



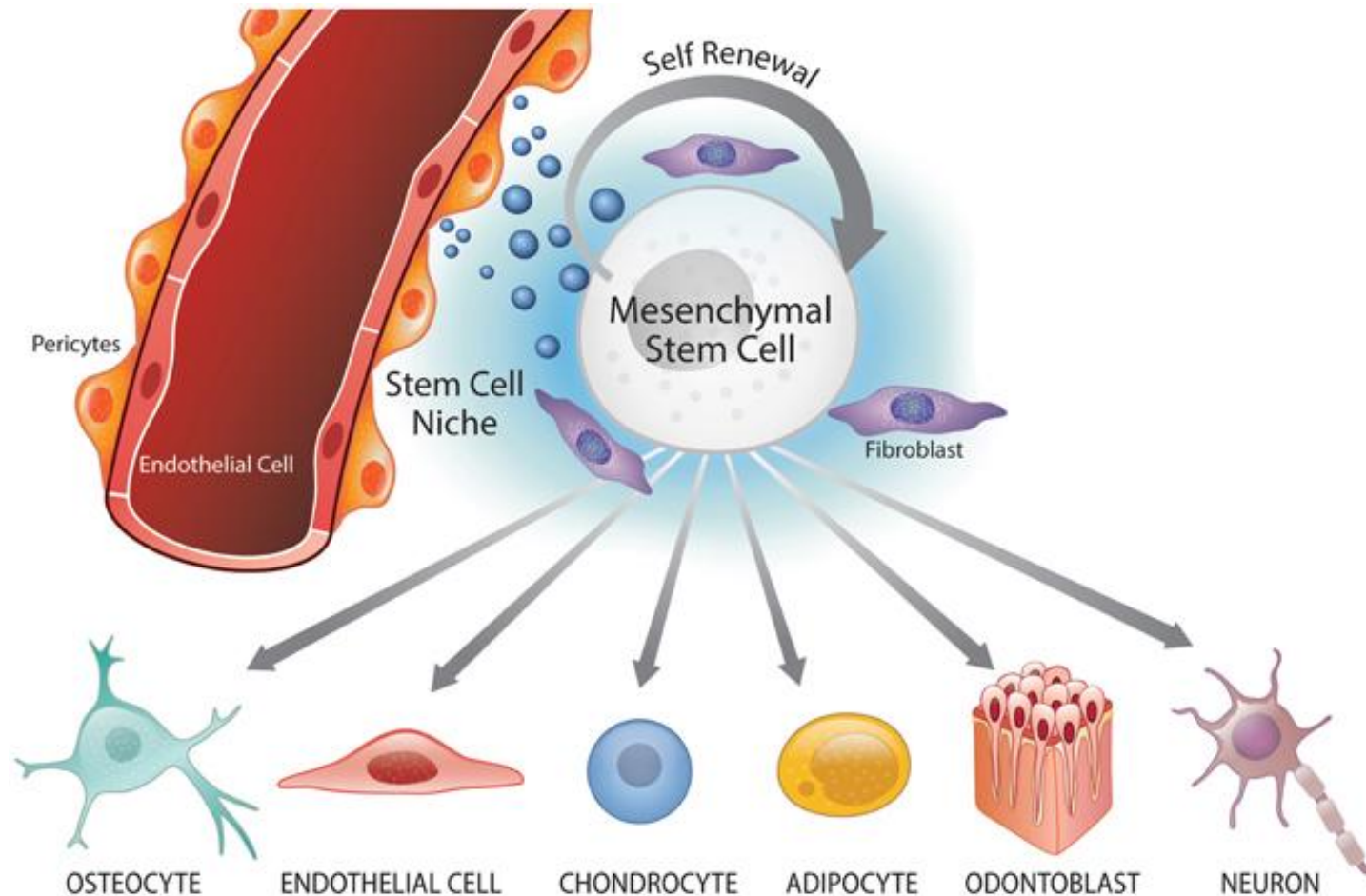
**Giovanni Montini**

**Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico**

**Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano**

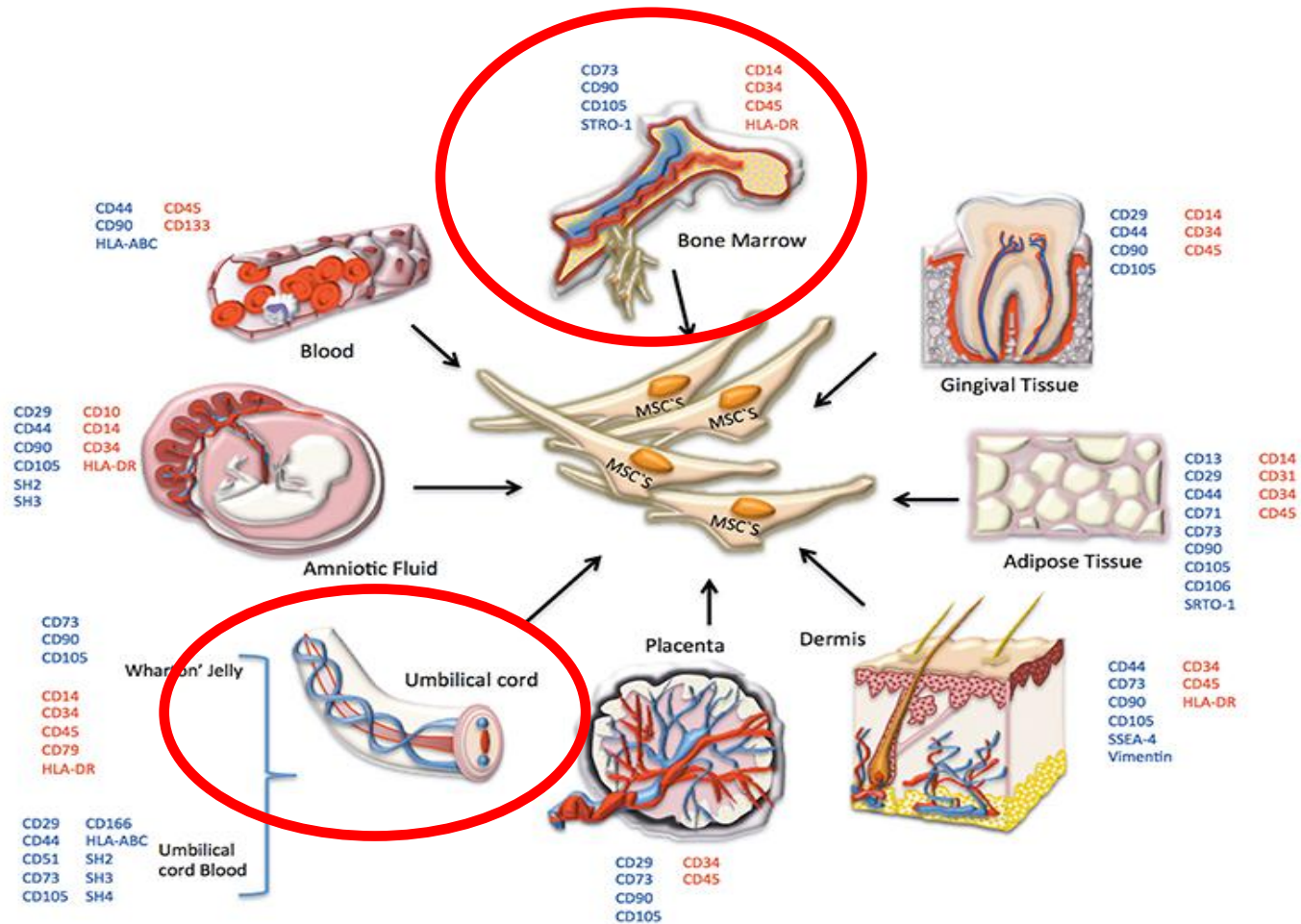
**[giovanni.montini@unimi.it](mailto:giovanni.montini@unimi.it)**

