



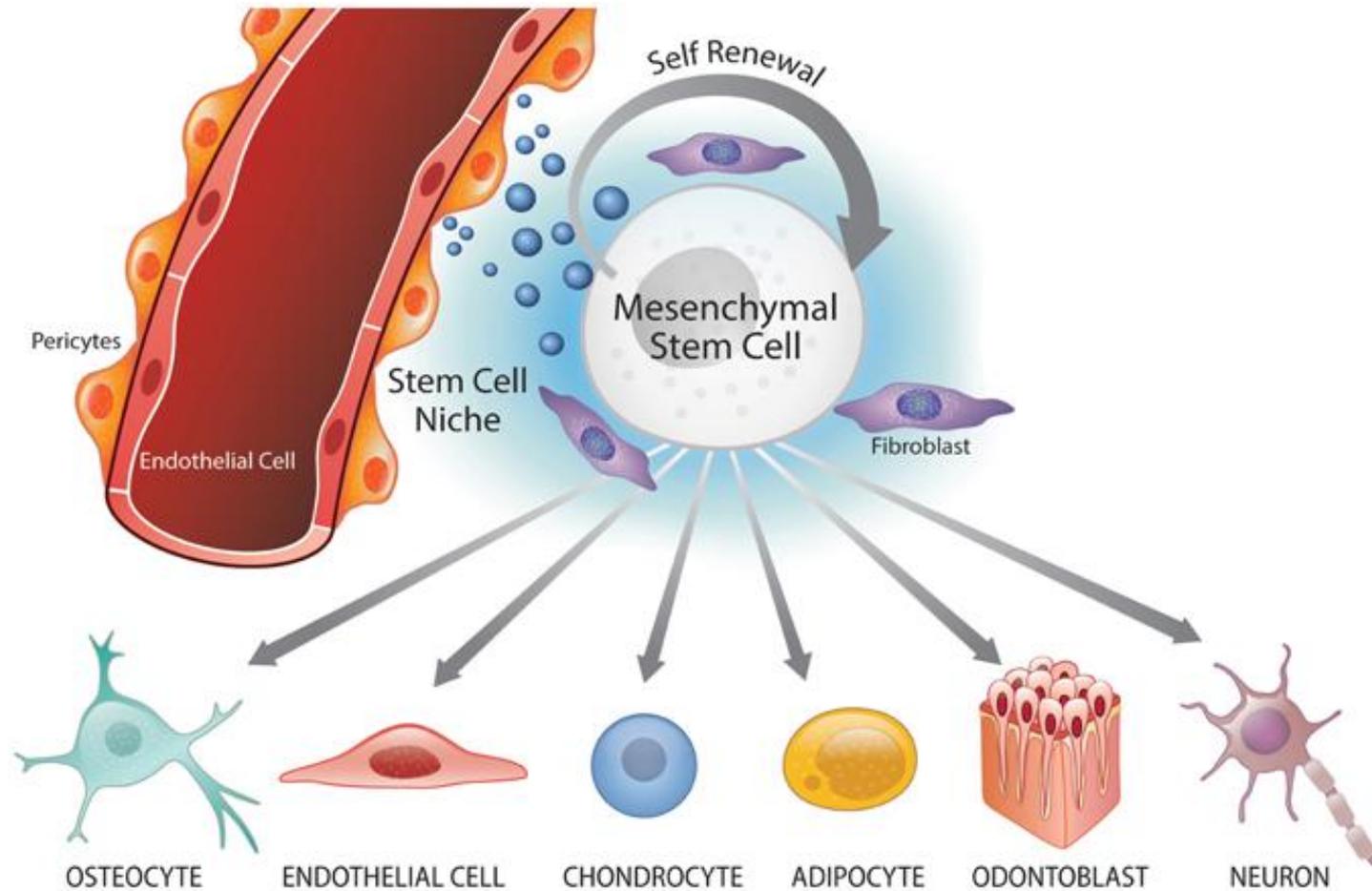
Giovanni Montini

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico

Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

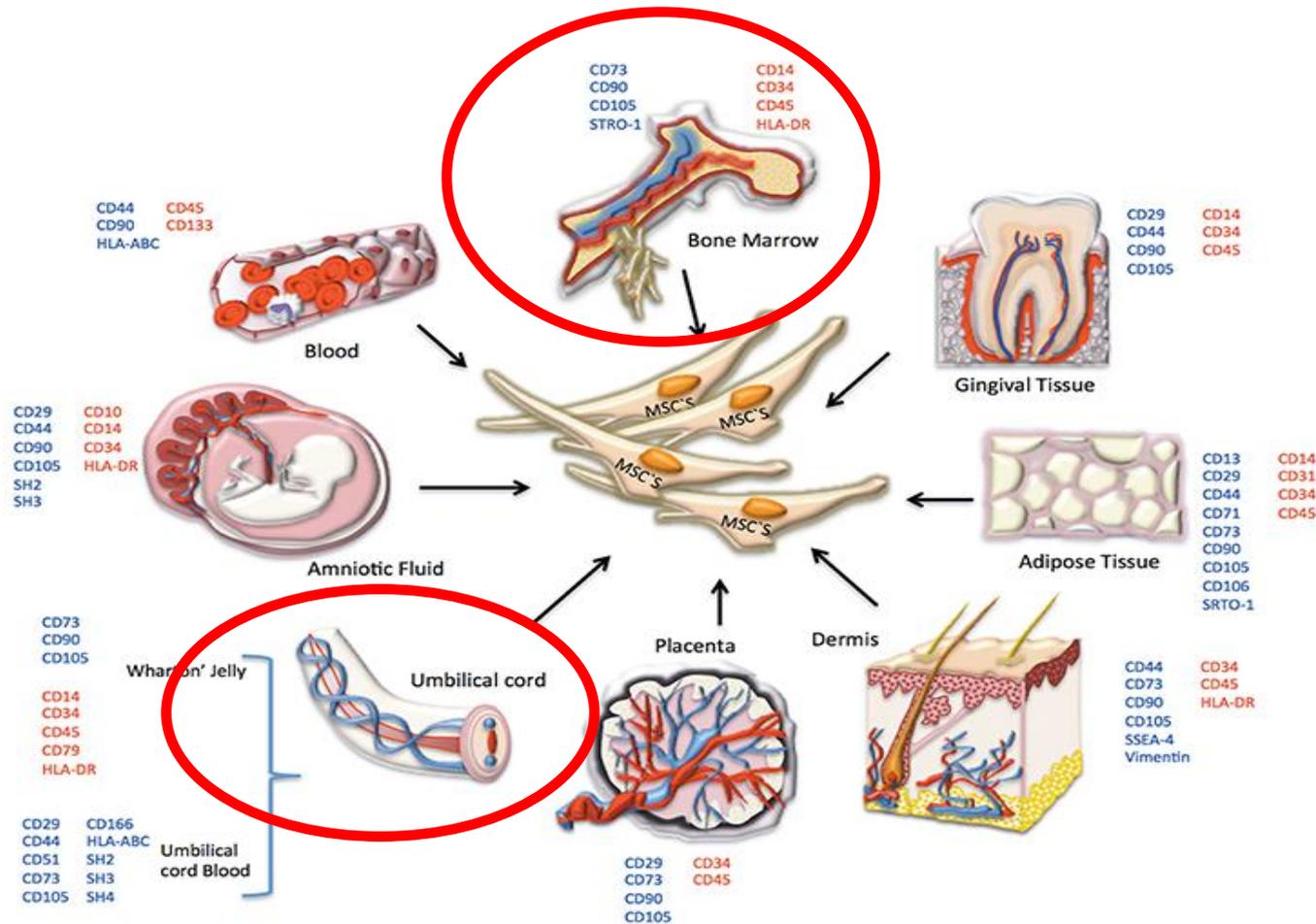
giovanni.montini@unimi.it

CELLULE MESENCHIMALI



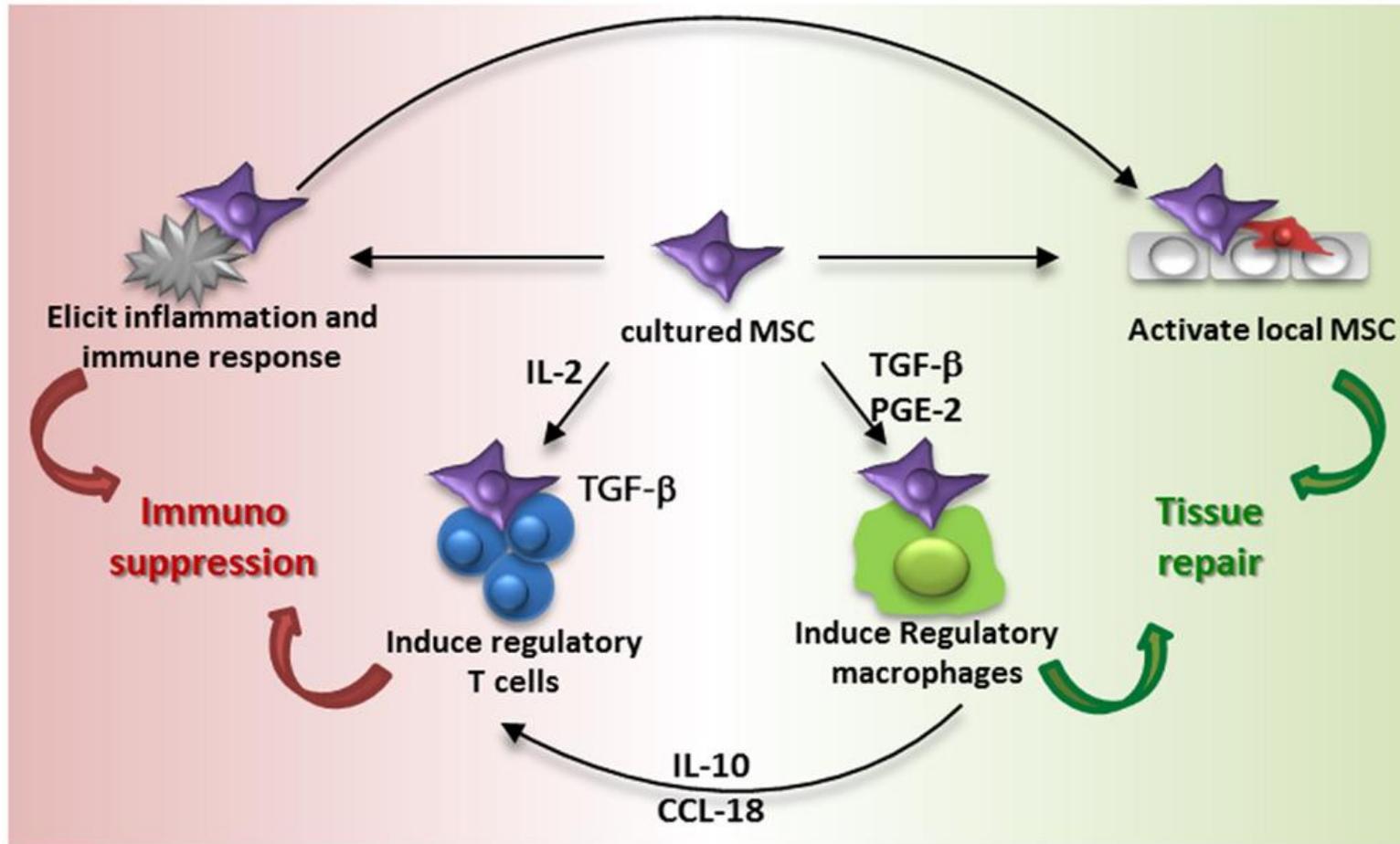
