



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

# 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας

Στη μνήμη του Καθηγητή Βασίλη Βαργεμέζη



**20 - 23**

Μαΐου 2026

**Πρόσφατα δεδομένα στο ρόλο των  
Ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων  
στα σπειραματικά νοσήματα**

**Μ. Στάγκου**

**Καθηγήτρια Νεφρολογίας ΑΠΘ**

**Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης**



**Nobelforsamlingen**

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

PRESS RELEASE

6 October 2025

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has decided to award the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025 to:

**Mary E. Brunkow**

Institute for Systems Biology,  
Seattle, USA

**Fred Ramsdell**

Sonoma Biotherapeutics,  
San Francisco, USA

**Shimon Sakaguchi**

Osaka University,  
Osaka, Japan

*"for their discoveries concerning peripheral immune tolerance"*

 **Nobelforsamlingen**  
The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025  
Nobelpriset i Fysiologi eller Medicin 2025



Mary E.  
Brunkow

Fred  
Ramsdell

Shimon  
Sakaguchi

**Groundbreaking discoveries concerning**

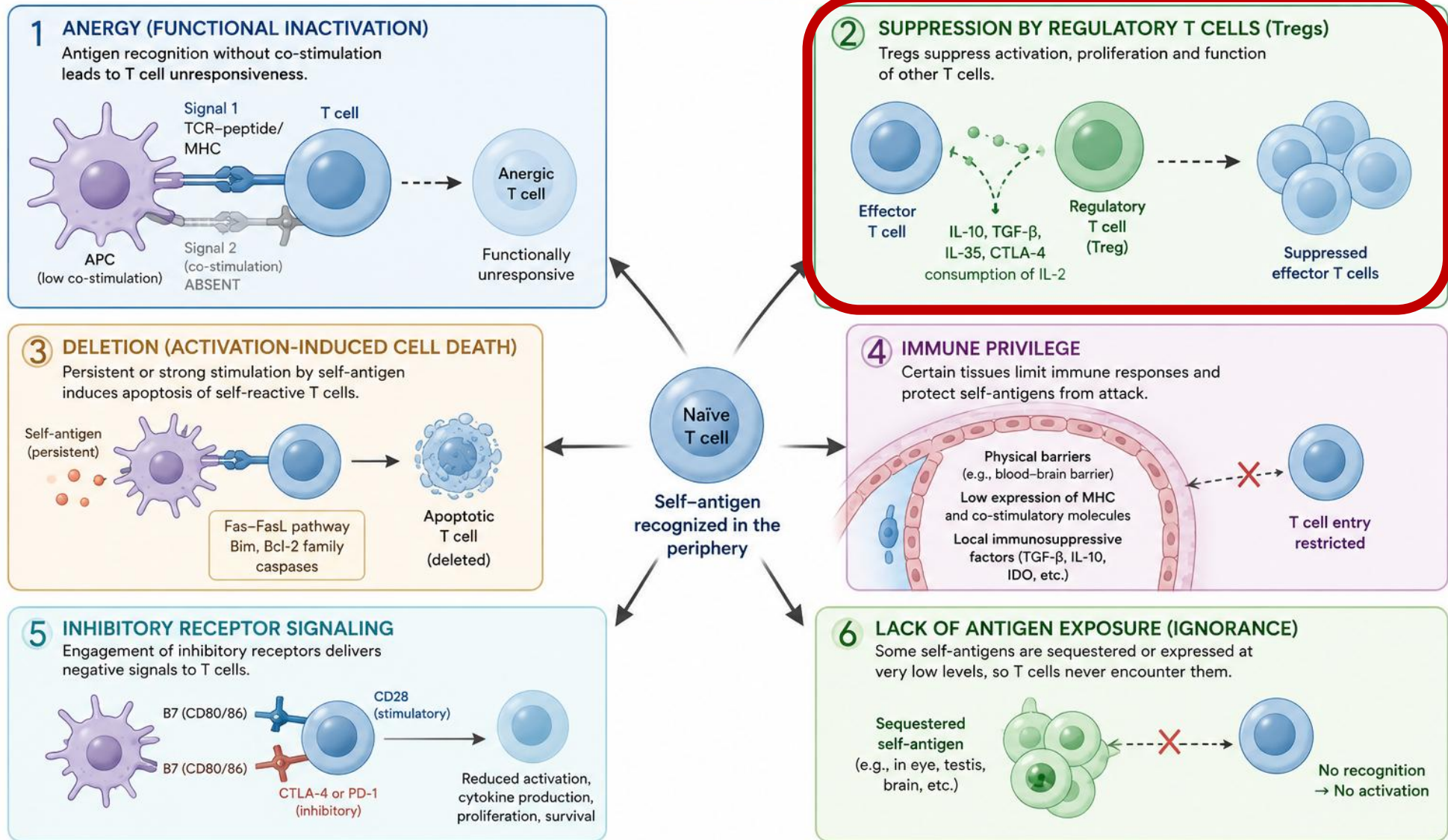
**peripheral immune tolerance**

**that prevents the immune system from harming the body.**

**The body's powerful immune system must be regulated,  
or it may attack our own organs.**

# Peripheral immune tolerance is essential for avoiding autoimmune diseases

## PERIPHERAL IMMUNE TOLERANCE: MECHANISMS THAT SUPPRESS T CELLS



### TOGETHER: A MULTI-LAYERED SAFETY SYSTEM

These mechanisms act in concert to prevent self-reactive T cells from causing autoimmunity.

Prevent activation

Inactivate or suppress

Delete

Restrict access

Ανεργία

Tregs)

Απόπτωση

Αυτοπεριορισμός

Σηματοδότηση

ανασταλτικών υποδοχέων

Άγνοια του Ag

# Βασικές αρχές ανοσολογίας

**Ανοσιακό σύστημα:** πολύπλοκο βιολογικό δίκτυο κυττάρων, ιστών, οργάνων και μορίων που συνεργάζονται με σκοπό την **αναγνώριση, εξουδετέρωση και απομάκρυνση παθογόνων μικροοργανισμών, ξένων ουσιών και δυσλειτουργικών κυττάρων** από τον οργανισμό, διατηρώντας την ομοιόσταση



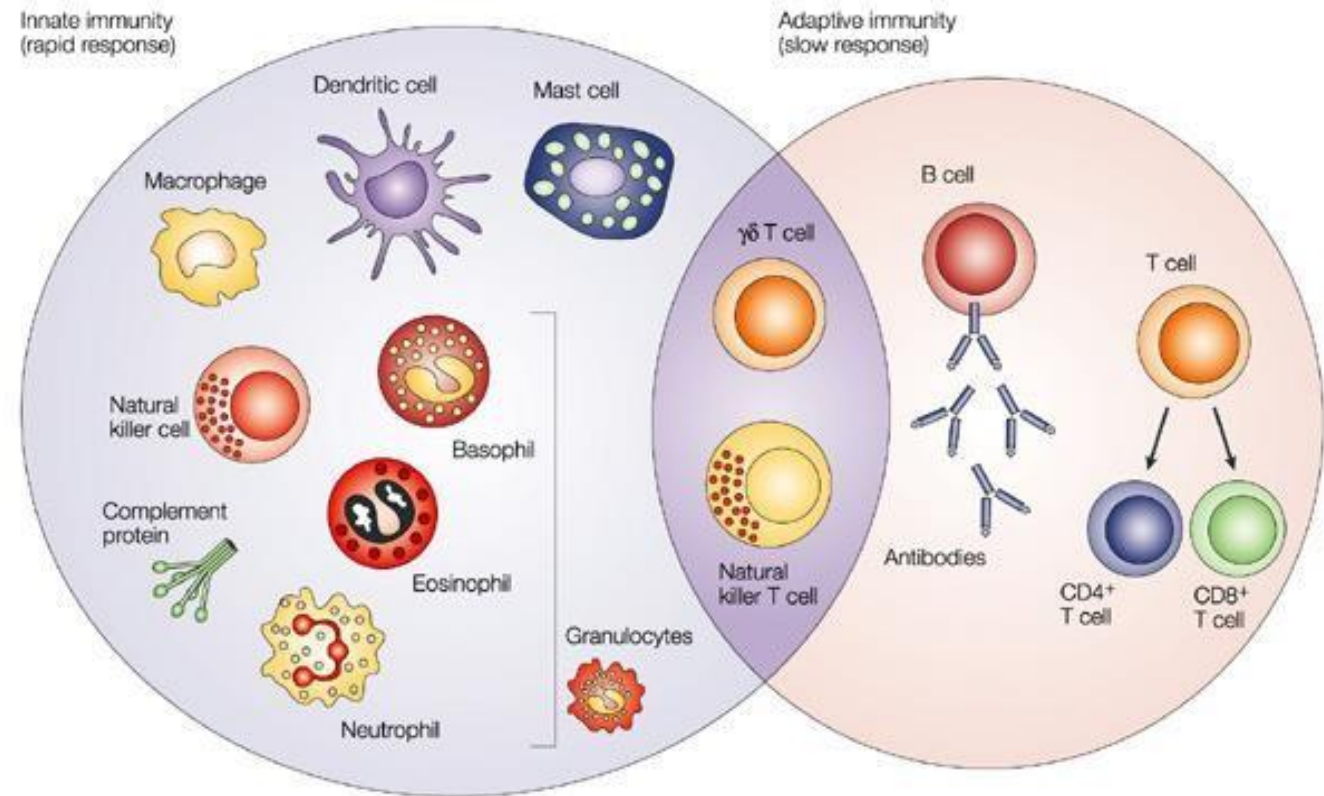
**έμφυτη ανοσία (innate immunity):**

άμεση αλλά μη εξειδικευμένη προστασία

**επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσία (adaptive immunity):**

ειδικότητα έναντι αντιγόνων και

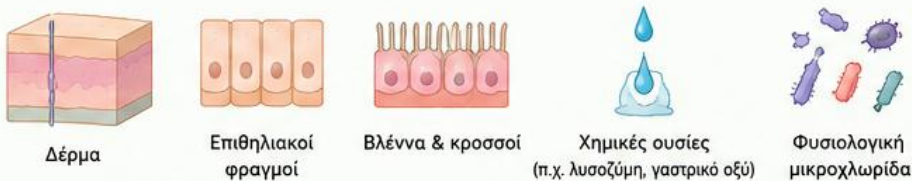
ανοσολογική μνήμη.



# ΦΥΣΙΚΗ (ΕΓΓΕΝΗΣ) ΑΝΟΣΙΑ

Άμεση, μη ειδική απόκριση – Χωρίς ανοσολογική μνήμη

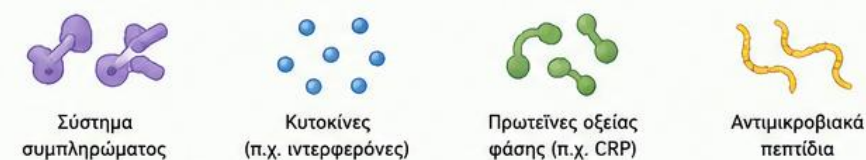
## 1. Φυσικά εμπόδια



## 2. Κυτταρικοί μηχανισμοί



## 3. Διαλυτοί μηχανισμοί



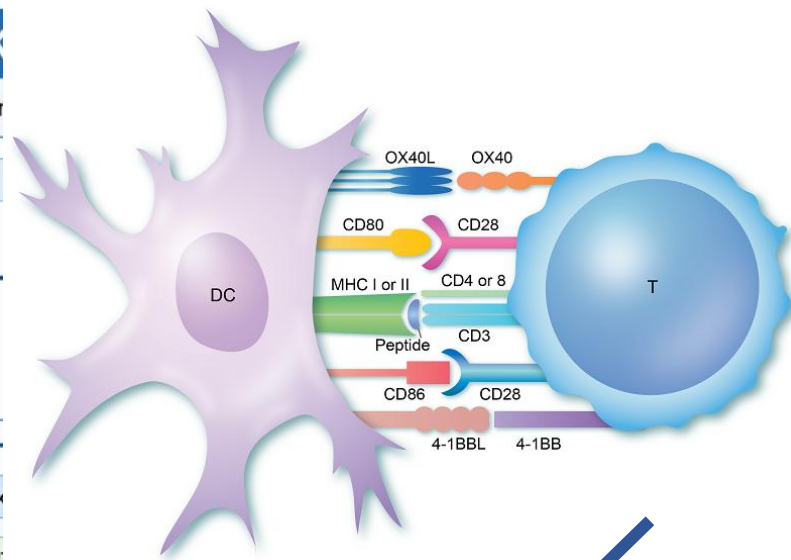
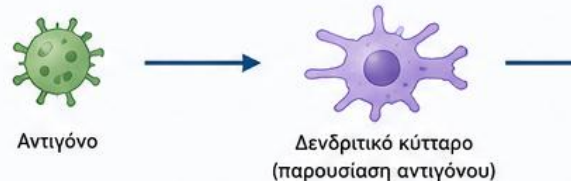
## 4. Αποτέλεσμα



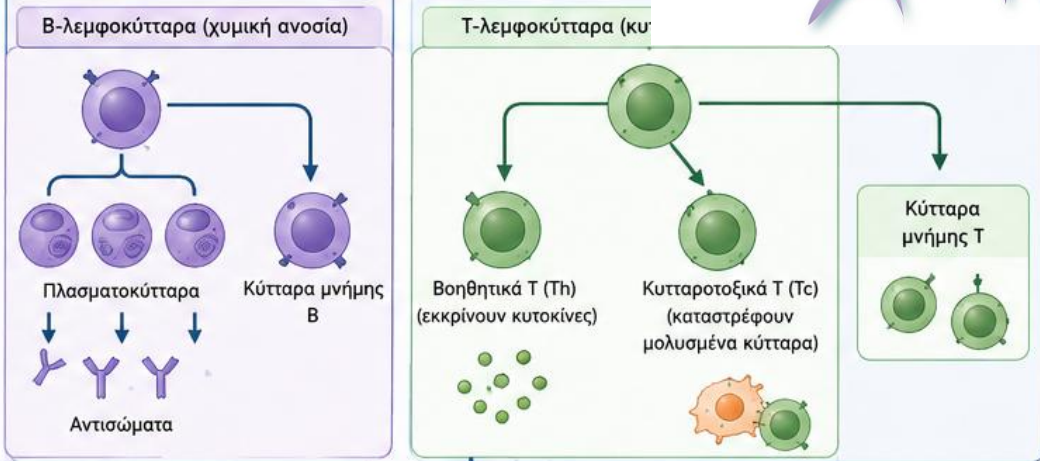
# ΕΠΙΚΤΗΤΗ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΤΙΚΗ) ΑΝΟΣΙΑ

Ειδική απόκριση – Με ανοσολογική μνήμη

## 1. Αναγνώριση αντιγόνου



## 2. Ενεργοποίηση και διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων



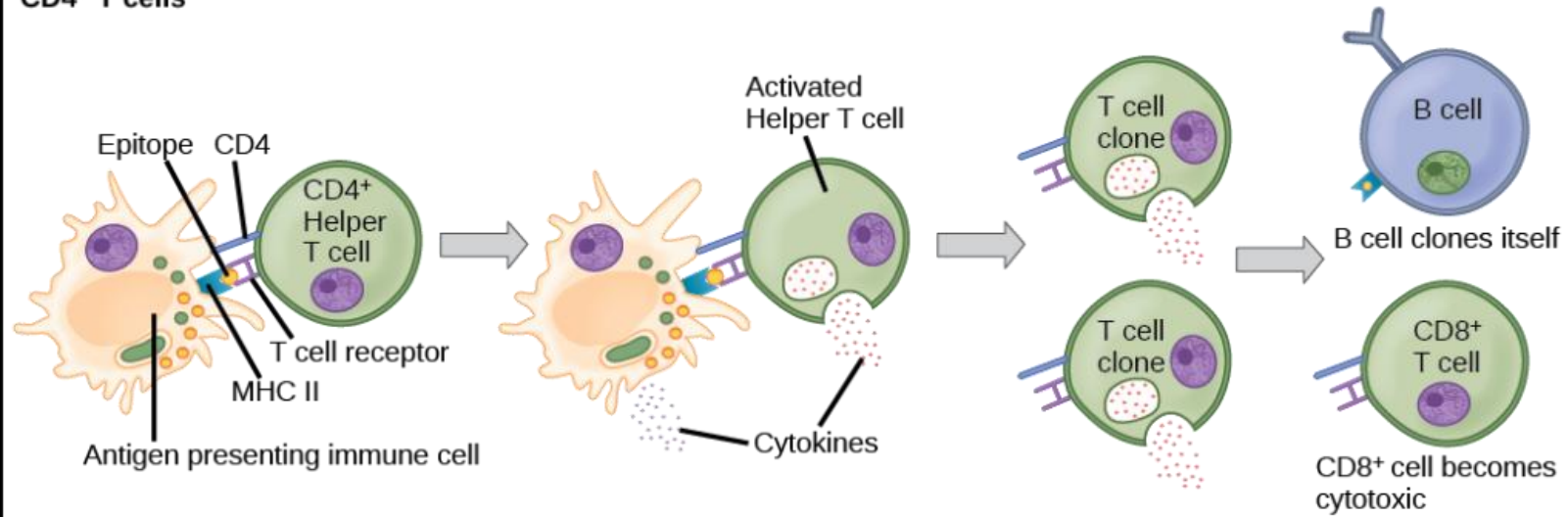
## 3. Αποτέλεσμα



## 4. Ανοσολογική μνήμη

Τα κύτταρα μνήμης παραμένουν στον οργανισμό και εξασφαλίζουν ταχύτερη και ισχυρότερη απόκριση σε μελλοντική έκθεση στο ίδιο αντιγόνο.

