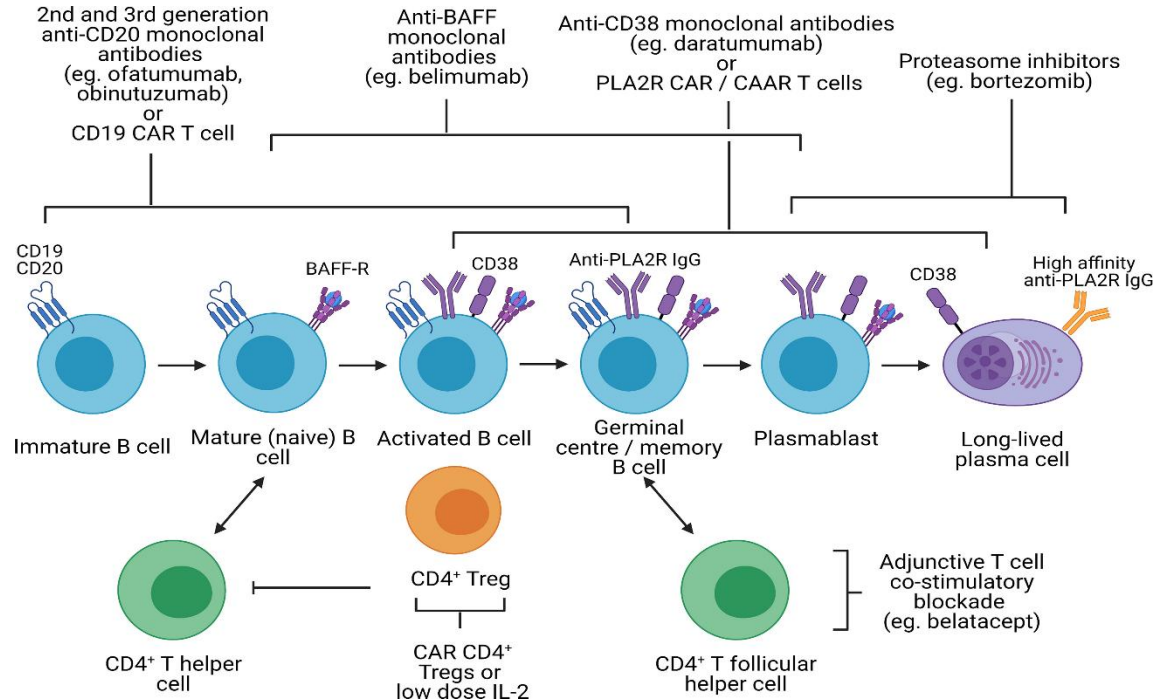
## Circulating miRNAs in extracellular vesicles related to treatment response in patients with IMN

