

**Inconstro ASNIT onlus
Pavia 14-11-2009**

Terapia della Sindrome Nefrosica

**Alessandro Amore, MD, PhD
Nefrologia Dialisi Trapianto
Ospedale Universitario OIRM
Torino**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO**

ALMA UNIVERSITAS
TAURINENSIS



Modelli di studio

- Sperimentale

- Studi in laboratorio
- Sperimentazione clinica

- Osservazionale/Epidemiologico

- survey
- studio trasversale
- studio prospettico o di coorte
- studio retrospettivo o caso-controllo

Sperimentazione clinica o studio clinico controllato (clinical trial)

- Esperimento condotto per misurare l'efficacia di un trattamento
- Sinonimi:
 - Randomized clinical trial
 - Trial clinico randomizzato

Clinical trial

Obiettivo	Fase
• Definizione della dose somministrabile	I
• Evidenza iniziale di successo del trattamento	II
• Confronto con trattamento standard	III
• Vigilanza sugli effetti indesiderati	IV

Clinical trial

Assegnazione casuale del trattamento →
RANDOMIZZAZIONE

Metodo:

- Tavole dei numeri casuali
- Estrazione da urna
- Programmi al calcolatore

Clinical trial

RANDOMIZZAZIONE

- Non dipende dal ricercatore
- Non dipende dal paziente
- Garantisce l'uniformità dei gruppi a confronto rispetto a tutte le variabili
- Giustificato eticamente dall'equivalenza dei trattamenti che sono posti a confronto
- Requisito per la corretta inferenza statistica

Clinical trial

- **CIECO**: trattamento celato solo al paziente
- **DOPPIO CIECO**: trattamento celato al paziente e al medico
- **TRIPLO CIECO**: trattamento celato al paziente, al medico che segue il paziente e al medico che analizza i dati
- **USO DEL PLACEBO**

Studi prospettici o retrospettivi



Terapia steroidea Sindrome Nefrosica nel bambino

Dose: 2 mg/Kg prednisone

Schema Breve APN 1981	2+2 settimane
Standard ISKD 1981	4+4 settimane
Lungo APN 1988	6+6 settimane
Protratto Necker 1990	6+8+6 settimane

Terapia steroidea Sindrome Nefrosica nel bambino

**Prednisone 2 mg/Kg/die per 4 settimane
(se non risponde altre 2 settimane,
se non risponde 3 boli di metilprednisolone
5-10 mg/Kg)**

risposta

Prednisone 2 mg/Kg/dì alterni per 8 settimane
poi ridurre 0.5 mg/Kg/dì alterni ogni 15 giorni (totale 18 settimane)

Risposta al trattamento steroideo
2 mg/kg/die per 4-6 settimane
(ISKD 1982, Niaudet P, Broyer M, 1991)

CORTICOTERAPIA

RISPOSTA (82%)

NON RISPOSTA (18%)

20%
non
più ricadute

18%
ricadute
infrequenti

44% ricadute
frequenti e
corticodipendenza

1/3 tossicità
steroidica

Alchilanti e
cortisone

6-10%
non risposta

CD001533 Cochrane Database Systemic Rev.
Trattamento del 1° episodio di SN con prednisone

2004

2 mesi di terapia steroidea vs >3 mesi (19 RCT)

**RR di ricaduta ad 1-2 anni : 0.70 (0.55-0.84 95%CI)
senza aumento di effetti avversi.**

**Rapporto inverso fra durata di trattamento
e rischio di ricaduta $r^2=0.56$ $p<0.03$**

Conclusioni



**Il rischio di ricadute successive
è ridotto dal **60% al 33%**
da 4 settimane di prednisone 2 mg/Kg + 4 mesi a di alterni.**

Esito sindrome nefrosica da glomerulonefrite a lesioni minime

- **20-25% rispondono alla terapia senza ricaduta**
- **25-30% ricaduta non frequenti**
- **45-55% frequenti ricadute (> 3 episodi/anno) o steroide – dipendenza**
- **dopo 10 anni, spesso all'adolescenza: 70% remissione duratura**
- **eccezionale l'evoluzione in IRC**
- **mortalità eccezionale per shock, infezione, embolia polmonare**

CORTICOSENSIBILI A FREQUENTI RICADUTE


CORTICODIPENDENTI

TOSSICITA' STEROIDEA

- Arresto crescita
- Obesità
- Ipertensione
- Disturbi metabolici (glucosio, lipidi)
- **Rischio cardiovascolare età adulta**

Alterazioni ossee in bambini con SN trattati con steroidi

Salusky / Ped Nefrol 2004

PTH
25 (OH)D
1,25 (OH)(2)D  normali

Osteocalcina
Fosfatasi alcalina



Istomorfometria ossea: osteomalacia focale e
aumentato riassorbimento osseo

Mineralization lag time: $p < 0.0005$ con il tempo di SN

Velocità di crescita da -1.6 a 3 SDS
Altezza da -1.9 a 0.6 SDS

$p < 0.05$ con dose e durata di steroidi

Trattamento a lungo termine con Steroidi
riduce la capacità di crescita anche dopo Tx.

osteomalacia
ridotta formazione ossea

**Dislipidemia in bambini con SN trattati con steroidi:
aumenta il rischio cardio-vascolare anche
nel lungo termine soprattutto per quelli che vanno
in dialisi e trapianto**

Saland J Curr Opin Ped 2004

CORTICOSENSIBILI A FREQUENTI RICADUTE

CORTICODIPENDENTI



Immunosoppressori

Ciclosporina

Levmisole

Terapia con farmaci citotossici

Ciclofosfamide:

2 mg/kg per 12 settimane

2.5-3 mg/kg per 8 settimane

(dose cumulativa: 140-168 mg/kg)

**Ciclosporina (5 mg/kg/die)
nelle SN**

REMISSIONE SN

- **75% GN a lesioni minime**
- **35% glomerulosclerosi focale**
- **87% corticodipendenti**
- **24% corticoresistenti**

Potenziamento del risultato di ciclosporina in SN a recidive frequenti

- **associando steroidi a basse dosi
(fino al 42% di remissioni complete)**
- **aumentando la dose di CyA in pazienti dislipidemicici**
- **attendendo fino a 3-6 mesi per una risposta favorevole**
- **protraendo la terapia > 1 anno, ma quanto a lungo?**

**destino di probabile guarigione all'adolescenza:
rischio non accettabile di
tossicità renale cronica severa**

Cochrane Renal Group

Trattamento steroideo

vs steroidi+ alchilanti per le SN a ricadute frequenti

- (18 RCT: 828 bambini): RR di ricaduta ad 1 anno

- Ciclofosfamide (CPA)

RR 0.44 (0.24-0.73)

- Clorambucile (Chl)

RR 0.13 (0.03-0.57)

- CPA vs Chl

RR 1.31 (0.80-2.13)

Dopo 4 anni ricadute solo nel 50% dei casi cortico- dipendenti

Ciclosporina (CyA)

CyA vs CPA

RR 1.07 (0.48-2.35)

Levamisolo

RR 0.60 (0.45-0.79)

} Non
mantenuta
alla
sospensione
del farmaco.

Mizoribina ed azatioprina: effetto placebo.

Meta-analisi trattamento con ciclofosfamide (Latta K ped Nephrol 2001)

**1504 bambini trattati con 1 ciclo di ciclofosfamide
o clorambucile**

- **Dopo 4 anni Non ricadute nel 50% dei casi**
- **Dopo 5 anni solo il 10% non ha ricadute**

Levamisole

2.5 mg/kg/di alterni (oggi suggerita somministrazione quotidiana)

CONSIGLIO

**Utile solo nelle SN a frequenti ricadute
o corticodipendenti che
richiedono modeste dosi di steroidi**

CORTICOSENSIBILI A FREQUENTI RICADUTE

CORTICODIPENDENTI

SN cortico-dipendenti

Ciclosporina

Citotossici

Frequenza di remissione

75%

65%

Durata di remissione
a 4 anni dalla sospensione
del ciclo



2%

50%

**Necessità di somministrazione protratta di ciclosporina
per mantenere l'effetto**

Ciclosporina nelle SN cortico-dipendenti

**Favorisce induzione di remissione da steroidi
e la mantiene mentre è assunta**

**Favorisce la sospensione di steroidi
o la riduzione a minime dosi**

Necessità di somministrazione protratta (> 6 mesi)

Tossicità gonadica degli agenti alchilanti

Ciclofosfamide > 320 mg/Kg rischio di azospermia

= 2 cicli di 2.5 mg/Kg die per 8 settimane

Non nota nella femmina

Effetti collaterali terapia citotossica nelle SN

	<u>% Ciclofosfamide</u>	<u>% Clorambucile</u>
Decesso	0.8	1
Leucopenia	32	33
Perdita capelli	17	2
Cistite emorragica	2	0
Infezioni	1.5	6
Convulsioni	0	3.4
Neoplasie	0.2	0.6

Per ridurre il rischio di tossicità gonadica

Ciclofosfamide <200 mg/kg Clorambucile < 10 mg/kg

EFFETTI COLLATERALI CICLOSPORINA

- **Ipertricosi**
- **Iperlasia gengivale**
- **Iperensione (Ca⁺⁺ e Ang II mediata)**
- **Nefrotossicità (Fibrosi, Danno tubulare)**
(Ang II, TGF β , Apoptosi)
- **Convulsioni**

**Interferenza con Farmaci
metabolizzati via citocromo P450
(Macrolidi, Fenobarbitale, Ca⁺⁺ antagonisti)**

Tossicità renale di CyA Danno tubulo-interstiziale (scala 0-III)

Dopo un anno di terapia

Rene normale	38%
Grado I	25%
grado II	25%
grado III	12%

Progressione dopo 2-3 anni nel 53.8%

**Effetti collaterali
Levamisole**

Necrosi cutanee, spesso lobo delle orecchie

SN corticoresistenti

- **Corticoresistenti ab initio**

- **Corticoresistenza durante il follow-up
o dipendenza da alte dosi di Steroidi o
Ciclosporina dopo lunghi periodi**

Boli di steroidi nel trattamento delle SN difficili

Metilprednisolone: 10-30 mg/kg

Schema Mendoza: a giorni alterni per 2 settimane
bisettimanali per 4 settimane
settimanali per 6 settimane
mensili protratti per 24-48 mesi

Waldo: a giorni alterni per 2 settimane
settimanali per 6 settimane
mensili per 24 mesi

Risposte favorevoli fino al 70% dei casi senza
progressione verso l'IRC

**Trattamento delle SN corticoresistenti
con farmaci citotossici
Raccomandazioni EBM**

Treatment	L of Ev	Grado	Commenti
Oral cyclophosphamide (12 weeks)	4 (MCGL)	D	Possible benefit from pooled case series; small numbers in RCTs- uncertain benefit
	1 (FSGS)	A	No benefit

IV cyclophosphamide (500 mg/m², monthly for 6 months)	2 (MCGL)	B	Advantage over oral cyclophosphamide, but small numbers
	4 (FSGS)	D	Possible benefits, short FU to ESRF

Ciclosporina in SN cortico-resistenti

dopo 6 settimane di prednisone 2 mg/Kg/die
+ 3 boli metil Prednisolone 10 mg/kg

- 25% remissione completa
- 17% remissione parziale
- effetto mantenuto solo continuando CsA
- 58% non risposta

Nefrotossicità dose e durata-dipendente ma variabile:
necessità di BR dopo 3 anni.

Nefrotossicità frequente, severa e a rapida estrisecazione
(66% dei casi in 2-13 mesi).

Contrazione funzionale nel 20% di cui 1/3 persistente

Quanto a lungo tenerla?

CD003594 Cochrane Database Systemic Rev.
Interventi in SN steroido-resistenti

- (9 RCT: 225 bambini): persistenza di SN
- Ciclosporina (CyA) **RR 0.64 (0.47-0.88)**
- CPA+P vs P **RR 1.01 (0.74-1.36)**
- IV CPA vs oral CPA **RR 0.09 (0.01-1.39)**
- AZA+P vs P **RR 1.01 (0.77-1.32)**

necessità di indagare alternative alla CyA

Trattamenti SN corticoresistenti
Ciclosporina A
Raccomandazioni Evidence-based

Trattamento	Livello di evidenza	Grado	Commenti
MCGL Ciclosporina (almeno 6 mesi)	4	D	Possibili benefici from pooled case series; no significant benefit in RCT – small numbers
FSGS Ciclosporina (almeno 6 mesi)	1	A	Benefici

Terapia protratta con ciclosporina

- **Niaudet, Broyer 1991; 6 mg/kg: 1 anno max 2 anni**
- **Melacoton 1992; 5 mg/kg: 2-3 anni**
- **Tejani 1994; 1-6 mg/kg: fino a 5 anni**

**Tossicità renale variabile:
utile biopsia renale di controllo**

Quando sospendere la ciclosporina?

**Età anagrafica
O
durata di trattamento**

**Riduzione lenta e graduale
anche a dosi minime (0.5 mg/die)
(Ciclosporina dipendenza?)**

CICLOSPORINA RESISTENZA

Che fare?

Sindrome nefrosica multiresistente (Rescue therapy)

**Resistente
(O stretti corticodipendenti
ad alte dosi) a**

- Steroidi**
- Ciclofosfamide**
- Ciclosporina**

Tacrolimus

Micofenolato

Rituximab???
375 mg/m² 1settimana
/4 settimane

Tacrolimus in SN pediatriche resistenti alle terapie tradizionali

Loeffeler K *Pediatr Nephrol* 2004

In 16 bambini con SN trattati con Prednisone in schemi classici + Boli di MP, CyA, MMF, levamisolo, clorambucile.

Resistenza /dipendenza.

Tacrolimus 0.1 mg/Kg /die.

Remissione totale in 85% (0.6-5.5 mesi)

Remissione temporanea con ricadute 13%.

Effetti collaterali: anemia, convulsioni, ipertensione e sepsi (50%)

EFFETTI COLLATERALI TACROLIMUS

- **Diabete**
- **Iperensione (Ca⁺⁺ e Ang II mediata)**
- **Nefrotossicità (Fibrosi, Danno tubulare)
(Ang II, TGF β , Apoptosi)**
- **Convulsioni**

**Interferenza con Farmaci
metabolizzati via citocromo P450
(Macrolidi, Fenobarbitale, Ca⁺⁺ antagonisti)**

MMF e prednisolone in SN steroido-dipendenti

Bagga A *Am J Kidney Dis* 2003

In 19 bambini rimasti cortico-dipendenti per anni nonostante trattamenti con Prednisolone, Levamisolo e Ciclofosfamide, Trattati per 12 mesi con MMF 30 mg/Kg/die e P a dosi a scalare a dì alterni.