# CELLULE MESENCHIMALI



Sono cellule staminali adulte immature, non specializzate, in grado di dare origine a cellule mature di uno o più tessuti diversi (**cellule staminali multipotenti**)

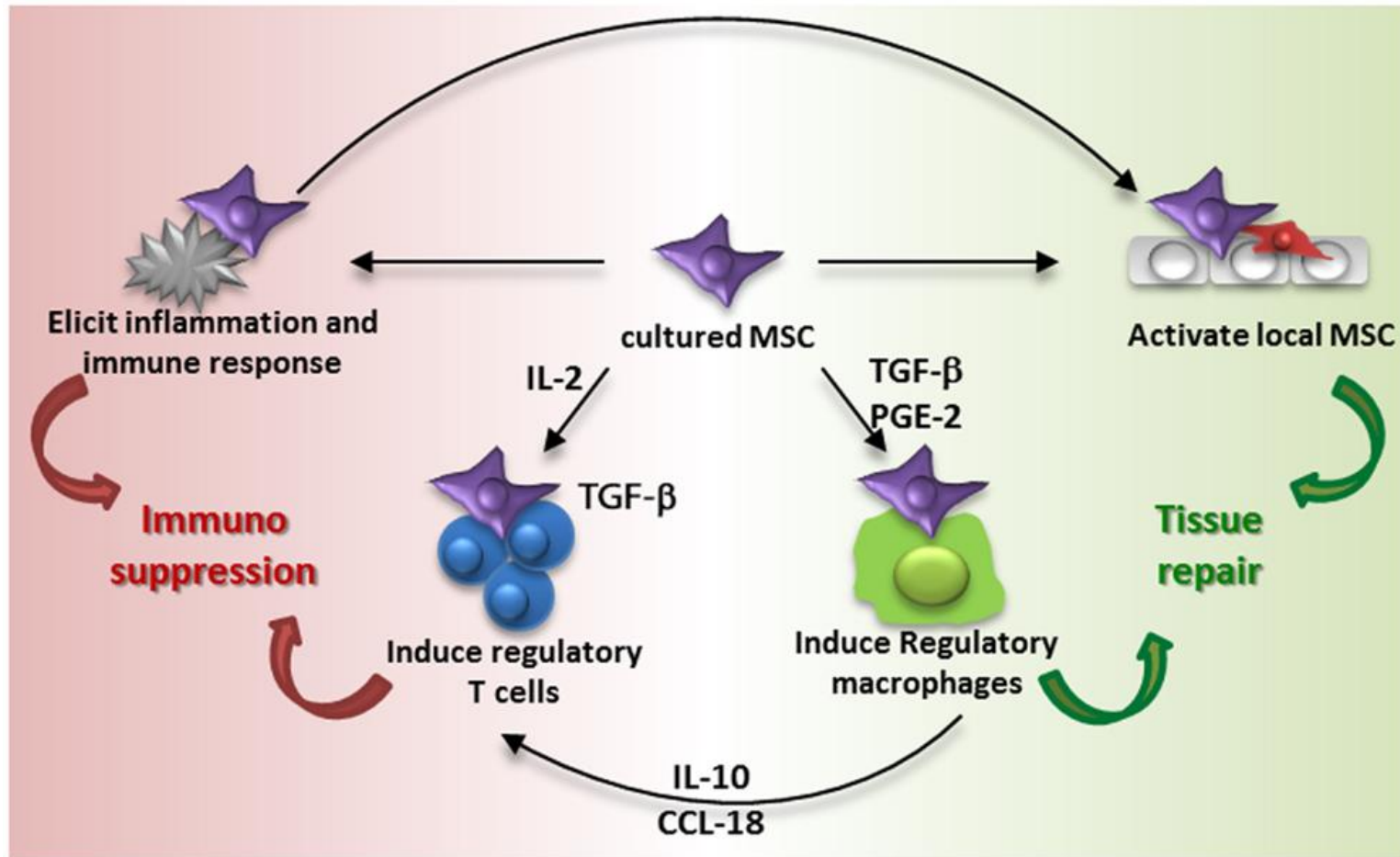
# DOVE SI TROVANO



Sono presenti in diversi organi

(**midollo osseo**, tessuto adiposo, polpa dentaria, sangue da **cordone ombelicale**, tessuti del cordone ombelicale, liquido amniotico, placenta etc...)