- Non-coding RNAs
  - mi-RNAs
  - circRNAs
  - lncRNAs
  - EV-miRNAs



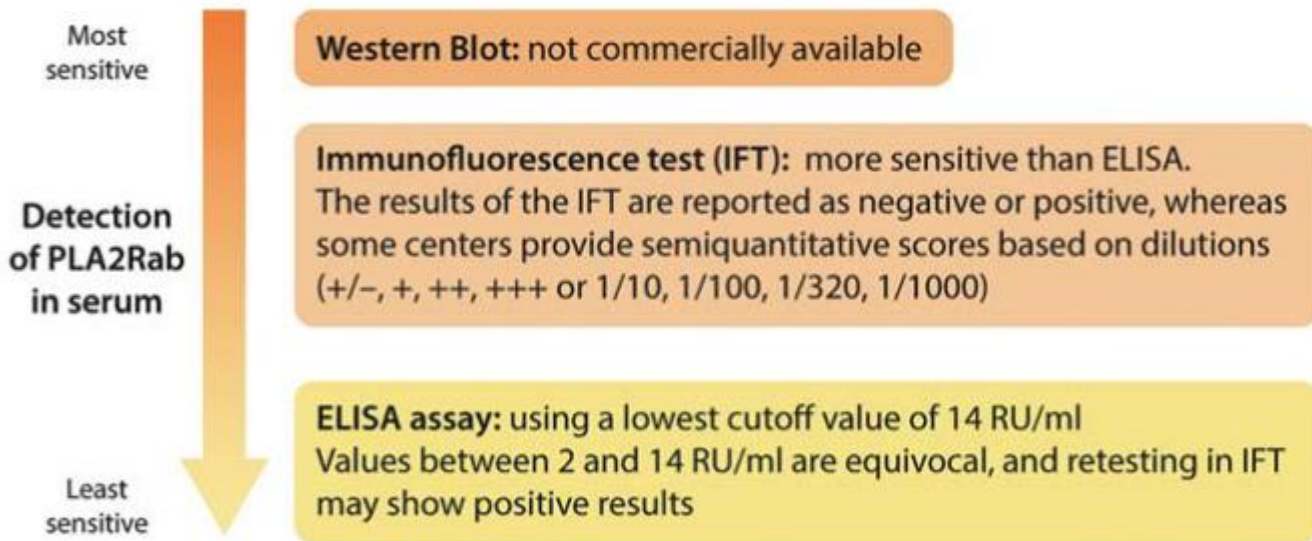
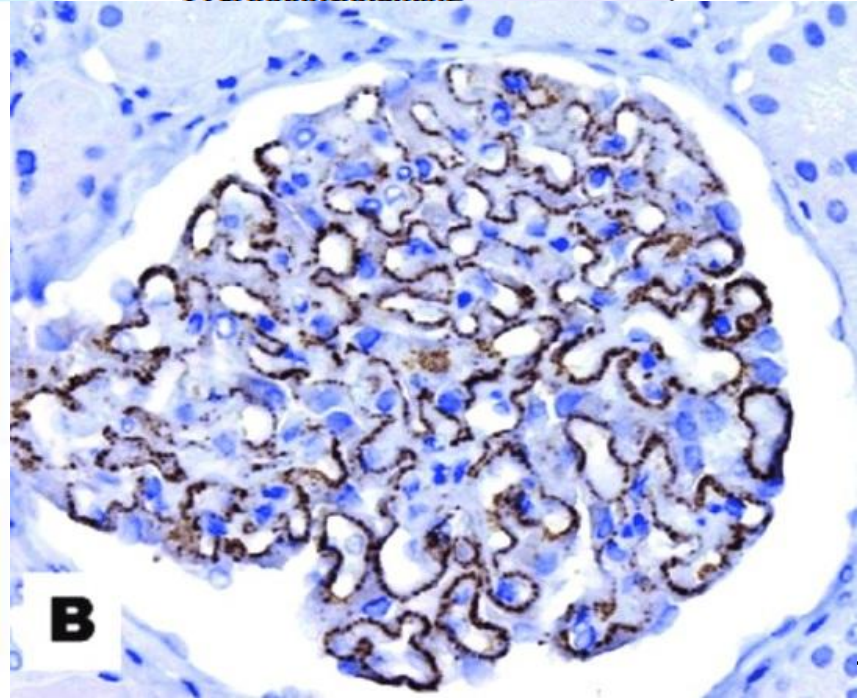
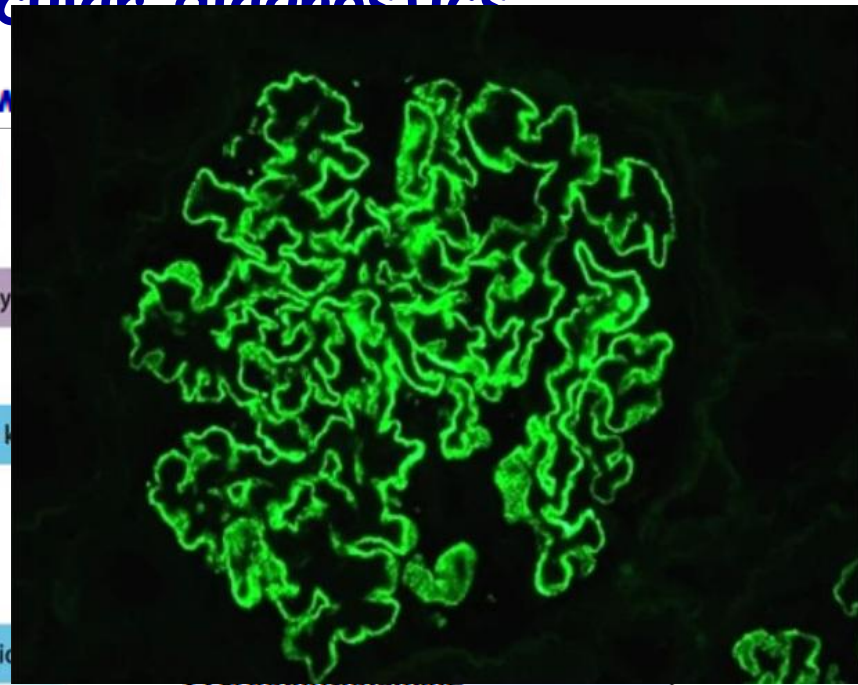
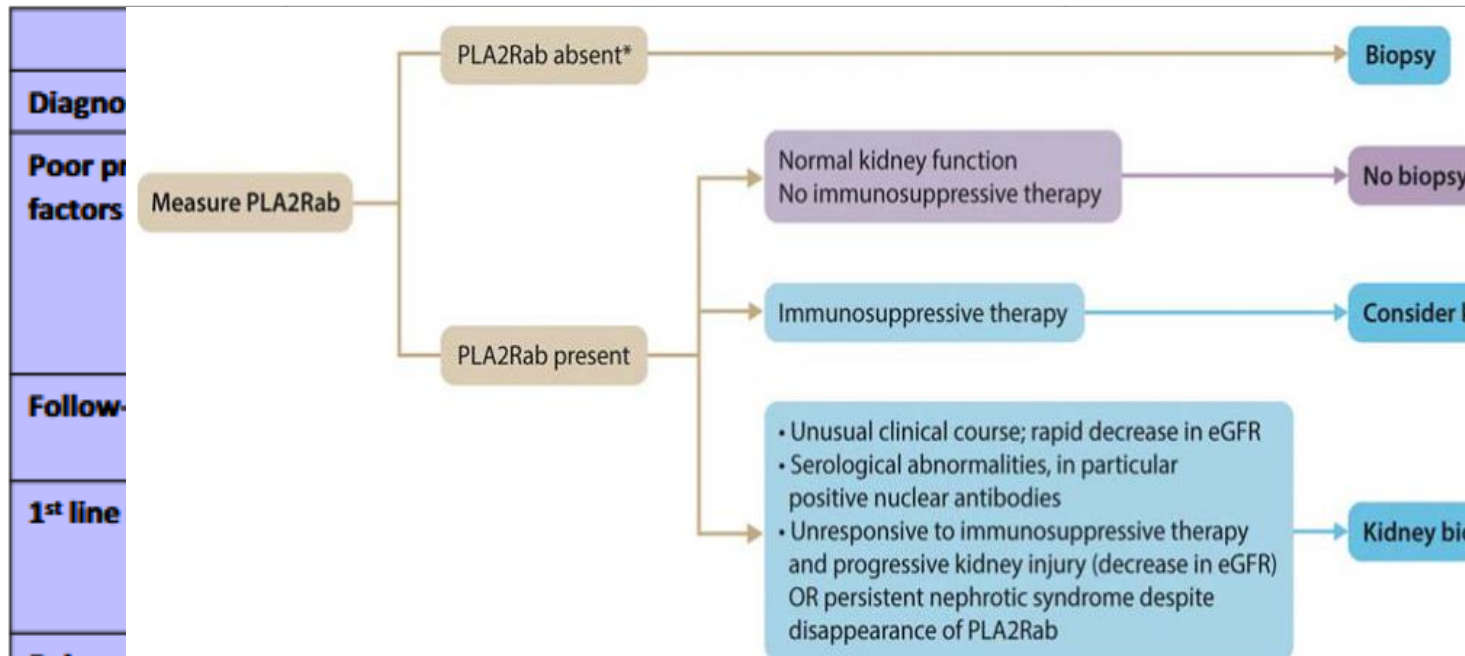
Mature miRNA	IMN-W/IMN-R fold change (log2 scale)	IMN-W/IMN-R p-value
hsa-miR-148b-3p	5.45	0.001
hsa-miR-294-5p	8.43	0.001
hsa-miR-303-3p	4.42	0.001
hsa-miR-305-5p	4.32	0.017
hsa-miR-107a-3p	4.20	0.019
hsa-miR-425-3p	3.26	0.018
hsa-miR-106b-3p	3.23	0.001
hsa-let-7f-3p	3.16	0.045
hsa-miR-117-3p	2.90	0.043
hsa-miR-337-3p	2.86	0.009
hsa-miR-145-5p	-0.24	0.001
hsa-miR-6084	-0.52	0.002
hsa-miR-1528-3p	-0.47	0.019
hsa-miR-12136	-0.35	0.001
hsa-miR-1273c	-0.15	0.001