Sono cellule staminali adulte immature, non specializzate, in grado di dare origine a cellule mature di uno o più tessuti diversi (**cellule staminali multipotenti**)

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

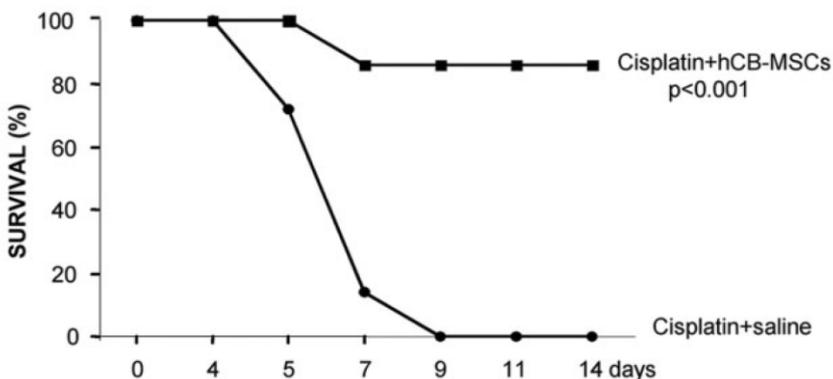
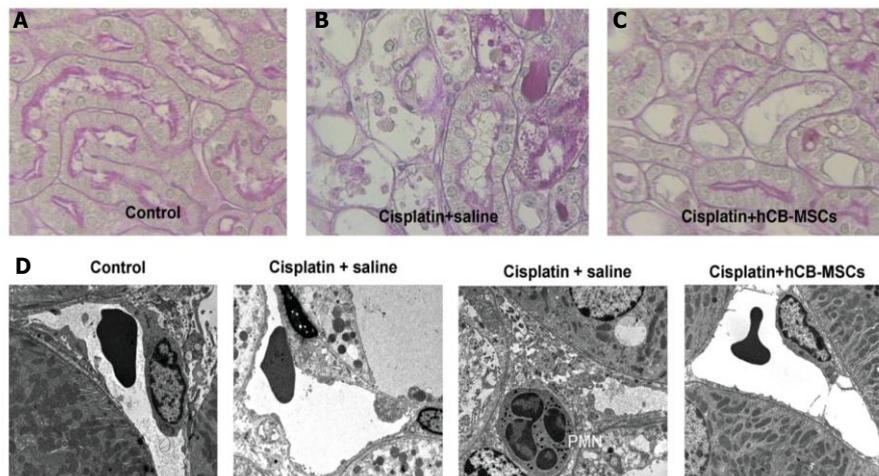


Oltre a potersi differenziare in diverse cellule, sono capaci di interagire con le cellule limitrofe producendo fattori solubili (citochine e microvescicole) con proprietà **immunomodulatorie, di riparazione tissutale, antiapoptotiche e neoangiogenetiche**.