# COME FUNZIONANO



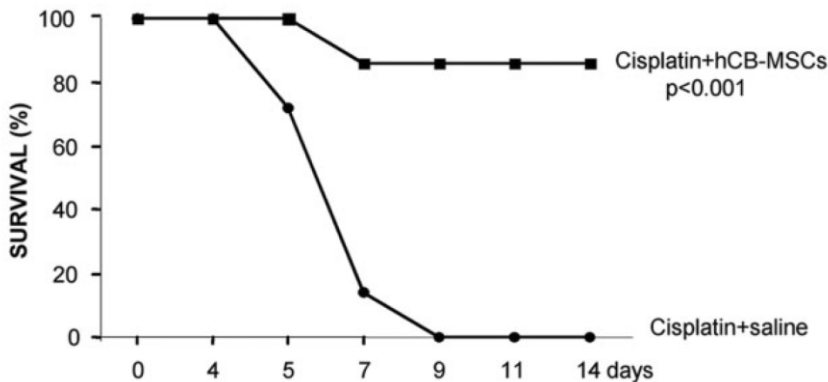
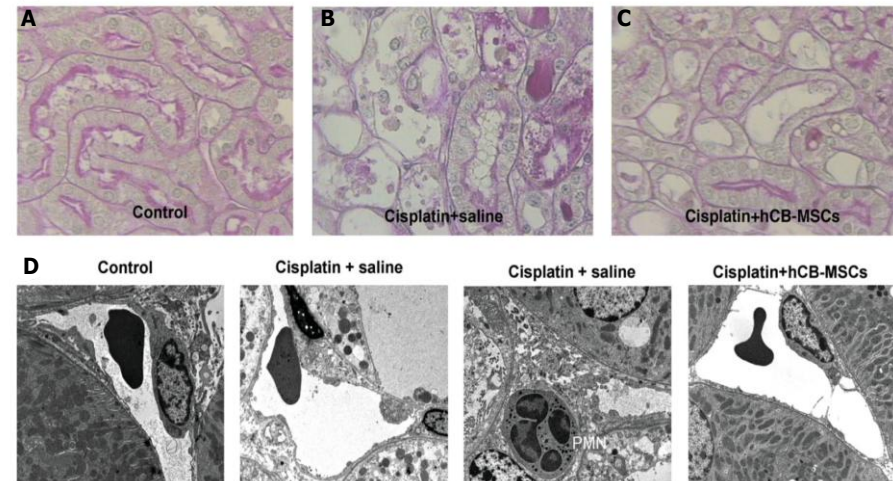
Oltre a potersi differenziare in diverse cellule, sono capaci di interagire con le cellule limitrofe producendo fattori solubili (citochine e microvescicole) con proprietà **immunomodulatorie, di riparazione tissutale, antiapoptotiche e neoangiogenetiche**.



# MODELLI MURINI : AKI DA CISPLATINO

**Risoluzione quadro istologico** dopo somministrazione di CF-CB-MSC in topi NOD SCID trattati con cisplatino:

- A) controllo sano;
- B) controllo trattato con cisplatino + salina;
- C) trattato con cisplatino + CF-CB-MSC.
- D) corrispondenti immagini ultrastrutturali.



	Casts (no of casts/HPF)	Tubular necrosis (no/HPF)
Control	0	0
Cisplatin + saline	$2.98 \pm 0.8$	$1.79 \pm 0.4$
Cisplatin + hCB-MSCs	$0.13 \pm 0.04^*$	$0.09 \pm 0.03^*$

Data are mean  $\pm$  SE.

\* $p < .01$  versus Cisplatin + saline.

Abbreviations: hCB-MSCs, human cord blood-mesenchymal stem cells; HPF: high-power field.

	Survival (%)					
	0 day	4 days	5 days	7 days	9 days	14 days
Cisplatin + saline	100	100	50	0	0	0
Cisplatin + hCB-MSCs	100	100	100	80	70	70*
Cisplatin + hBM-MSCs	100	100	90	30	30	30**

\*\* $p < .004$  hCB-MSCs versus Cisplatin + saline.

\* $p < .05$  hBM-MSCs versus Cisplatin + saline (Kaplan-Meier analysis and Log-Rank test, 22, 97).

Abbreviations: hBM-MSCs, human bone marrow-mesenchymal stem cells; hCB-MSCs, human cord blood-mesenchymal stem cells.

# ESPERIENZA CLINICA PILOTA (2013)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Biologicals

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/biologicals](http://www.elsevier.com/locate/biologicals)

Short paper

## Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis

Mirco Belingheri<sup>a</sup>, Lorenza Lazzari<sup>b,\*</sup>, Valentina Parazzi<sup>b</sup>, Elena Groppali<sup>a</sup>, Ettore Biagi<sup>c</sup>, Giuseppe Gaipa<sup>c</sup>, Rosaria Giordano<sup>b</sup>, Maria Pia Rastaldi<sup>d</sup>, Daniela Croci<sup>d</sup>, Andrea Biondi<sup>c</sup>, Paolo Rebulli<sup>b</sup>, Alberto Edefonti<sup>a</sup>, Luciana Ghio<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

<sup>b</sup> Cell Factory "Franco Calori", Unit for Cellular Therapy, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

M, 12 anni, SNCR non responsiva alla terapia in trattamento con PLF.

