

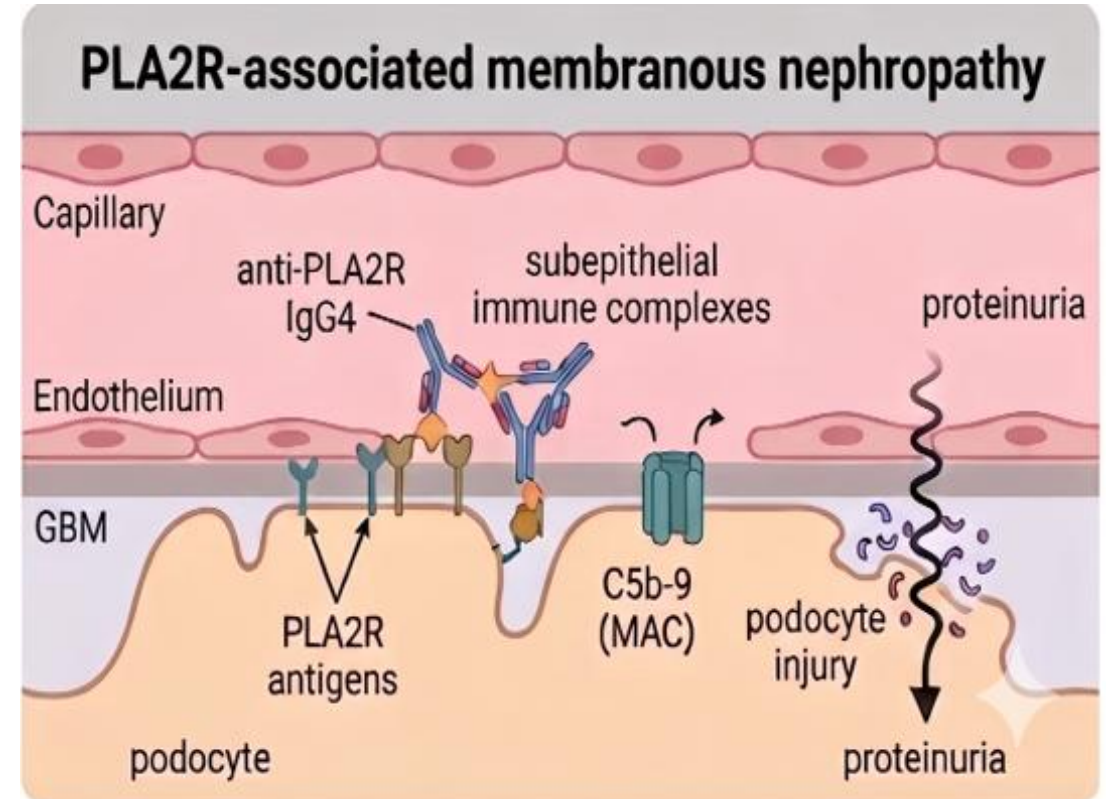
# ΤΑ CD19+CD27+IgD- ΠΡΟΒΛΕΠΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΜΙΑ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΟΡΤΗΣ

*Χ.Γεωργόπουλος<sup>1</sup>, Λ.Ντόβα<sup>2</sup>, Α.Ντούνι<sup>1</sup>, Ε.Σταμέλλου<sup>1</sup>, Λ.Γκίκα<sup>1</sup>, Ι.Αλέκος<sup>1</sup>, Γ.Βαρθολομάτος<sup>2</sup>, Γ.Λιάπης<sup>4</sup>, Β.Πατσιογιάννης<sup>5</sup>, Γ.Μαρκόπουλος<sup>3</sup>, Χ.Μηλιώνης<sup>6</sup>, Α. Σιώμου<sup>7</sup>, Ε. Ντουνούση<sup>1</sup>*

- 1. Νεφρολογική Κλινική , Πανεπιστημίου Ιωαννίνων & Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων*
  - 2. Αιματολογικό Εργαστήριο, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων*
  - 3. Εργαστήριο Φυσιολογίας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*
  - 4. Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α Λαϊκό*
  - 5. Τμήμα Ακτινολογίας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων & Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων*
  - 6. Ά Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων & Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων*
  - 7. Παιδιατρική Κλινική , Πανεπιστημίου Ιωαννίνων & Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων*
-

# Παθοφυσιολογία της IMN

- ✓ **Αυτοάνοση Νόσος:** Στοχεύει τα ποδοκύτταρα του σπειράματος.
- ✓ **PLA2R Αντιγόνο:** Ο κύριος στόχος των αυτοαντισωμάτων (70-80%).
- ✓ **Συμπλήρωμα:** Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και σχηματισμός MAC (C5b-9).
- ✓ **Βλάβη:** Βλάβη και δυσλειτουργία των ποδοκυττάρων, πρωτεϊνουρία και νεφρωσικό σύνδρομο.