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 ± 0.8	1.79 ± 0.4
Cisplatin + hCB-MSCs	0.13 ± 0.04*	0.09 ± 0.03*

Data are mean ± 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)



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Biologicals

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biologicals

Short paper

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

Mirco Belingheri^a, Lorenza Lazzari^{b,*}, Valentina Parazzi^b, Elena Groppali^a, Ettore Biagi^c, Giuseppe Gaipa^c, Rosaria Giordano^b, Maria Pia Rastaldi^d, Daniela Croci^d, Andrea Biondi^c, Paolo Rebulla^b, Alberto Edefonti^a, Luciana Ghio^a

^a Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

^b 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

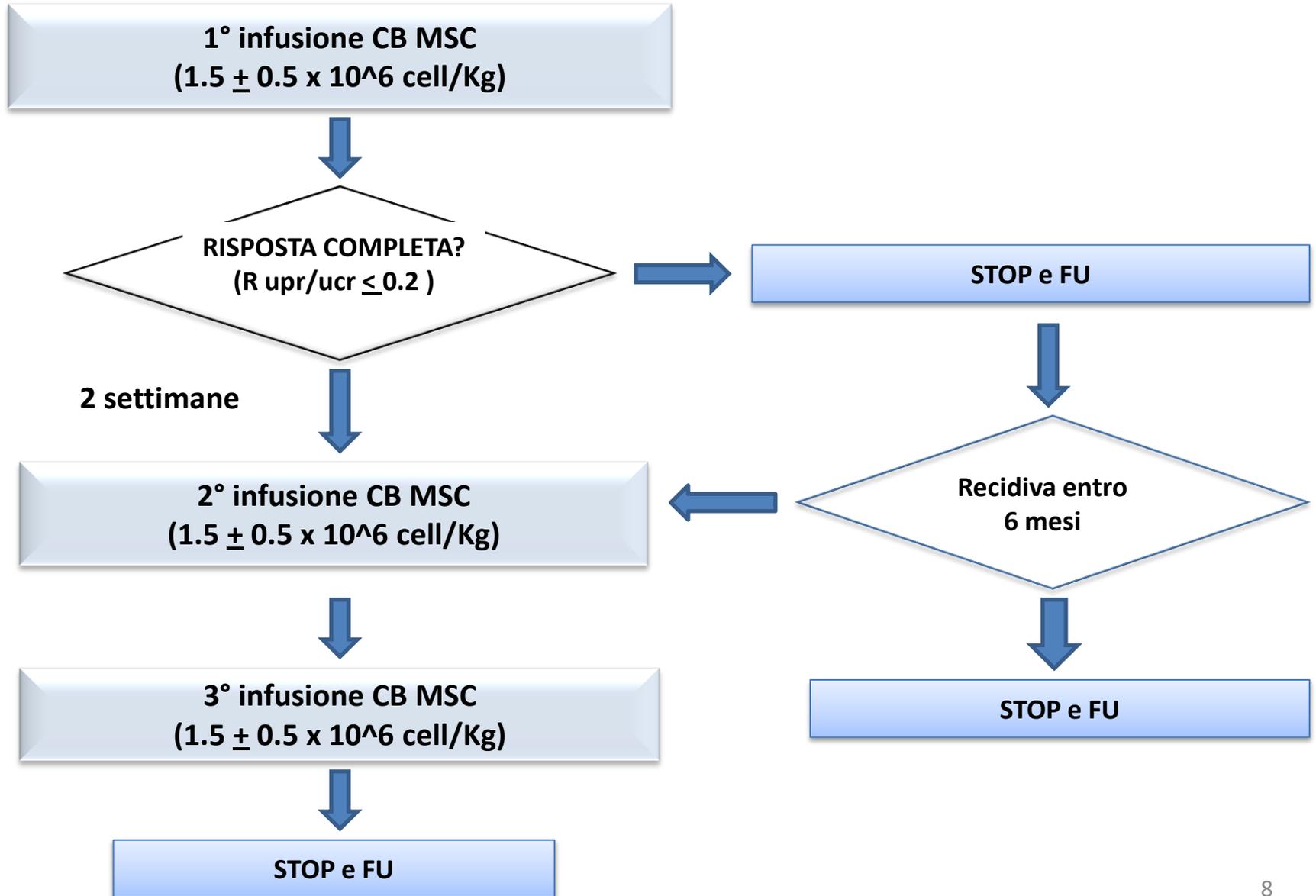
→ Stabilizzazione del quadro (non remissione). Sospensione PLF