## CD4<sup>+</sup> T cells

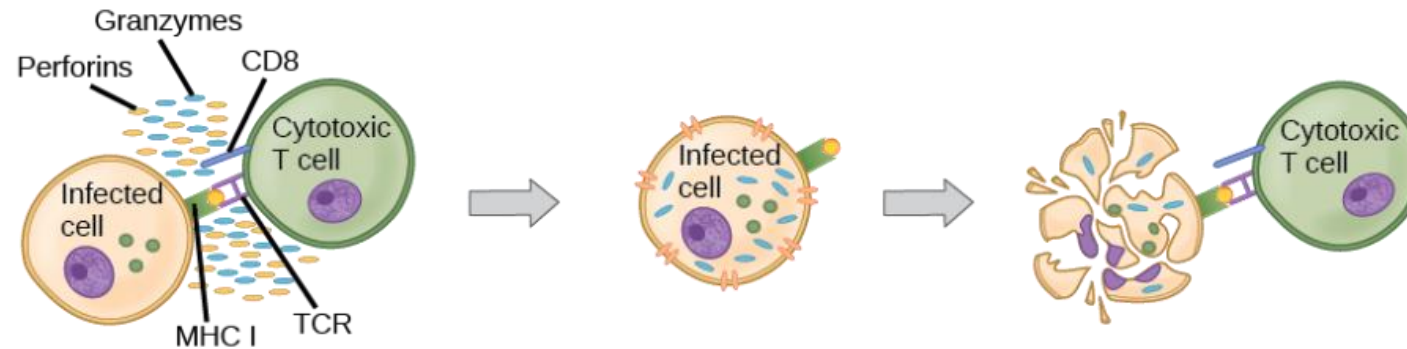


1. When a CD4<sup>+</sup> helper T cell binds MCH II-antigen complex on an antigen-presenting cell, both the antigen-presenting cell and the T cell release cytokines.

2. In response to cytokines the T cells clones itself.

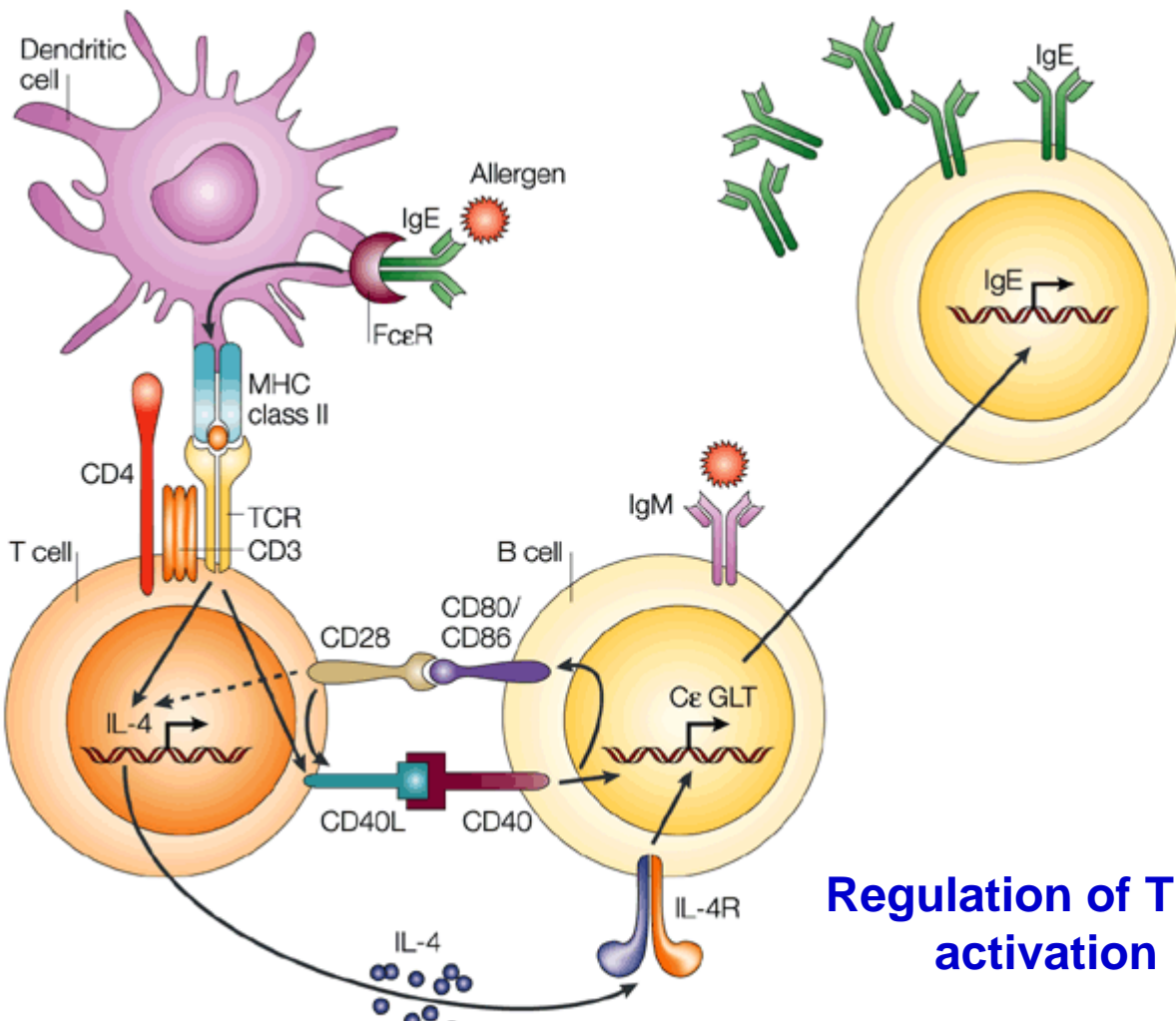
3. The cloned T cells produce different cytokines that activate B cells and CD8<sup>+</sup> cells.

## CD8<sup>+</sup> T cells



1. When a cytotoxic T cell interacts with the MHC I-epitope complex on an infected cell it produces granzymes and perforins.

2. The perforins form pores in the plasma membrane. Granzymes enter the cell and break down proteins, lysing the cell.



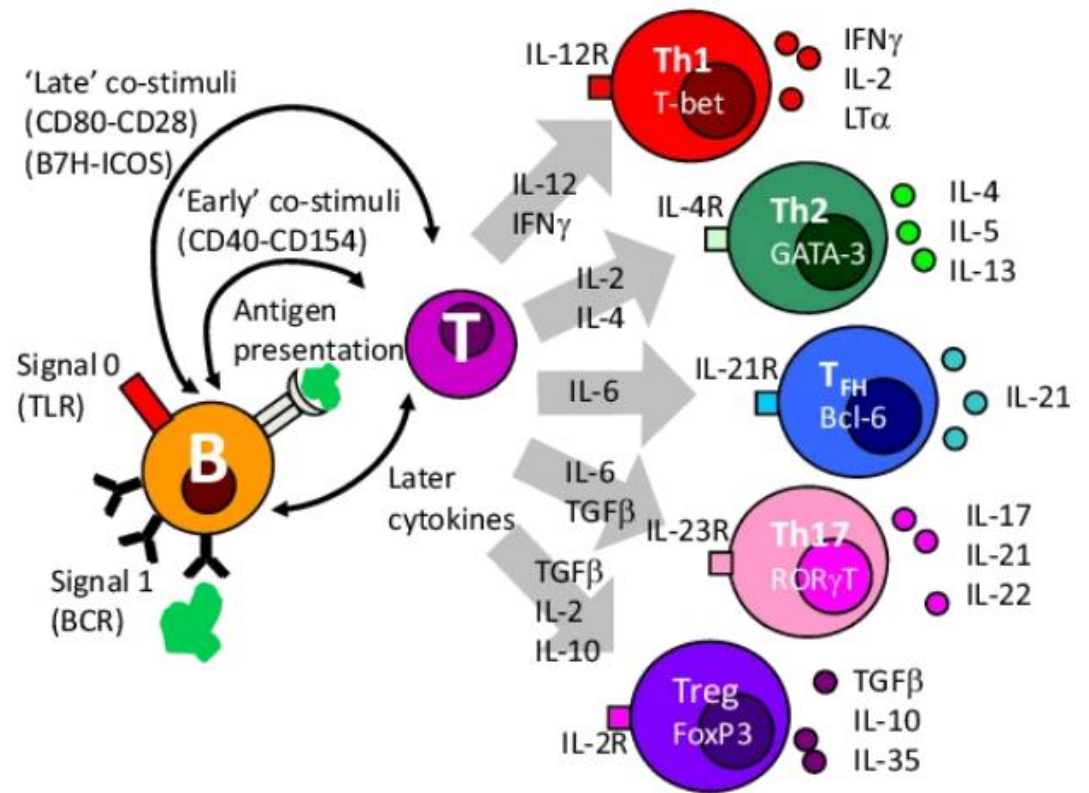
**Regulation of T cell activation**

**Cytokine production (TNF, IL-6, IL-10)**  
**Activation of APCs**

Nature Reviews | Immunology

**Antibody production (Ab-dependent mediated cytotoxicity)**

**Antigen presentation**  
**Complement activation**



# Ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα - Regulatory T cells, Tregs

Τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (Tregs) είναι ένας εξειδικευμένος υποπληθυσμός CD4<sup>+</sup> T κυττάρων, με κύρια λειτουργία τη **διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής** και την αποτροπή υπερβολικών ή αυτοάνοσων ανοσολογικών αποκρίσεων.

Σημαντικό ρόλο στην **αποτροπή επίθεσης του ανοσιακού συστήματος** έναντι δικών του αντιγόνων, ενώ παράλληλα **επιτρέπουν αποτελεσματική άμυνα** έναντι παθογόνων.

## Identity and markers

Tregs: **CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T** κύτταρα

Βασικά χαρακτηριστικά:

i. **FOXP3** ο κύριος μεταγραφικός παράγοντας, απαραίτητος για την ανάπτυξη και τη λειτουργία τους

ii. **Υψηλή έκφραση του CD25 (υποδοχέας IL-2)**

δέσμευση της IL-2 → περιορισμός του πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων T κυττάρων

iii. **Χαμηλή έκφραση του CD127 (υποδοχέας IL-7)**

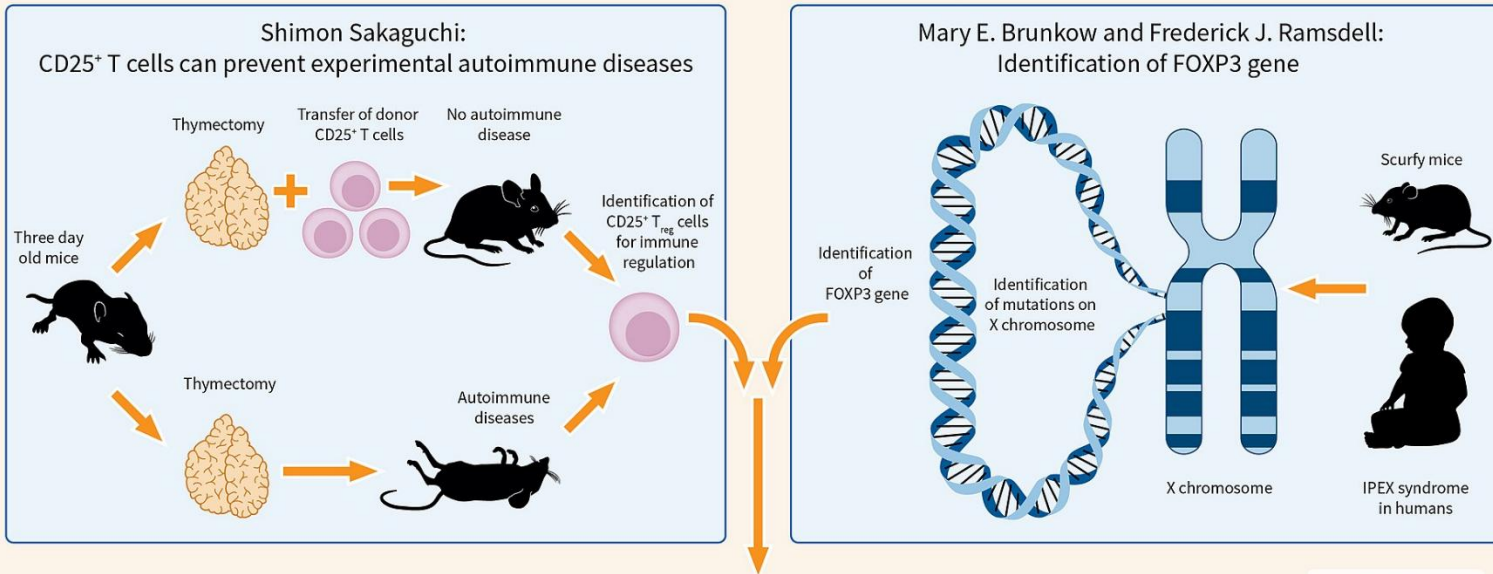
# Ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα - Regulatory T cells, Tregs

**1995:** περιγραφή των Tregs ως CD4+CD25+ και εκτίμηση της προστατευτικής τους δραστηριότητας in vivo

**2001:** περιγραφή του Foxp3, και συσχέτιση της γενετικής έλλειψης με διαταραχή της αυτοανοσίας

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025:

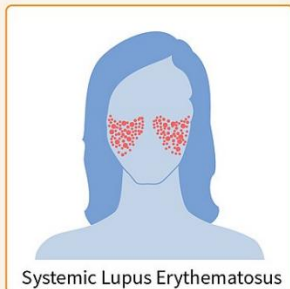
**FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells play a pivotal role in the induction of peripheral immune tolerance.**



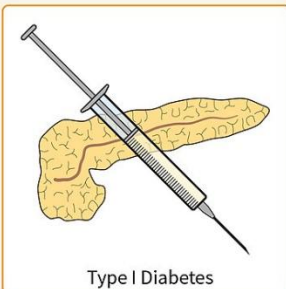
**Το FOXP3 είναι γονίδιο που ρυθμίζει την ανάπτυξη των Tregs**

**Μετάλλαξη στο FOXP3 έχει ως αποτέλεσμα**

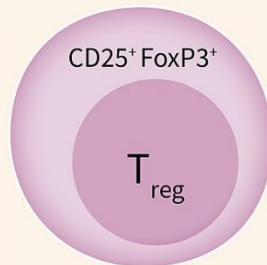
- 1. Σε Πειραματόζωα:** ανάπτυξη ανοσολογικών νοσημάτων
- 2. Στον Άνθρωπο:** IPEX syndrome (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy)  
X-linked, εμφάνιση σε άρρενα έμβρυα



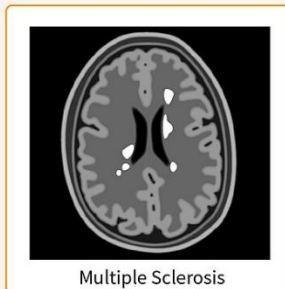
Systemic Lupus Erythematosus



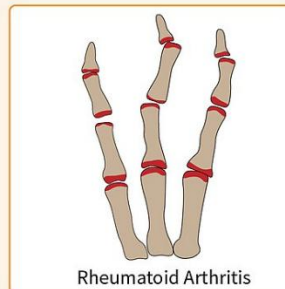
Type I Diabetes



Regulatory T cell



Multiple Sclerosis



Rheumatoid Arthritis

illustration: hegasy.de

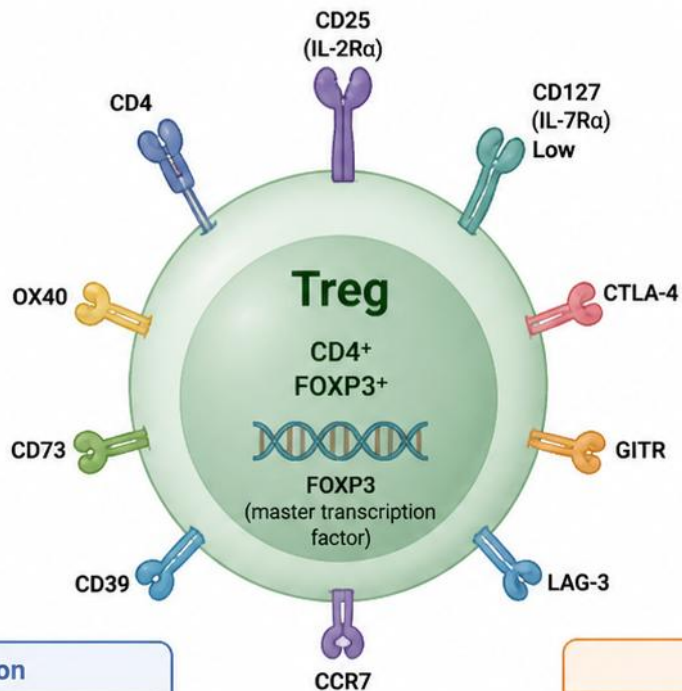
# Regulatory T cell (Treg)

## 1. Identity and markers

- CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>
- High CD25 (IL-2R $\alpha$ )
- Low CD127 (IL-7R $\alpha$ )
- Express multiple inhibitory receptors and ectonucleotidases

### Typical phenotype

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> CD127<sup>low/-</sup>  
 FOXP3<sup>+</sup> CTLA-4<sup>+</sup> CD39<sup>+</sup>  
 CD73<sup>+</sup> GITR<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup>



## 2. Development

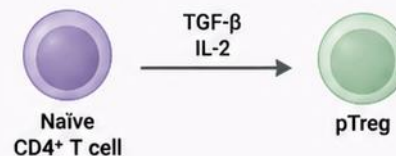
### Thymic Tregs (tTregs)



- Develop in the thymus
- Recognize self-antigens with intermediate/high affinity

### Peripheral Tregs (pTregs)

- Induced from naïve CD4<sup>+</sup> T cells in peripheral tissues
- Induction by TGF- $\beta$ , IL-2 and tolerogenic dendritic cells



## Θυμικά Tregs (tTregs)

Σχετίζονται με τη διατήρηση της κεντρικής ανοσολογικής ανοχής

## Περιφερικά Tregs (pTregs)

Σημαντικά για ιστική και βλεννογονική ανοχή

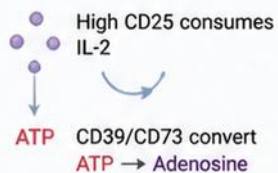
## 3. Mechanisms of suppression

### A. Cytokine-mediated

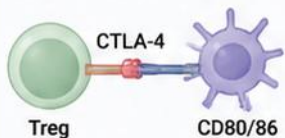


Inhibit effector T cells, APCs, macrophages

### B. Metabolic disruption



### C. Cell-cell contact



Reduces co-stimulation and conditions tolerogenic APCs

### D. Cytolysis (in some contexts)



Can kill target immune cells

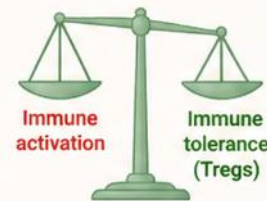
## 4. Key cytokines

- IL-10 ↓ Inflammation
- TGF- $\beta$  ↓ Effector responses  
↑ Tissue repair
- IL-35 Potent immunosuppressive effects