Seguiti per altri 18 mesi.

Frequenza di ricadute ridotta da 6.6 a 2 episodi/anno $p < 0.0001$

75% riduzione di $>50\%$ frequenza di ricadute .

Risparmio di cortisone da 0.7 a 0.3 mg/Kg/die $p < 0.0001$.

Dopo interruzione ricadute nel 68% dei casi.

Non effetti collaterali significativi.

Non mancano le segnalazioni di insuccessi

MMF in multidrug-resistant nephrotic syndrome:
non effetto dopo 24 mesi MMF 15 mg/Kg in associazione
con ACE-I and basse dosi di P.

Bayazit A Clin Nephrol 2004

**Trattamento GSF corticoresistente :
Evidence-based recommendations**

Trattamento	Liv di Ev	Grado	Commenti
Micofenolato	6	D	Casi sporadici
Tacrolimus	6	D	Casi sporadici

Sindrome nefrosica multiresistente (Rescue therapy)

**Resistente a
Steroidi
Ciclofosfamide
Ciclosporina**

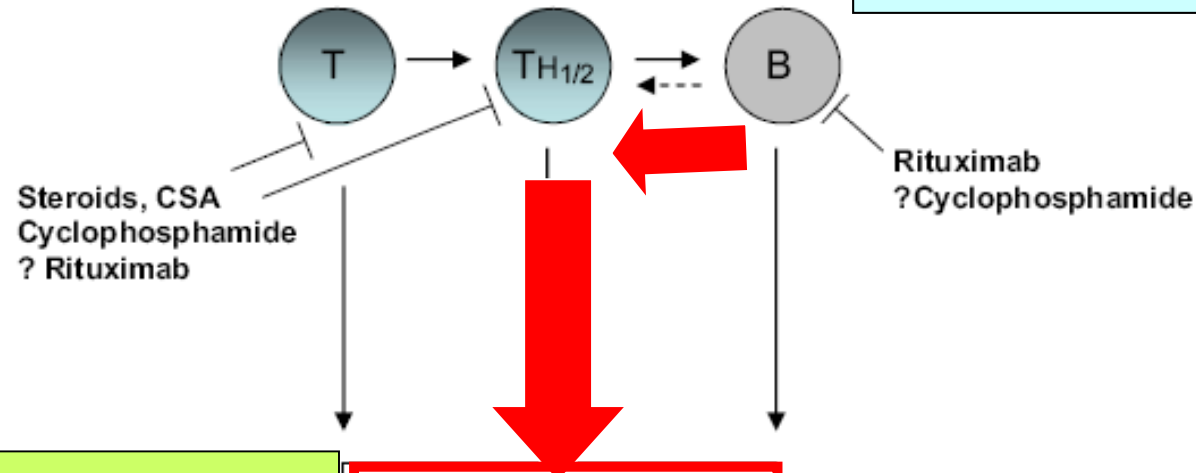
Tacrolimus

Micofenolato

Rituximab???
375 mg/m² 1 settimana
/4 settimane

Collaborazione tra Linfociti B e T

- FP (frammento Ig?)
- linfociti sono attivati durante riacutizzazioni



Linfociti T e SN

- Hodgkin
- Allergie
- Infezioni virali

Ipotesi di Shaloub
Fattore di permeabilità
cytokine – like prodotto da linfociti T”

“Toxic substance”

- Cytokines
- Direct Toxicity
- Cross-Talk

Podocyte-Damage/Loss

Proteinuria

Pediatr Nephrol (2008) 23:3–7
 DOI 10.1007/s00467-007-0596-x

EDITORIAL COMMENTARY

Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible?

Jörg Dötsch • Dirk E. Müller-Wiefel • Markus J. Kemper

Un caso di SN steroide-dipendente trattato con Rituximab per una porpora trombocitopenica idiopatica, (375 mg/m² 1/settimana/4 settimane) (Benz, Pediatr Nephrol 2004)

Un caso di PTLD post-trapianto trattato con Rituximab, scompare la recidiva di GSFS e la SN (Nozu Pediatr Nephrol 2005, 20, 1660)

Un caso con anticorpi anti-actina e anti DNA in SN idiopatica: trattato con Rituximab, scompare proteinuria

Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. (P Ronco, Am J Kidney Dis 2007; 49:158-161)

Trial controllati

GM Ghiggeri

G Remuzzi



ERA-EDTA 2007:Rituximab in refractory steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS) of childhood

Kemper M et al. *Hambourg, Germany, SaP143*

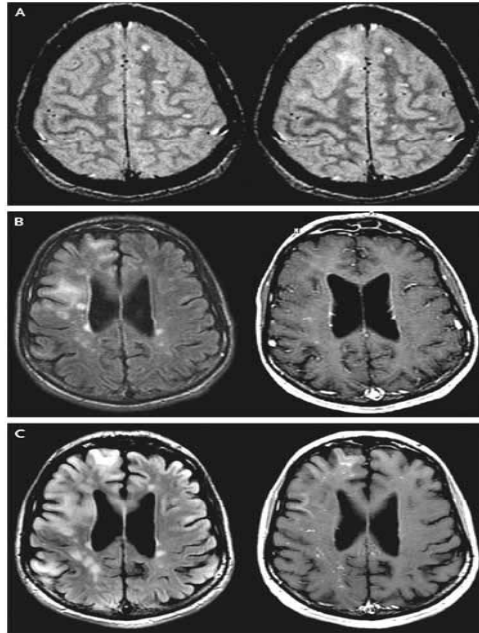
6 adolescents (11-15 y) treated with rituximab (375 mg/m² x4) for steroid-dependent SN, all previously treated with CP and 4 also with CyA, MMF or levamisole.

**A complete B cell depletion was induced for 5 months.
Remission was achieved in all patients. P and other drugs were discontinued after a median of 2.5 (1- 4.6) months.
2 patients relapsed after 8-12 mo. and had a second course.**

Rituximab treatment is a therapeutic option in complicated steroid- sensitive NS.

Long-term follow-up is needed

Rituximab – effetti collaterali

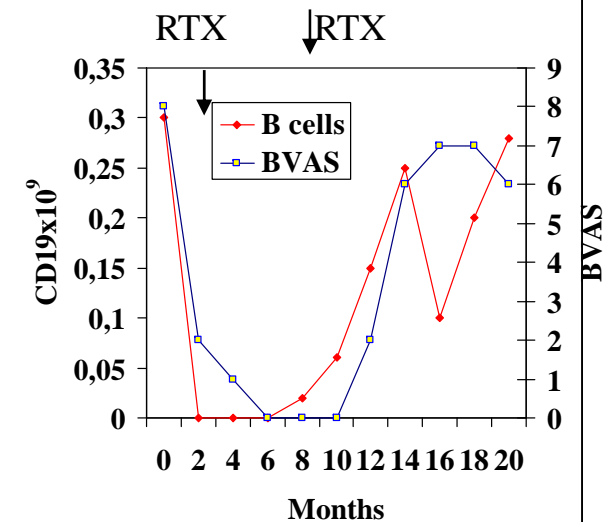
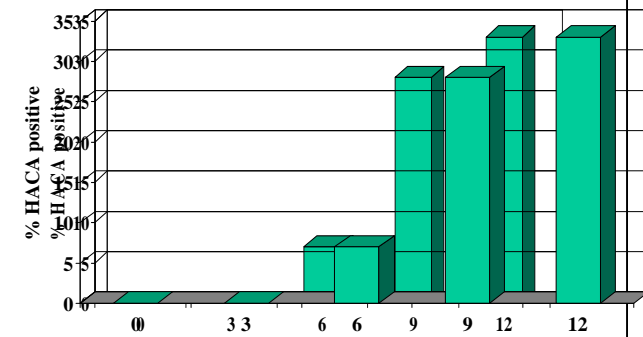


Reazioni durante
infusione

In genere modeste

- Severe, < 1%
- Anafilassi (IgE)
- Malattia da siero

Human Anti-Chimeric Antibodies
after rituximab



Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible?

Jörg Dötsch • Dirk E. Müller-Wiefel •
Markus J. Kemper

Rituximab utilizzato in < 500.000 pazienti

Tossicità, eventi avversi:

- 2 casi di leucoencefalite in LES con multiterapia, incluso Rituximab
- Reazioni allergiche
- Durata terapeutica di alcuni mesi: possibilità di recidiva, ripetere trattamento?

**Sindrome Nefrosica corticodipendente
Nell'insieme buoni risultati**

**Verosimilmente pubblicati solo casi con risposta terapeutica,
e non quelli senza risposta**

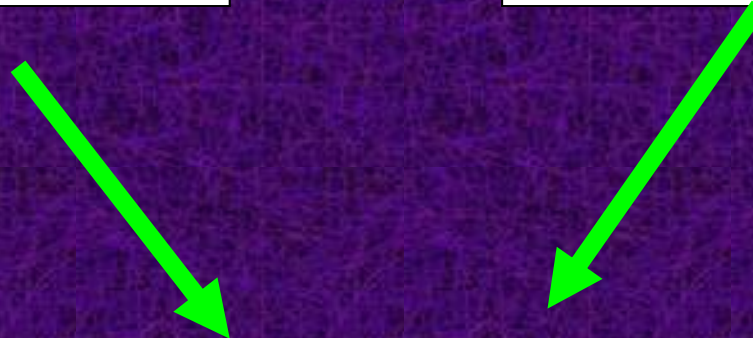
**Casi di mancata risposta non sono segnalati, soprattutto nelle forme
Corticoresistenti**

ACE- Inibitori

**Antagonsti recettoriali
Angiotensina II**

**Azione sui pori
di filtrazione renale
(riduzione diametro)**

**Vasocostrizione
(meno sangue da filtrare)**



Quando utilizzare gli ACE-Inibitori o gli antagonisti recettoriali ?

Modeste proteinurie residue nei corticodipendenti

**Modeste proteinurie residue nei corticoresistenti in
Associazione con altri farmaci**

EFFETTI COLLATERALI
Modesti

Tosse

Amplificazione
Reazioni allergiche solo con ACE-I

ATTENZIONE!!!!
Se IRC,
Trattamento ACE-I e Ciclosporina

UNA NUOVA IPOTESI DI TRATTAMENTO DELLA SINDROME NEFROSICA STEROIDO-DIPENDENTE O STEROIDO-RESISTENTE: INATTIVAZIONE DEL FATTORE TRASCRIZIONALE NF-kB CON INIBITORI DEL PROTEASOMA

A.Dal Canton , R. Coppo , G. Merlini , T.Rampino , Sepe V , Esposito C,

L.Peruzzi , A Amore , Camilla R, Esposito P , P.A.Tovo

per lo studio collaborativo INPROSINE (inibitori del proteasoma in sindromi nefrosiche)



Introduzione

**Analisi del trascrittoma dei linfociti periferici
di soggetti con sindrome nefrosica idiopatica**

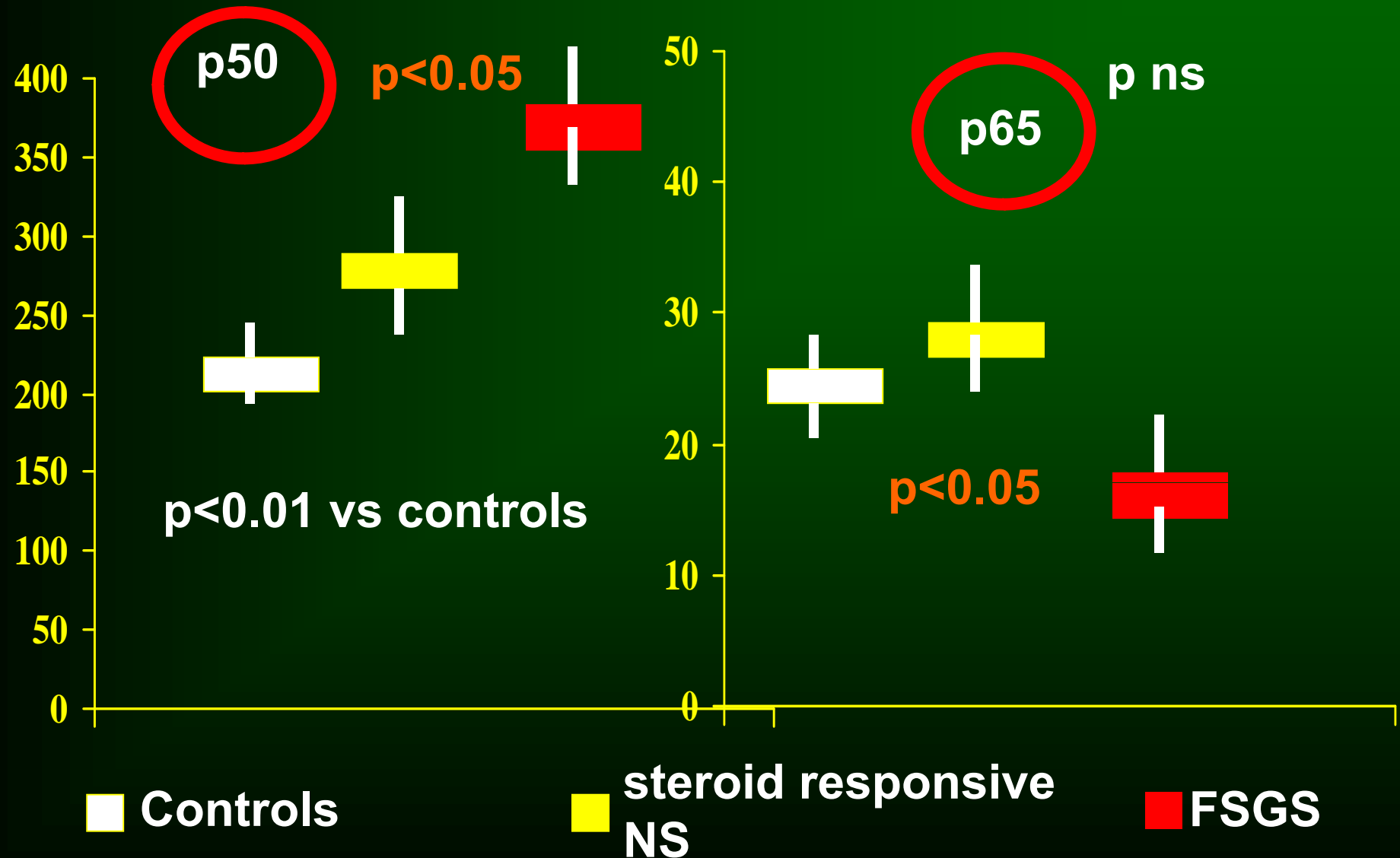
(Mansour et al, KI 2005; 67:2168-2177)