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

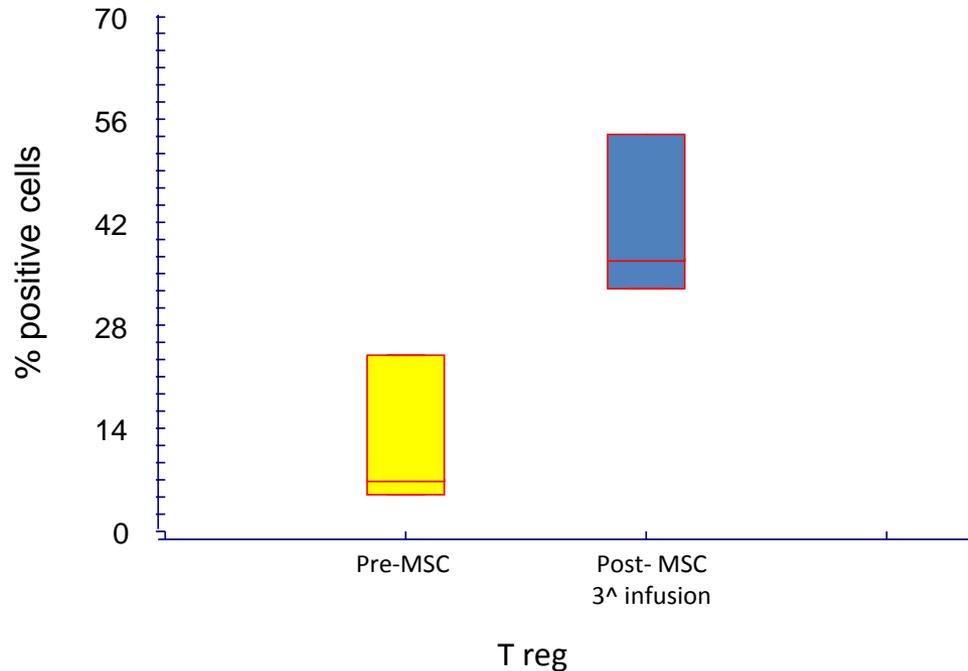
1 paziente con **RISPOSTA COMPLETA**, assenza di proteinuria, sospesi 2 farmaci IS (mantiene CSA)

1 paziente con **RISPOSTA COMPLETA** (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 **STERIOD-DEPENDENT** NEPHROTIC SYNDROME