## 5. Functions in health and disease

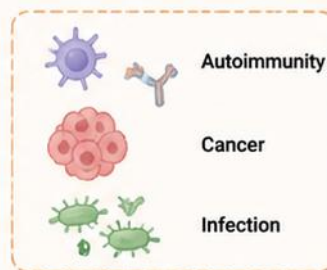
### In health

- Maintain self-tolerance
- Prevent autoimmunity
- Control chronic inflammation
- Maintain tissue homeostasis (gut, skin, lungs)
- Support pregnancy tolerance and microbiota balance



### In disease

- Autoimmunity: reduced number or, more often, impaired function (e.g., SLE, RA, T1D, MS)
- Cancer: expanded in tumors, suppress anti-tumor immunity
- Infections: prevent immunopathology but may limit protective immunity if excessive



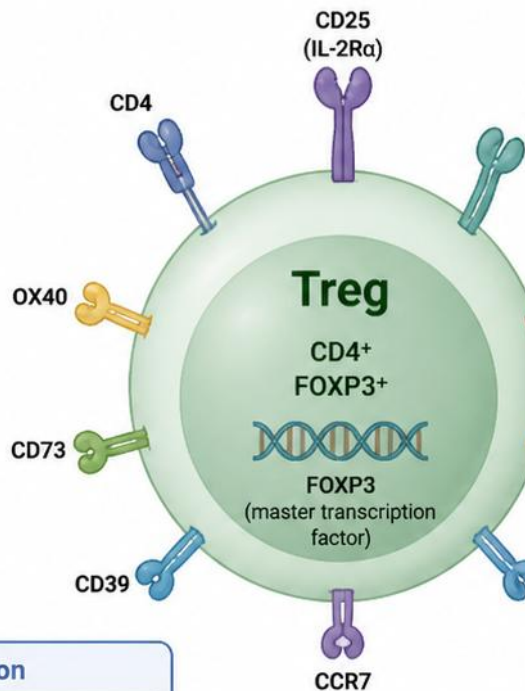
# Regulatory T cell (Treg)

## 1. Identity and markers

- CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>
- High CD25 (IL-2R $\alpha$ )
- Low CD127 (IL-7R $\alpha$ )
- Express multiple inhibitory receptors and ectonucleotidases

## Typical phenotype

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> CD127<sup>low/-</sup>  
 FOXP3<sup>+</sup> CTLA-4<sup>+</sup> CD39<sup>+</sup>  
 CD73<sup>+</sup> GITR<sup>+</sup> OX40<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup>



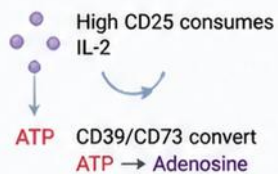
## 3. Mechanisms of suppression

### A. Cytokine-mediated

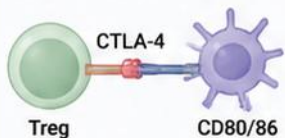


Inhibit effector T cells, APCs, macrophages

### B. Metabolic disruption



### C. Cell-cell contact



Reduces co-stimulation and conditions tolerogenic APCs

### D. Cytolysis (in some contexts)



Can kill target immune cells

## 4. Key cytokines

- IL-10 ↓ Inflammation
- TGF- $\beta$  ↓ Effector responses  
↑ Tissue repair
- IL-35 Potent immunosuppressive effects

## Μηχανισμοί καταστολής της ανοσιακής απάντησης

### A. Έκκριση κυτταροκινών

IL-10, TGF- $\beta$ , και IL-35

Αναστέλλουν την ενεργοποίηση T κυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων

### B. Μεταβολική παρέμβαση

Δέσμευση της IL-2 μέσω CD25

CD39/CD73  $\rightarrow$  μετατροπή ATP σε αδενοσίνη

(ανοσοκατασταλτικό μόριο)

### C. Άμεση κυτταρική επαφή

CTLA-4  $\rightarrow$  αναστολή συνδιεγερτικών σημάτων από τα APCs

(CD80/86)  $\rightarrow$  Επαγωγή ανοσοκατασταλτικού φαινοτύπου στα

δενδριτικά κύτταρα

### D. Κυτταροτοξικότητα (σε ορισμένες περιπτώσεις)

Χρήση granzymes/perforin: εξάλειψη ενεργοποιημένων κυττάρων

## CD4 T helper cells, supporting inflammation and autoantibody production in SLE

---

Σημαντική συμβολή των **CD4** κυττάρων στο **ΣΕΛ** και τη **νεφρίτιδα του λύκου**

Μεταβολές στην έκφραση διαφόρων μορίων, και σηματοδοτικών μηχανισμών οδηγούν στην ενεργοποίηση TCR

**Αύξηση του ποσοστού των effector/memory T cells**

**Αύξηση των Th17, και των κυτταροκινών IL-6, IL-17**

**Αύξηση των Follicular T cells**

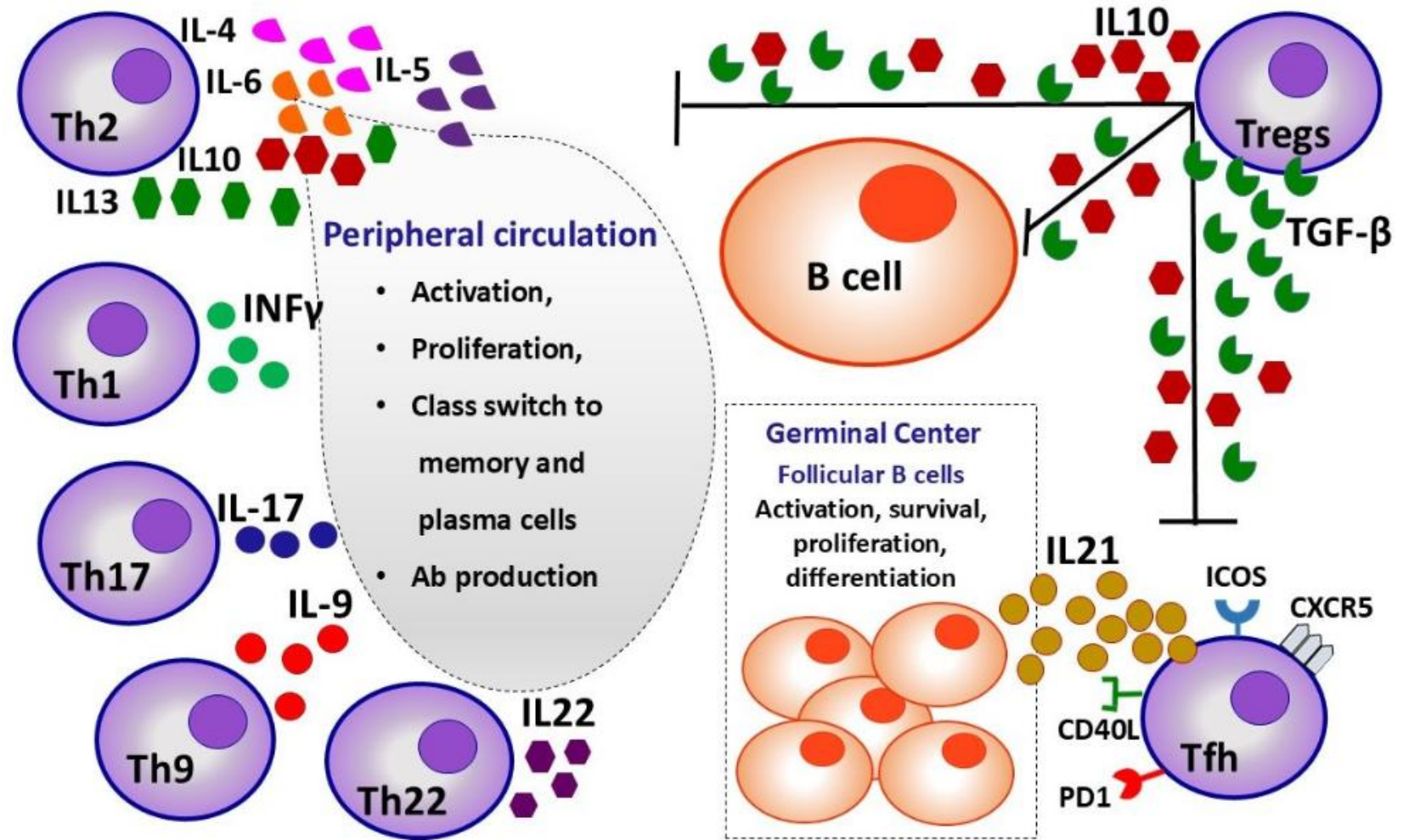
**Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων**

**Διήθηση ιστών, φλεγμονή**

**Ελάττωση των Tregs**

# Lymphocytes Change Their Phenotype and Function in SLE and LN

↓Tregs and ↓cytotoxic T cells  
↓  
expansion of proinflammatory  
and Tfh cell subpopulations  
↓  
Tfh cells infiltrate tissues and  
stimulate peripheral B cells in  
the auto-antibody production



# Διαταραχές των CD4 T λεμφοκυττάρων στο ΣΕΛ

CD4 helper cells: Ρύθμιση ανοσολογικής αντίδρασης μέσω παραγωγής κυτταροκινών

Αιτίες αύξησης των Th17

1. ↓ IL-2

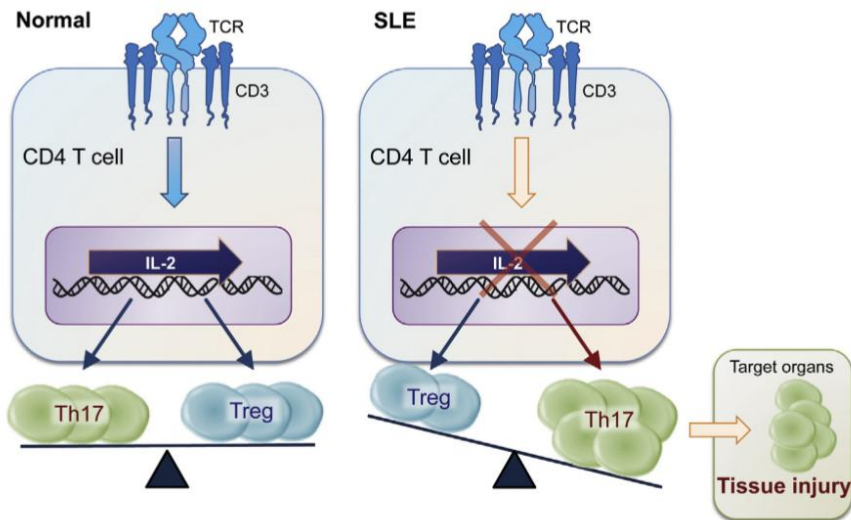
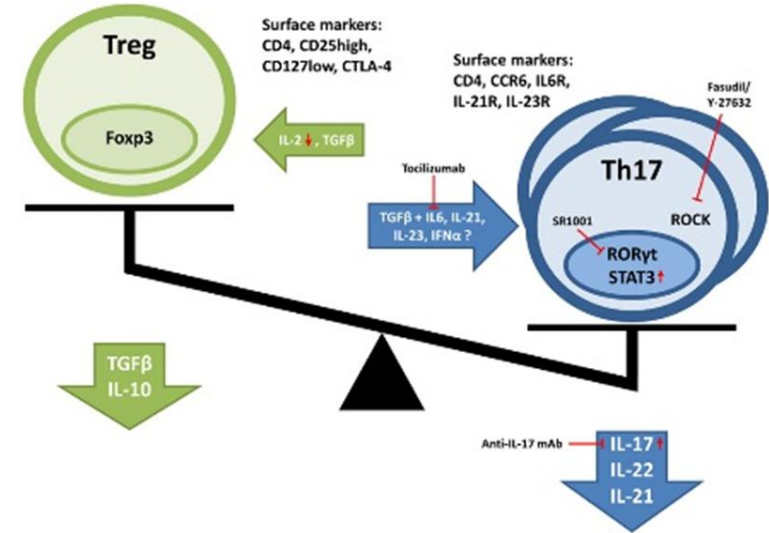
Ελάττωση παραγωγής Tregs

2. ↑ INF-α → IL-6

Αύξηση παραγωγής Th17

Μετατροπή των Tregs σε Th17

TGFβ+IL-6: ↑ Th17  
 TGFβ+IL-6: ↓ Tregs

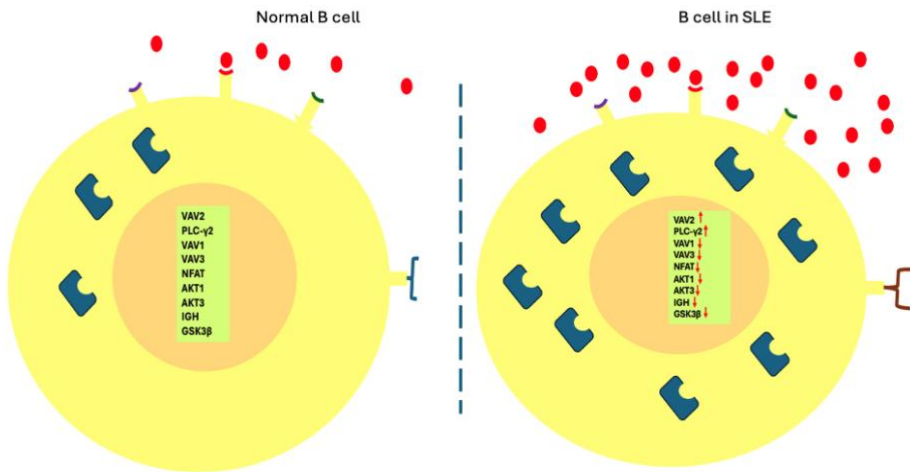


- ΣΕΛ:
- ↑ CD4-CD8- (double negative T cells)
- ↑ γδT cells: παραγωγή IL21
- ↓ CD4+CD25+FoxP3+ (Treg)
- ↑ Th17 /Treg ↑ IL-17: φλεγμονώδη αντίδραση

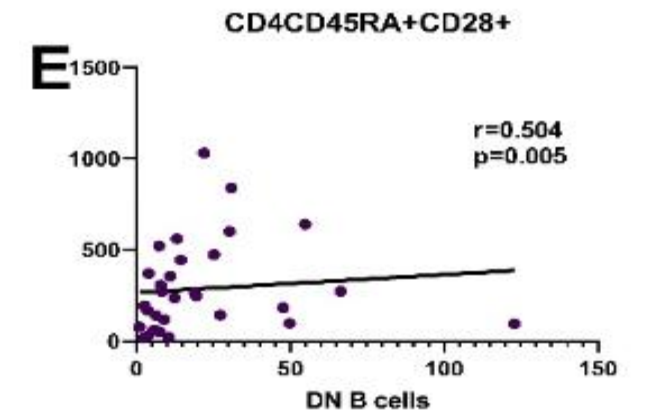
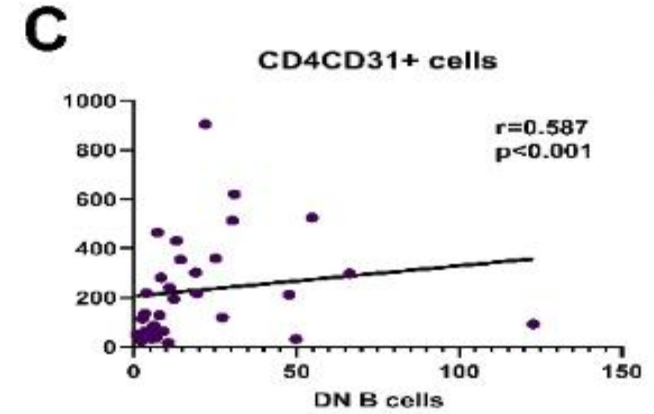
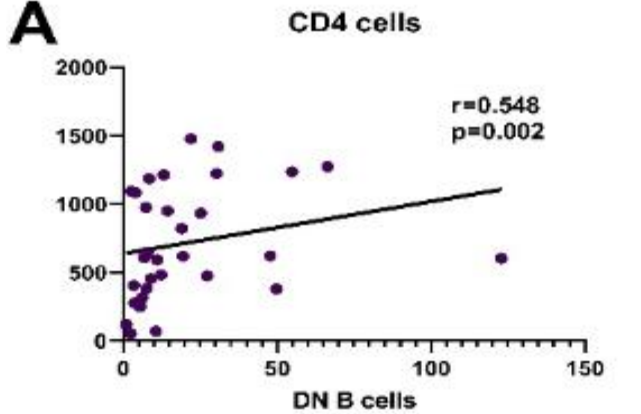
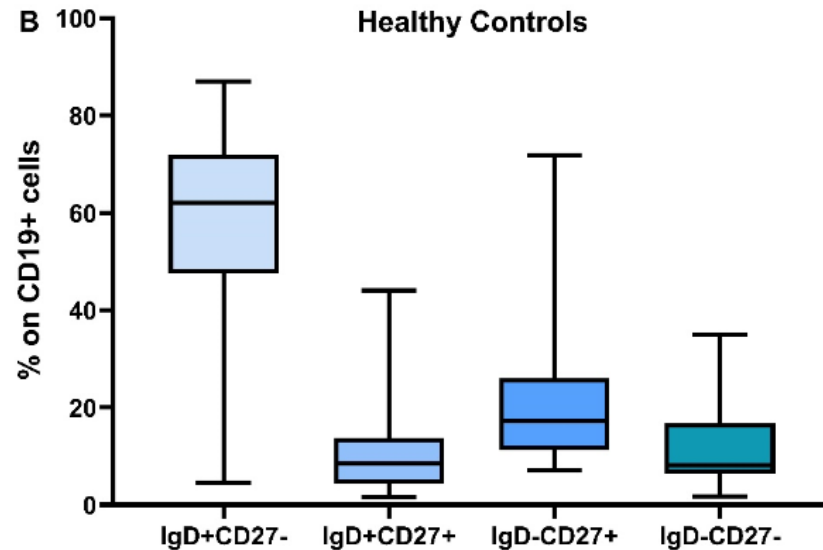
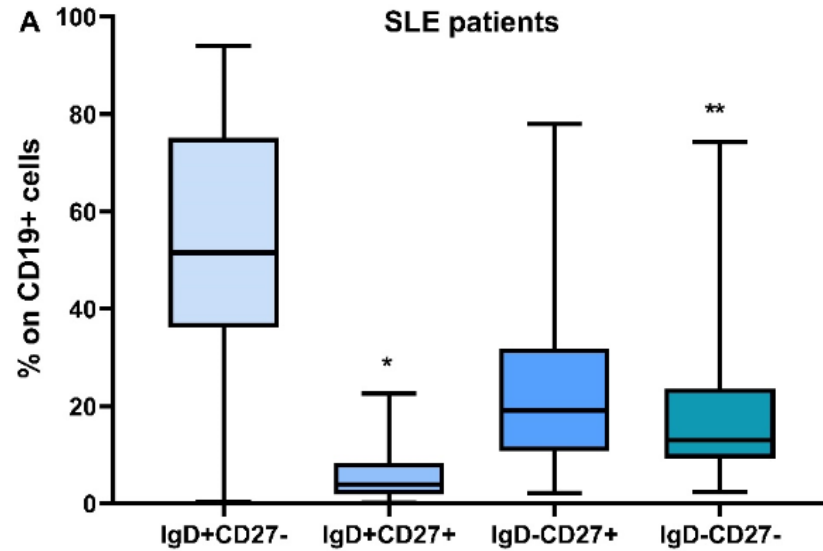
# Increase in DN B Lymphocytes in Patients with SLE in Remission and A Correlation with Early Differentiated T Lymphocyte Subpopulations