**Ruolo chiave dell' attivazione dei T linfociti
in corso di ricadute o nei casi con
insufficiente risposta alla terapia steroidea**

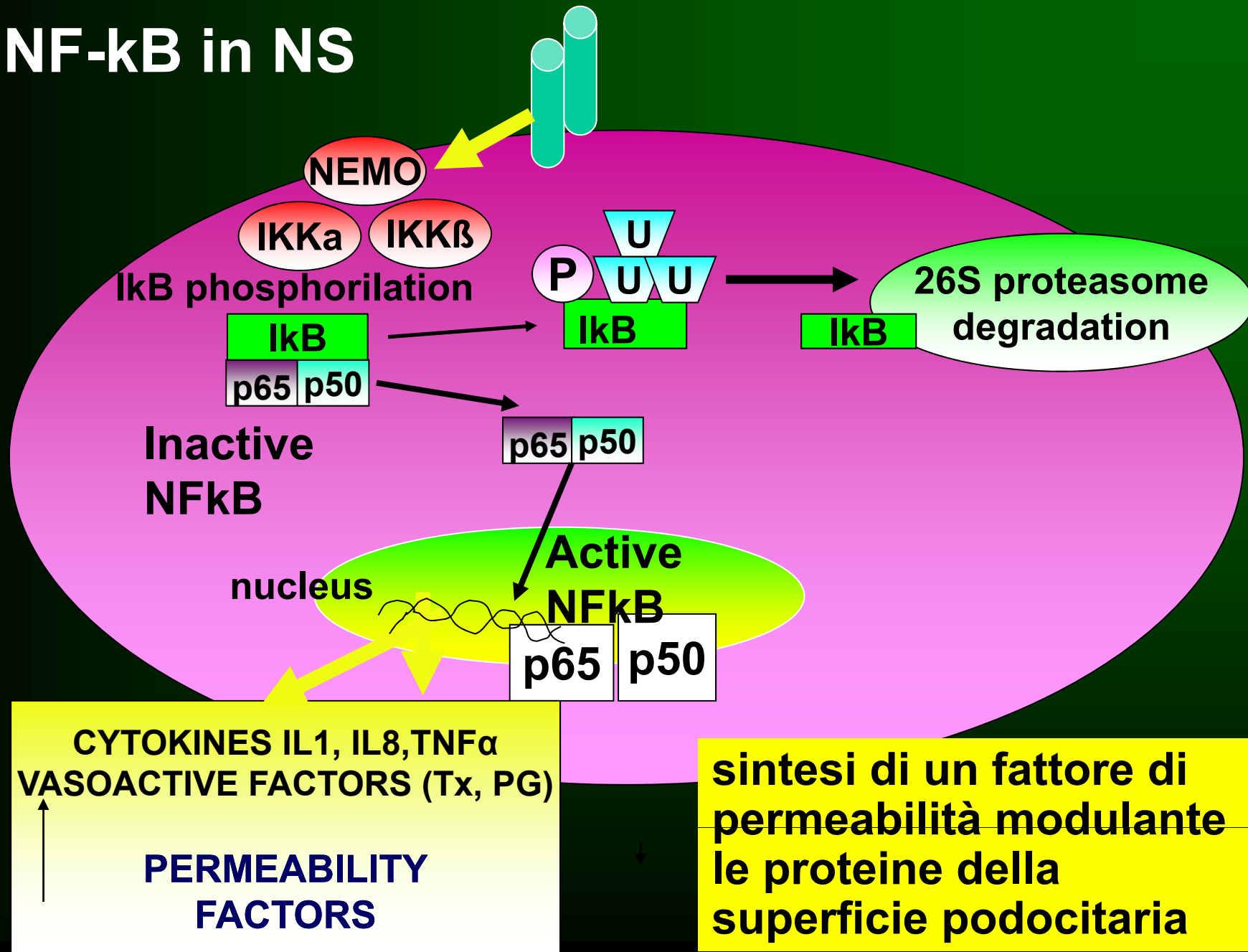


NF-kB

NF- κ B nuclear traslocation
(DNA binding activity) in CD4+ Lymphocytes
of children with NS at the onset
(densitometric analysis of electromobility supershift assay EMSA:

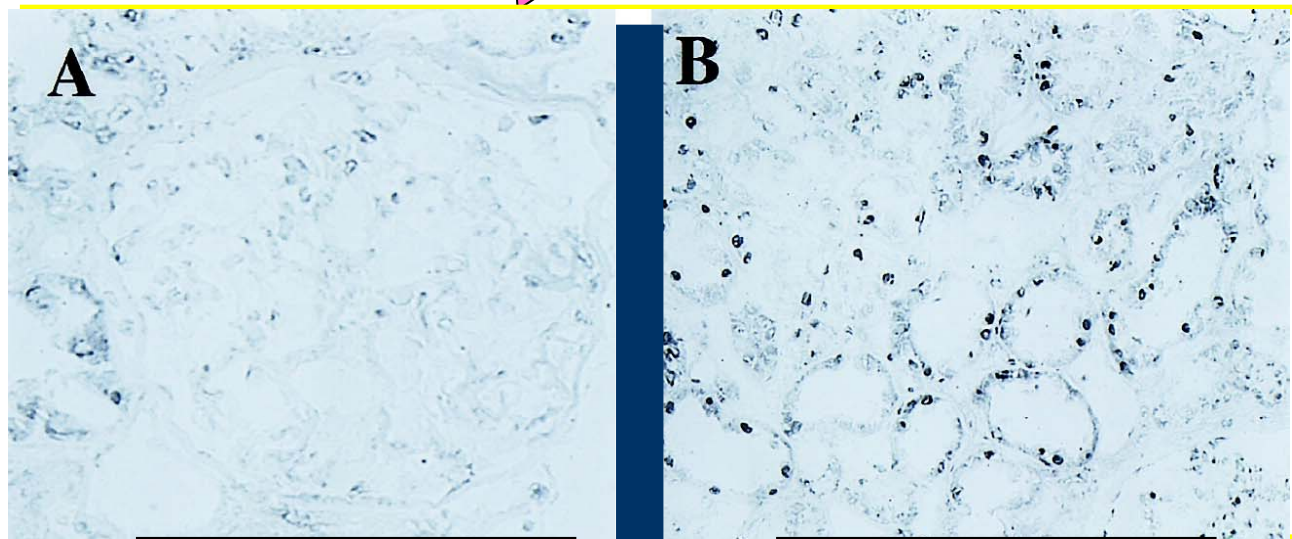


Possible role of NF- κ B in NS



NF-kB è iper-espresso in GNLM

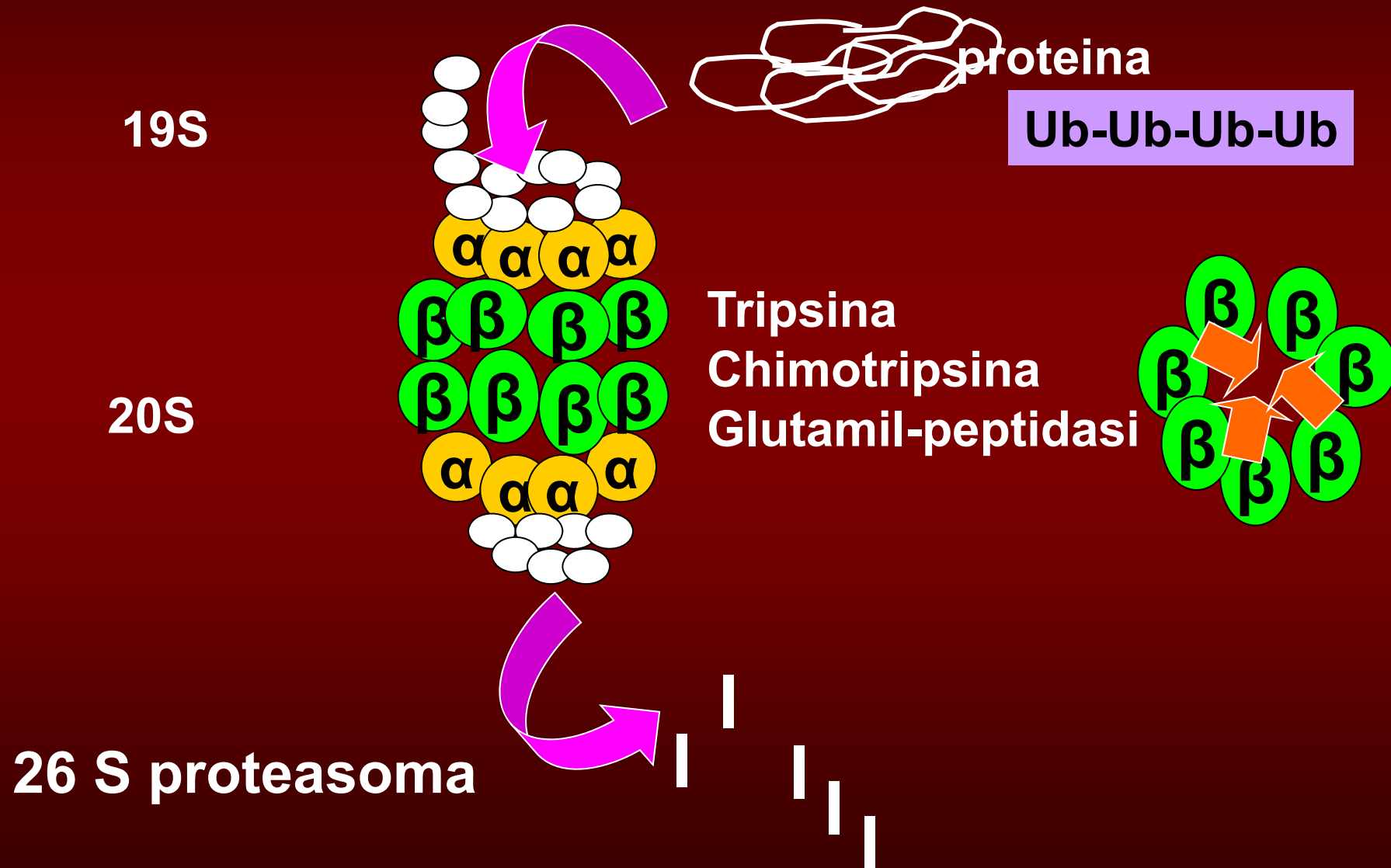
a livello glomerulare e tubulare (Zhao et al CMJ, 2009)



A:
Rene normale

B:
Sindrome nefrosica
GNLM

II proteasoma



**Proteasoma:
Sistema potente e potenzialmente
“pericoloso”
se iperattivato**

E' possibile inibire il proteasoma?

**Glucocorticoidi
Ciclosporina
Tacrolimus
Vincristina**

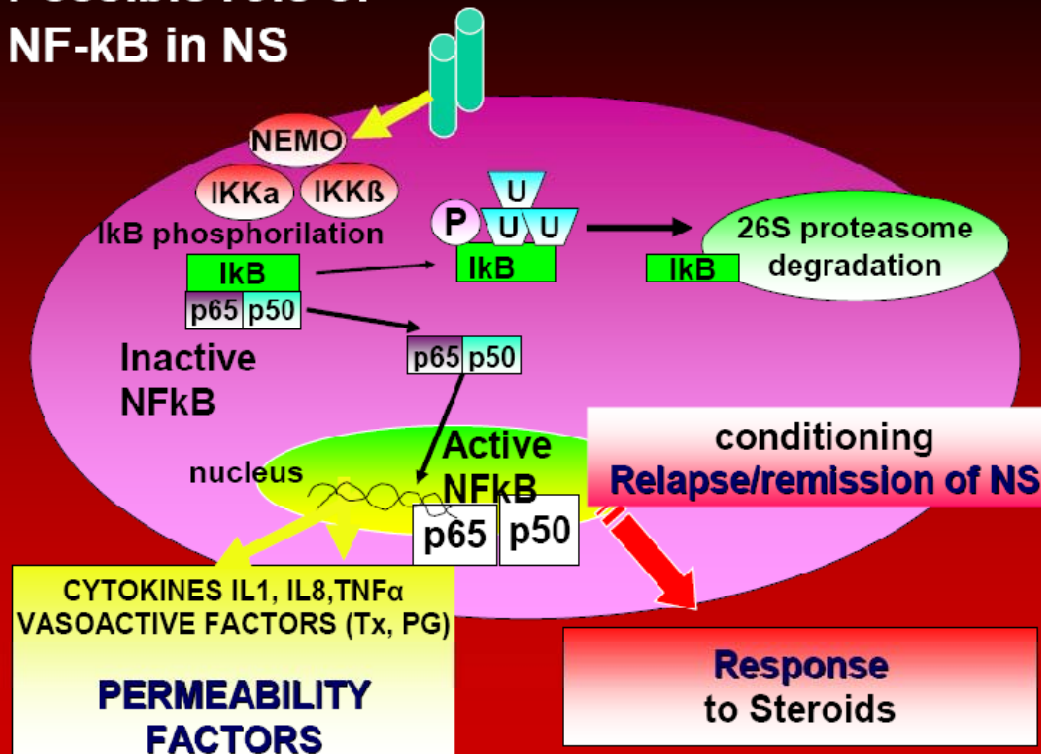
**sono inibitori del
proteasoma**

Nuovi specifici inibitori del proteasoma

- 1) Peptidi boronati (Velcade, Bortezomid, Millenium);
MG 262; PS-341**
- 2) Aldeidi peptidiche MG 115; MG132**
- 3) Lactacistina e derivati (MLN5 , PS-519, Millenium);
PS-519**
- 4) Epossichetoni da Streptomices (Epoxomicina-
Eponemicina)**
- 5) Trileucina vinil-sulfone (NLVS)**
- 6) 2-Aminobenzilstatina (Novartis)**
- 7) Ritonavir, Saquinavir (Inibitori di proteasi in uso per HIV)**

Introduzione

Possible role of NF- κ B in NS



- Ipotesi: ruolo dell'attivazione di NF- κ B nei linfociti in questi casi difficili di SN nella sintesi di un fattore di permeabilità modulante le proteine della superficie podocitaria
- Traslocazione nucleare della due subunità attive di NF- κ B (p50 e p65) regolata dalla ubiquitinazione e degradazione proteasomica della proteina inibitrice I κ B
- farmaci inibitori del proteasoma \rightarrow inibitori del fattore NF- κ B

Obiettivi

- ❑ Indagare, in casi di SN non responsivi alla terapia tradizionale, il possibile effetto di farmaci con attività di inibizione del proteasoma
- ❑ Protocollo approvato dal Ministero della Salute
- ❑ Saquinavir:
 - inibitore delle proteasi
 - largamente utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV
 - qualche risultato preliminare in malattie immuno-mediate reumatologiche.