- T lymphocytes
  - ICOS+ Follicular Helper T Cells
  - PD-1+ Tfh Cells
  - Regulatory T cells



# Membranous Nephropathy - molecular diagnostics

From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in Idiopathic Membranous Nephropathy guidelines: W



## Ερωτήματα που τίθενται:

Υπάρχει προγνωστική υπεροχή των ορολογικών έναντι των ιστολογικών δεικτών στη MN?

Αλληλοεπικάλυψη ή αλληλοσυμπλήρωση?

**Στόχος:** Η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των κυκλοφορούντων anti-PLA2R αντισωμάτων και του ιστολογικού δείκτη FSTIV (εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, σωληναριακή ατροφία, διάμεση ίνωση, αγγειακή υαλίνωση) στην έκβαση της μεμβρανώδους νεφροπάθειας (MN).

## Υλικό & Μέθοδος

Αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης

Συμμετοχή 12 Ελληνικών κέντρων

Αρχική αξιολόγηση 390 ασθενών με MN, διάγνωση 2015-2024

### Κριτήρια ένταξης στη μελέτη

Ενήλικες ασθενείς >18χρονών

Διάγνωση MN στηριζόμενη σε βιοψία νεφρού

Αξιολόγηση των antiPLA2R στον ορό στα χρονικά διαστήματα T0, T6, T12

Επαρκής παρακολούθηση για >2χρόνια

### Κριτήρια αποκλεισμού

Δευτεροπαθής MN

Μη επαρκή δεδομένα κατά την παρακολούθηση

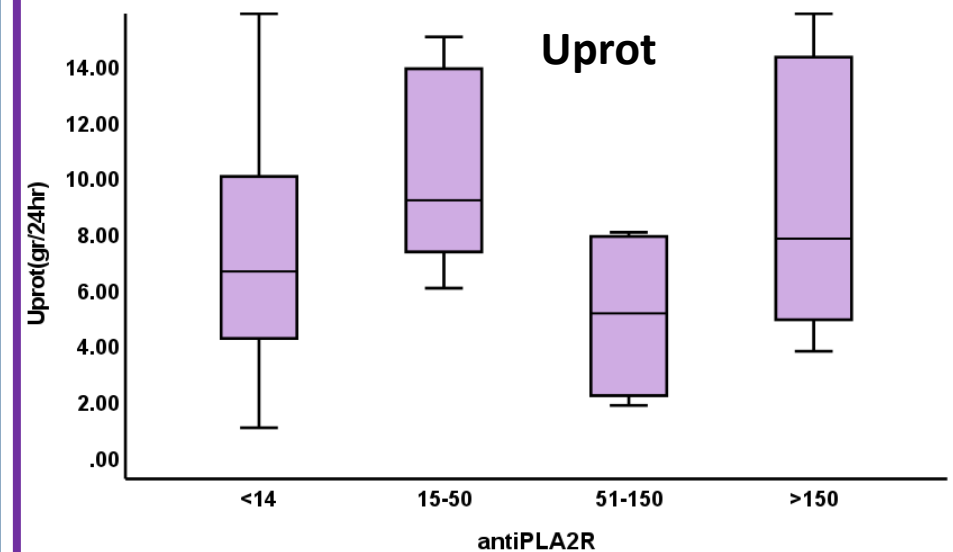
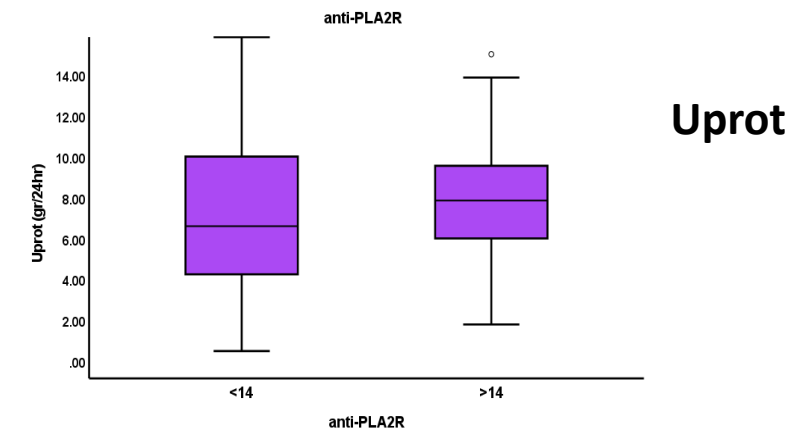
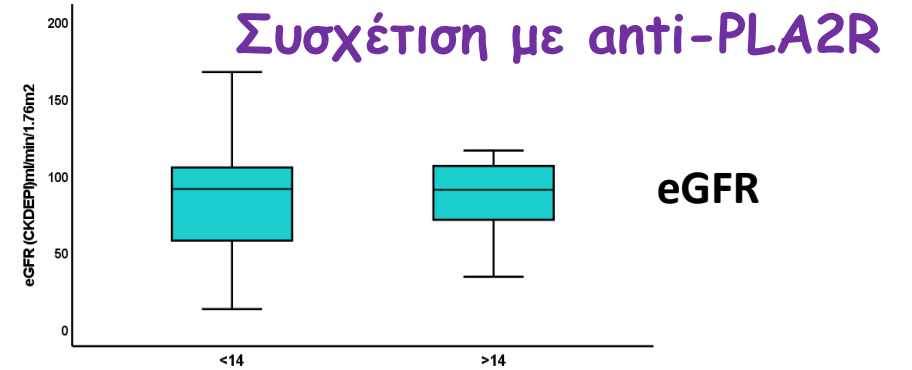
### Ένταξη στη μελέτη 176 ασθενών

**Καταγραφή** κλινικών, εργαστηριακών, ανοσολογικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών κατά τη διάγνωση, όπως και της πορείας σε 12-18μήνες.

Εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση παραμέτρων σχετιζόμενων με την εμφάνιση ύφεσης.

Δημογραφικά  
και  
εργαστηριακά  
στοιχεία των  
ασθενών της  
μελέτης κατά  
τη διάγνωση