Μεταβολές στους υποπληθυσμούς των Β λεμφοκυττάρων στο ΣΕΛ

- ↓CD19+ κυττάρων
- Μεταβολές στο φαινότυπο
  - ↓CD19+IgD+CD27+
  - ↑CD19+IgD-CD27-
- ↓Bregs

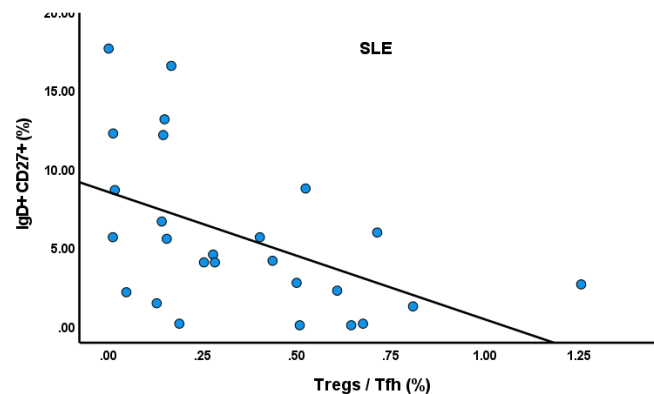
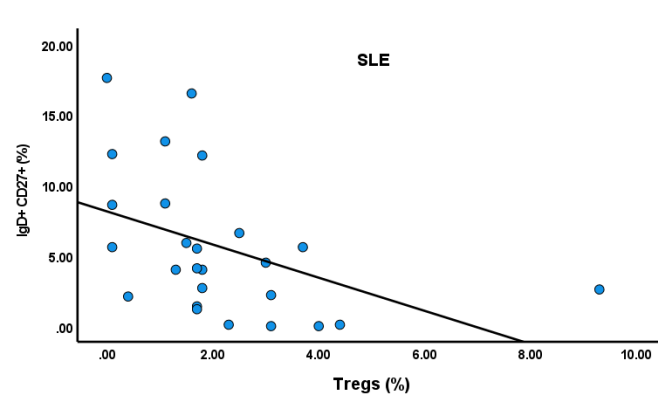
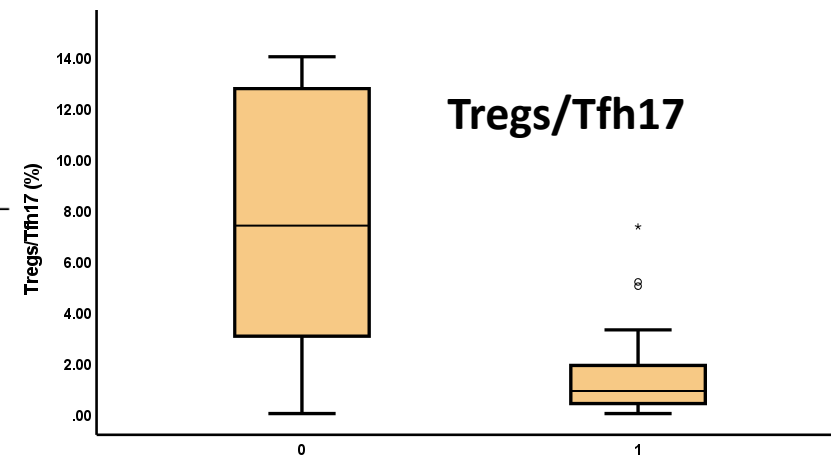
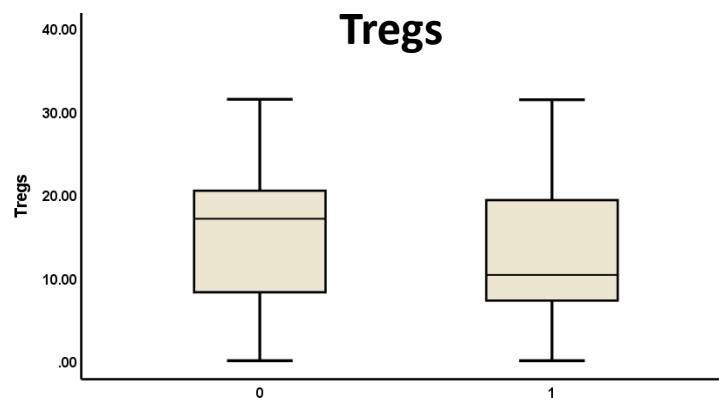
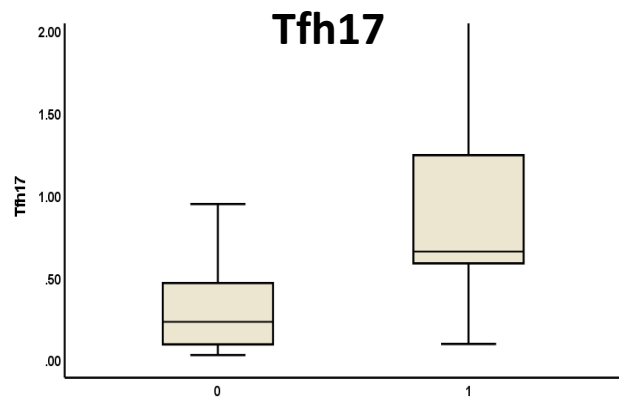
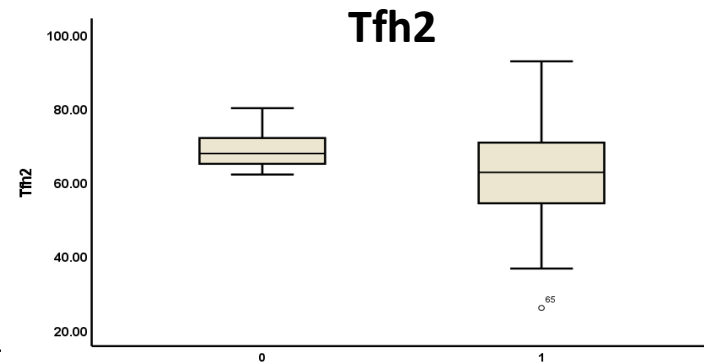
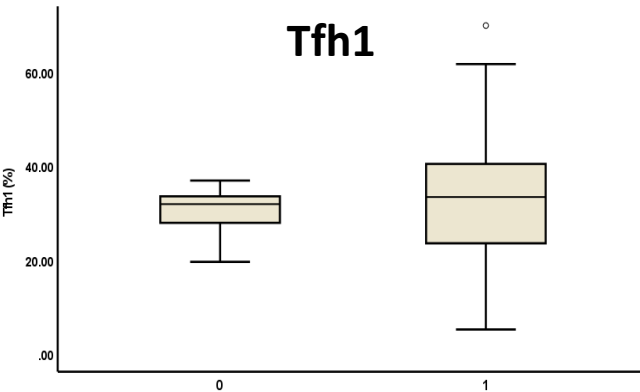


Moysidou et al. Curr Issues Mol Biol 2023



# Μεταβολές στους υποπληθυσμούς των T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ΣΕΛ

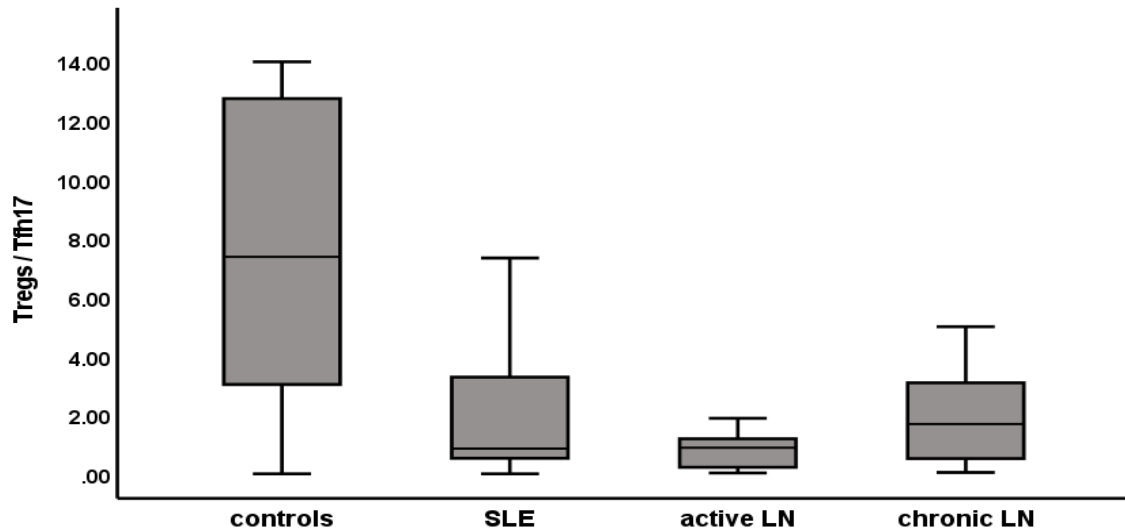
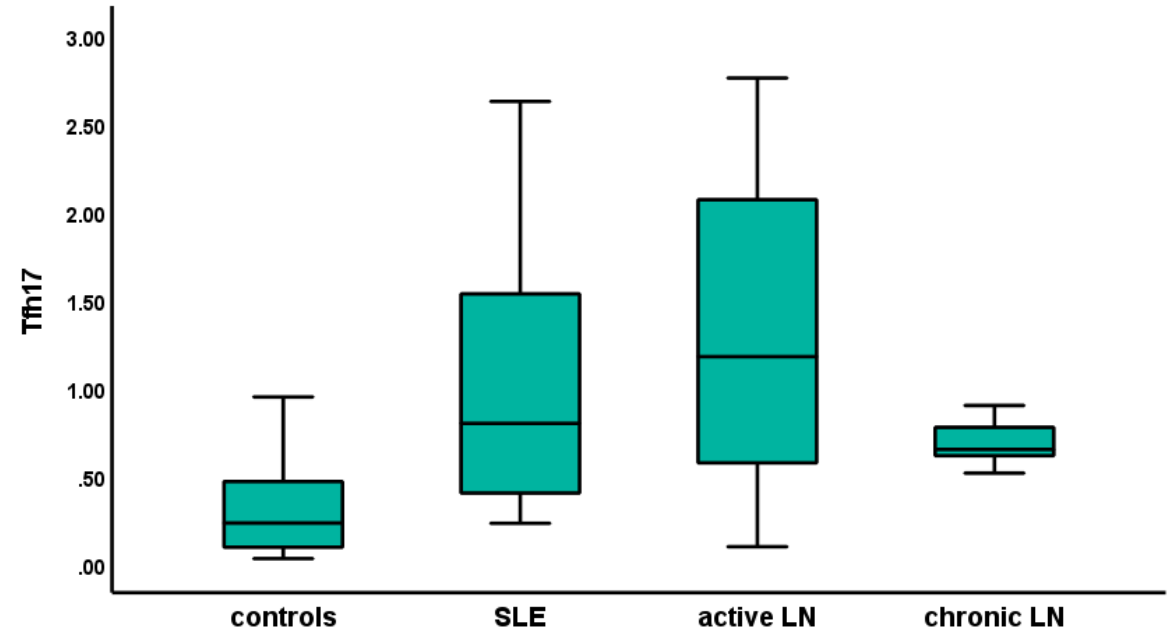
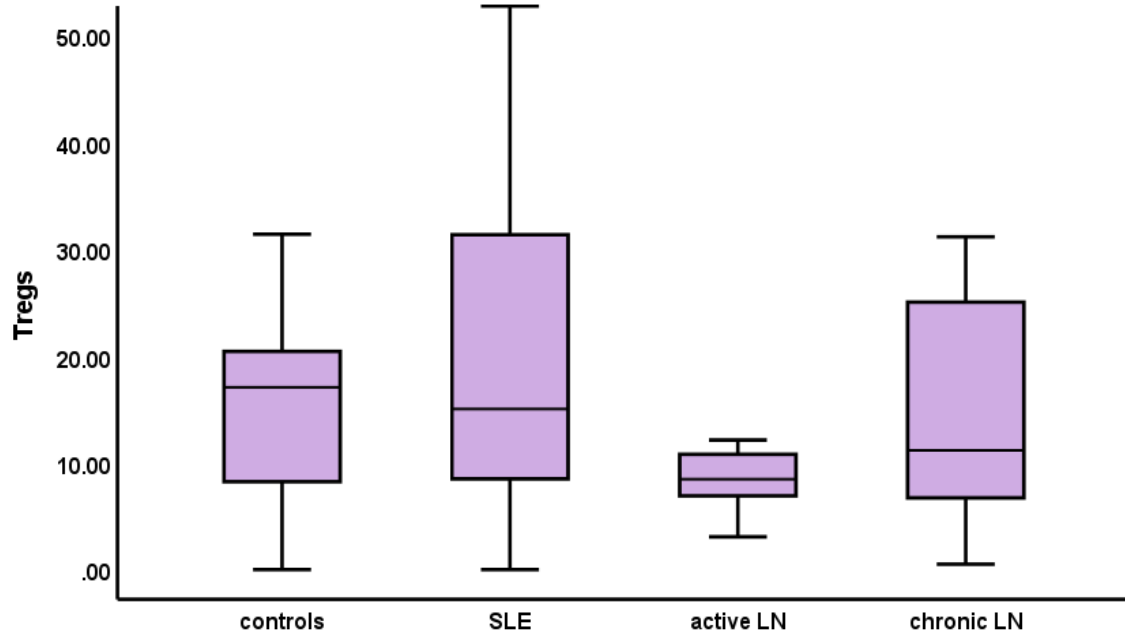
## Η δράση των Tfh1, Tfh2, Tfh17 και των Tregs



Από τους υποπληθυσμούς των Tfollicular cells, τα Tfh17 φαίνεται να εμφανίζουν σημαντική αύξηση σε ασθενείς με ΣΕΛ (με/χωρίς ΝΛ), ενώ παρατηρήθηκε πτώση των Tregs.

Σημαντική αρνητική σύσχετιση μεταξύ των Tregs και των CD19+IgD+CD27+ (non-switched memory B cells)

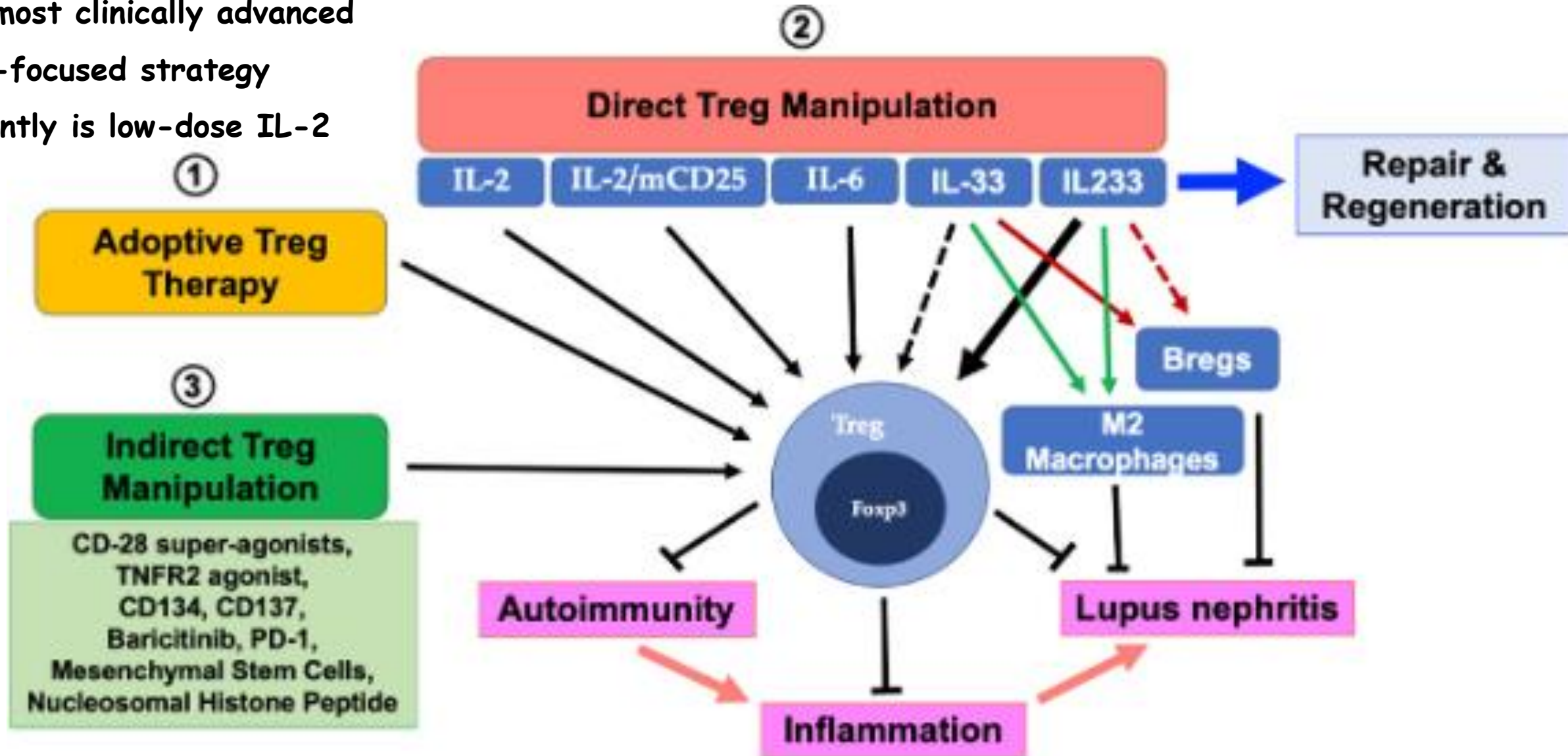
# Η σημασία στην νεφρική προβολή στο ΣΕΛ