PI: Prof. Giovanni Montini

GRANT AIFA

840.855,20 €



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

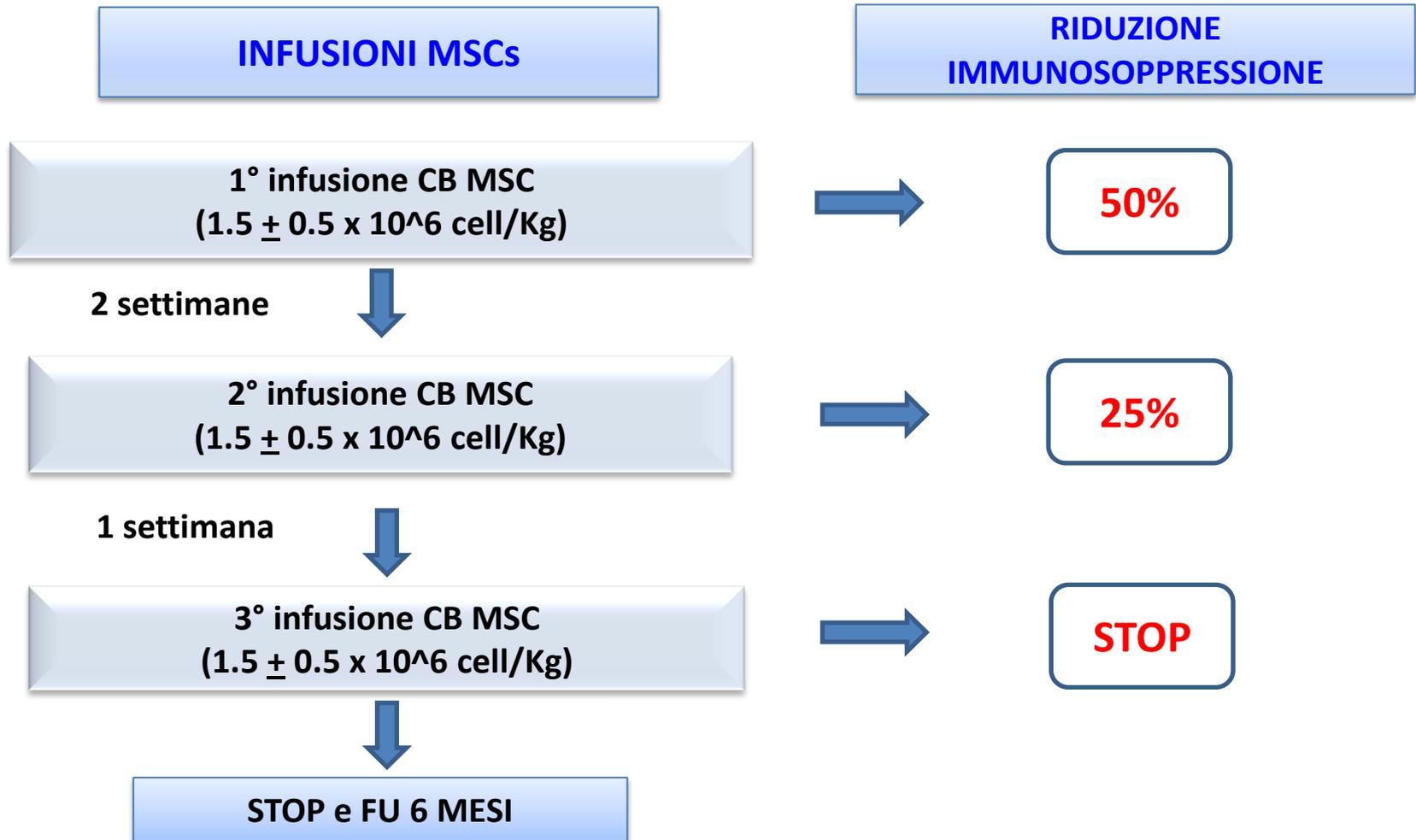


FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

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 corticoidendenza/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**

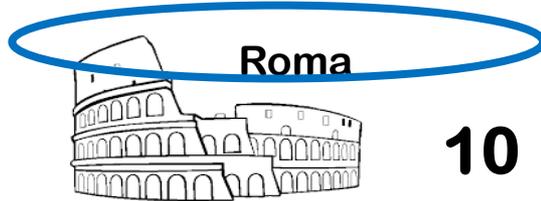
Dipartimento di Nefrologia e Dialisi



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:

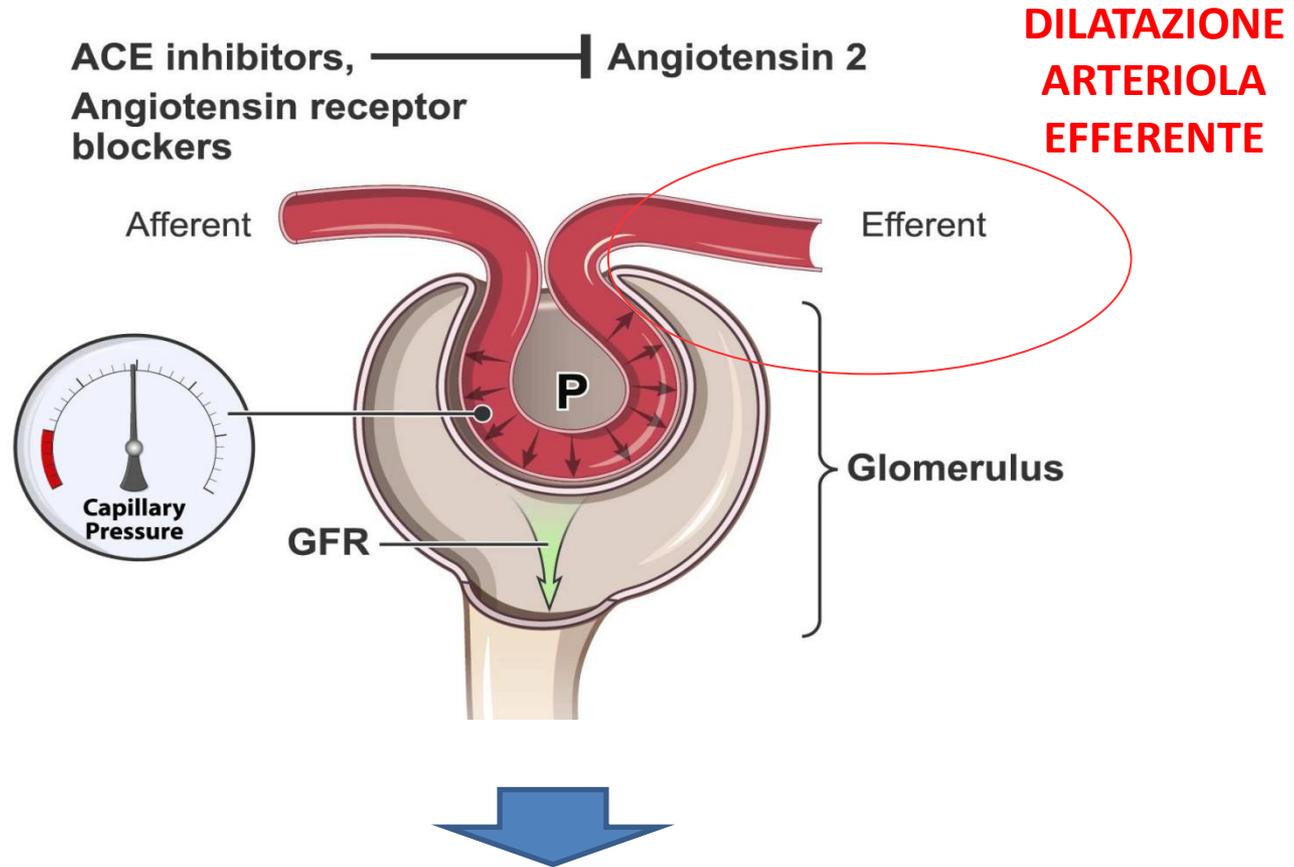
- Males and females aged 5 to 40 years
- Difficult to treat FRNS or SDNS
- Steroid-dependent or multi-relapsing INS patients with 2 or more relapses in the previous year
- patients stable (from at least 1 month) complete or partial remission of the INS