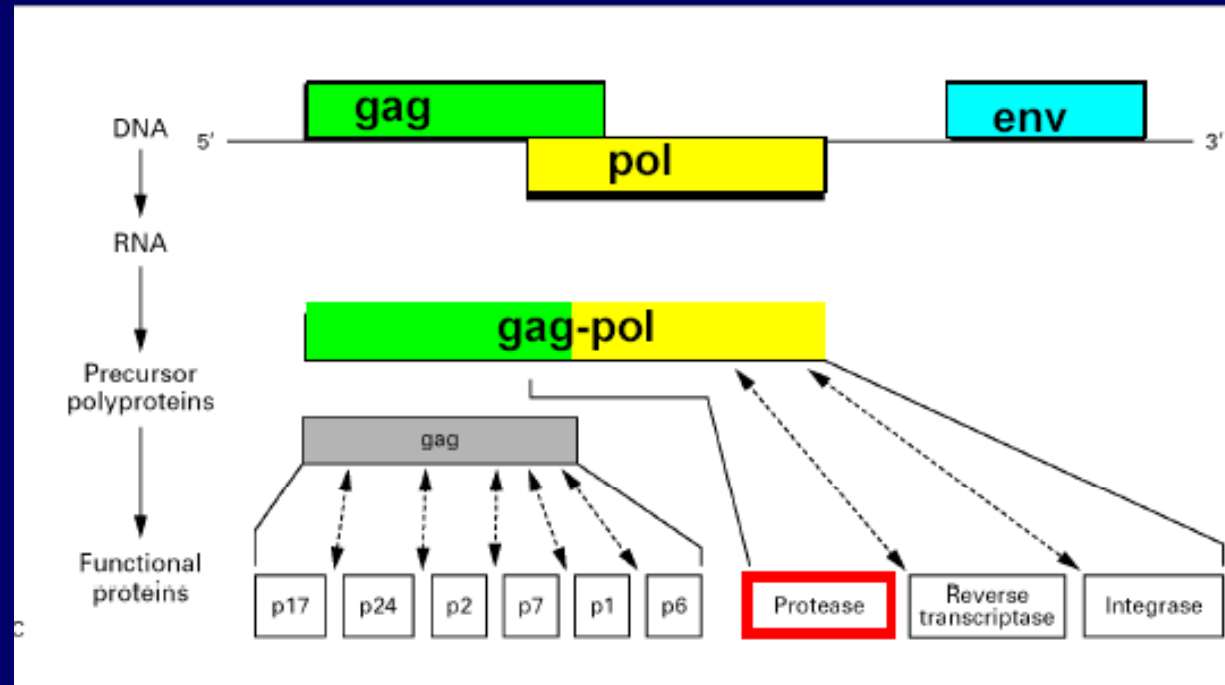
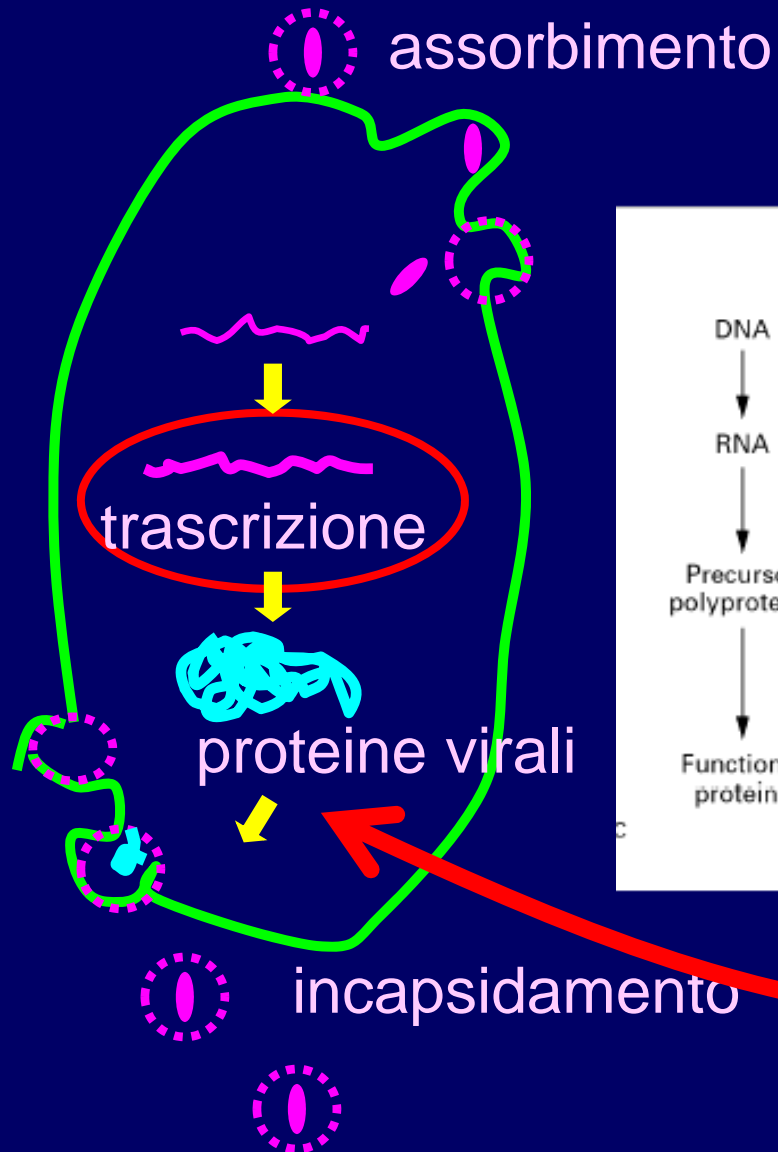
The human 26S proteasome is a target of antiretroviral agents

Marco Piccinini^a, Maria T. Rinaudo^a, Nadia Chiapello^b,
Emanuela Ricotti^b, Simone Baldovino^a, Michael Mostert^b
and Pier-Angelo Tovo^b

AIDS 2002, Vol 16 No 5

AZIONE FARMACI ANTIRETROVIRALI

HIV



**INIBITORI
DELLE
PROTEASI**

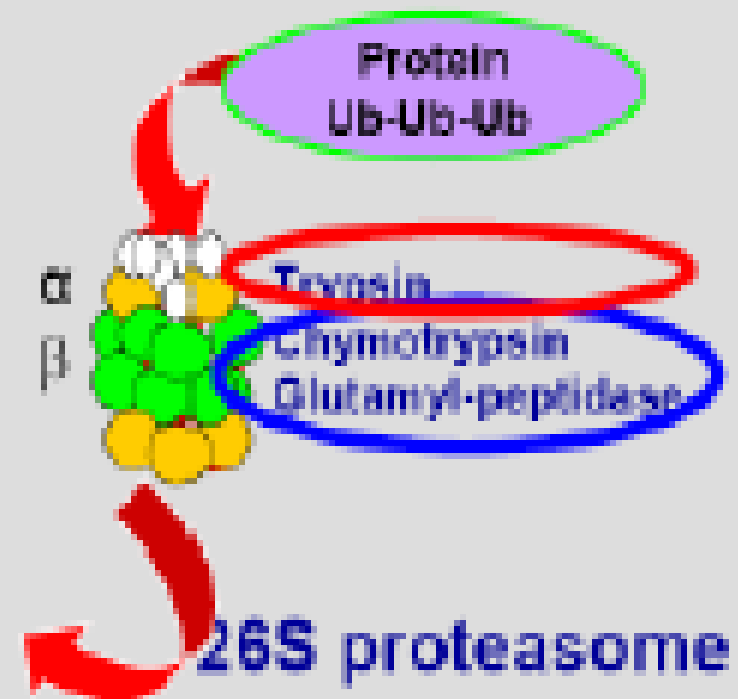
HIV protease inhibitors are competitive inhibitors of proteasome enzymes

RITONAVIR:

Schmidtke G, 2000 J.Biol.Chem
Biochemistry St Gallen, Berlin, San
Francisco & Max Plack

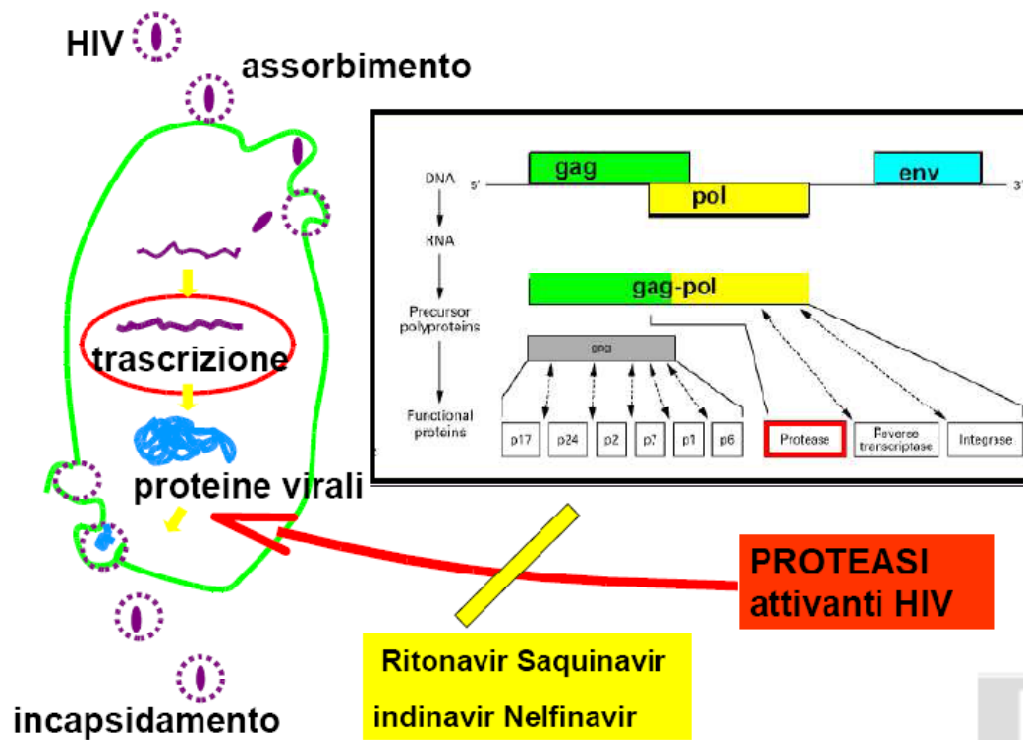
SAQUINAVIR:

Piccinini M, Tovo PA, 2002 AIDS
Biochemistry & Pediatric Immunology,
Turin, Italy



HIV protease inhibitors are used to enforce
anti cancer therapies

MECCANISMO D'AZIONE DEL SAQUINAVIR



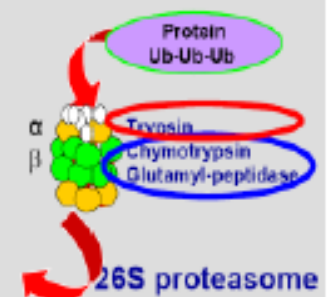
HIV protease inhibitors are competitive inhibitors of proteasome enzymes

RITONAVIR:

Schmidtke G, 2000 J.Biol.Chem Biochemistry St Gallen, Berlin, San Francisco & Max Plack

SAQUINAVIR:

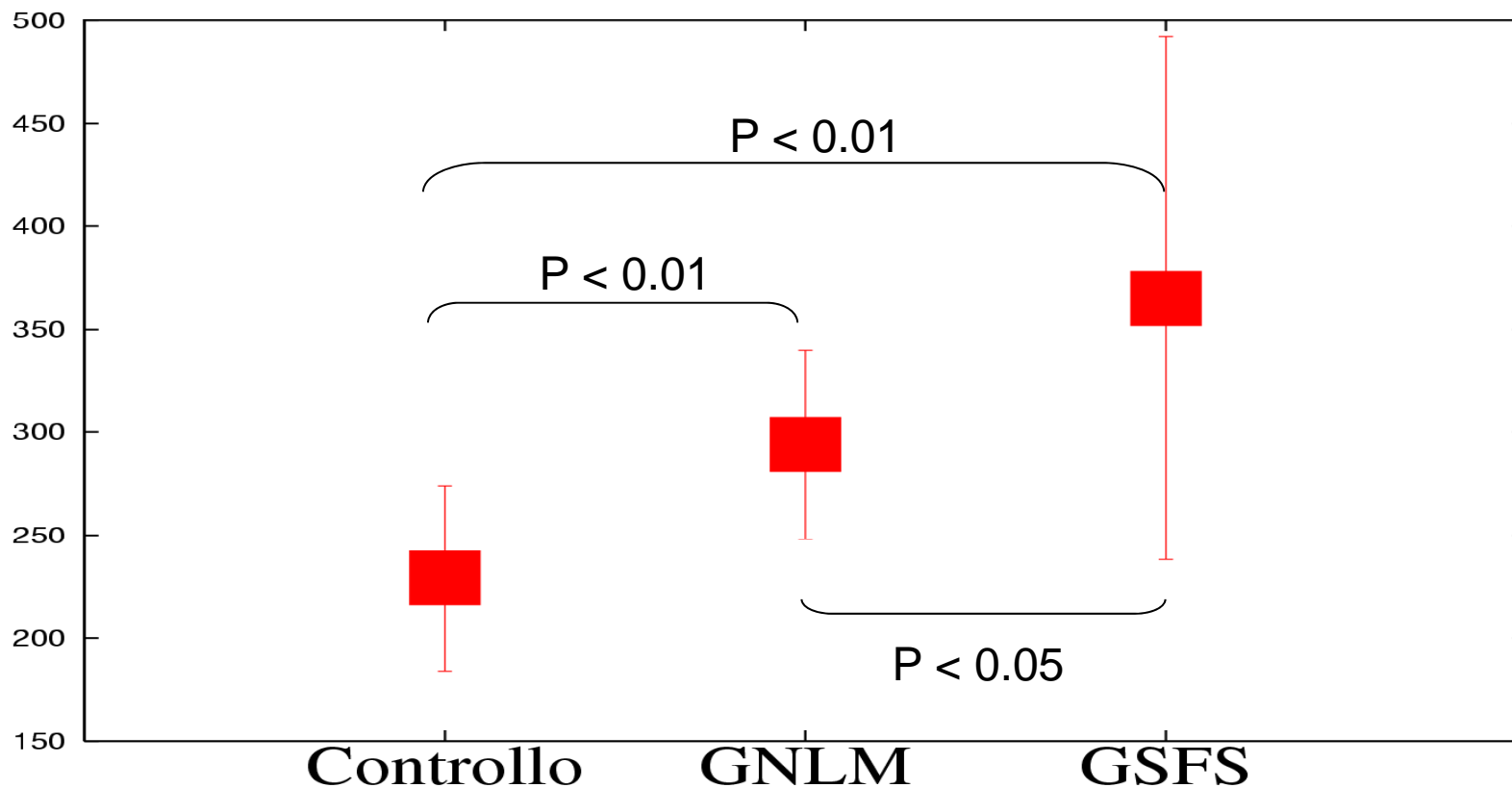
Piccinini M, Tovo PA, 2002 AIDS Biochemistry & Pediatric Immunology, Turin, Italy