Ασθενείς με ενεργό νεφρίτιδα στο ΣΕΛ εμφανίζουν σημαντική μείωση των Tregs και αύξηση των Tfh17, η οποία φαίνεται να αποκαθίσταται μερικώς κατά τη χρόνια φάση της νόσου




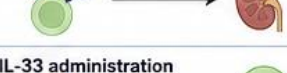



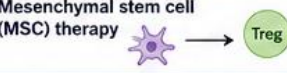

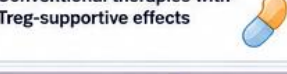

# Targeting Regulatory T Cells for Therapy of Lupus Nephritis

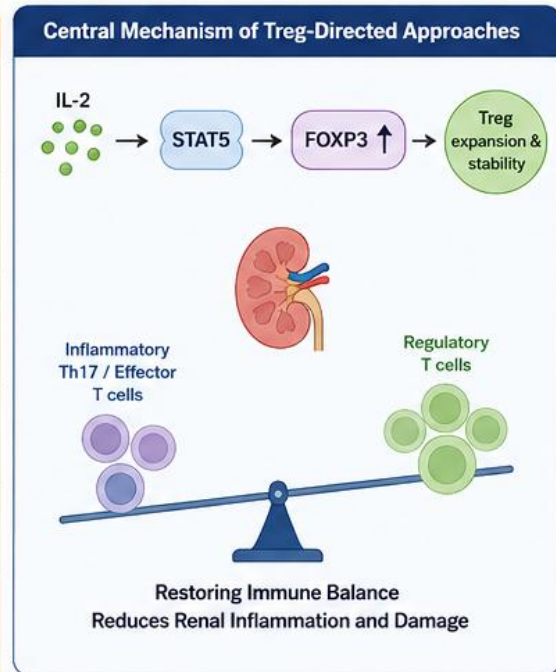
The most clinically advanced Treg-focused strategy currently is low-dose IL-2



Cell-engineering approaches (e.g. MSS, CAR-Tregs) are promising

# Regulatory T Cell (Treg)-Targeted Treatment Strategies in Lupus Nephritis

Strategy	Mechanism / Treg Effect	Examples / Agents	Stage of Evidence	Potential Advantages	Key Limitations / Concerns
<b>1 Low-dose IL-2 therapy</b> 	Preferentially expands and stabilizes FOXP3+ Tregs via high-affinity IL-2 receptor signaling.	Recombinant low-dose IL-2; modified IL-2 biologics	Early clinical (studies in SLE); translational LN studies	Restores immune tolerance, reduces effector T-cell activity, may decrease renal inflammation	Short half-life, dosing optimization needed, risk of activating effector cells at higher doses
<b>2 IL-2/anti-IL-2 complexes</b> 	Enhances selective Treg expansion and survival.	Experimental cytokine-antibody complexes	Preclinical	More selective Treg targeting than free IL-2	Mostly animal data; translational safety unknown
<b>3 Adoptive Treg cell therapy</b> 	Ex vivo expansion and reinfusion of autologous Tregs.	Polyclonal Tregs; engineered Tregs	Experimental / early translational	Direct restoration of immune regulation; potentially durable remission	Manufacturing complexity, Treg instability/plasticity, cost
<b>4 CAR-Treg therapy</b> 	Antigen-specific suppressive Tregs directed to renal or autoimmune targets.	Chimeric antigen receptor Tregs	Preclinical / emerging	Highly targeted immunoregulation with less generalized immunosuppression	Very early-stage; safety and persistence unknown
<b>5 IL-33 administration</b> 	Expands Tregs and type 2 regulatory immune pathways.	Recombinant IL-33	Mainly animal models	Reduced proteinuria and renal inflammation in murine LN	Cytokine pleiotropy; may promote inflammation in some settings
<b>6 IL-233 hybrid cytokine</b> 	Combines IL-2 and IL-33 activities to strongly promote Tregs.	IL-233 fusion cytokine	Preclinical	Synergistic Treg expansion and renal protection in lupus-prone mice	No established human clinical data yet
<b>7 Targeting IL-6 signaling</b> 	Reduces Th17/Treg imbalance and indirectly promotes Treg activity.	Tocilizumab and related IL-6 inhibitors	Limited clinical evidence in LN	Suppresses inflammatory cytokine milieu favoring Treg recovery	Infection risk; inconsistent LN efficacy
<b>8 mTOR inhibition</b> 	Improves Treg metabolism and function while suppressing effector T cells.	Sirolimus (rapamycin)	Clinical use in SLE; limited LN-specific data	Restores immune balance and may reduce steroid dependence	Metabolic adverse effects; monitoring required
<b>9 Metabolic reprogramming of Tregs</b> 	Enhances Treg stability/function through metabolic pathway modulation.	AMPK activators, glycolysis modulation	Experimental	May improve durable Treg suppressive capacity	Mechanistically complex; not clinically standardized
<b>10 Mesenchymal stem cell (MSC) therapy</b> 	Indirectly expands and supports Tregs through immunomodulatory cytokines.	Umbilical cord MSCs, bone marrow MSCs	Early clinical studies	Broad anti-inflammatory effects and Treg enhancement	Variable manufacturing quality; long-term efficacy uncertain
<b>11 Tolerogenic dendritic cell approaches</b> 	Promotes antigen-specific Treg induction.	Engineered tolerogenic DCs	Experimental	Potential antigen-specific immune tolerance	Technical complexity and limited clinical translation
<b>12 MicroRNA / epigenetic targeting</b> 	Restores FOXP3 expression and Treg stability.	miRNA modulators, HDAC inhibitors	Preclinical	Precision immunomodulation	Off-target effects and delivery challenges
<b>13 Conventional therapies with Treg-supportive effects</b> 	Some agents partially restore Treg numbers/function.	Mycophenolate mofetil, glucocorticoids	Standard clinical therapy	Already clinically available	Non-specific immunosuppression and toxicity
<b>B-cell depletion (Indirectly improves Tregs)</b> 	Reduces autoreactive immune activation and may normalize Treg homeostasis.	Rituximab, obinutuzumab	Clinical	May synergize with Treg-enhancing strategies	Effects on Tregs are indirect and variable



- ### Key Takeaways
- Lupus nephritis is associated with defective number and/or function of FOXP3+ regulatory T cells.
  - Many emerging therapies aim to restore the balance between inflammatory Th17 cells and suppressive Tregs.
  - Low-dose IL-2 therapy is the most clinically advanced Treg-focused strategy to date.
  - Cell-engineering approaches (adoptive Tregs, CAR-Tregs) are promising but remain largely experimental.
  - Combination strategies with standard-of-care therapies may offer the greatest benefit.

Stage of Evidence (Legend)	Abbreviations
<ul style="list-style-type: none"> <li><span style="color: green;">●</span> Clinical / Standard</li> <li><span style="color: blue;">●</span> Early Clinical / Limited Clinical</li> <li><span style="color: purple;">●</span> Preclinical / Experimental</li> </ul>	<p>Treg: Regulatory T cell                      LN: Lupus nephritis                      SLE: Systemic lupus erythematosus                      FOXP3: Forkhead box P3                      IL: Interleukin                      Th17: T helper 17                      DC: Dendritic cell                      MSC: Mesenchymal stem cell                      mTOR: Mammalian target of rapamycin</p>

This figure summarizes current and emerging strategies that target or harness regulatory T cells to treat lupus nephritis.

# Low-Dose Interleukin-2 as an Alternative Therapy for Refractory Lupus Nephritis

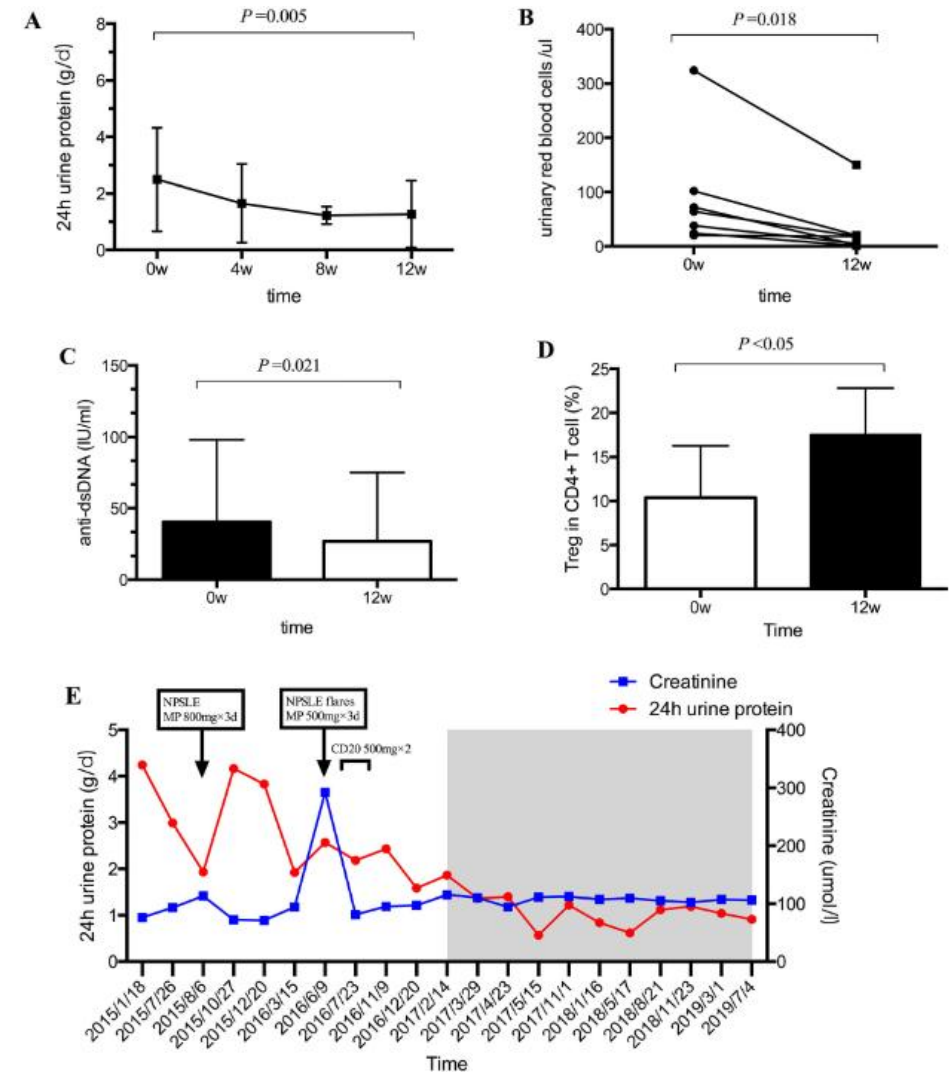
- Tregs depend heavily on IL-2 signalling
- Low doses preferentially expand Tregs over effector T cells
- IL-2 → STAT5 → FOXP3 ↑ → Treg survival

10 patients with Refractory SLE - at least two conventional immunosuppressive agents

IL-2:  $10^3$  IU sc every other day for 2 weeks

followed by a 2-week break (3cycles)

➤ Preliminary evidence that low-dose IL-2 therapy is effective and safe and that it is a potential novel treatment for refractory LN, possibly in multi-target combination therapy in clinical practice



# Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy:

καινοτόμος ανοσοθεραπευτική προσέγγιση, τροποποιεί γενετικά τα T κύτταρα ώστε να εκφράζουν CARs, επιτρέποντας τη στοχευμένη καταστροφή κυττάρων

CAR T Type	Main Target	Goal in SLE	Development Stage
CD19 CAR T	B cells	Remove B cells	
BCMA CAR T	Plasma cells	Eliminate autoantibody-producing cells	
Dual CD19/BCMA	B cells + plasma cells	Broader B cell depletion	
CAR-Treg	Immune regulation	Restore tolerance and suppress inflammation	Preclinical/early

## Μετατροπή T λεμφοκυττάρων σε Engineered Tregs

- Μετανάστευση στο νεφρό
- Τοπική καταστολή φλεγμονώδους αντίδρασης
- Παραγωγή IL-10, TGF-β
- Διατήρηση συστηματική ανοσίας

# BCMA-targeted CAR T cell therapy can effectively induce disease remission in refractory LN

*Annals Rheum Dis 2025*

Participants aged 18 to 70 years

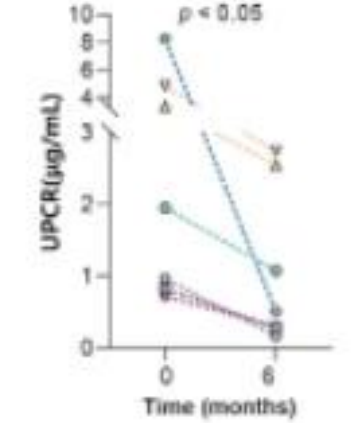
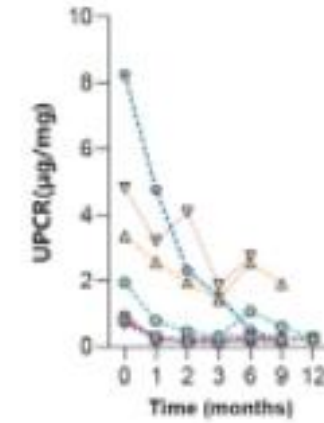
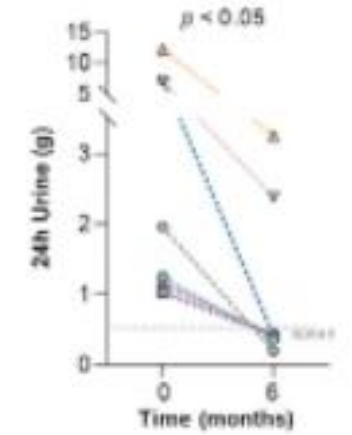
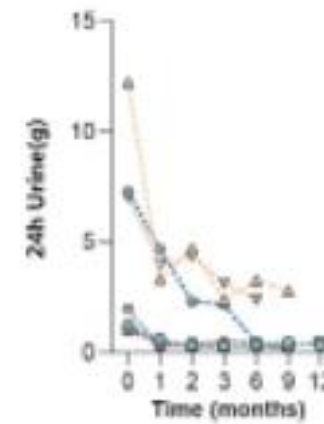
Patients with active LN, confirmed by renal biopsy, LN classes III-V,

Failure to respond to multiple therapies

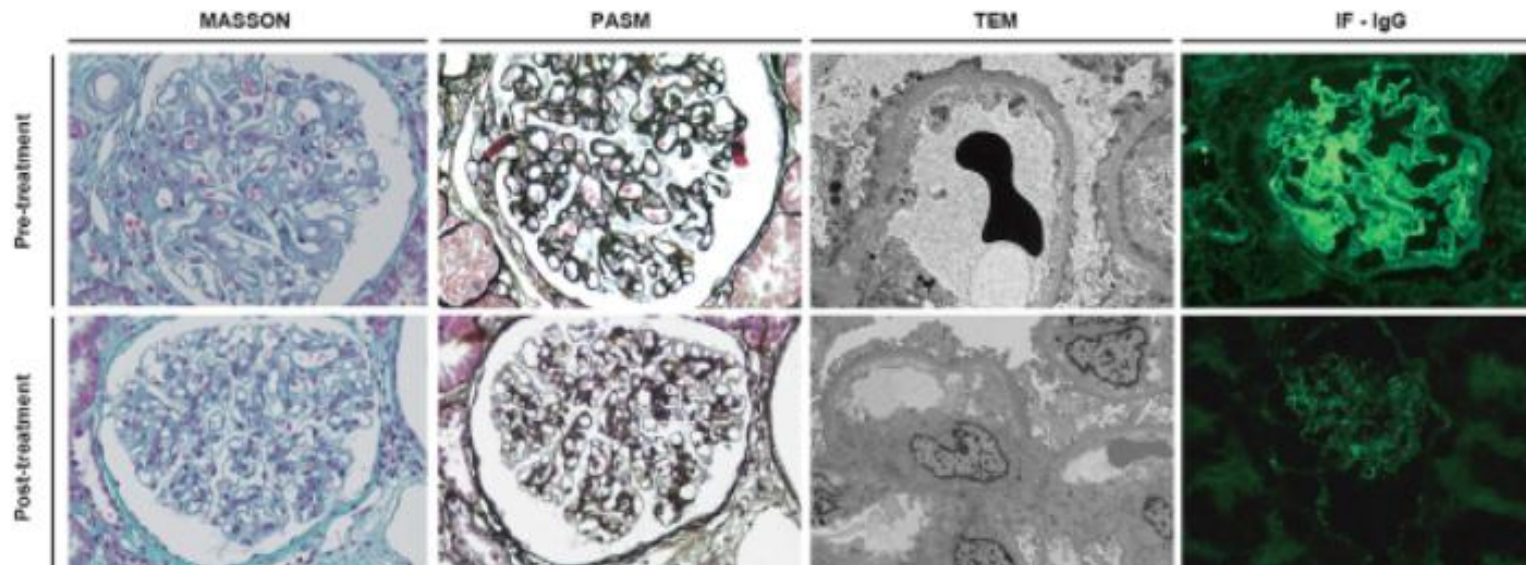
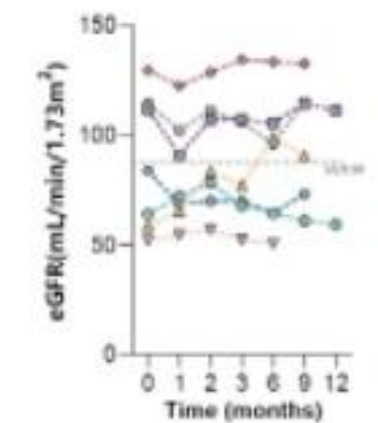
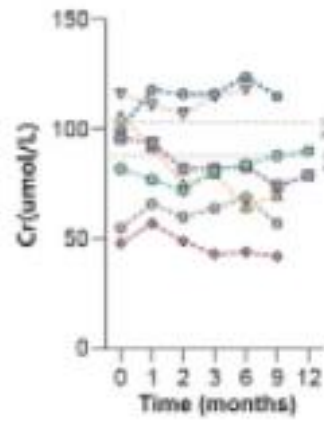
Lymphodepleting chemotherapy

A single dose CAR T cell infusion

( $2.5 \times 10^6$  cells/kg or  $35 \times 10^6$  cells)