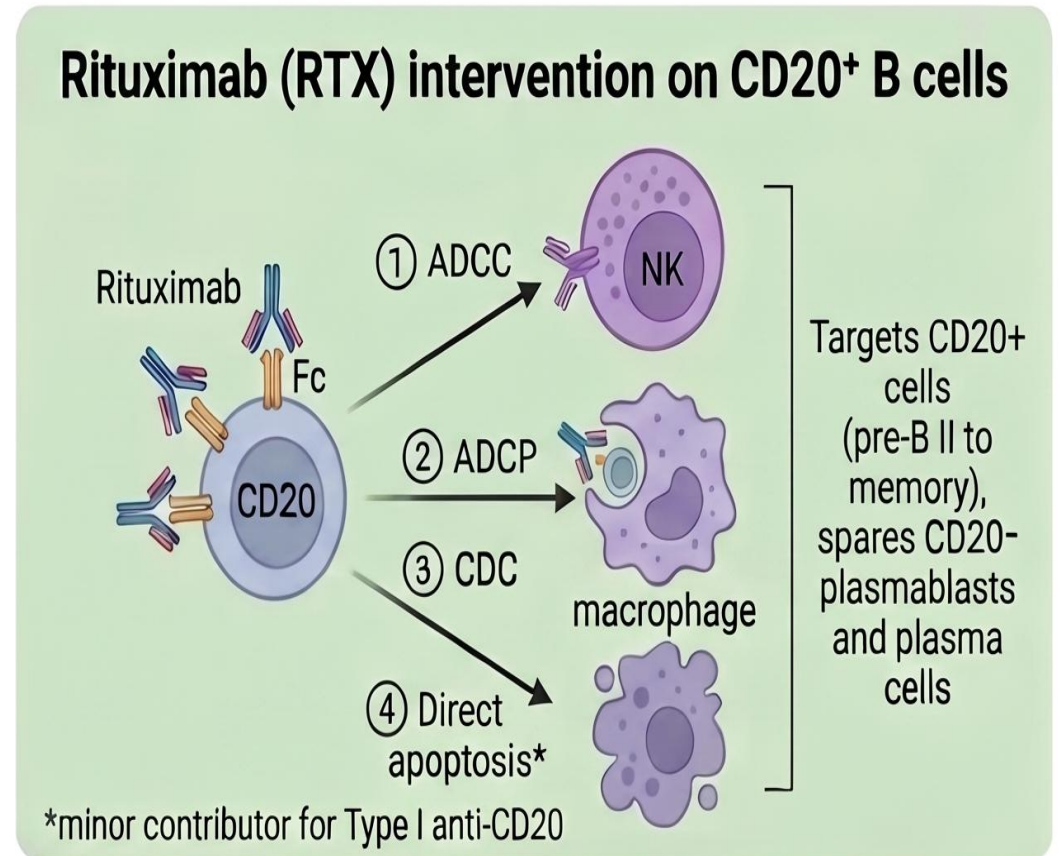
# Rituximab & B-κύτταρο

Το Rituximab (RTX) αποτελεί θεραπεία εκλογής για την medium-to-high risk IMN στοχεύοντας το B-κύτταρο που εκφράζει τον CD20+ επίτοπο.

Καταστολή των B-κυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα μέσω:

- antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)
- complement-dependent cytotoxicity (CDC)
- antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)
- direct cell death via CD20 cross-linking

❖ Ο CD20+ επίτοπος εκφράζεται σε pre-B II /memory B κύτταρα και όχι στα LLPCs / plasmablasts