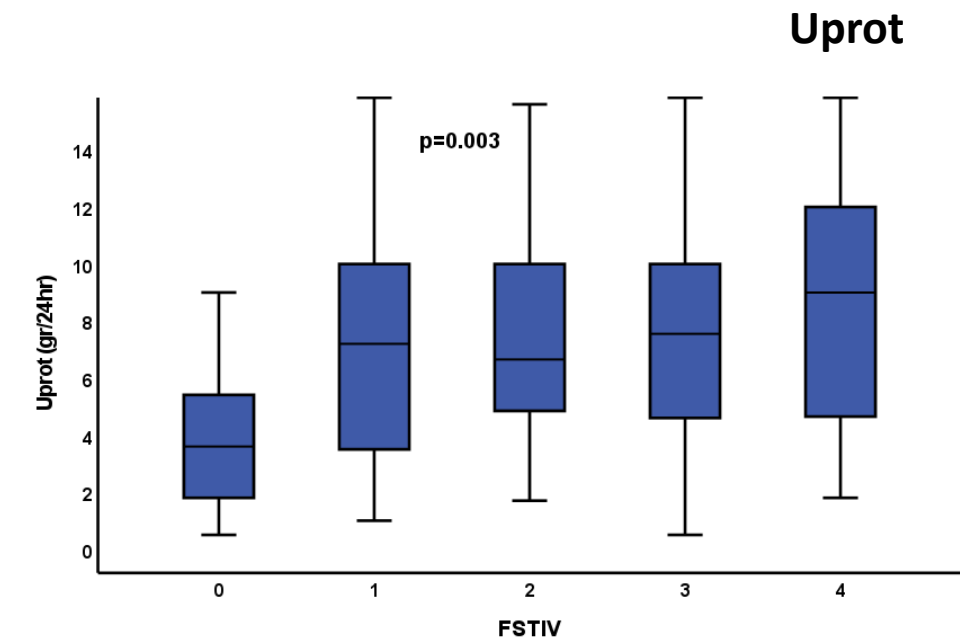
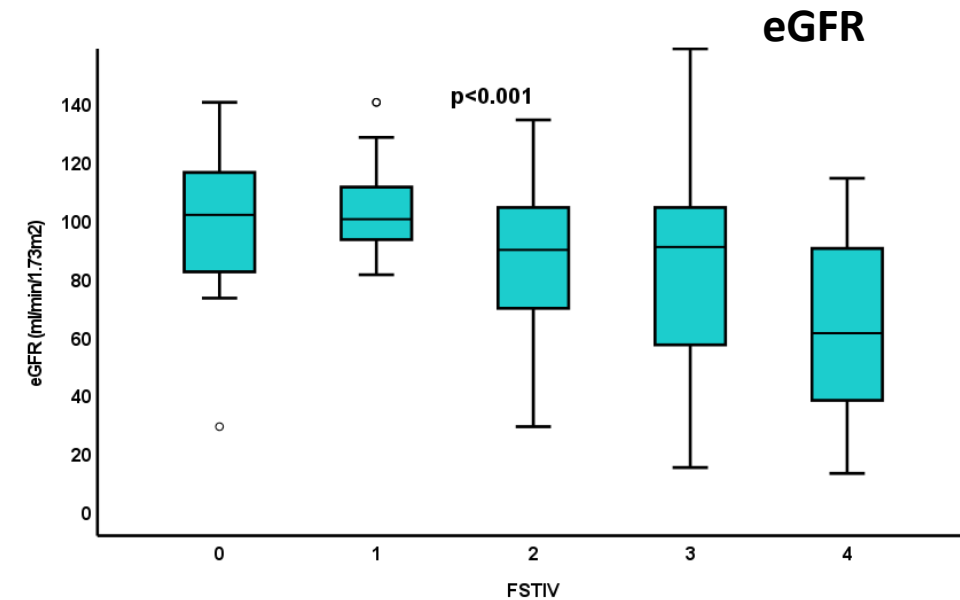
	Σύνολο ασθενών
Χαρακτηριστικά	176
<b>Δημογραφικά</b>	
Ηλικία σε έτη, median (IQR)	59 (20)
Θήλυ φύλο, n (%)	73 (41.5 %)
<b>Κλινικές παράμετροι κατά την διάγνωση</b>	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ), median (IQR)	92 (44)
Πρωτεϊνουρία (mg/24h), median (IQR)	6850 (6025)
<b>Anti-PLA2R θετικότητα, n (%)</b>	99 (56.3 %)
<b>Ιστολογικές αλλοιώσεις</b>	
FSTIV score,	
- 0	20 (11.4 %)
- 1	28 (15.9 %)
- 2	23 (13.1 %)
- 3	72 (40.9 %)
- 4	33 (18.8 %)
FSGS βλάβες, n (%)	52 (29,5 %)
Σωληναριακή ατροφία, n (%)	113 (64.2 %)
Διάμεση ίνωση, n (%)	122 (69.3 %)
Αγγειακή υαλίνωση, n (%)	136 (77.3 %)