3 INFUSIONI MSCs

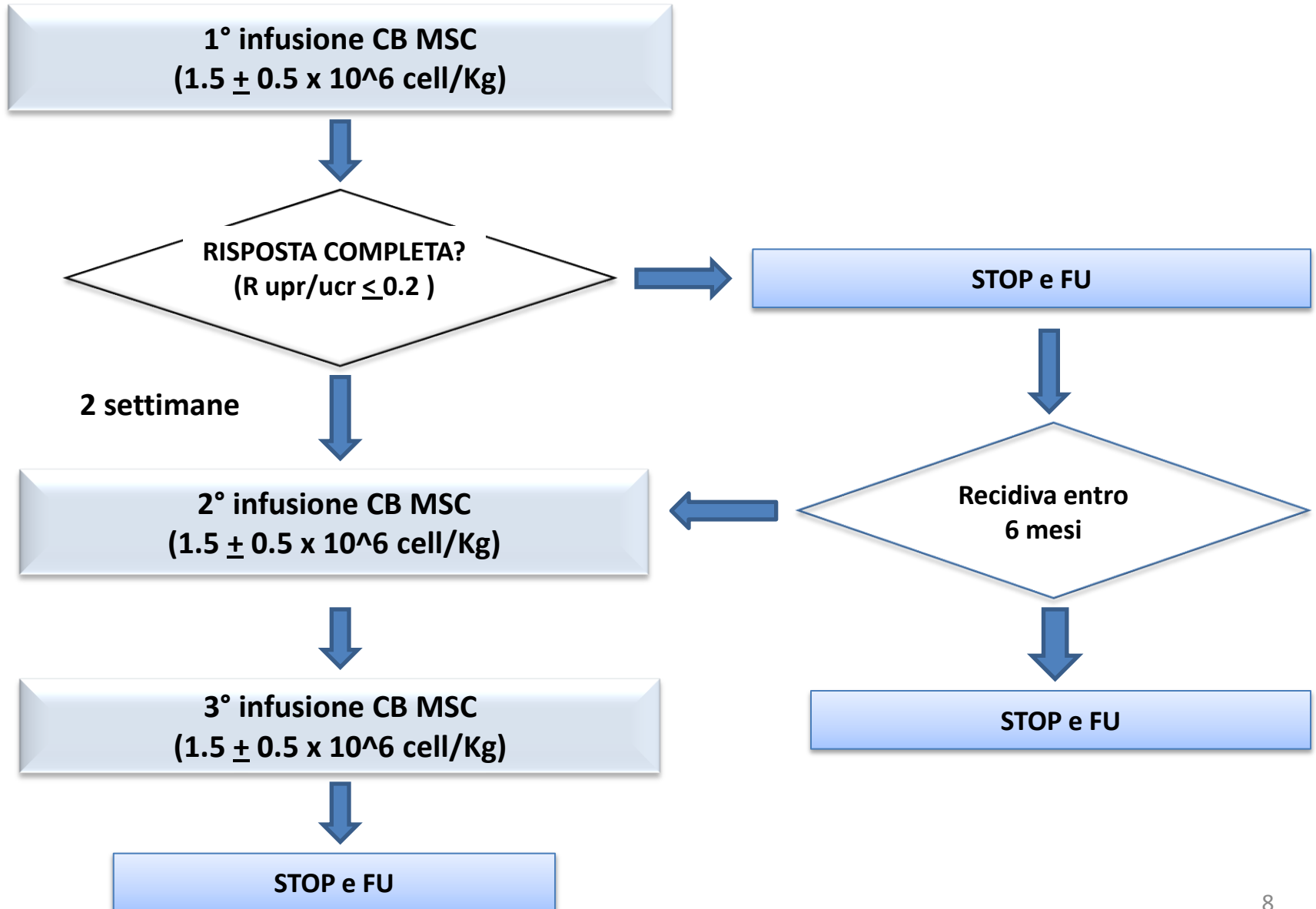
→Stabilizzazione del quadro (non remissione). Sospensione PLF

# **STUDIO FASE 1 PER L'USO DI MSCs DA SANGUE CORDONALE NELLA SNCR STUDIO KIDs01**

## **CRITERI DI INCLUSIONE**

- SNCR (PrU/CrU > 2 mg/mg)
- età < 30 anni
- IRC  $\leq 3$
- BR: MCD, MPGN, GSFS
- Genetica negativa

# DISEGNO DELLO STUDIO KIDs01





# RISULTATI PRELIMINARI KIDs01

Trattati 10 pazienti ped con SNCR da Novembre 2014 a Aprile 2019

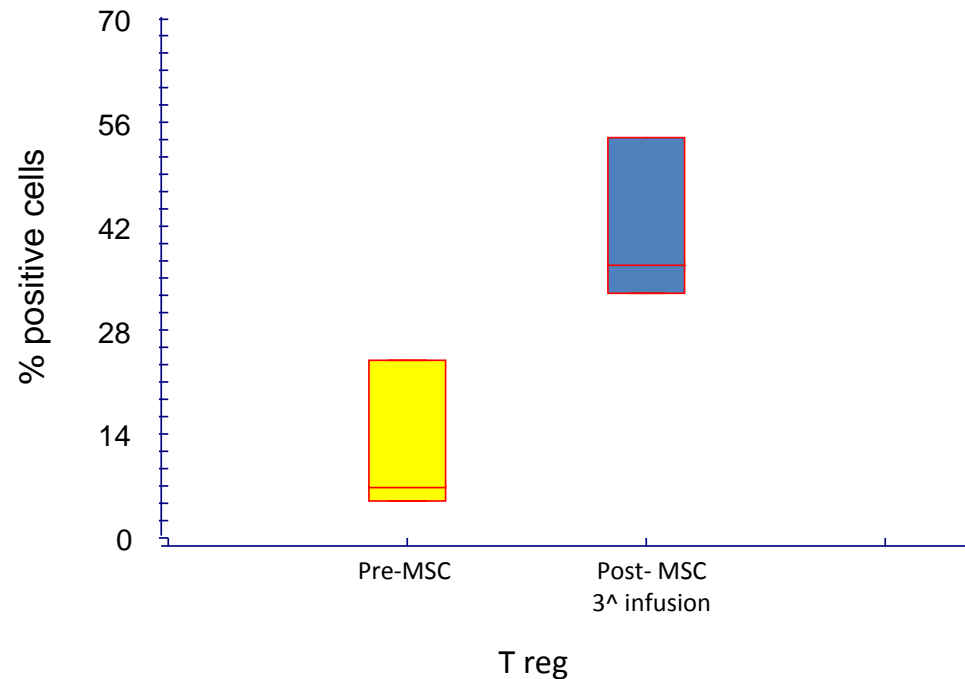
1 paziente con **RISPOSTA COMPLETA**, assenza di proteinuria, sospesi 2 farmaci IS (mantiene CSA)

1 paziente con **RISPOSTA COMPLETA** ( $\text{PrU/CrU} = 0,3$ ) della durata di circa 6 mesi con successiva recidiva → in attesa RITRATTAMENTO

## NESSUN EFFETTO COLLATERALE O TOSSICO

Dimostrazione dell'**ATTIVITA' BIOLOGICA IMMUNOMODULANTE** (aumento T-reg)  
Nessuna reazione di alloreattività verso le CB- MSC utilizzate per la terapia

# ATTIVITA' BIOLOGICA IMMUNOMODULANTE (aumento T-reg)



La percentuale della sottopopolazione dei linfociti TregFoxP3+CD127negCD25+ aumenta in modo significativo ( $p < 0.05$ ), con una percentuale di incremento mediana del 79% (range 35- 90%) durante il periodo del trattamento con le CB-MSC, fino a 20 giorni dopo l'ultima infusione

# MSCs CORDONALI NELLE SNI CORTICO-DIPENDENTI

## STUDIO RACE

A PHASE 2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF ALLOGENEIC HUMAN CORD BLOOD-DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN MAINTAINING REMISSION AFTER IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITHDRAWAL IN PEDIATRIC PATIENTS WITH **STEROID-DEPENDENT** NEPHROTIC SYNDROME