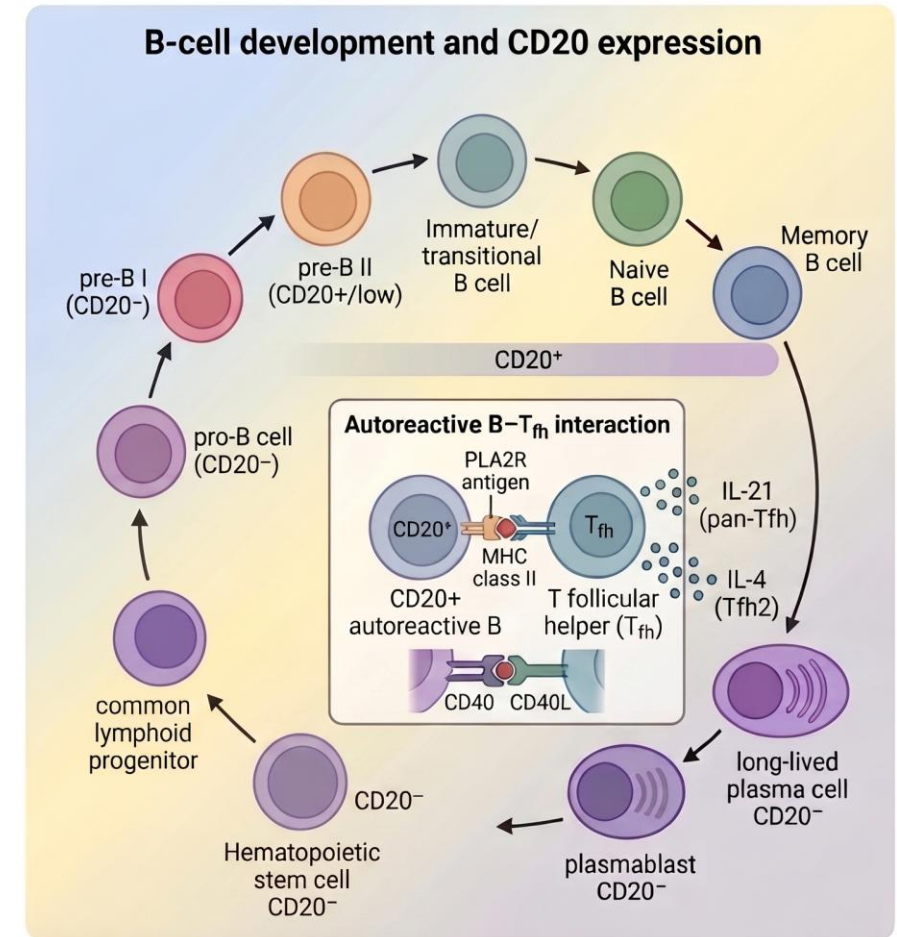
# Θεραπευτική Ετερογένεια & Περιορισμοί

## Η πρόκληση:

- **Αστοχία RTX:** 20–40% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται.
- **Υποτροπή:** 5–28% των ασθενών με ύφεση θα υποτροπιάσουν.
- **CD20- cells:** Τα πλασματοκύτταρα (LLPCs) και οι plasmablasts δεν εκφράζουν τον CD20, παραμένοντας ανθεκτικά στο RTX.

## Περιορισμοί Κλασικών Δεικτών:

- Πρωτεϊνουρία: μη αξιόπιστος βιοδείκτης, υστερεί σε ανοσολογική δράση, συγχέεται με τη χρόνια σπειραματική βλάβη
  - **Anti-PLA2R:** Παρά την ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία, 20-30 % των ασθενών είναι PLA2R (-).
- ❖ Ανάγκη για ανεύρεση βιοδεικτών που διαστρωματώνουν τον αρχικό κίνδυνο, και σηματοδοτούν την επανεμφάνιση αυτοαντιδραστικών κλώνων πριν από την κλινική ή ορολογική υποτροπή.



1. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa1814427

2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa0810457

# Υλικό & Μέθοδος

---

## Σχεδιασμός της μελέτης

- ✓ Προοπτική Μελέτη Κοορτής
- ✓ Πληθυσμός: 35 ασθενείς με διεγνωσμένη IMN με βιοψία νεφρού (de novo/υποτροπή).
- ✓ Θεραπεία: RTX (2 δόσεις 1g ανά 2 εβδομάδες) και επί μερικής ύφεσης, χορήγηση εκ νέου 1 g RTX.
- ✓ Follow-up: 15.6 ± 6.3 μήνες.

## Καταληκτικά Σημεία

- ✓ Ανταπόκριση: Πλήρης ή μερική ύφεση βάσει KDIGO 2021.
- ✓ Υποτροπή: Επανεμφάνιση πρωτεϊνουρίας βάσει KDIGO 2021.