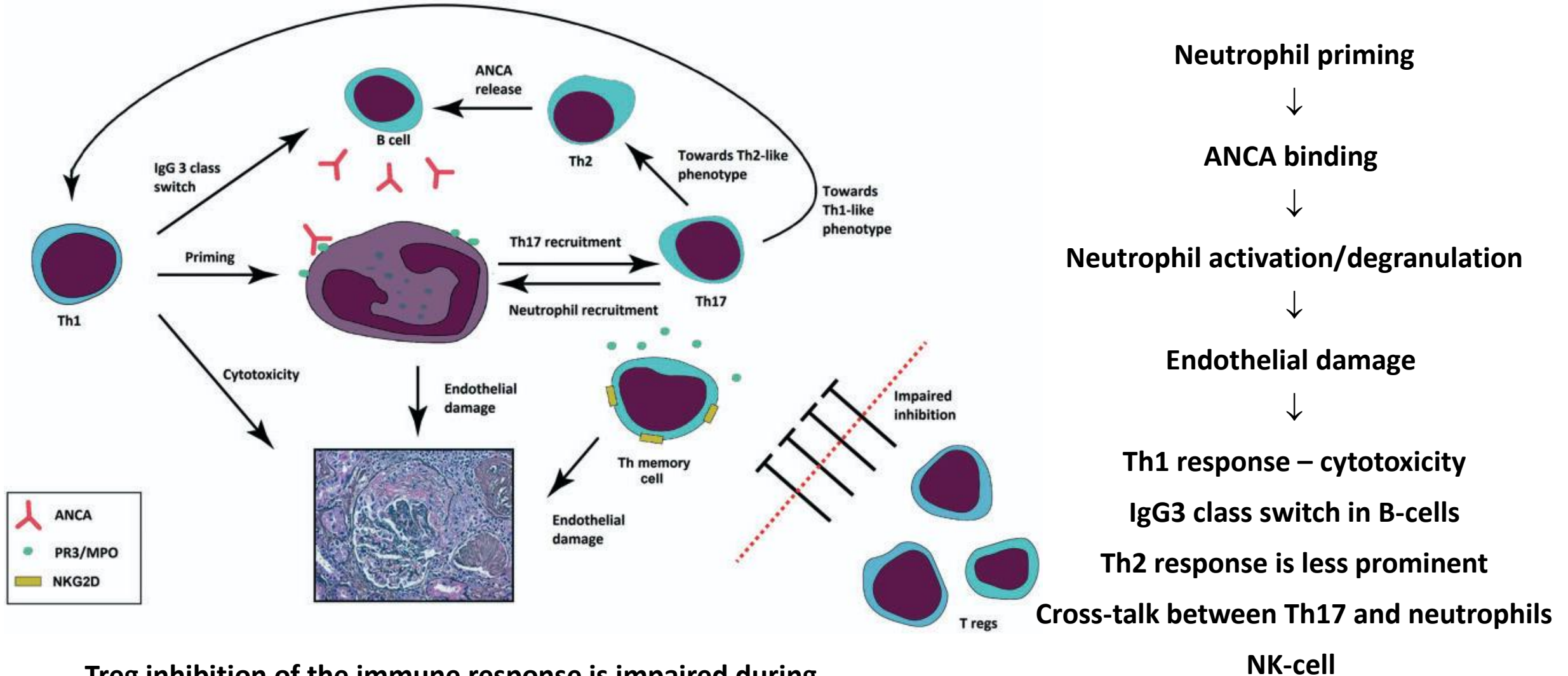


**F**



# T-lymphocyte in ANCA-associated vasculitis: what do we know?

## A pathophysiological and therapeutic approach

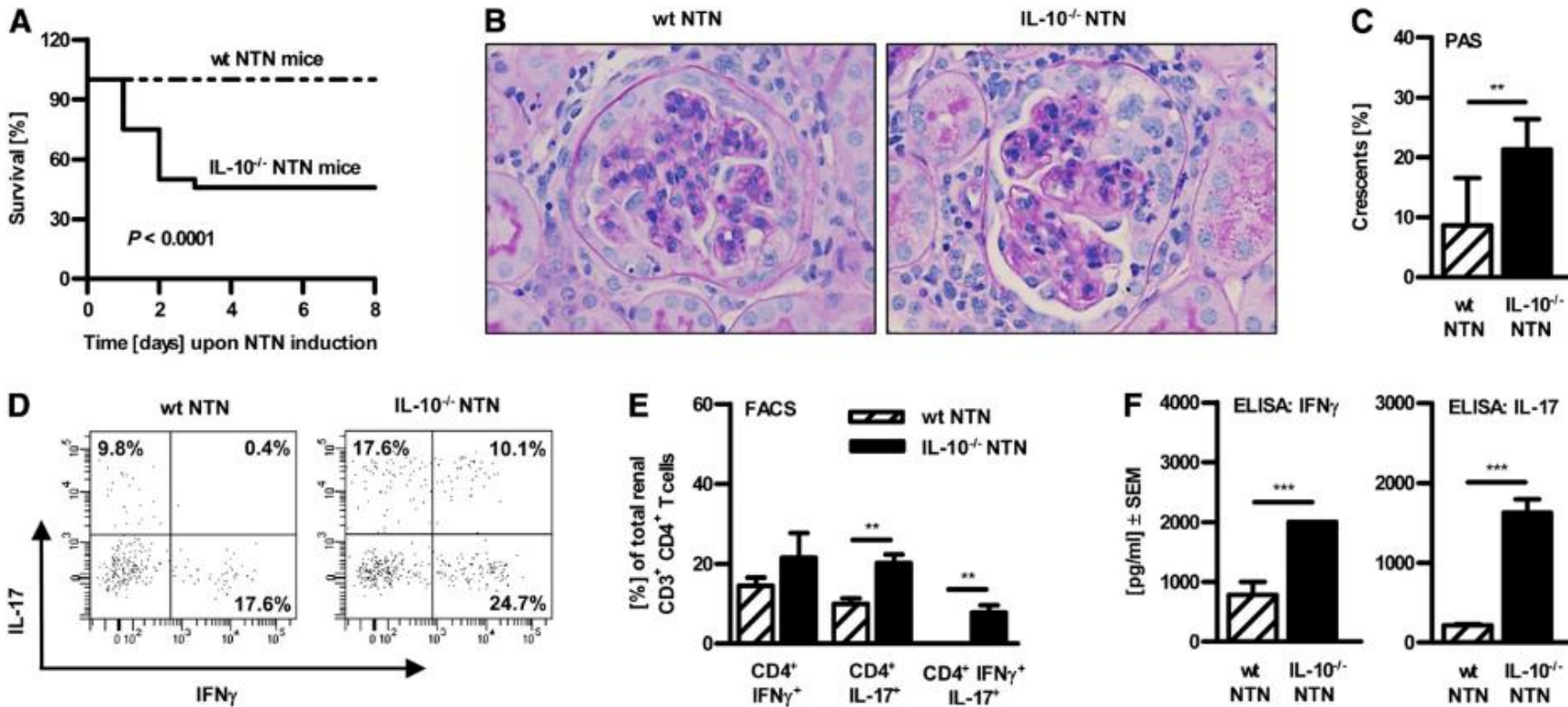


Treg inhibition of the immune response is impaired during the acute phase of AAV and tends to recover during remission, thus allowing an uncontrolled auto-inflammatory response

# Regulatory T Cell-Derived IL-10 Ameliorates Crescentic GN

## In vivo

Σε πειραματικά μοντέλα NTN μετά τη γενετική εξάλειψη της IL10  
Επιδείνωση της ιστολογικής εικόνας, αύξηση της έκφρασης Th1, Th17, αύξηση θνητότητας



Η Th1 και Th17 ανοσιακή  
απάντηση στη NTN ρυθμίζεται  
από Tregs.

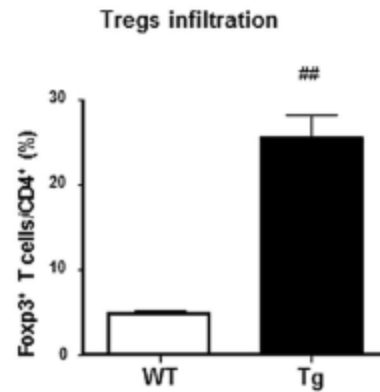
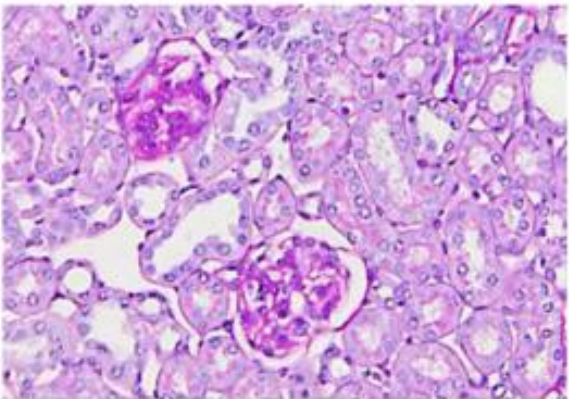
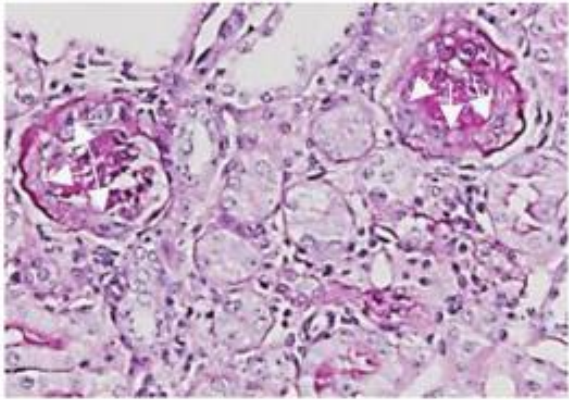
Η ελαττωμένη έκκριση της **IL-10**  
επιδρά στην μετατροπή των CD4  
σε Th17 κύτταρα,  
Η ελάττωση των **Foxp3+ cells**  
οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή  
Th1 κυττάρων

# The Regulatory T-cell Transcription Factor Foxp3 Protects against Crescentic Glomerulonephritis

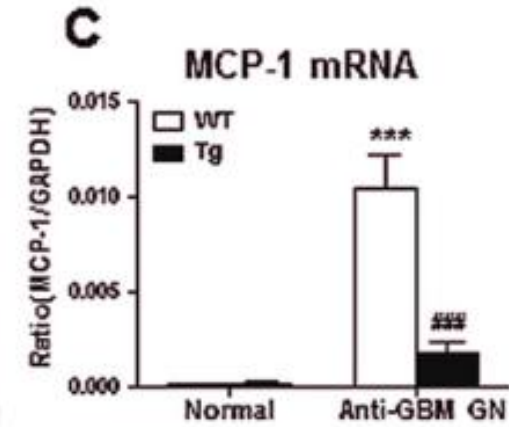
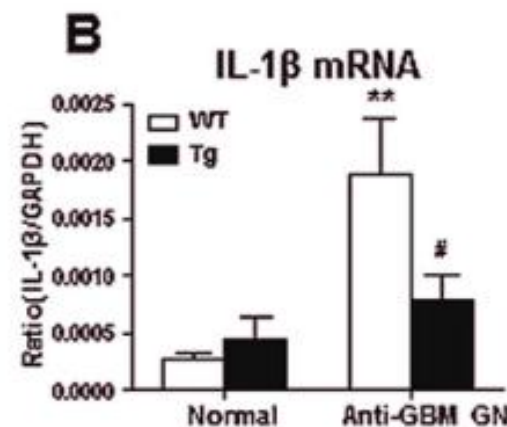
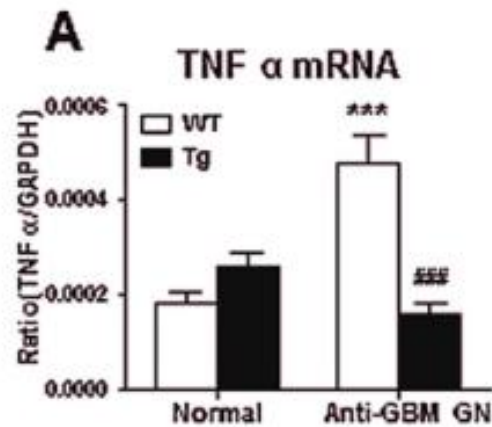
## In vivo

Σε πειραματικά μοντέλα anti-GBM με έλλειψη FoxP3

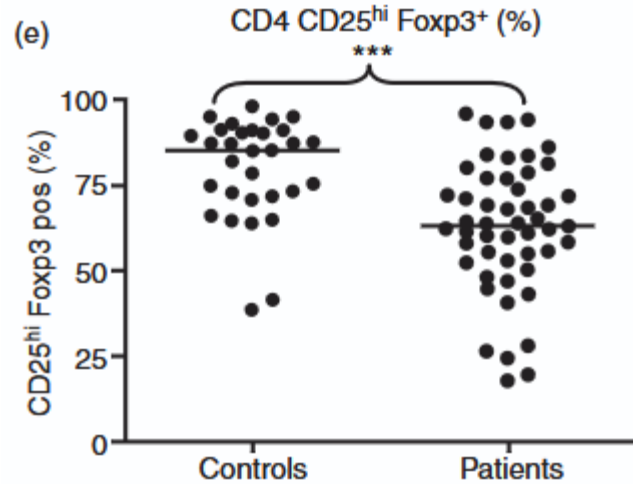
### Anti-GBM GN



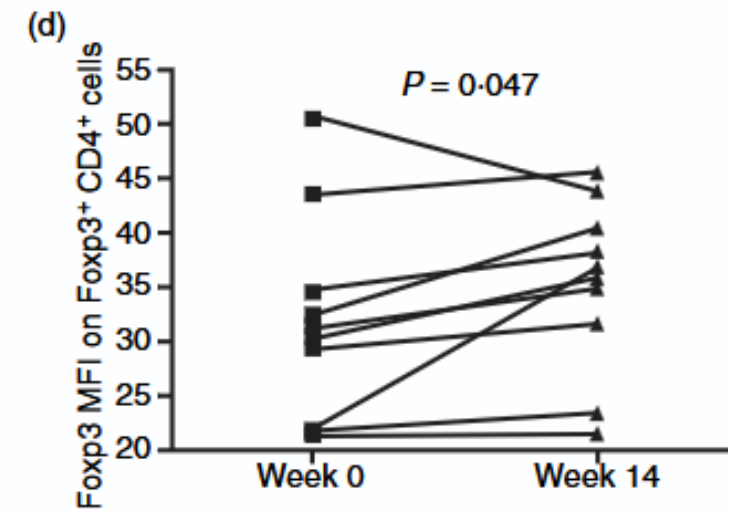
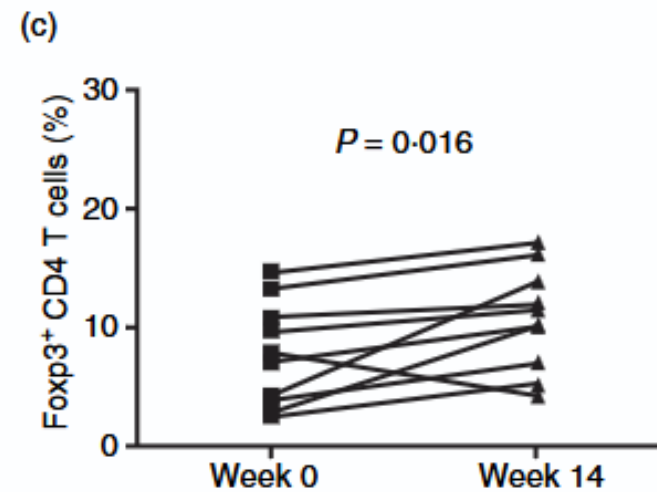
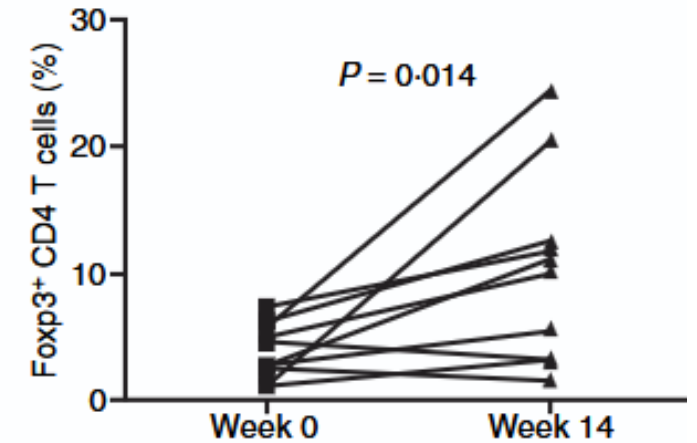
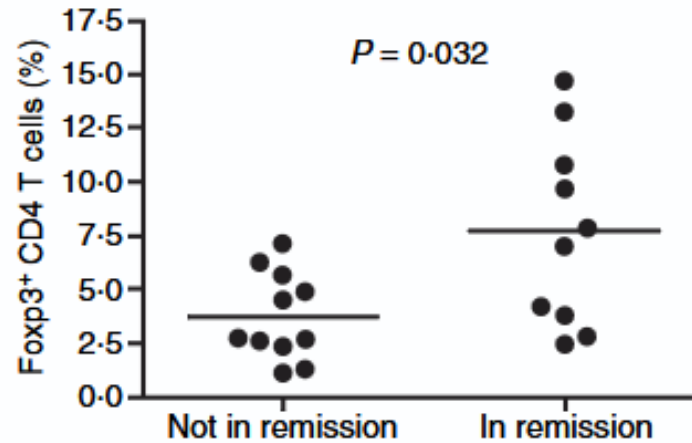
Η έλλειψη FoxP3 είχε σαν αποτέλεσμα  
Ελάττωση των Tregs στην περιφέρεια  
↑TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP1, INF- $\gamma$ , Il-17  
Ιστολογικές αλλοιώσεις anti-GBM



# Μελέτες σε ασθενείς με ANCA GN έδειξαν ότι υπάρχει ελάττωση των Tregs, η βαρύτητα της οποίας σχετίζεται με την απάντηση στην αγωγή και βελτιώνεται κατά την ύφεση της νόσου