PI: Prof. Giovanni Montini

**GRANT AIFA**

840.855,20 €

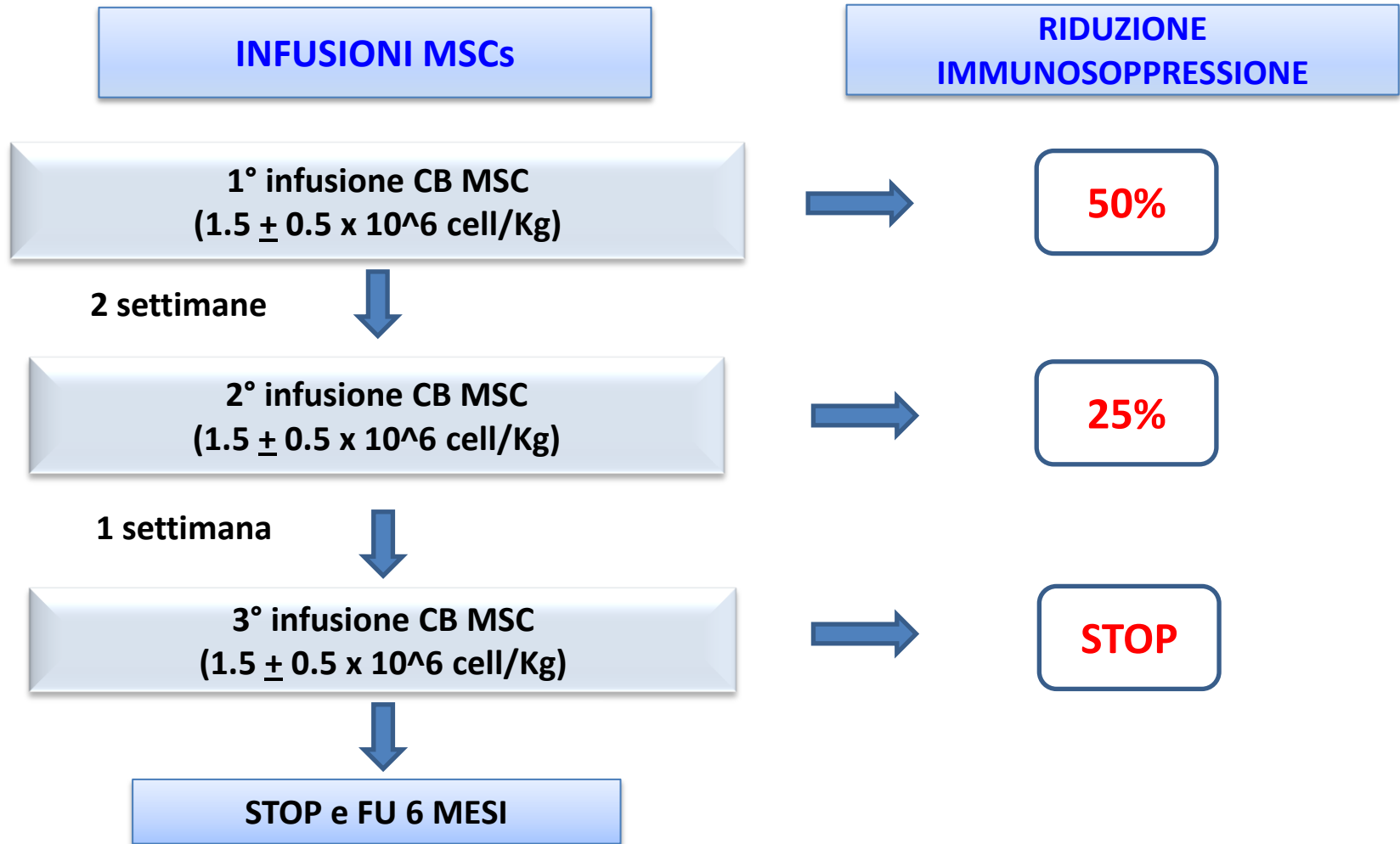


FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione Lombardia

# DISEGNO DELLO STUDIO RACE

**11** bambini con SDNS, in remissione da almeno 2 mesi ed in terapia IS cronica



Possibile seconda coorte di pazienti, utilizzando 2 milioni di MSCs/kg

# RISULTATI PRELIMINARI RACE

Arruolati 4/11 pazienti ped con SNCD da Dicembre 2018 a Aprile 2019

Età compresa tra 3-18 anni

All'arruolamento in uso almeno 2 farmaci (MMF/Tacrolimus; MMF/CSA)

Storia di corticopidendenza/FR

FOLLOW-UP 1-4 MESI

**3 PAZIENTI HANNO SOSPESO LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA**

1 PAZIENTE ha ridotto al 50% LA TERAPIA (TRATTAMENTO IN CORSO)

**NESSUNA RECIDIVA**

**NESSUN EFFETTO COLLATERALE O TOSSICO**

6 pazienti screenati in attesa di trattamento

**A prospective study to assess safety and efficacy of the use of  
bone-marrow derived MESenchymal stromal  
cells as immunomodulatory therapy for children and young adults  
with severe and difficult-to-treat frequently  
relapsing or steroid-dependent idiopathic NEPHrotic syndrome: the  
MESNEPH study  
Open label phase 1 trial**

**Dipartimento di Nefrologia e Dialisi**

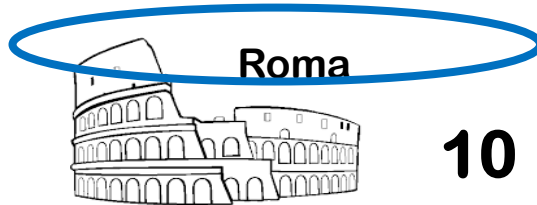


**Bambino Gesù**  
OSPEDALE PEDIATRICO

**Dr.ssa I. L'Erario, Dr.ssa M. Vivarelli, Dr. F. Locatelli, Dr. G. Remuzzi, Dr. F. Emma, Dr. M. Introna,  
Dr. N. Perico, Dr. M. Algeri, Dr.ssa F. Casiraghi, Dr.ssa R. Corsetti**