## Παρακολούθηση

- ✓ Κλασικοί εργαστηριακοί δείκτες: UPCR, UACR, e-GFR, TPR, Alb, anti-PLA2R Ab
  - ✓ Κυτταρομετρία ροής (T0, T3, T6, T12).
-

# Φαινοτυπική Ανάλυση Β-κυττάρων

---

Μετρήθηκαν οι ακόλουθοι υποπληθυσμοί Β-κυττάρων στο περιφερικό αίμα:

Υπότυπος	Περιγραφή
CD3- CD19+	Συνολικά Β-κύτταρα
CD19+ CD27- IgD+	Ναΐνε Β-κύτταρα
CD19+ CD27+ IgD+	Non-switched Memory
CD19+ CD27+ IgD-	Class-switched Memory
CD19+ CD5+	Regulatory B-cells (Bregs)

# Χαρακτηριστικά Ασθενών (T0)

---

**52.5±12,4**

ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ  
(ΕΤΗ)

**12.6±7,6**

UPCR (g/g)

**51%**

ANTI-PLA2R  
(+)

**65±20,3**

e-GFR  
(ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

---

# Κύρια Αποτελέσματα Ανταπόκρισης

---



## Ποσοστό Ύφεσης

65% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (μέσος χρόνος εμφάνισης της ύφεσης =  $6.5 \pm 2.2$  μήνες).



## Μη Ανταπόκριση

83% των ασθενών που δεν απάντησαν στην θεραπεία είχαν ανιχνεύσιμα Class-switched Memory B-cells στην T3.



## Υποτροπή

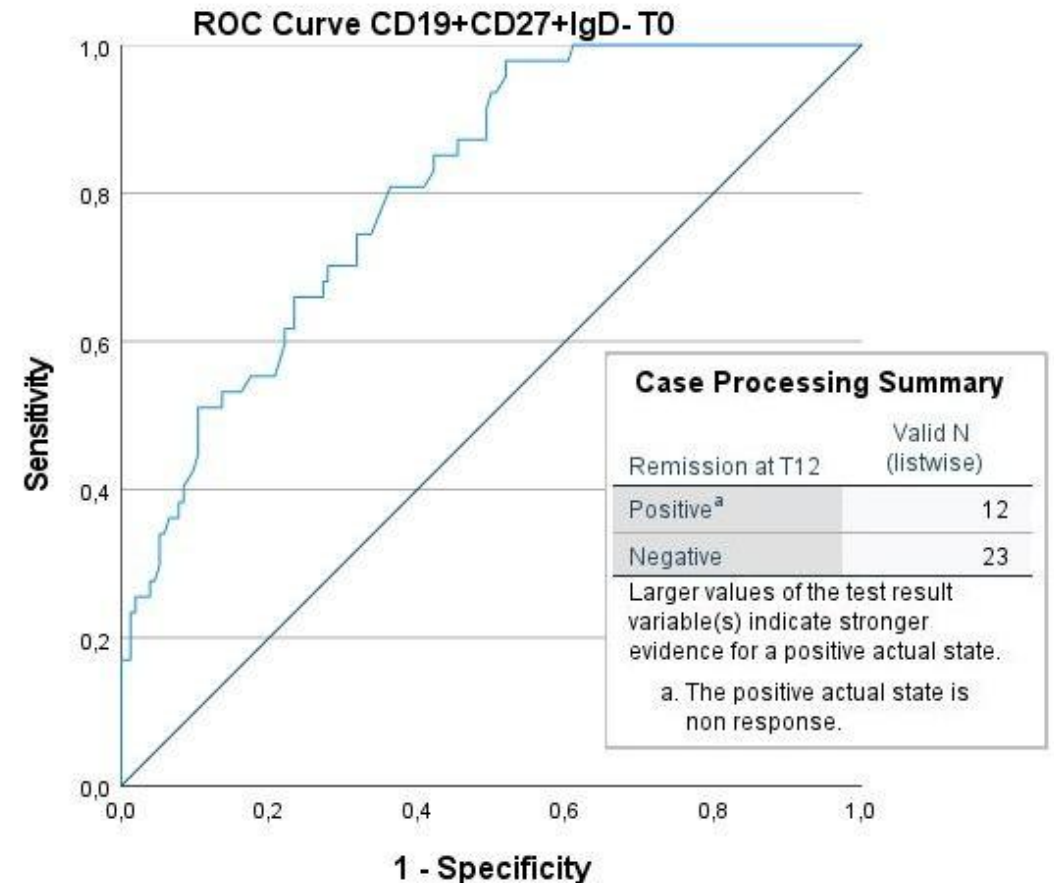
26% των ανταποκριθέντων εμφάνισαν υποτροπή (μέσος χρόνος εμφάνισης της υποτροπής =  $16.8 \pm 3.6$  μήνες).