Δημογραφικά  
και  
εργαστηριακά  
στοιχεία των  
ασθενών της  
μελέτης κατά  
τη διάγνωση

	Σύνολο ασθενών
Χαρακτηριστικά	176
<b>Δημογραφικά</b>	
Ηλικία σε έτη, median (IQR)	59 (20)
Θήλυ φύλο, n (%)	73 (41.5 %)
<b>Κλινικές παράμετροι κατά την διάγνωση</b>	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ), median (IQR)	92 (44)
Πρωτεϊνουρία (mg/24h), median (IQR)	6850 (6025)
Anti-PLA2R θετικότητα, n (%)	99 (56.3 %)
<b>Ιστολογικές αλλοιώσεις</b>	
FSTIV score,	
- 0	20 (11.4 %)
- 1	28 (15.9 %)
- 2	23 (13.1 %)
- 3	72 (40.9 %)
- 4	33 (18.8 %)
FSGS βλάβες, n (%)	52 (29,5 %)
Σωληναριακή ατροφία, n (%)	113 (64.2 %)
Διάμεση ίνωση, n (%)	122 (69.3 %)
Αγγειακή υαλίνωση, n (%)	136 (77.3 %)

Συσχέτιση με ιστολογικά ευρήματα

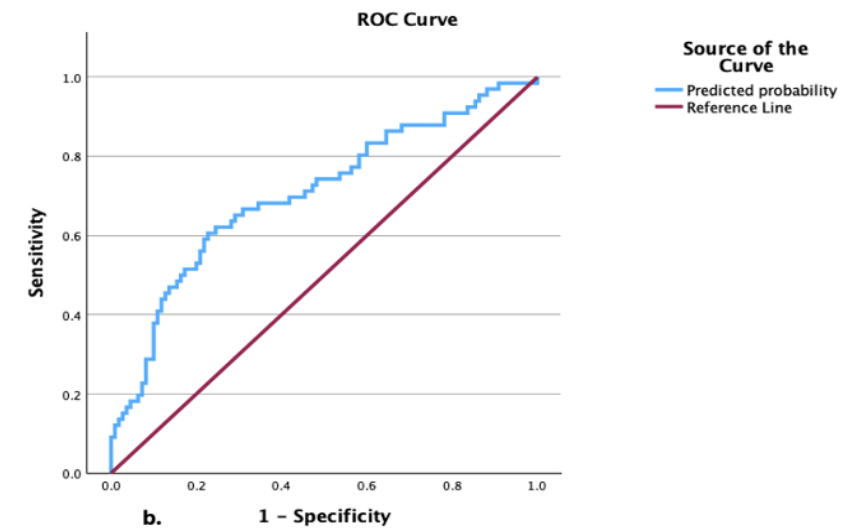
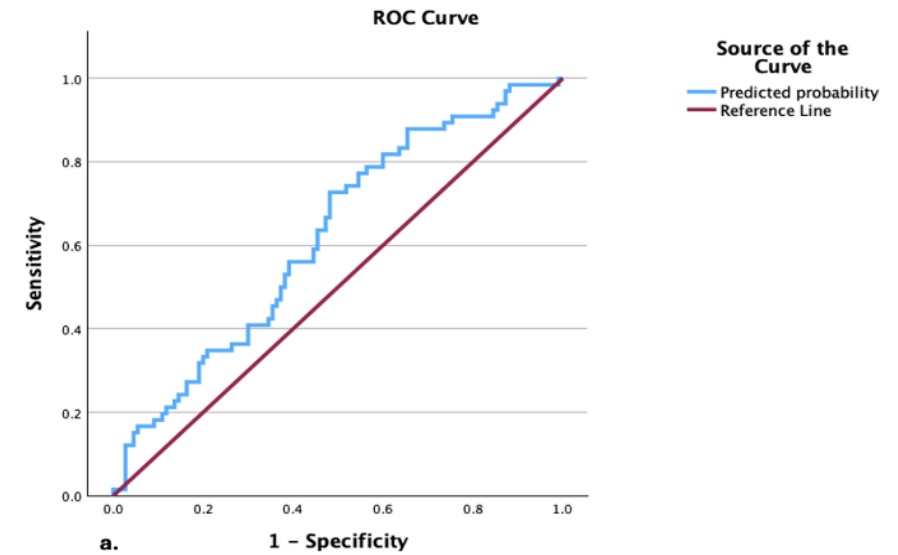