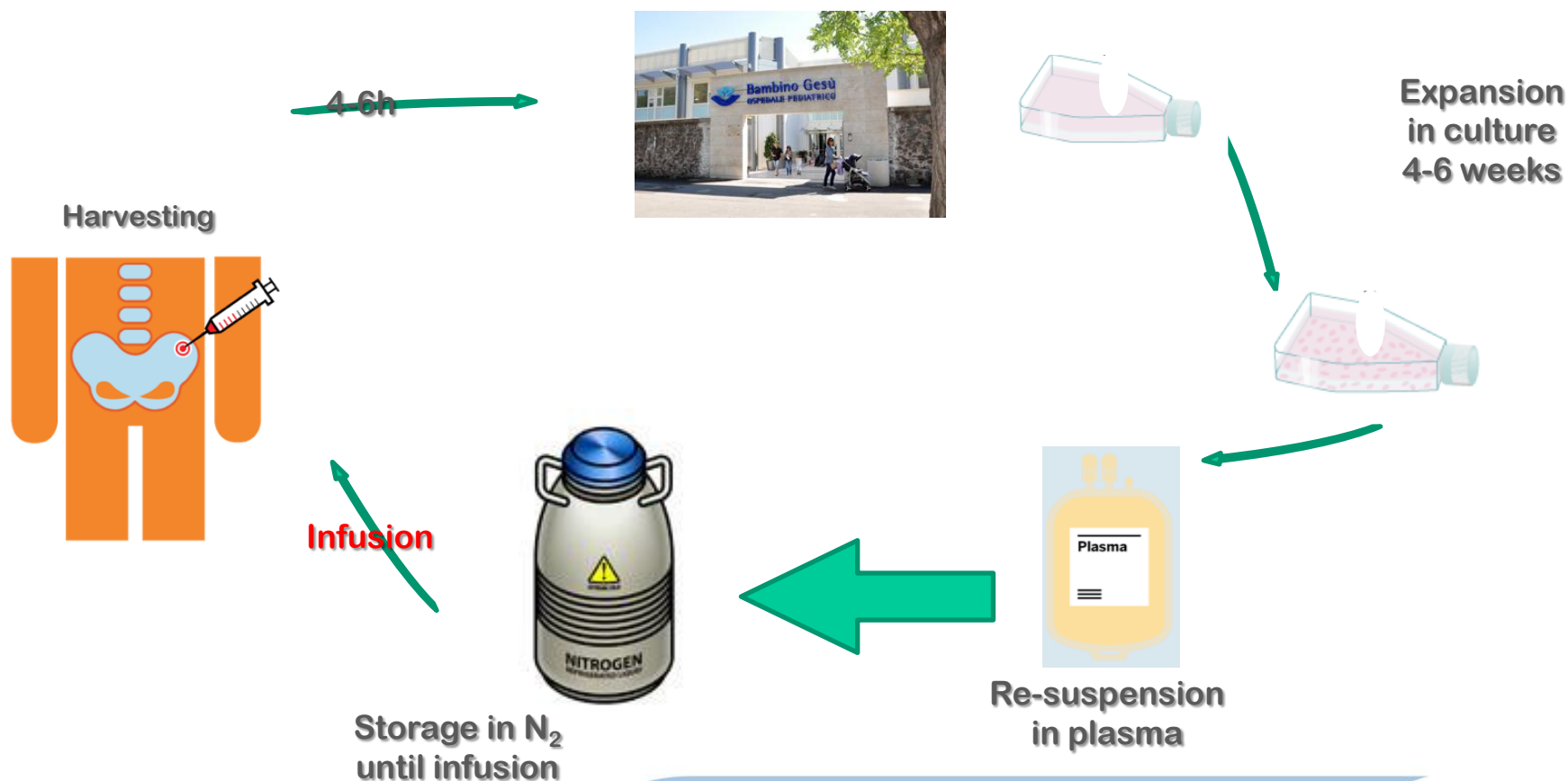
# Patient selection



## INCLUSION CRITERIA:

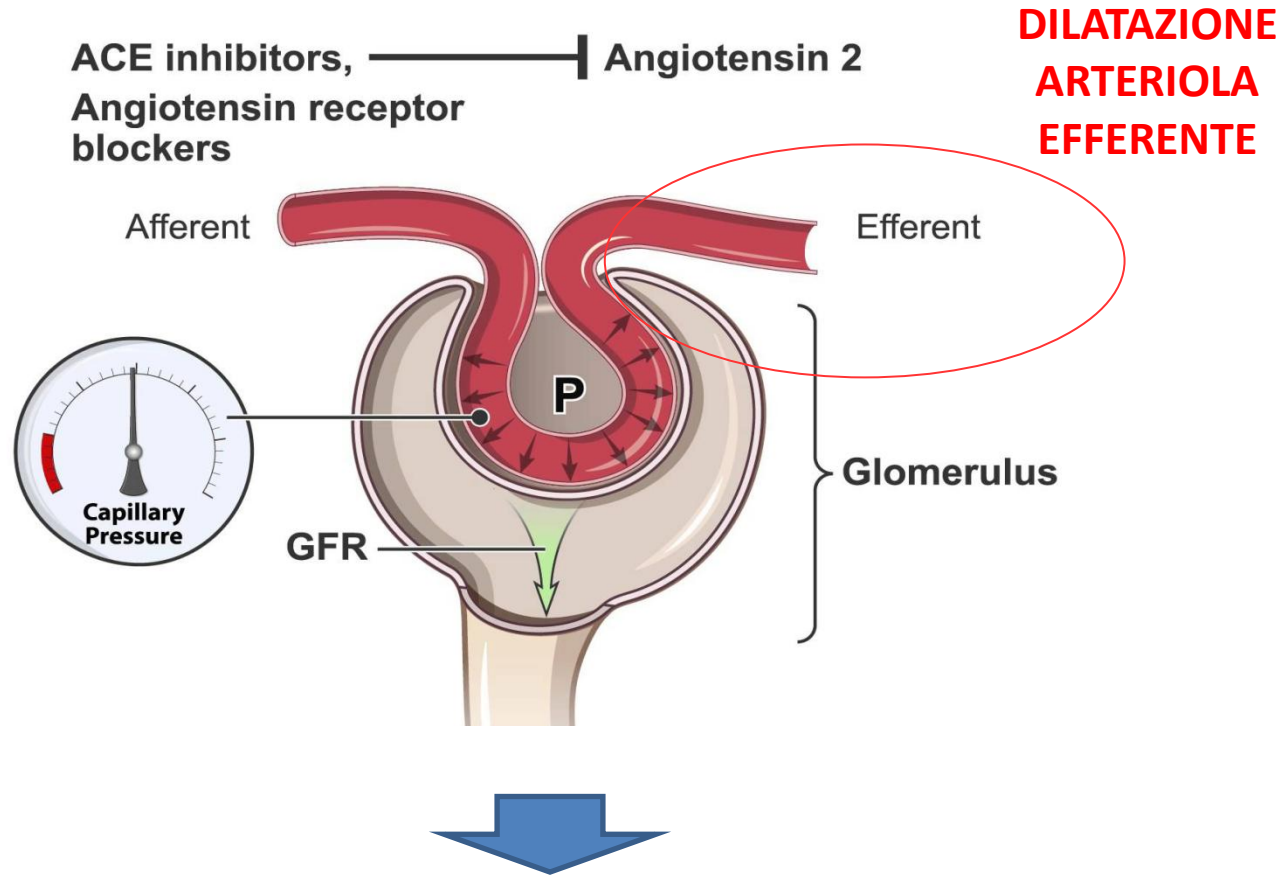
- Males and females aged 5 to 40 years
- Difficult to treat FRNS or SDNS
- Steroid-dependent or multi-relapsing INS patients with 2 or more relapses in the previous year
- patients stable (from at least 1 month) complete or partial remission of the INS