Διαφορά σε Tregs μεταξύ υγιών μαρτύρων και AAV/GN



Μεταβολή των Tregs μετά την έναρξη αγωγής και επίτευξη ύφεσης

# Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) glomerulonephritis

## Regulation by CD25<sup>+</sup> lymphocytes of autoantigen-specific T-cell responses anti-GBM disease

Goodpasture's disease:

the rarity of disease relapse,

the spontaneous disappearance of autoantibodies,

the decline in the frequency of autoreactive T cells following therapy

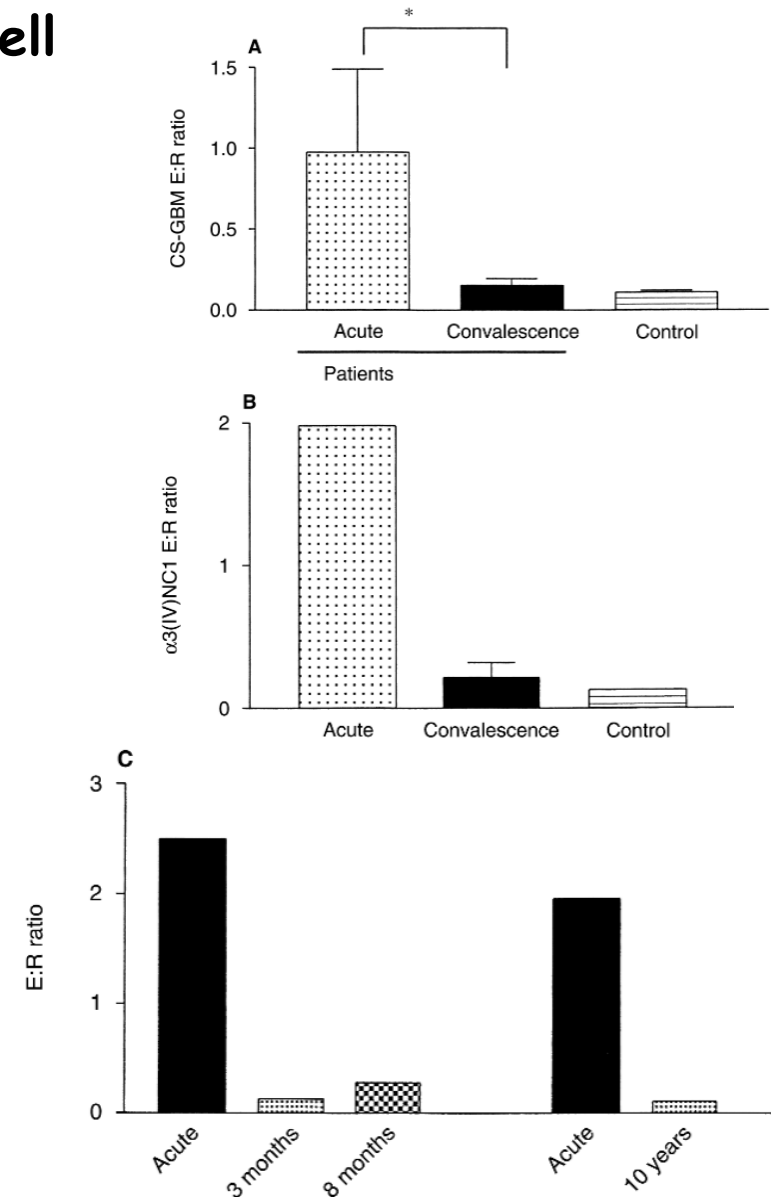
→ following acute disease, **functional tolerance is reestablished to the Goodpasture antigen, α3(IV)NC1.**

Potential mechanisms

- deletion of the autoreactive cells,
- anergy,
- active regulation

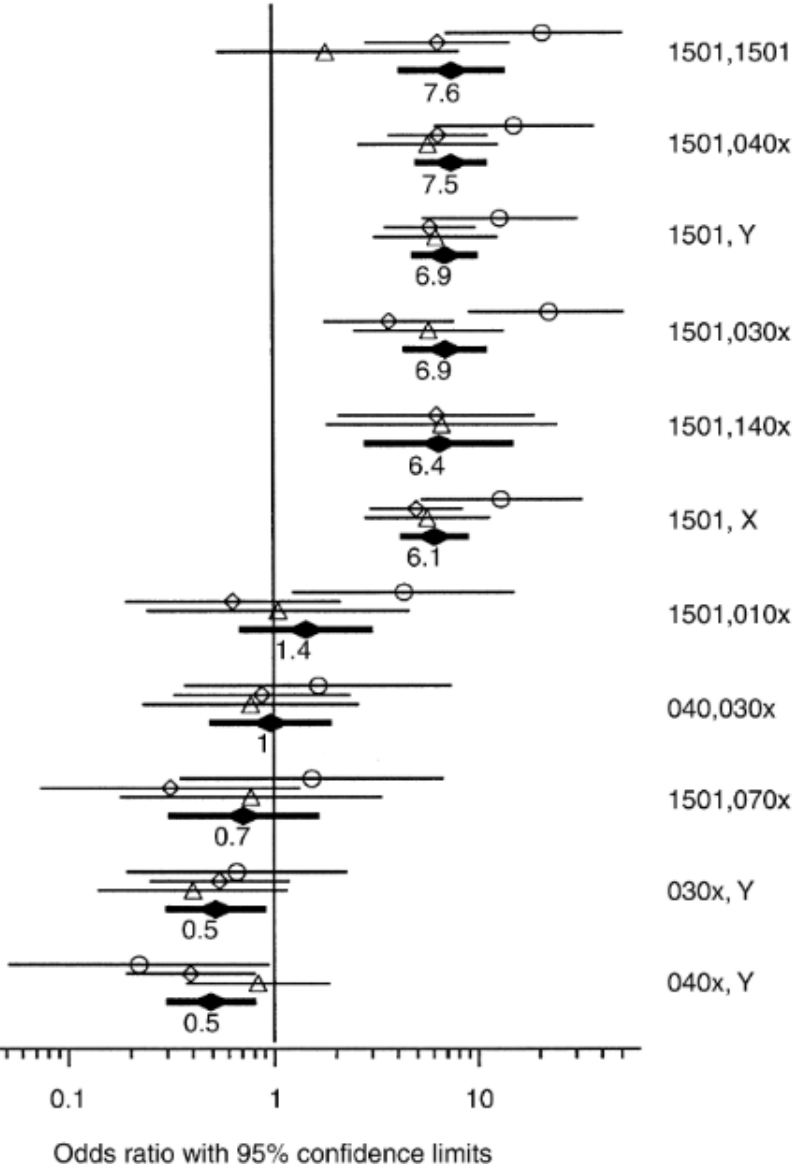
**The role of regulatory CD25 cells in suppressing T-cell responses to the Goodpasture autoantigen in nine patients with Goodpasture's disease.**

➤ **These data demonstrate that, in Goodpasture's disease, regulatory CD25 T cells play a role in inhibiting the autoimmune response.**



# Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) glomerulonephritis

## HLA association with Goodpasture's disease: Προστατευτικός ρόλος του HLA-DR1



HLA DRB1 alleles

strong positive

weak positive

negative

Ο προστατευτικός ρόλος του HLA-DR1 σχετίζεται με την εμφάνιση των  $\alpha 3_{135-145}$ -specific Tregs.

Στην antiGBM η μεταβολή στη σύνδεση του ανοσοεπικρατούς αυτοαντιδραστικού πεπτιδίου με το HLA-DR1 σε σύγκριση με το HLA-DR15 οδηγεί σε θεμελιώδεις διαφορές μεταξύ του ρεπερτορίου και του φαινοτύπου των CD4 λεμφοκυττάρων

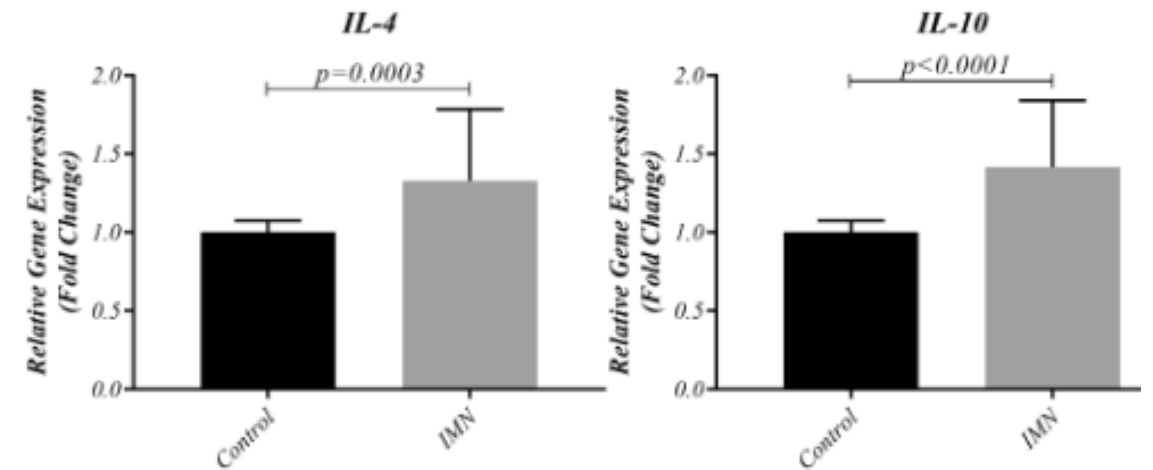
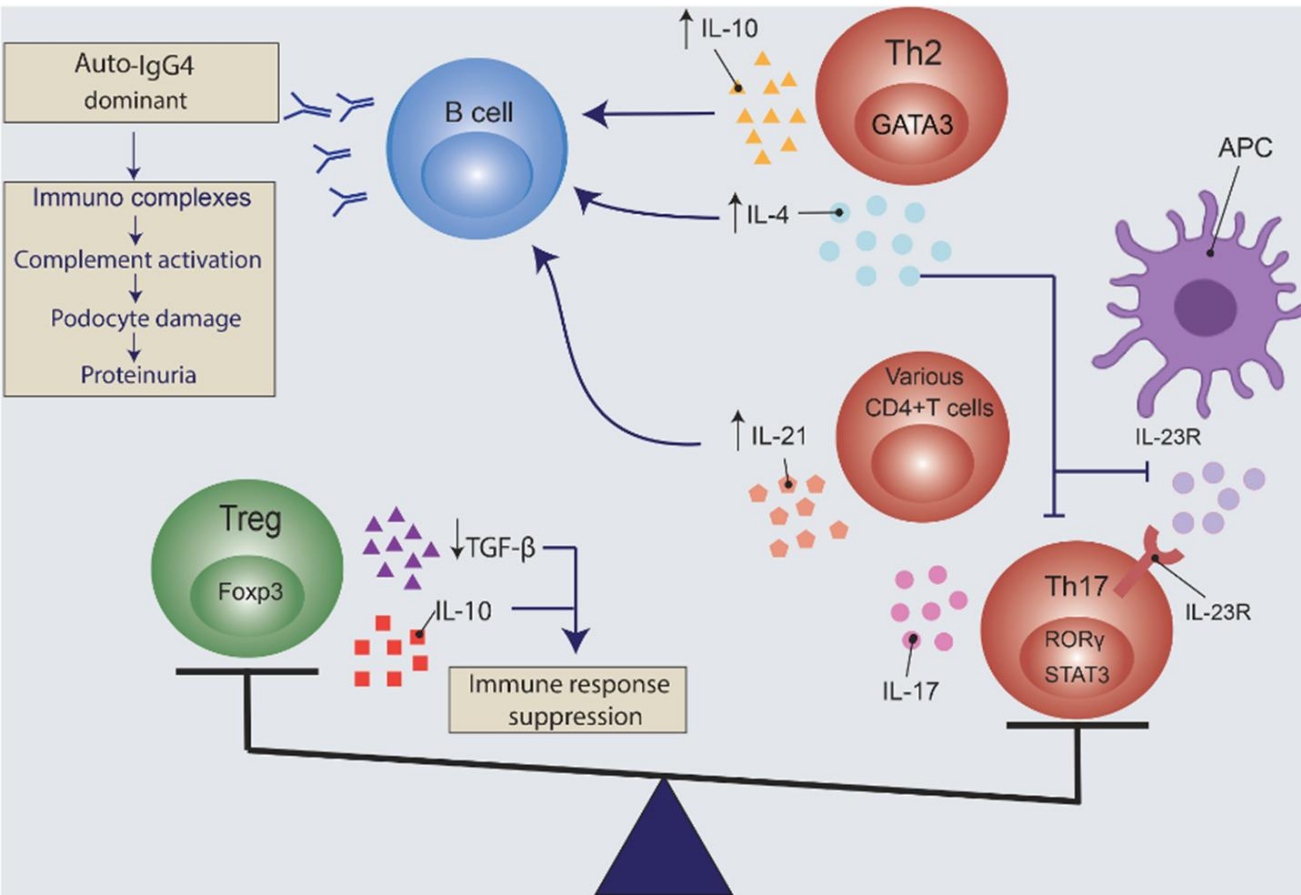


# Ποιος είναι ο ρόλος των T λεμφοκυττάρων στη MN?

## PMN: Th2-σχετιζόμενη νόσος

↑Th2 (IL-4+CD4+, IL-10+CD4+ ), ↓Th1/Th2

↑ Th17, ↓ Tregs ανοσιακών απαντήσεων: ενεργότητα της MN, anti-PLA2R, 24-h urine protein

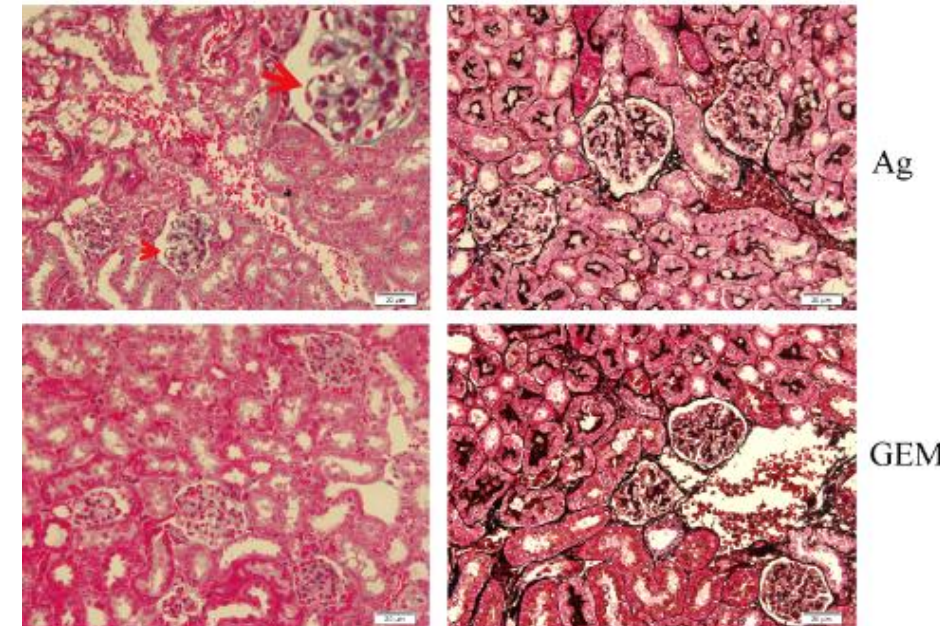
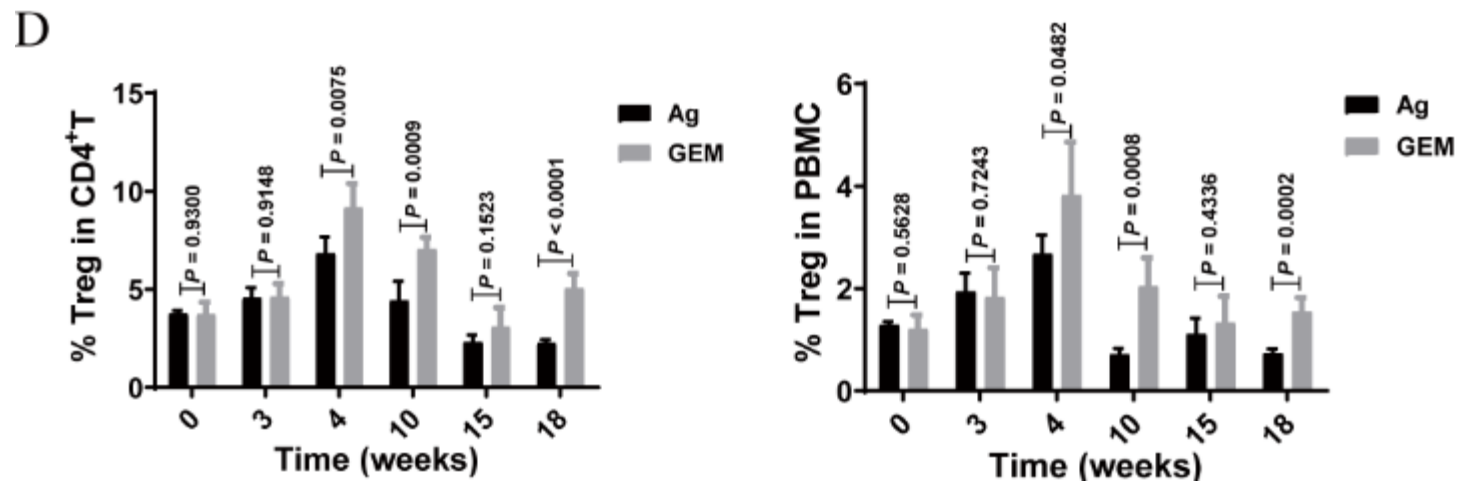
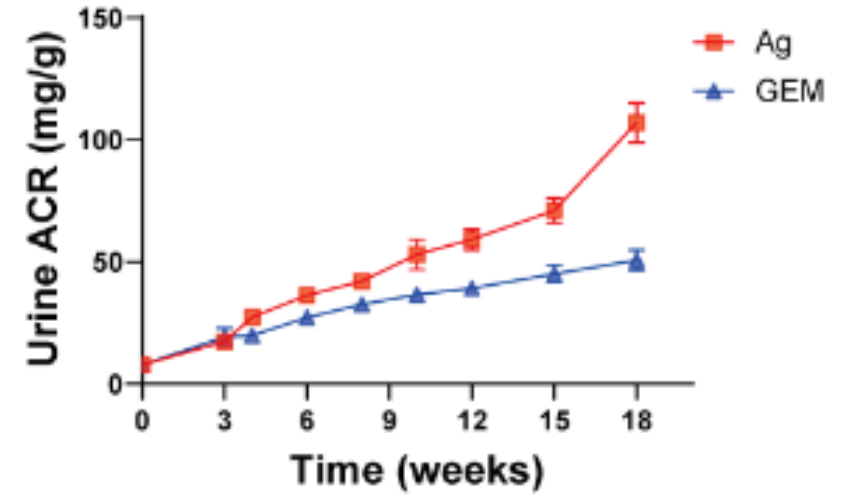
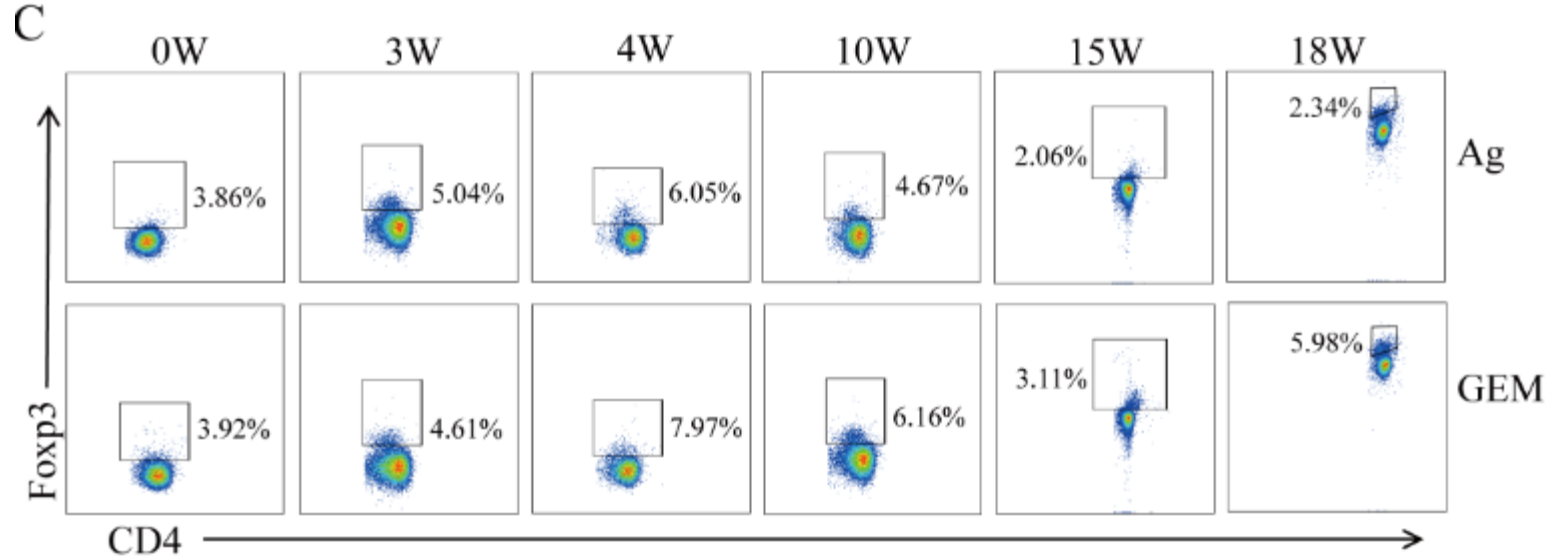