# Ανάλυση ROC: Class-switched Memory B-cells

## CD19+CD27+IgD- (T0)

- ✓ AUC: 0.84
- ✓ p-value: < 0.001
- ✓ Cut-off: > 200/μl
- ✓ Ευαισθησία: 0.83
- ✓ Ειδικότητα: 0.81

Επίπεδα **CD19+ CD27+ IgD-** > 200/μl στην T0 συνδέονται με υψηλότερη πιθανότητα μη ανταπόκρισης στην θεραπεία (AUC=0.84).

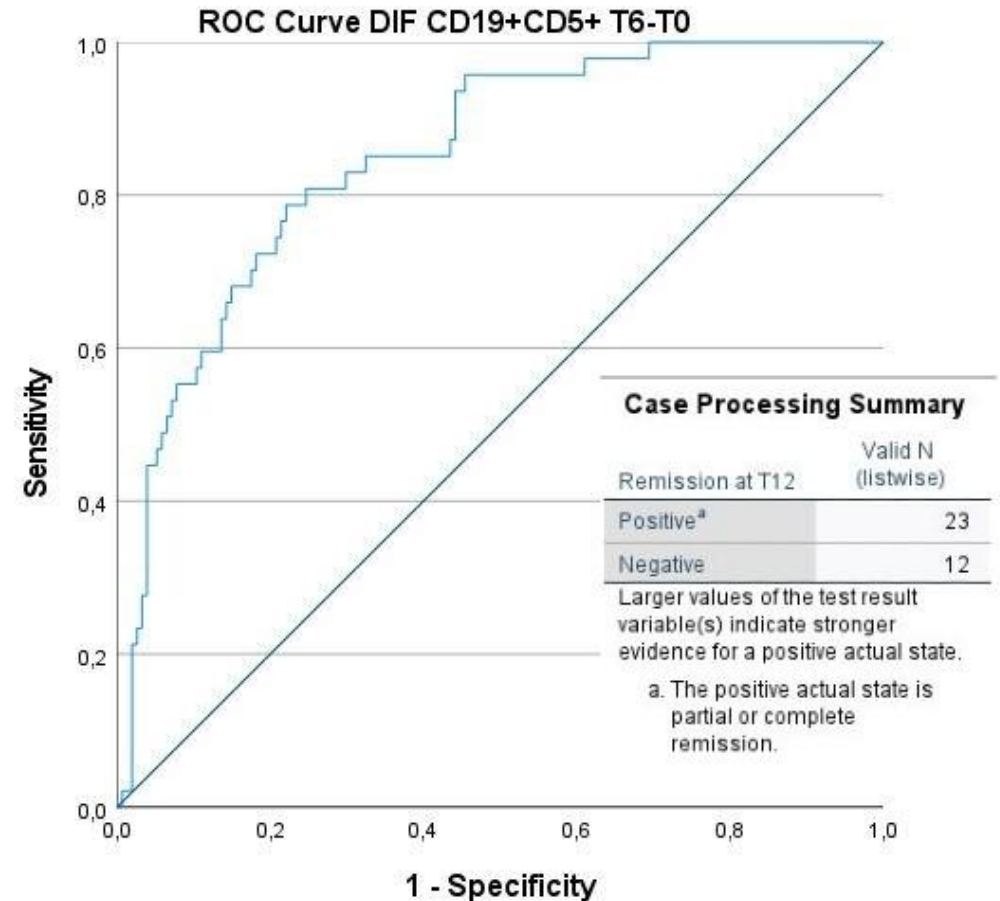


# Ανάλυση ROC: CD19+CD5+ (Bregs)

## Μεταβολή CD19+CD5+ (T6-T0)

- ✓ AUC: 0.86
- ✓ p-value: < 0.001
- ✓ Cut-off: > 10/μl
- ✓ Ευαισθησία: 0.88
- ✓ Ειδικότητα: 0.85