HIV protease inhibitors are used to enforce anti cancer therapies

Studi preliminari Traslocazione nucleare di p50 nei linfociti

T CD4+ è significativamente superiore nei bambini con SN steroido resistente, rispetto a steroido sensibile e controlli sani



GNLM glomerulonefrite a lesioni minime
GSFS glomerulosclerosi focale e segmentaria

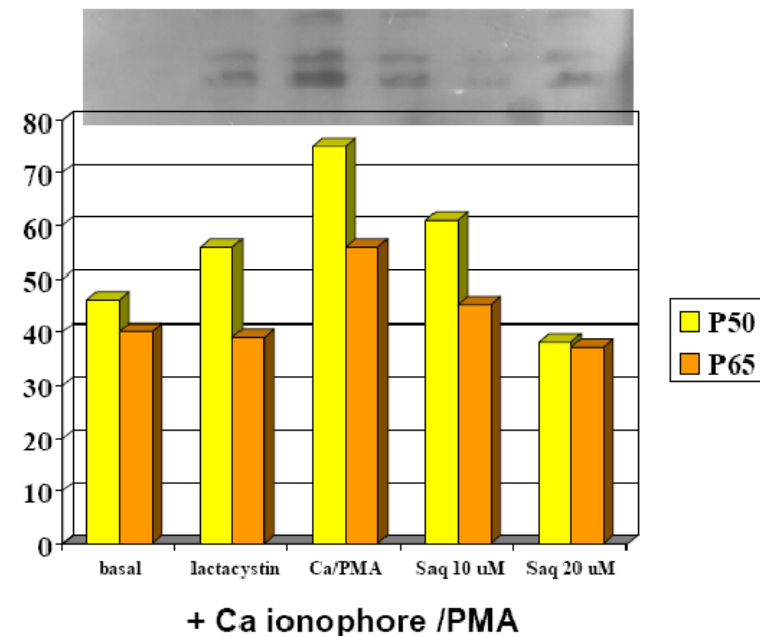
EMSA-supershift

Studi preliminari in vitro

- PBMC di soggetti sani attivati con calcio ionoforo e forbolo miristato

Saquinavir was able to reverse the NF- κ B p50 and p65 nuclear translocation in PBMC activated with Ca^{++} ionophore and PMA.

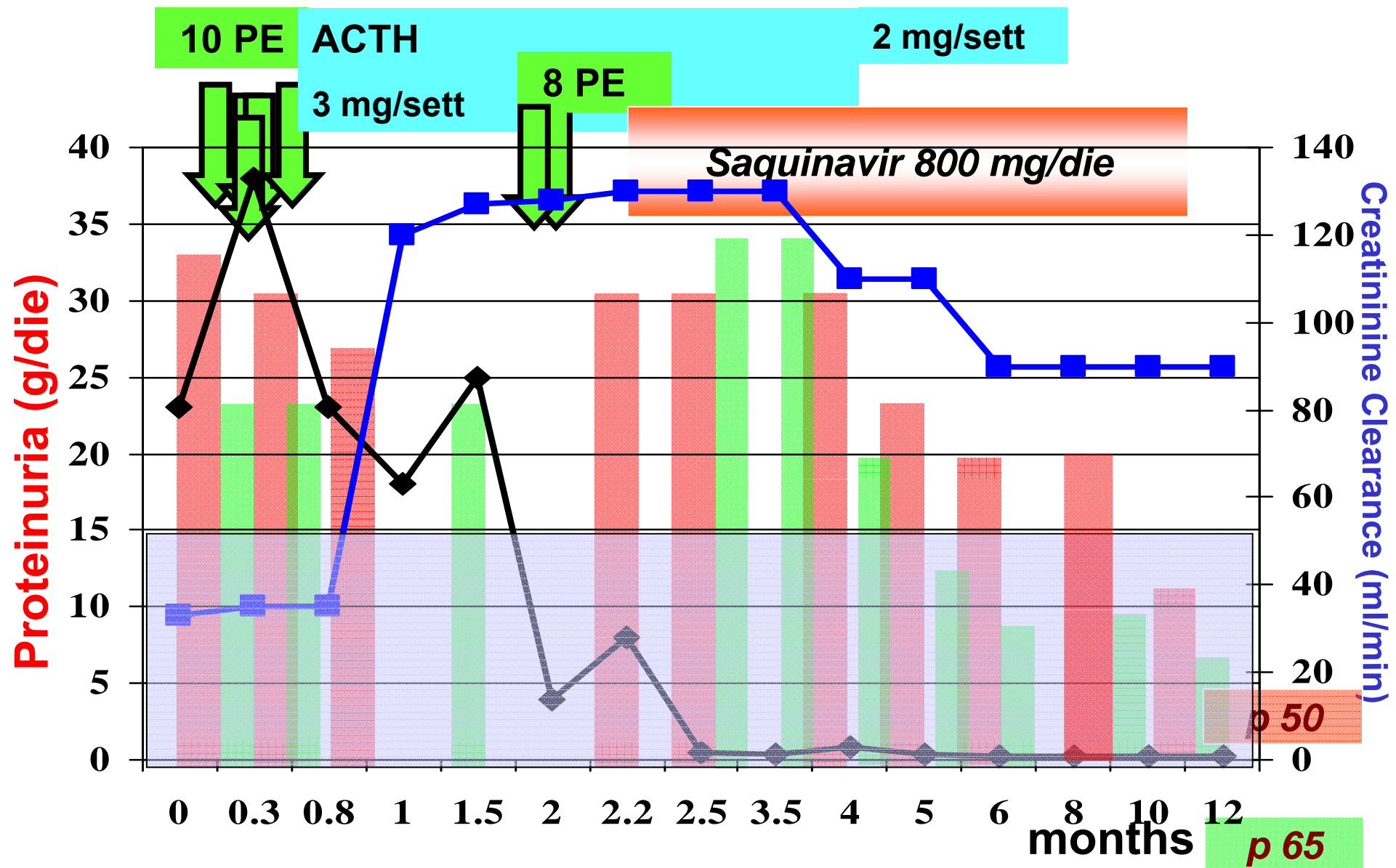
- Effetto dose-dipendente di inibizione da parte del saquinavir della traslocazione nucleare di p50 e p65



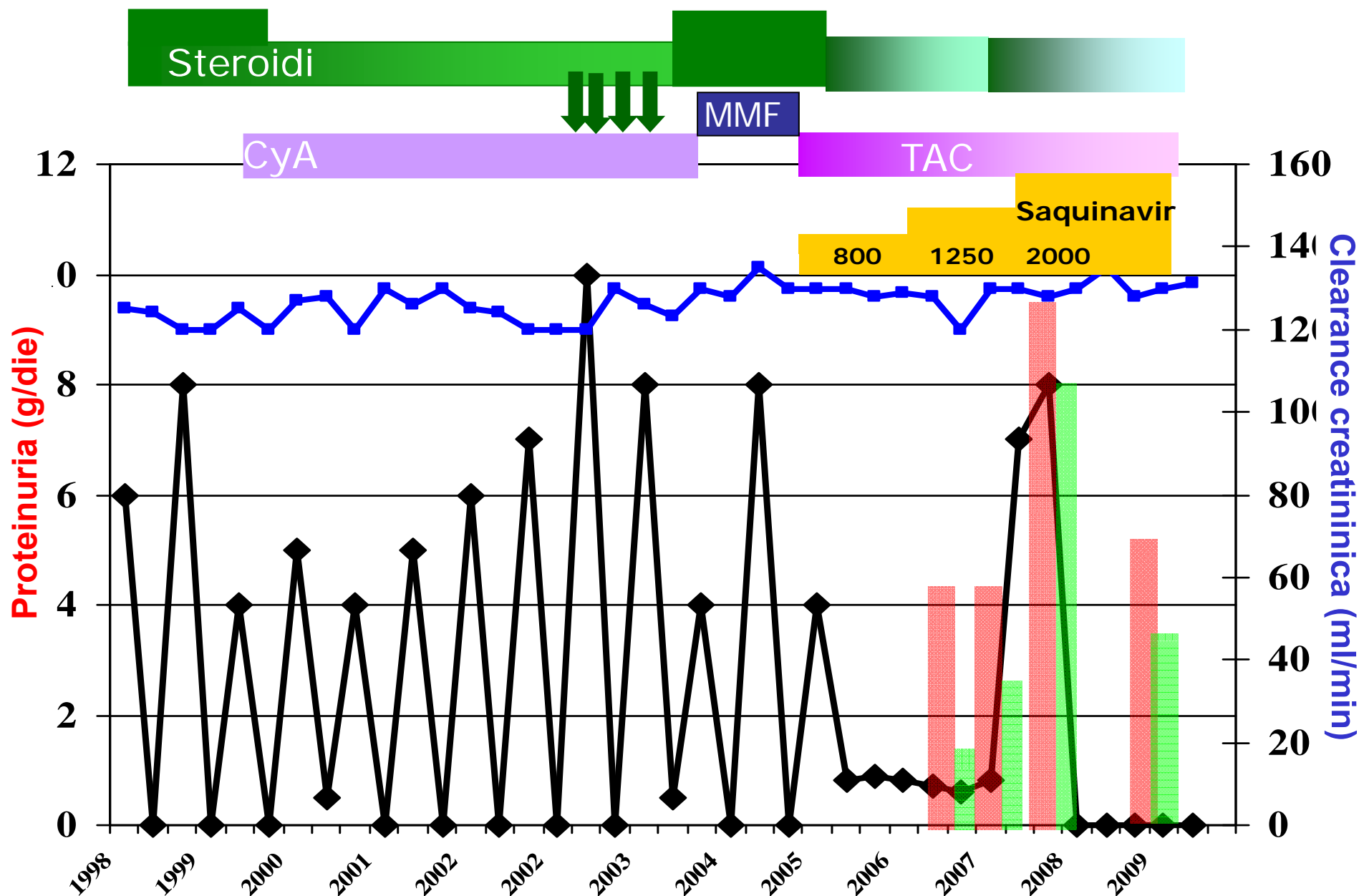
Risultati

- ❑ Studio pilota: 4 pazienti con insufficiente risposta alla terapia steroidea ed immunodepressiva
- ❑ 3 corticodipendenti, 1 corticoresistente
- ❑ Saquinavir (20 mg/kg/die) per 5- 44 mesi (mediana 14 mesi) in combinazione con vari farmaci immunodepressori
- ❑ Effetti collaterali segnalati: modesta diarrea
- ❑ Remissione con dosi minori di farmaci immunodepressori
- ❑ Significativa riduzione dell'attivazione di NF-kB parallela alla riduzione della proteinuria

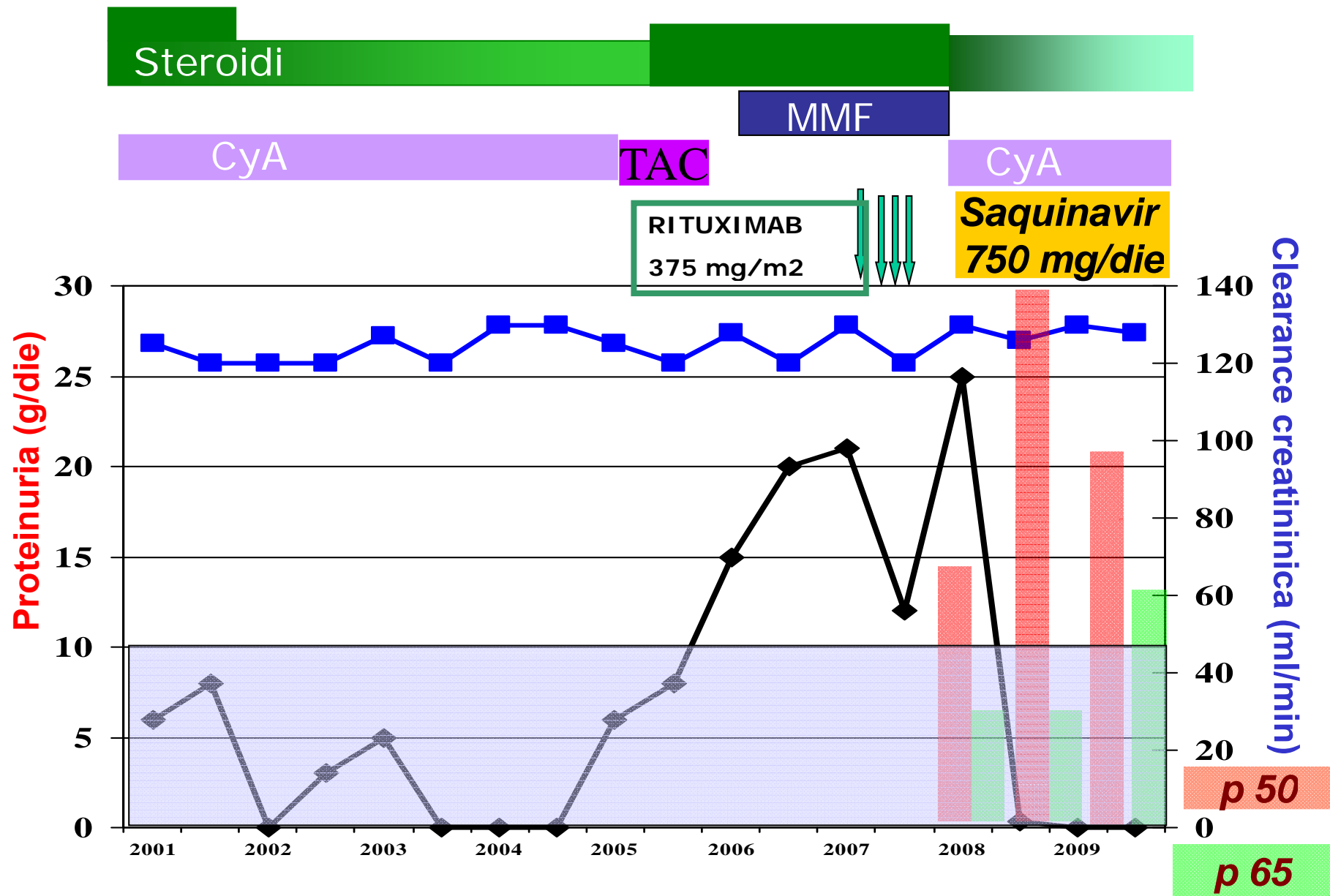
Caso n° 1: MA maschio 19 aa, SN FSGS steroideo, ciclofosfamide e ciclosporino-resistente: Proteinuria : 20-40 g/die, CrCl 30 ml/min