- Th2 κυτταροκίνες σχετίζονται με την παραγωγή IgG4 ανοσοσφαιρινών
- ↓Tregs ελαττωμένη επιτήρηση της ανοσιακής ομοιόστασης

Cytokine 2021

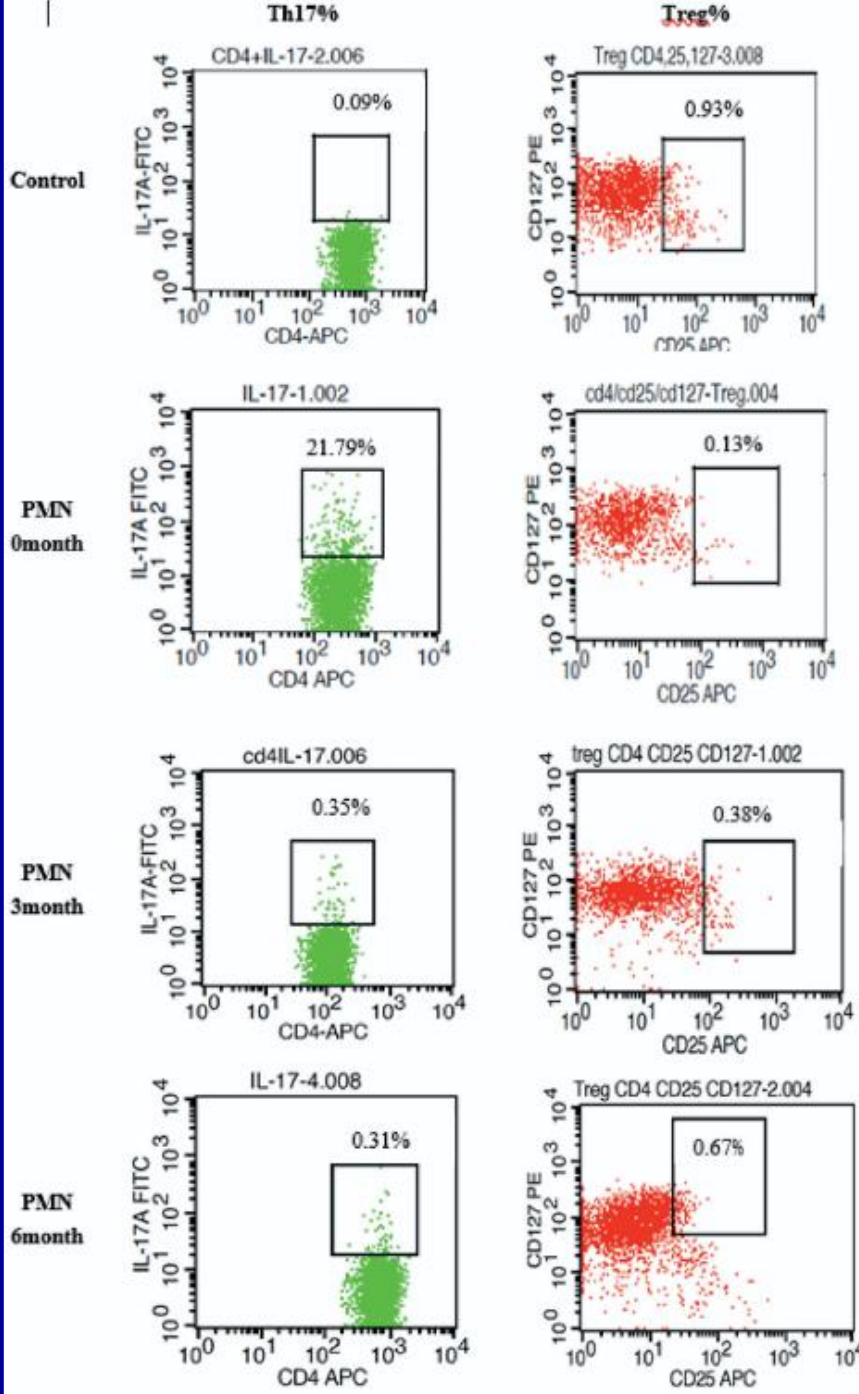
Frontiers in Immunol 2025

# Depletion of myeloid-derived suppressor cells alleviates kidney damage in murine MN



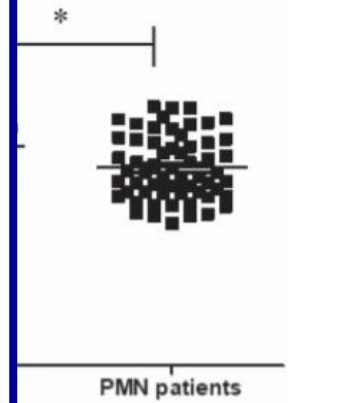
# Increase of Treg and Th17 in adult patients with primary membranous nephropathy

*Clinical Nephrology 2021*

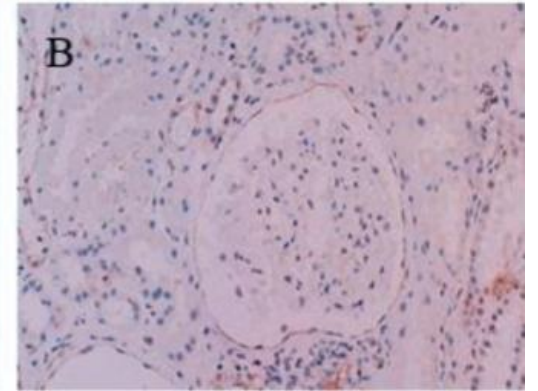
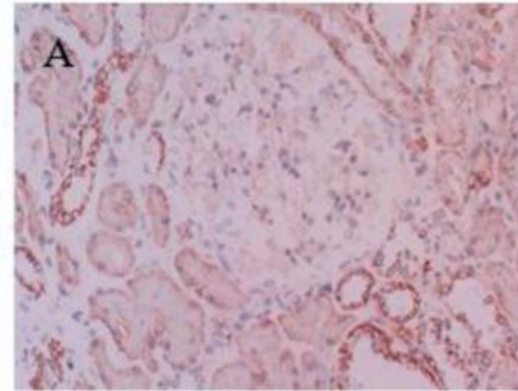


In patients with primary

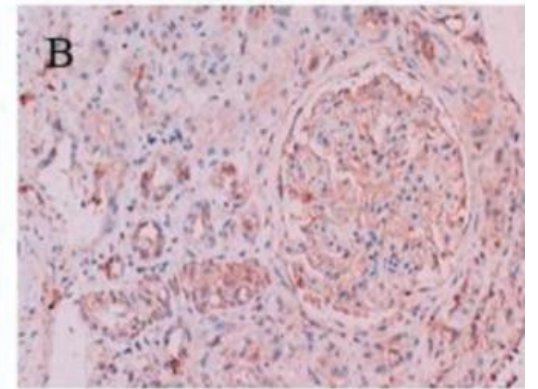
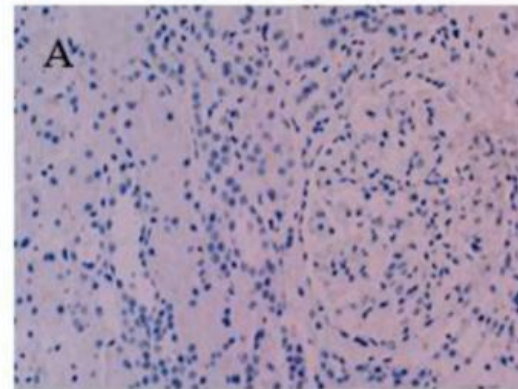
	t-value	p-value
)	-18.265	0.000
	12.739	0.000



**Foxp3**



**IL-17**



Μεταβολή στις συγκεντρώσεις των Tregs και Th17 λεμφοκυττάρων μετά από θεραπεία με κορτικοειδή και CNIs. Η λειτουργική ισορροπία μεταξύ Treg και Th17 μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο?

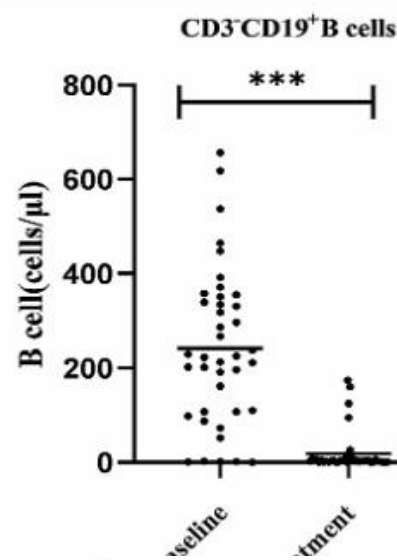
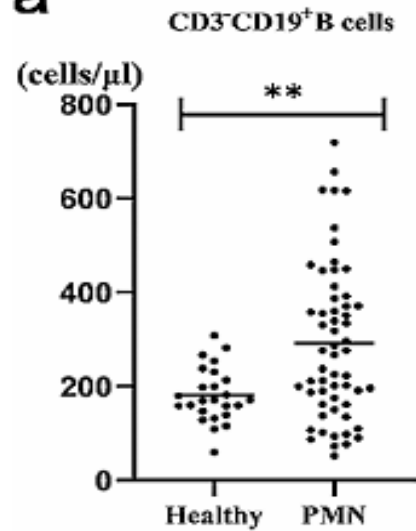
# Rituximab may affect T lymphocyte subsets balance in MN

Μελετήθηκαν οι μεταβολές των T λεμφοκυττάρων στη MN, η επίδραση του Rituximab στους υποπληθυσμούς των T κυττάρων και η συσχέτιση με την απάντηση στη θεραπεία

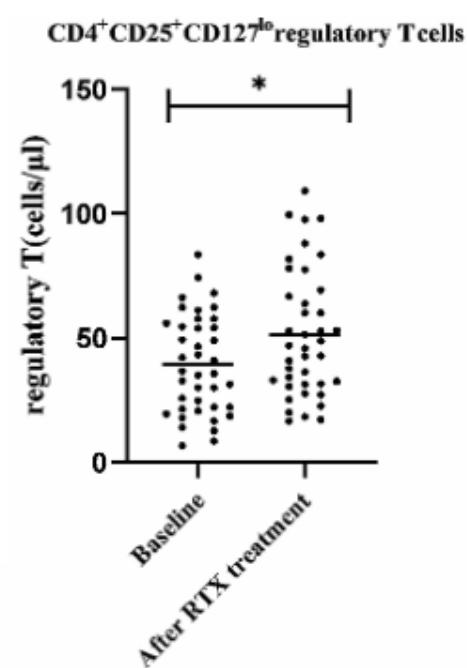
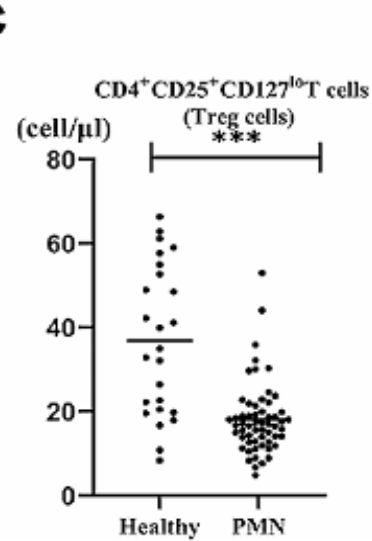
	Healthy Group (n = 25)	PMN Group (n = 58)	Z	P
CD3 <sup>+</sup> T, cells/ $\mu$ l	1025.29(784.13, 1293.04)	1234.04(1019.45, 1635.95)	-1.975	0.048
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T, cells/ $\mu$ l	659.25(558.13, 867.24)	836.30(679.06, 1049.29)	-2.392	0.017
CD4 <sup>+</sup> central memory T, cells/ $\mu$ l	141.39(107.10, 188.80)	261.62(176.00, 351.60)	-4.298	<0.001
CD4 <sup>+</sup> effect memory T, cells/ $\mu$ l	231.51(201.07, 268.57)	290.32(187.13, 388.35)	-4.729	<0.001
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T, cells/ $\mu$ l	2.44(1.12, 3.39)	21.91(7.73, 34.79)	-5.499	<0.001
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>lo</sup> T (Treg), cells/ $\mu$ l	37.74(22.10, 61.15)	18.67(10.68, 34.35)	-3.861	<0.001
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T, cells/ $\mu$ l	517.92(320.26, 612.81)	285.55(195.48, 423.27)	-3.325	0.001
CD8 <sup>+</sup> central memory T, cells/ $\mu$ l	27.87(8.57, 38.69)	11.14(6.66, 19.19)	-2.293	0.022
CD8 <sup>+</sup> effect memory T, cells/ $\mu$ l	191.30(121.39, 268.35)	100.73(71.39, 184.87)	-2.710	0.007
CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T, cells/ $\mu$ l	1.49(0.28, 7.16)	1.43(0.28, 7.88)	-0.178	0.858
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.46(1.06, 2.39)	2.73(1.84, 4.61)	-4.065	<0.001
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> T, cells/ $\mu$ l	104.70(57.63, 144.02)	103.17(53.39, 168.13)	-0.238	0.812
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK, cells/ $\mu$ l	201.87(160.84, 289.20)	238.21(195.31, 438.86)	-1.122	0.262

# Rituximab may affect T lymphocyte subsets balance in MN

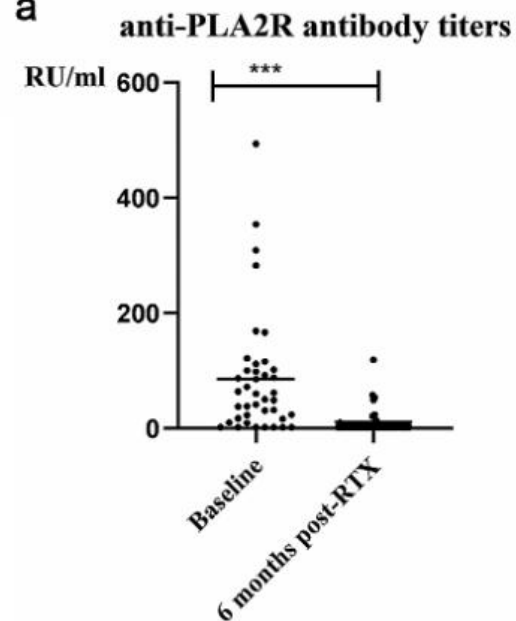
**a**



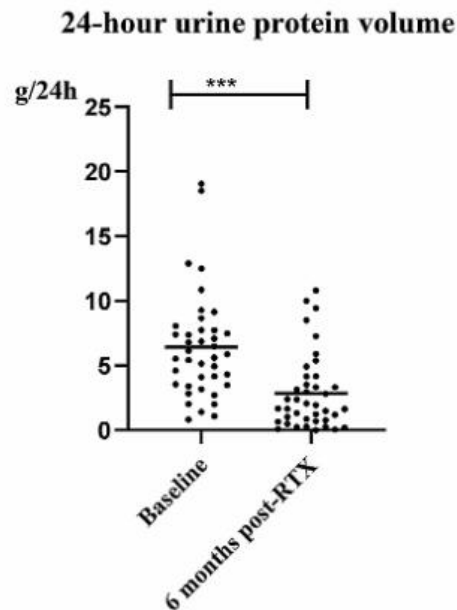
**c**



**a**



**b**



## Συμπερασματικά....

Πρωτοπαθή και Δευτεροπαθή Σπειραματικά νοσήματα έχουν άμεση εξάρτηση από δυσλειτουργία της επίκτητης ανοσίας

### **Παθογενετικοί οδοί ΣΝ:**

Ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας

Ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας

Διαταραχή της ανοσορρύθμισης – ελάττωση των Tregulatory cells

Η αύξηση και ενεργοποίηση των Tregulatory cells μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο με σκοπό την αυτοΐαση του νεφρού