↙	Σύνολο ασθενών	Μη πλήρης ύφεση	Πλήρης ύφεση	<i>p</i>
Χαρακτηριστικά	176	110	66	
<b>Δημογραφικά</b>				
Ηλικία σε έτη, median (IQR)	59 (20)	60 (20)	57.5 (20)	0.263
Θήλυ φύλο, n (%)	73 (41.5 %)	45 (40.9 %)	28 (42.4 %)	0.843
<b>Κλινικές παράμετροι κατά την διάγνωση</b>				
<b>eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>), median (IQR)</b>	<b>92 (44)</b>	<b>88.5 (58)</b>	<b>97 (26)</b>	<b>0.013</b>
Πρωτεϊνουρία (mg/24h), median (IQR)	6850 (6025)	7450 (5400)	6000 (6550)	0.084
<b>Anti-PLA2R θετικότητα, n (%)</b>	<b>99 (56.3 %)</b>	<b>69 (62.7 %)</b>	<b>30 (45.5 %)</b>	<b>0.025</b>
<b>Ιστολογικές αλλοιώσεις</b>				
FSTIV score,				ns
- 0	20 (11.4 %)	13 (11.8 %)	7 (10.6 %)	
- 1	28 (15.9 %)	19 (17.3%)	9 (13.6 %)	
- 2	23 (13.1 %)	17 (15.5 %)	6 (9.1 %)	
- 3	72 (40.9 %)	43 (39.1 %)	29 (43.9 %)	
- 4	33 (18.8 %)	18 (16.4 %)	15 (22.7 %)	
FSGS βλάβες, n (%)	52 (29,5 %)	29 (26.4 %)	23 (34.8 %)	0.232
Σωληναριακή ατροφία, n (%)	113 (64.2 %)	66 (60 %)	47 (71.2 %)	0.133
Διάμεση ίνωση, n (%)	122 (69.3 %)	75 (68.2 %)	47 (71.2 %)	0.673
Αγγειακή υαλίνωση, n (%)	136 (77.3 %)	84 (76.4 %)	52 (78.8 %)	0.710

**Μονοπαραγοντικές αναλύσεις:** η θετικότητα των anti-PLA2 δείκτης FSTIV όχι.

**Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα:** μετά από προσαρμογή για τόσο τα anti-PLA2R όσο και ο FSTIV αναδείχθηκαν ως ανεξό μαζί με τον **eGFR** στη διάγνωση.

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>
<b>Age (yrs)</b>	0.014	0.015	0.900
<b>Uprot(gr/24hr)</b>	-0.043	0.041	1.099
<b>GFR-CKDEPI</b>	0.030	0.009	11.617
<b>antiPLA2R 15-50</b>	0.974	0.467	4.355
<b>antiPLA2R: 51-150</b>	0.305	0.570	0.286
<b>antiPLA2R &gt;150</b>	0.342	0.629	0.295
<b>FSTIV(1)</b>	-1.673	0.808	4.286
<b>FSTIV(2)</b>	-2.068	0.706	8.572
<b>FSTIV(3)</b>	-1.580	0.678	5.429
<b>FSTIV(4)</b>	-0.705	0.502	1.971



**Σχήμα 1.** Καμπύλες ROC που συγκρίνουν το αποκλειστικά κλινικό μοντέλο (α) με το πλήρως προσαρμοσμένο μοντέλο που περιλαμβάνει τα αντισώματα anti-PLA2R και το σκορ FSTIV (β).

## Συμπεράσματα

Τα αντισώματα anti-PLA2R και ο δείκτης FSTIV παρέχουν συμπληρωματική και ανεξάρτητη προγνωστική πληροφορία πέραν των κλινικών παραμέτρων