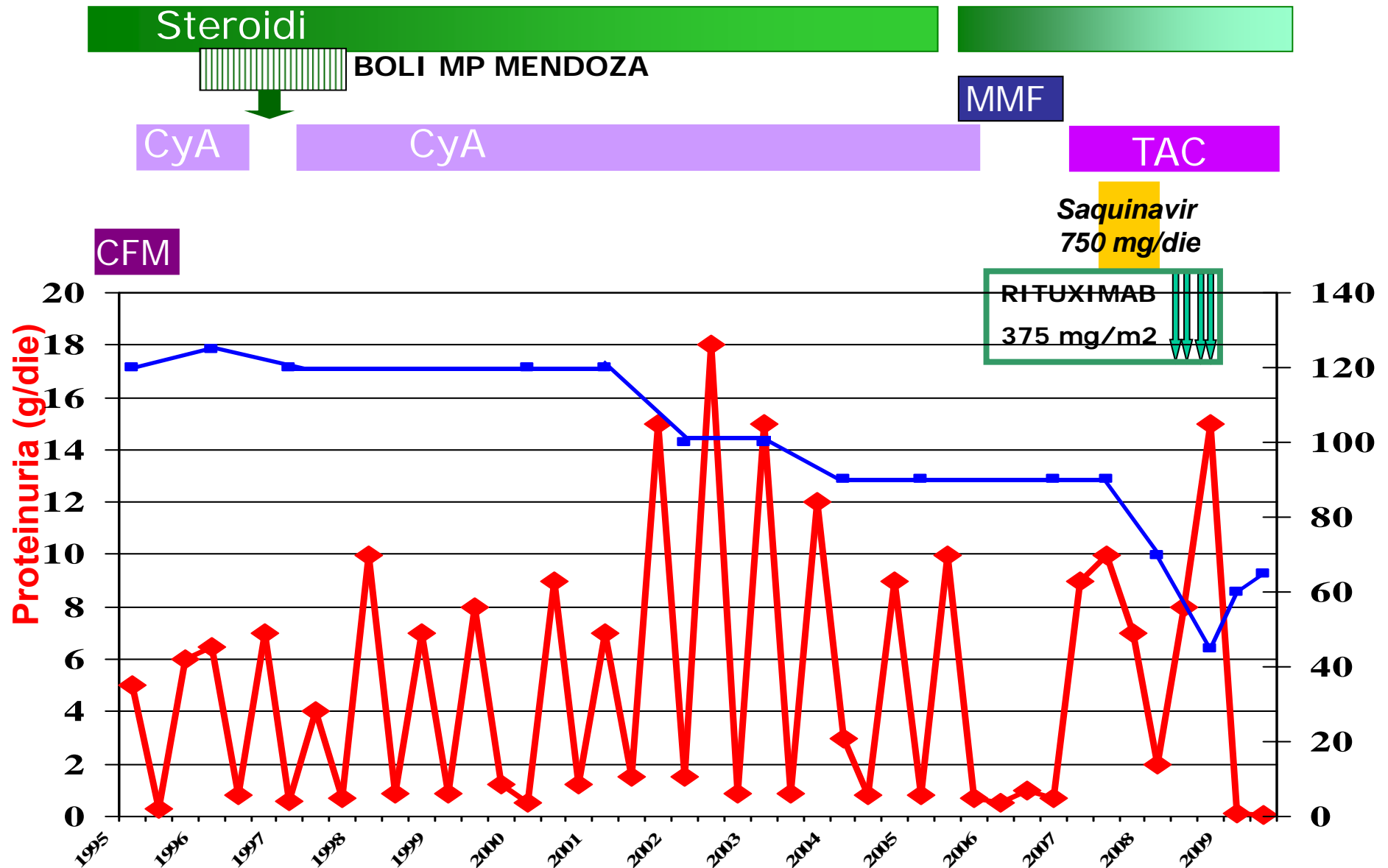
Caso n° 2: MS femmina 13 aa, SN steroideo dipendente.
Esordio a 2 aa. Diventata steroideo resistente



**Caso 3: IC maschio 8aa, SN steroide dipendente. Esordio a 18 mesi
Diventato steroide dipendente nell'ultimo anno**



**Caso 4: FE maschio 15 aa, SN steroido dipendente. Esordio a 18 mesi.
Steroido dipendente diventato steroido resistente.**



WARNING !! INTERAZIONI CON INIBITORI CALCINEURINE

LIVELLO FARMACOCINETICO

Alterazione della concentrazione dei farmaci



AUMENTO DEI LIVELLI DI CICLOSPORINA E TACROLIMUS

Interactions can occur at the level of:

Absorption
(A)



Distribution
(D)



Metabolism
(M)



Elimination
(E)



pGp
MDR2/3

CyP450

Saq è substrato e inibitore

Saq è metabolizzato da isoenzima CYP3A4: modifica metabolismo CyA e TAC

Conclusioni

- ❑ Il fattore trascrizionale NF-kB si propone come un possibile nuovo target per il trattamento delle SN
- ❑ Gli inibitori del proteasoma sembrano meritare ulteriori studi come nuova classe di farmaci per il trattamento di casi con inadeguata risposta alla terapia tradizionale



***“UN NUOVO APPROCCIO NELLE SINDROMI NEFROSICHE
RESISTENTI: INIBIZIONE DEL SISTEMA NFkB”***

Progetto finanziato dal Ministero della Salute (Programma strategico ricerca finalizzata sanitaria ex art 12 e 12 bis dlsvo 502/1992 anno 2006)

COORDINATORE NAZIONALE DEL PROGETTO
Prof Antonio Dal Canton

GSF recidiva trapianto renale

**Plasmaferesi prima
del trapianto**

**Plasmaferesi (o
Immunoadsorbimento
proteina A) dopo
il trapianto**

Ciclosporina ev

Ciclofosfamide

Fotoaferesi

Antiossidanti?

Plasmaferesi con adsorbimento su proteina A stafilococcica (lega il fattore permeabilizzante)

1 ciclo=6-8 trattamenti a giorni alterni

- **Effetto spesso limitato nel tempo, con recidiva alla sospensione**
-
- **Risultati migliori di PE semplice**
- **Qualche caso ha beneficio con trattamento protratto,**
- **cronico: costo elevato/beneficio spesso modesto**
- **Nei casi con risposta antiproteinurica: rallentamento della evoluzione**
- **verso IRC che tuttavia avviene ugualmente**