Treatment – preparation of cellular product



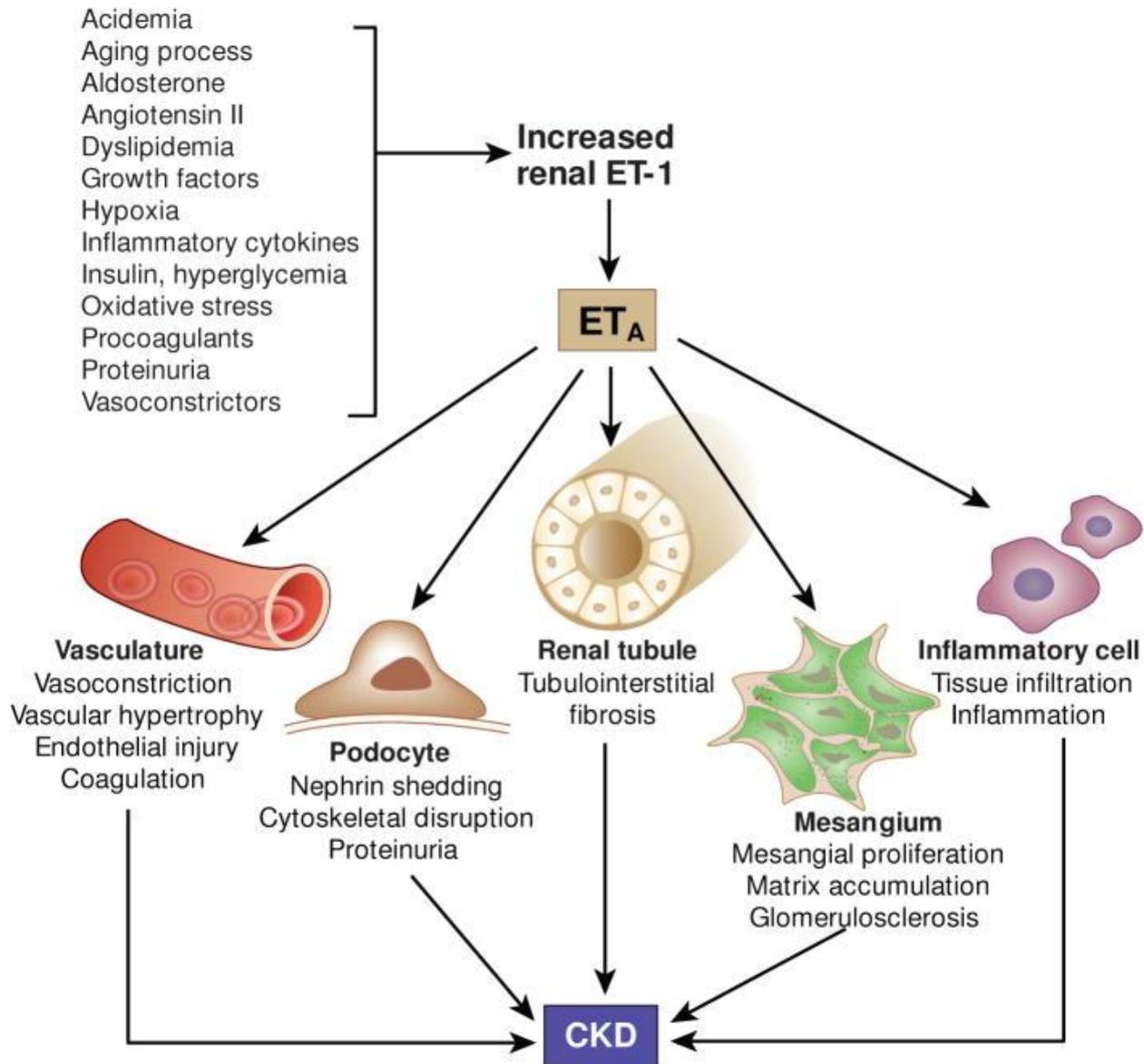
SPARSENTAN

ACE INIBITORI-SARTANICI

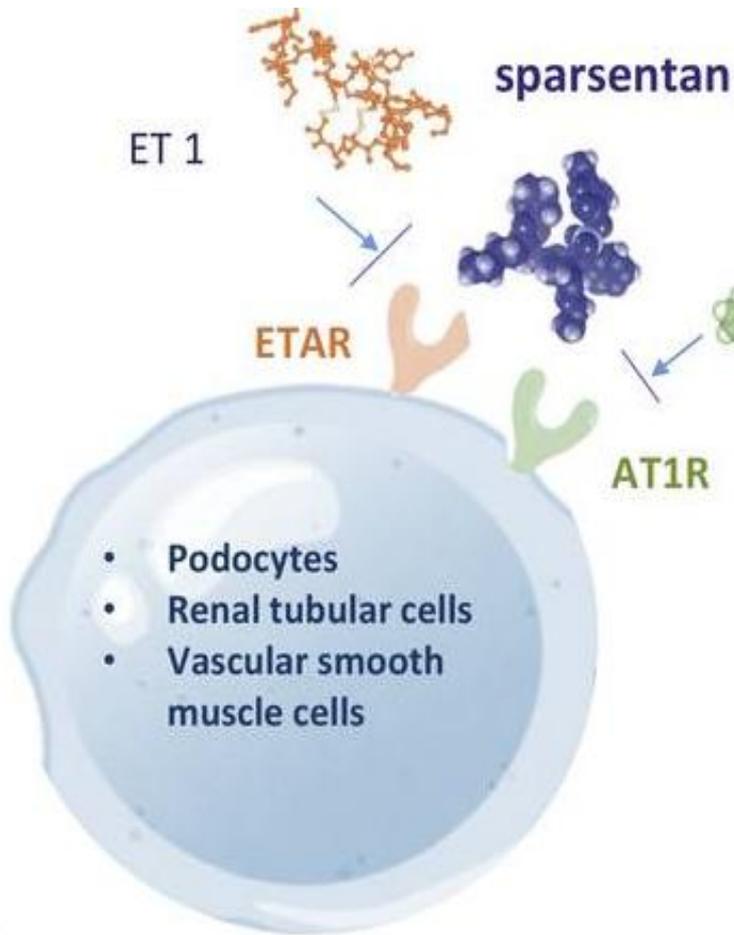


RIDUZIONE PROTEINURIA - EFFETTO RENOPROTETTIVO

RUOLO ENDOTELINA NEL CKD



SPARSENTAN – MECCANISMO D’AZIONE



BLOCCO SIMULTANEO:

- RECETTORE PER ENDOTELINA TIPO A