## Treatment – preparation of cellular product



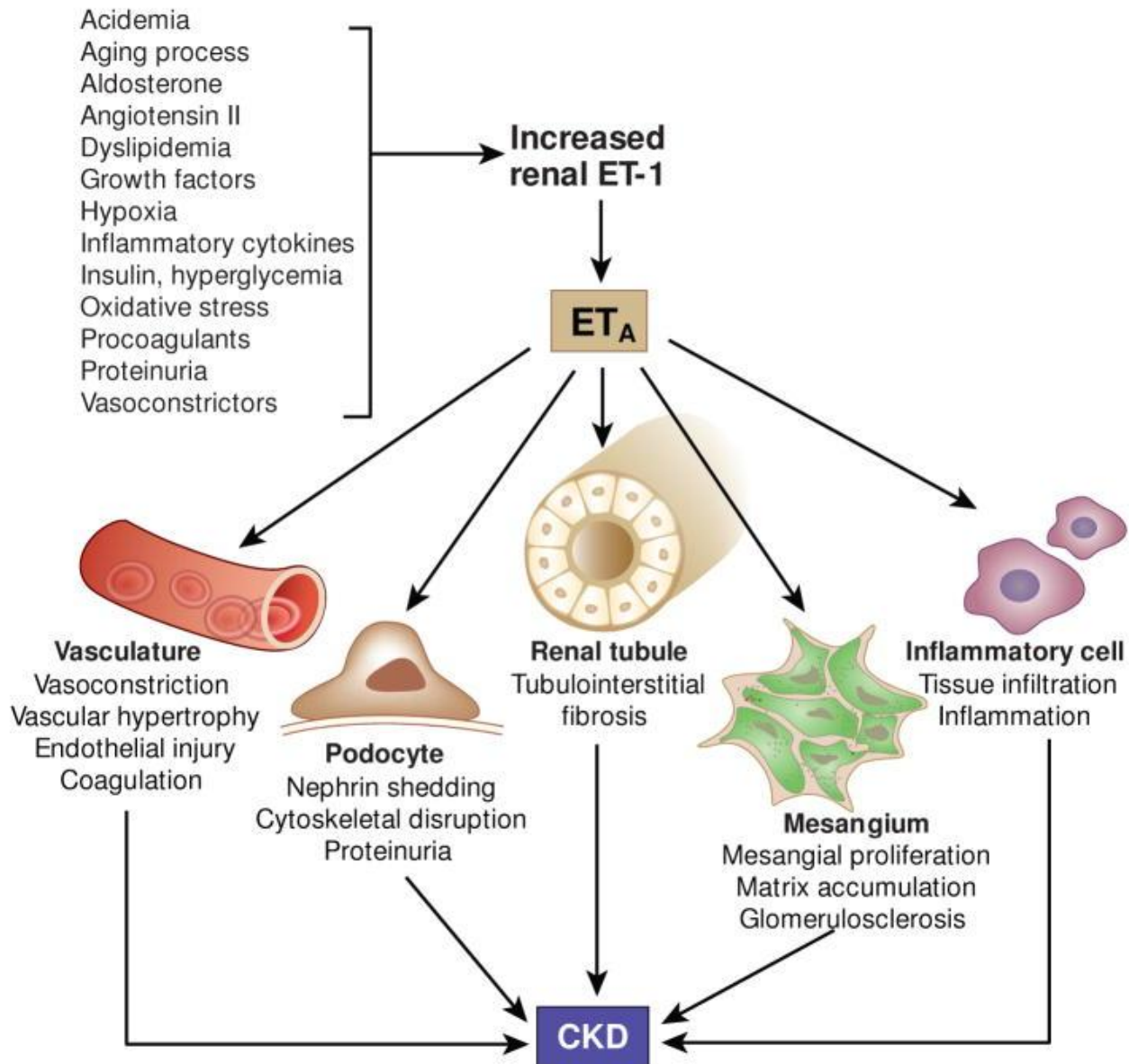
**SPARSENTAN**

# ACE INIBITORI-SARTANICI

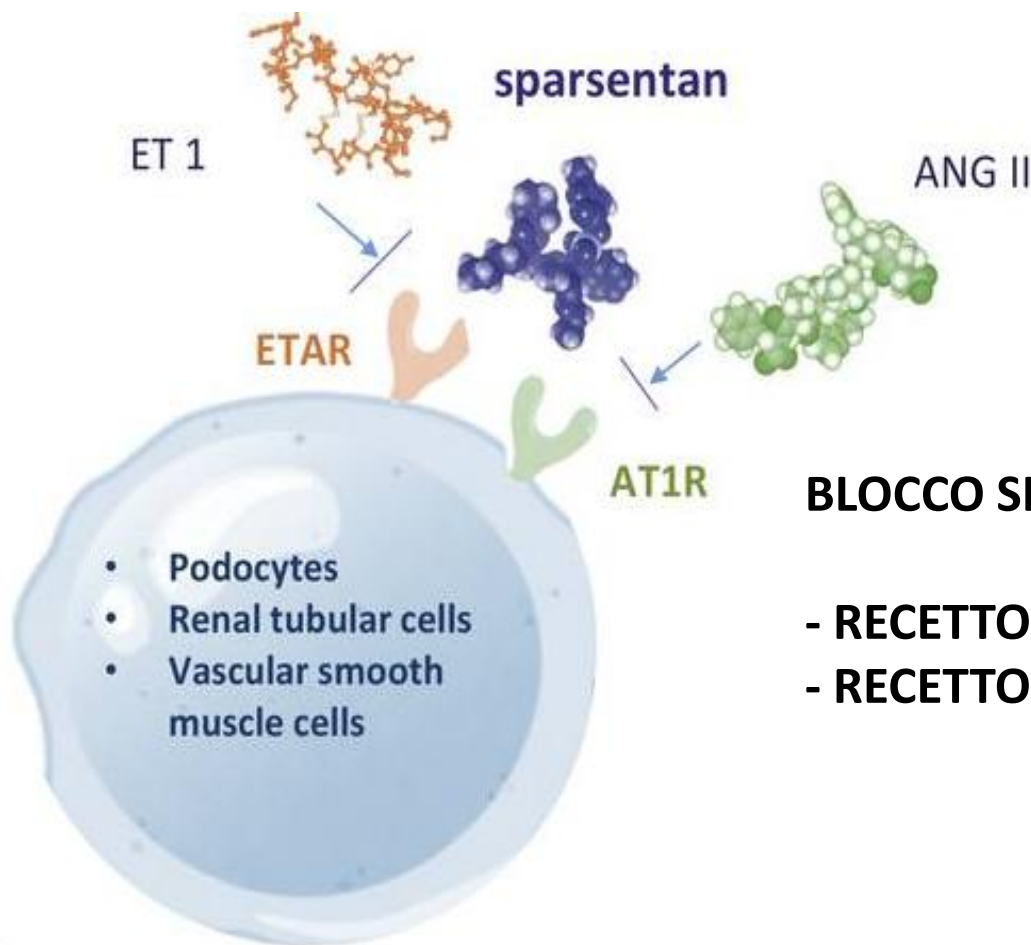


**RIDUZIONE PROTEINURIA - EFFETTO RENOPROTETTIVO**

# RUOLO ENDOTELINA NEL CKD



# SPARSENTAN – MECCANISMO D'AZIONE



**BLOCCO SIMULTANEO:**

- RECETTORE PER ENDOTELINA TIPO A
- RECETTORE PER ANGIOTENSINA II



**EFFETTO  
SINERGICO**



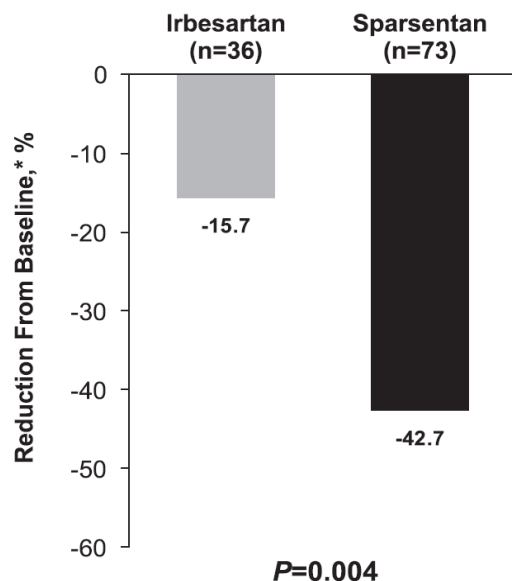
# SPARSENTAN RIDUCE LA PROTEINURIA (STUDIO DUET)

STUDIO RANDOMIZZATO IN CIECO  
**SPARSENTAN vs IRBESARTAN**  
ENDPOINT: uPr/uCr a 8 settimane

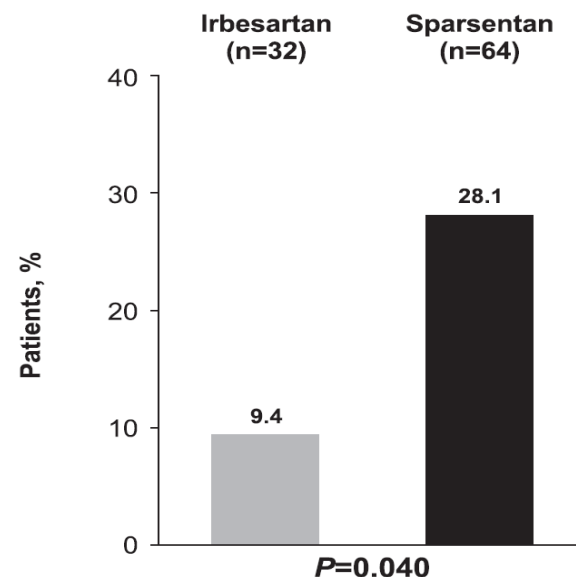
**CRITERI INCLUSIONE**  
Pazienti con **FSGS** di 8-75 anni  
uPr/uCr > 1 mg/mg

109 pazienti randomizzati  
73 SPARSENTAN  
36 IRBESARTAN

## RIDUZIONE PROTEINURIA



## REMISSIONE PARZIALE



**SAFETY** = profile AE simile, Sparsentan > ipotensione, vertigini, edema, sintomi GI

# SPARSENTAN – STUDIO DUPLEX

## OBIETTIVO

DETERMINARE EFFETTO **RENOPROTETTIVO** DI SPARSENTAN in PZ CON FSGS

## CRITERI DI INCLUSIONE

FSGS (IDENTIFICATA CON BIOPSIA RENALE) o SRNS GENETICA

**Età > 18 anni (in Europa)**

uPr/uCr > 1,5 mg/mg

eGFR > 30 ml/min/1,73 mq

## DISEGNO

STUDIO RANDOMIZZATO IN CIECO 1:1

SPARSENTAN 400-800 mg vs IRBESARTAN 150-300 mg

Durata 108 settimane

## END-POINTS

eGFR a 108 settimana (EFFETTO RENOPROTETTIVO)

proteinuria a 36 settimana (EFFETTO ANTIPROTEINURICO)



**Giovanni Montini**

**Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico**

**Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano**

**[giovanni.montini@unimi.it](mailto:giovanni.montini@unimi.it)**