**FARMACI
IMMUNOSOPPRESSORI**

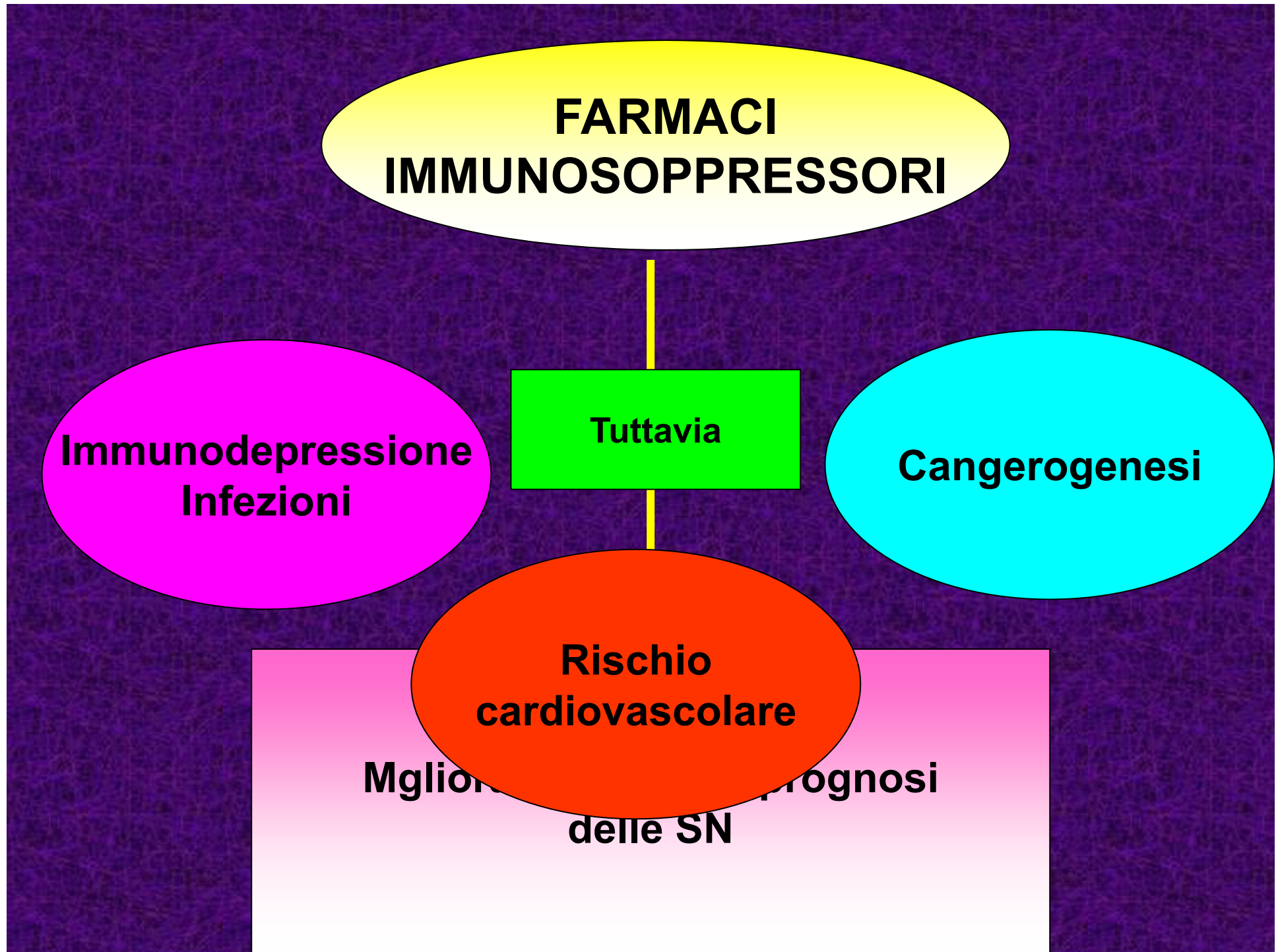
Tuttavia

**Immunodepressione
Infezioni**

Cangerogenesi

**Rischio
cardiovascolare**

**Migliore prognosi
delle SN**



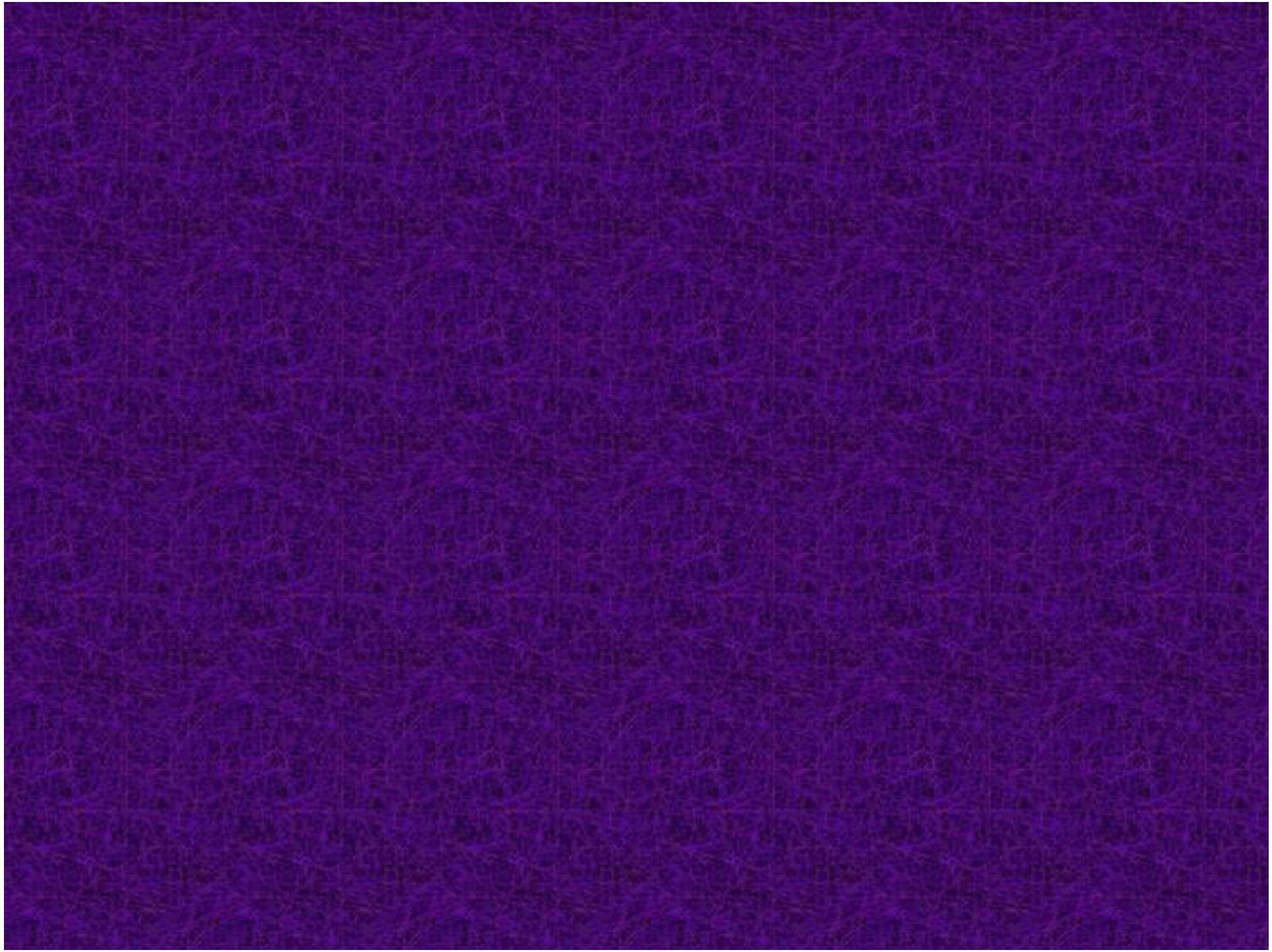
Take home message



**Sopravvivenza
organo
e**

paziente





Studio osservazionale

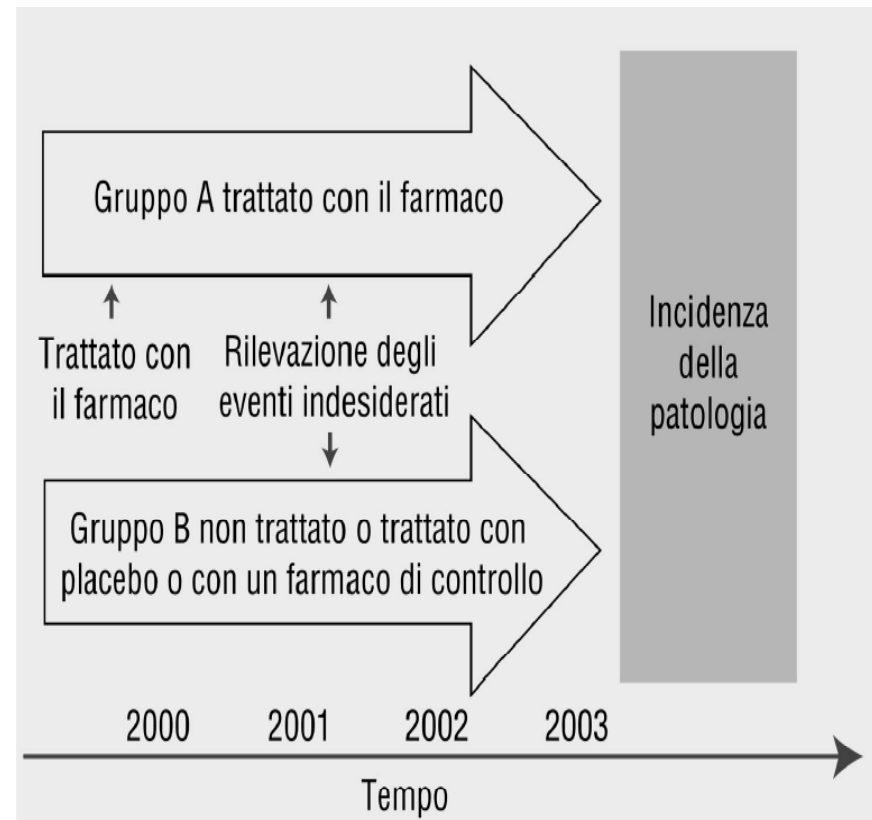
Lo sperimentatore:

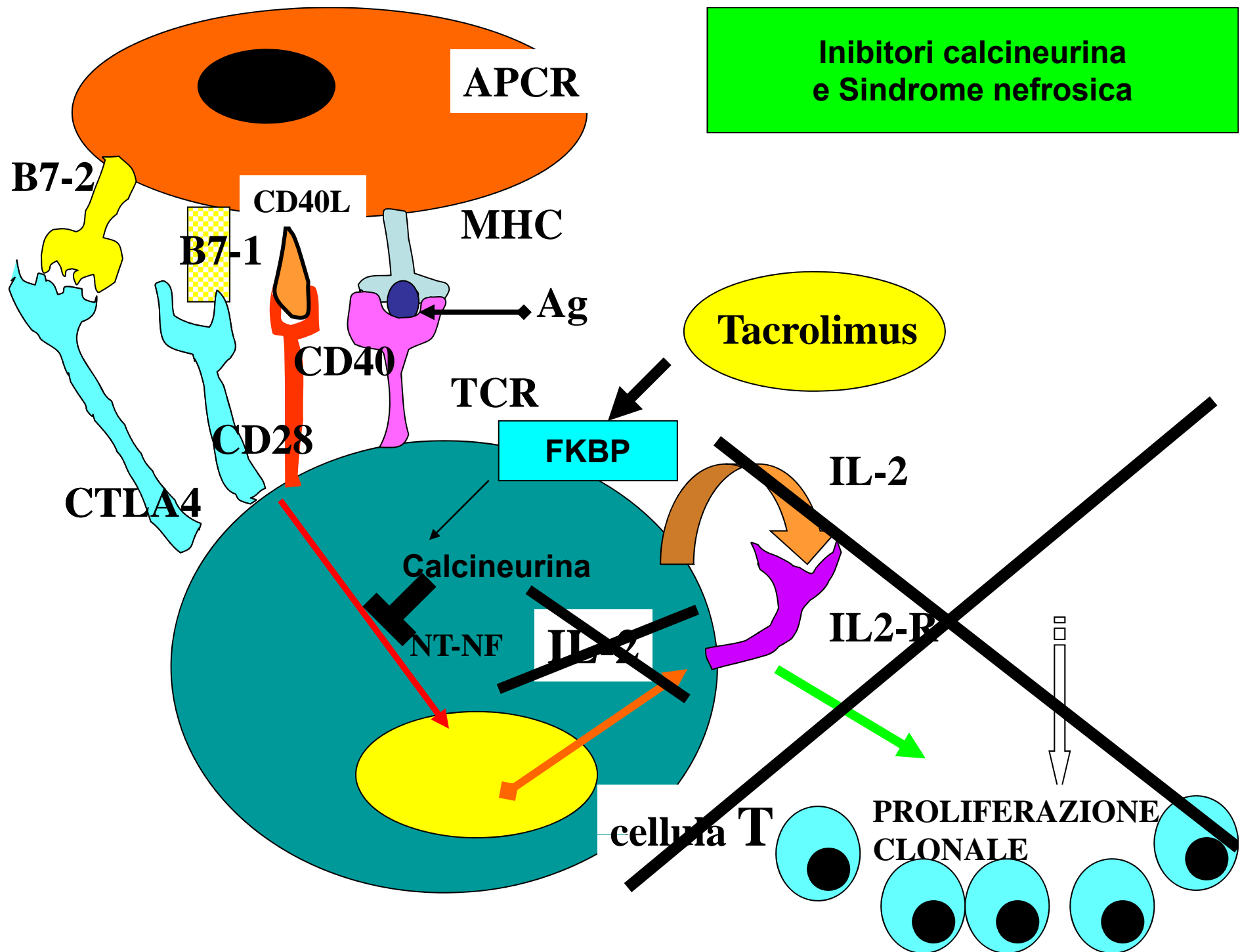
- Osserva gli effetti di esposizioni/trattamenti
- Non può influire sull'assegnazione dei soggetti
- Non può influire sulle modalità di esposizione
- Non può aumentare il numero di soggetti eleggibili, che dipende dalla frequenza degli eventi

Studi prospettici

STUDI DI COORTE (prospettici)

Ricerca longitudinale prospettica in cui è possibile seguire individui di una determinata popolazione che sono stati, sono, o potrebbero essere esposti a fattori influenzanti la possibilità di sviluppare una malattia





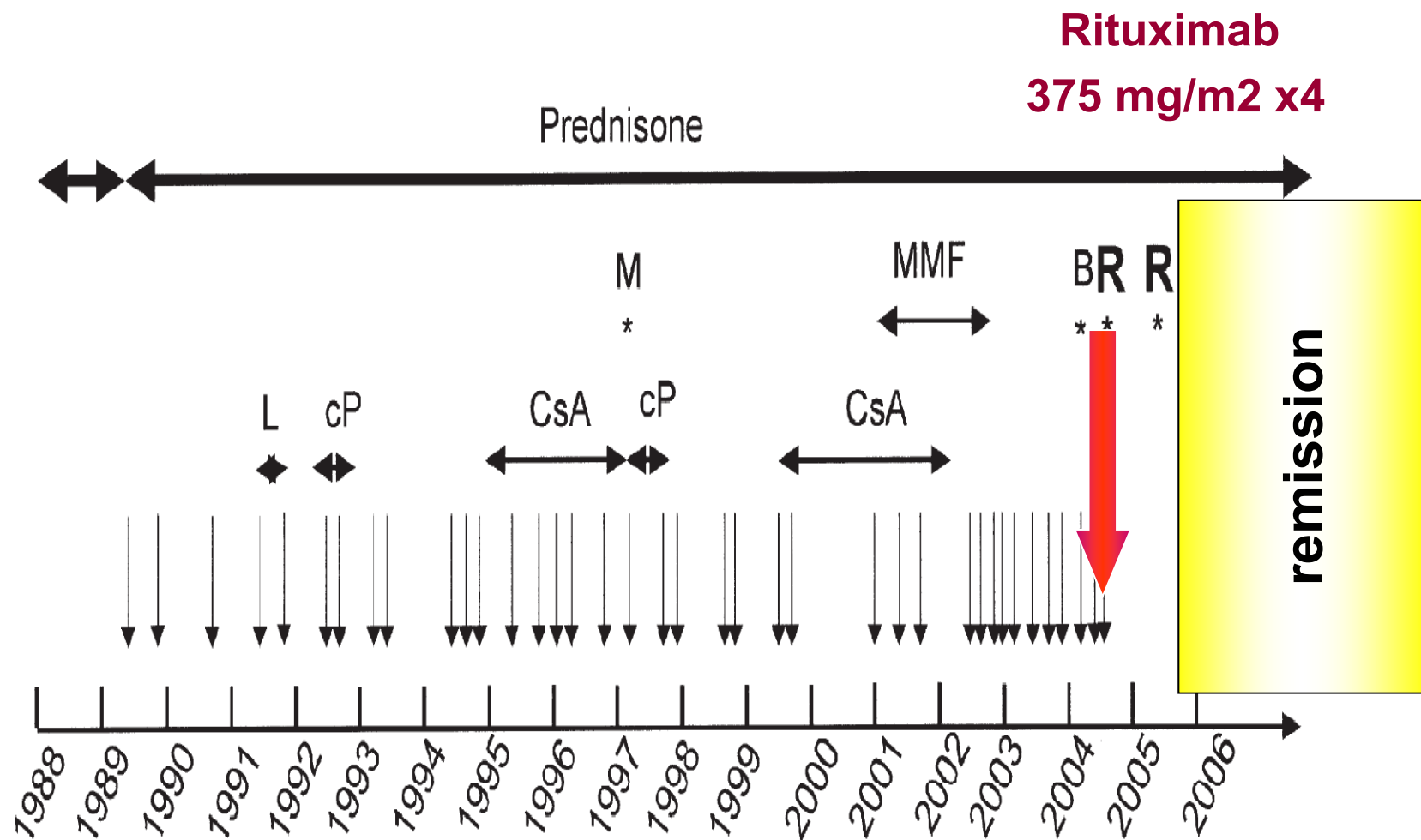
Studi retrospettivi

STUDI CASO-CONTROLLO (retrospettivi)

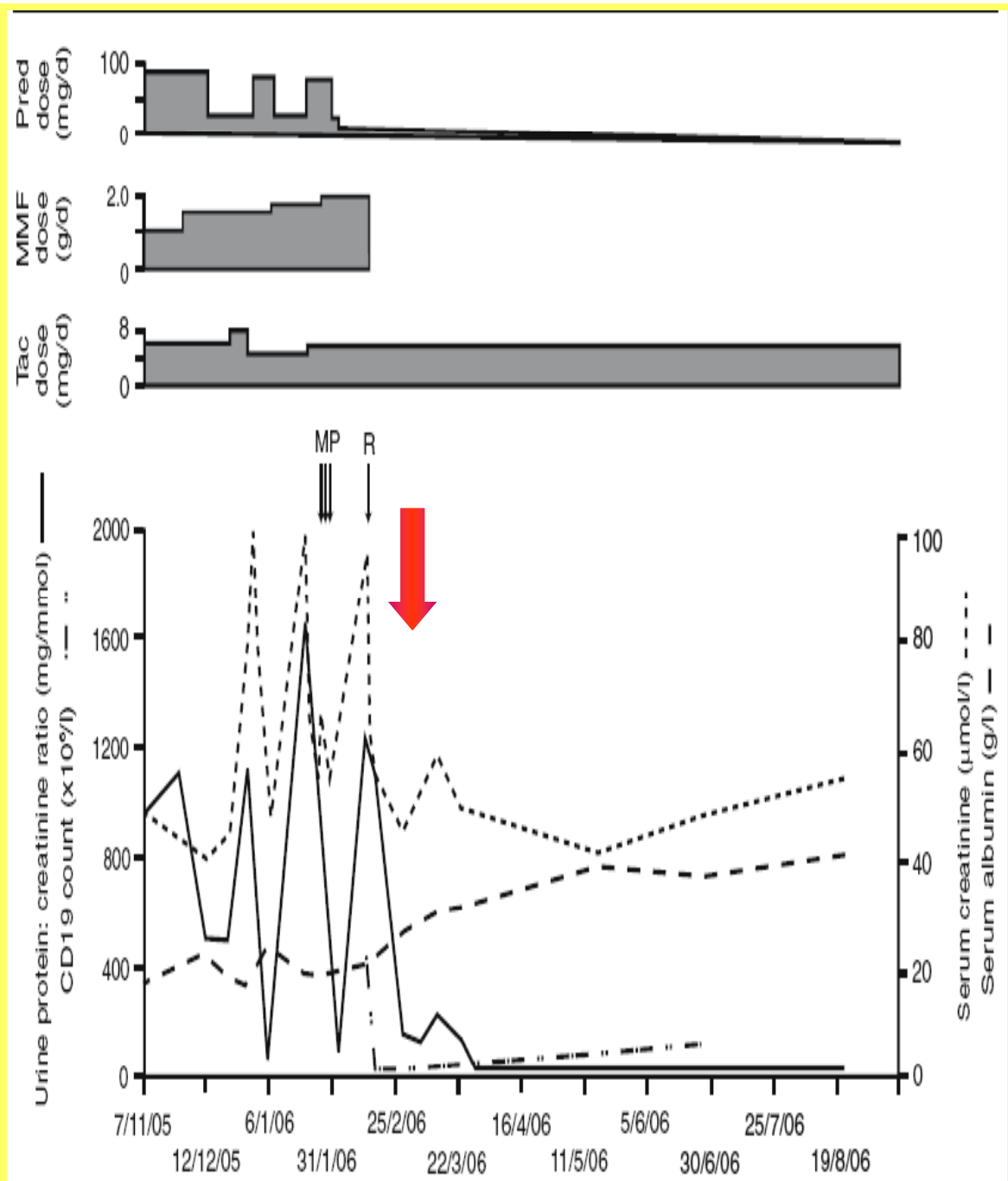
Ricerca di tipo epidemiologico in cui viene messo a confronto un gruppo di soggetti che è stato esposto ad un preciso evento con un gruppo di soggetti con caratteristiche sociodemografiche sovrapponibili non esposto all'evento (controlli) e si verifica in modo retrospettivo se l'evento in oggetto può statisticamente essere correlato alla presenza o assenza di una specifica patologia