- RECETTORE PER ANGIOTENSINA II



**EFFETTO
SINERGICO**

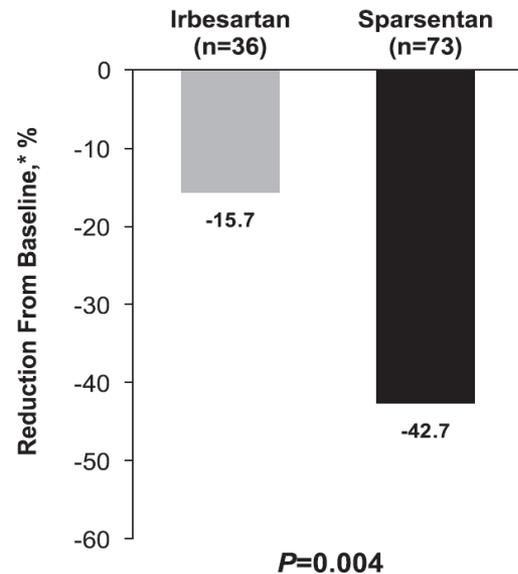
SPARSENTAN RIDUCE LA PROTEINURIA (STUDIO DUET)

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

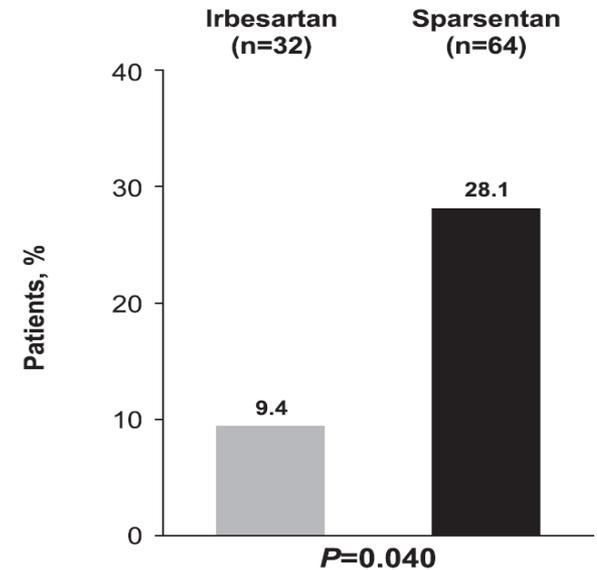
CRITERI INCLUSIONE
Pazienti con **FSGS** di 8-75 anni
uPr/uCr > 1 mg/mg

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