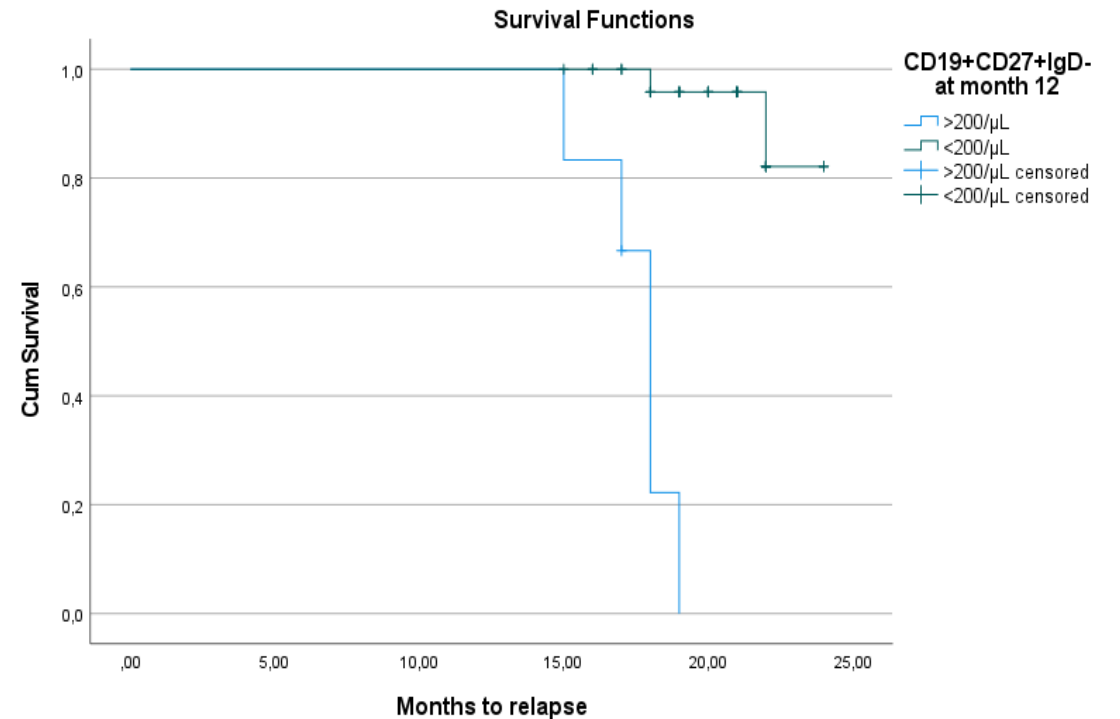
Η αύξηση των CD19+CD5+ ( $\Delta > 10/\mu\text{l}$ ) αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία (AUC=0.86).



# Πρόβλεψη Υποτροπής (T12)

## CD19+CD27+IgD- (T12)

- ✓ Επίπεδα > 200/μl στην T12 προβλέπουν υποτροπή.
- ✓ **p-value:** < 0.001
- ✓ Η αναλογία Naïve / Memory στην T12 ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (p=0.002).



# Πολυπαραγοντική Ανάλυση

Μεταβλητή	Χρόνος	p-value	Exp(B) / Σχέση
Εξάλειψη Class-switched Memory B (CD27+IgD-)	T3	< 0.0001	10.4 (Πρόβλεψη Ύφεσης)
Μεταβολή CD19+CD5+ (Bregs)	T6-T0	< 0.001	1.12 (Πρόβλεψη Ύφεσης)
Naïve/class-switched Memory B Ratio	T0	0.002	1.05 (Πρόβλεψη Ύφεσης)
CD19+CD27+IgD-	T12	< 0.001	1.02 (Πρόβλεψη Υποτροπής)

*Άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία των ασθενών (p-value=0.1), το UACR(T0, p-value=0.07), και τα anti-PLA2R Ab (T0, p-value=0.06), δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για την πρόβλεψη της ύφεσης*

# Συμπεράσματα

---

- Η **πλήρης εξάλειψη** των Class-switched Memory B-κυττάρων αποτελεί κλειδί για την επίτευξη της ύφεσης.
  - Τα επίπεδα των class-switched Memory B-κυττάρων στην **T12** λειτουργούν ως ισχυρός δείκτης πρόβλεψης της υποτροπής.
  - Η **επαναφορά των Bregs** και η **αύξηση του ratio naïve/memory** αντικατοπτρίζουν την αποκατάσταση της ανοσολογικής ανοχής.
  - Η μέτρηση των παραπάνω υποτύπων επιτρέπει μια **εξατομικευμένη προσέγγιση** στη θεραπεία της IMN με RTX.
-



# Ερωτήσεις;

Σας ευχαριστούμε για την προσοχή σας!

✉ [georgopoulosch@gmail.com](mailto:georgopoulosch@gmail.com) | [edounous@uoi.gr](mailto:edounous@uoi.gr)



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