Studi prospettici o retrospettivi

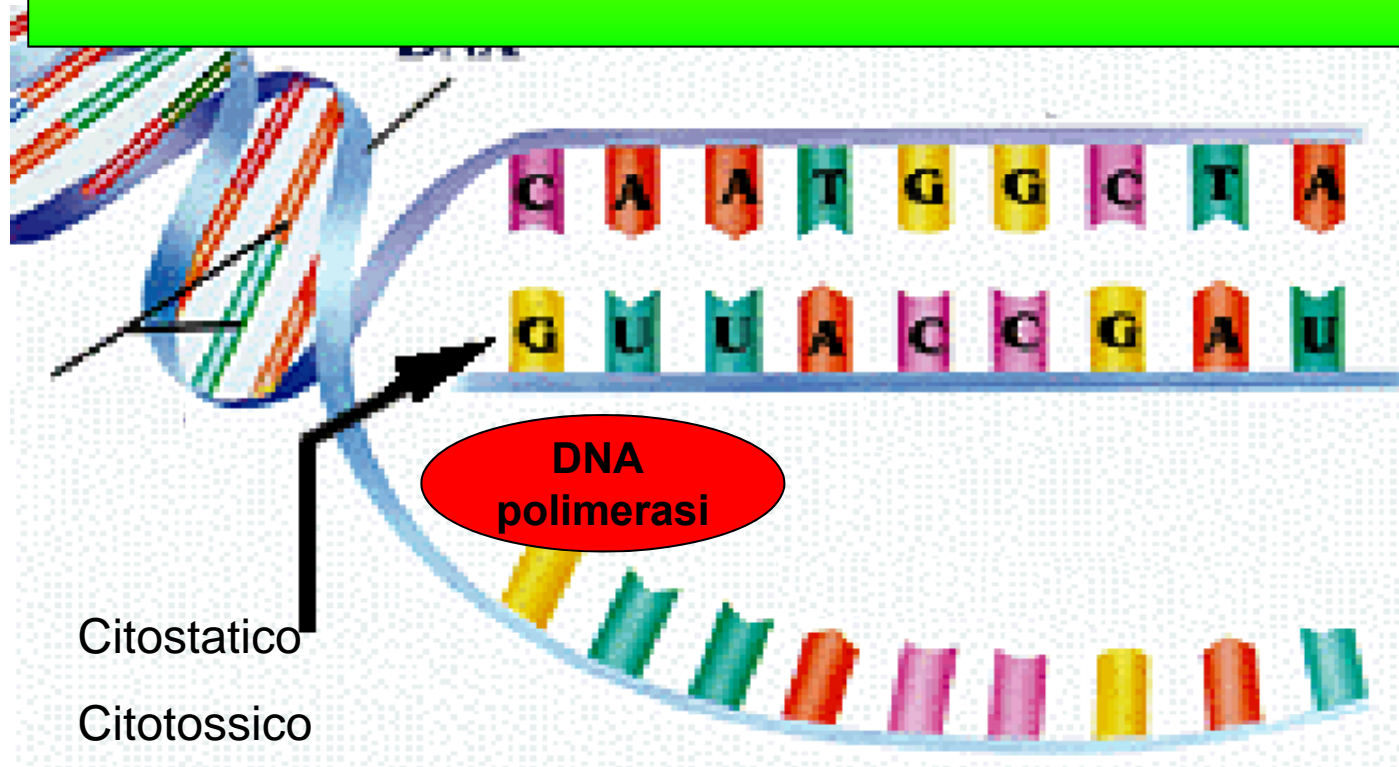
	Studi di coorte	Studi caso-controllo
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none">• Raccolta completa di tutti i dati clinici• Stima dell'incidenza• Stima del rischio assoluto e relativo	<ul style="list-style-type: none">• Effetti rari e/o ritardati• Stima del rischio relativo• Rapidità esecutiva• Poco costosi
Limiti	<ul style="list-style-type: none">• Costosi• Limitati ad un farmaco specifico• Ridotta possibilità di scoprire reazioni ritardate• Efficacia condizionata dalla durata dell'osservazione e dalla numerosità del campione	<ul style="list-style-type: none">• No stima di incidenza• Limitati ad una patologia specifica• Competenza specialistica per possibili fattori di confondimento• Necessità di accedere a dati affidabili



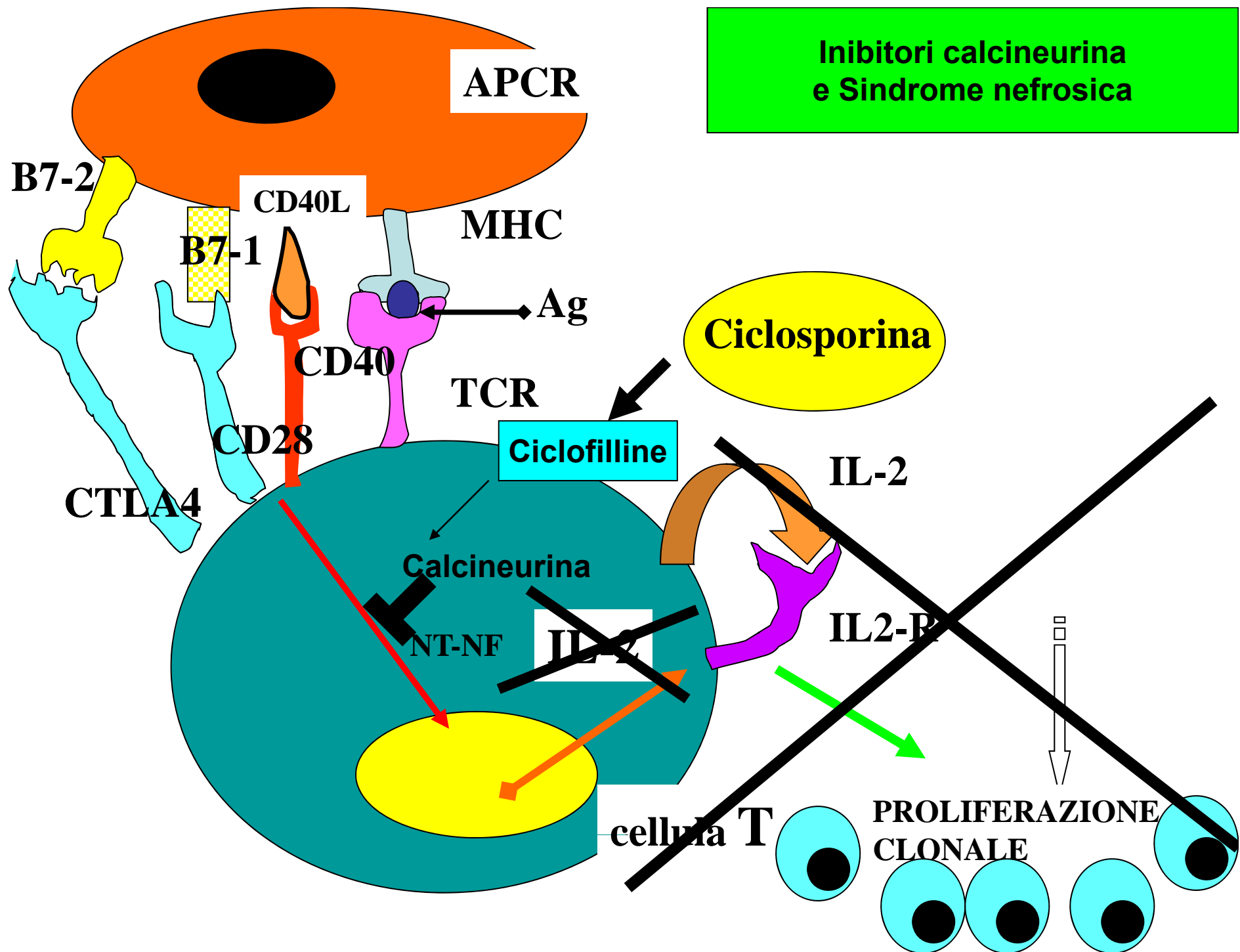
***Sporadic reports
for a total of 8
cases successfully
treated with 4
doses of rituximab
(375 mg/m²/week)***



Citostatici e citotossici e SN corticodipendenti e resistenti

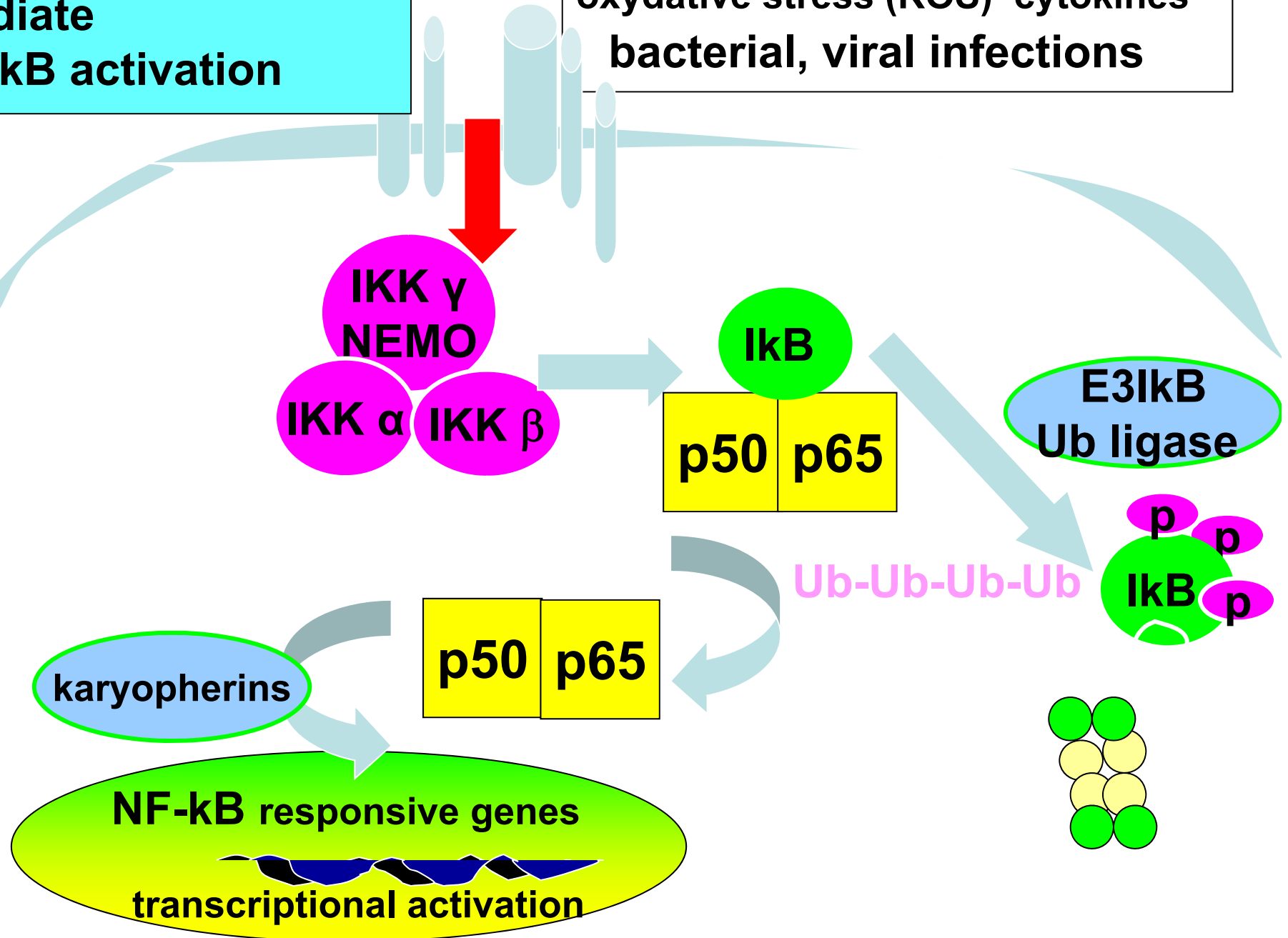


**Inibizione replicazione DNA,
morte cellulare per apoptosi
(ciclofosfamide 2.5-mg/kg/die per 8 settimane)**



**Toll-like receptors
mediate
NF- κ B activation**

**oxydative stress (ROS) cytokines
bacterial, viral infections**



Strategies to inhibit NF-kB pathway

