

19^ο Ετήσιο Σεμινάριο Νεφρολογικού Τμήματος
ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΕΕΣ
Αθήνα, 5-6 Φεβρουαρίου 2010



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Νεότερα δεδομένα στη Νεφρολογία Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Β. Λιακόπουλος
Λέκτορας Νεφρολογίας
Νεφρολογικό Τμήμα
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

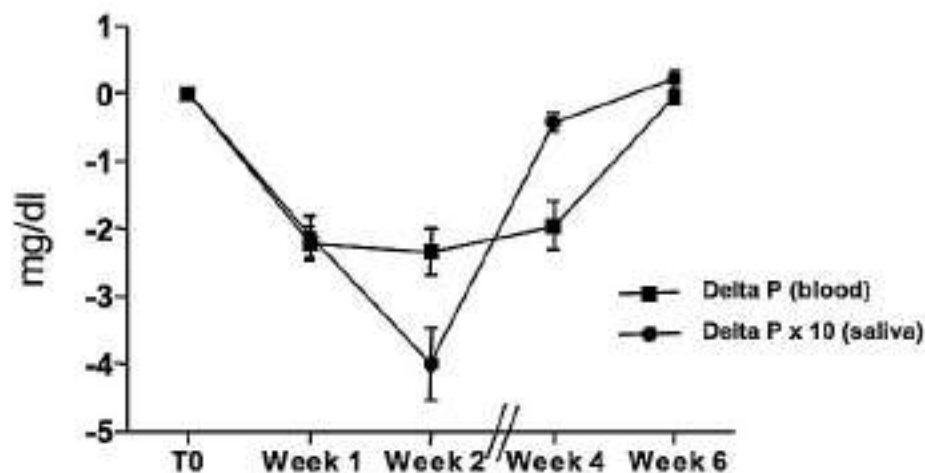


Salivary Phosphate-Binding Chewing Gum Reduces Hyperphosphatemia in Dialysis Patients

Table 3. Parameters at baseline (T0), during chewing gum use (weeks 1 and 2), and after chewing gum discontinuation (weeks 4 and 6; n = 13)^a

Parameter	Baseline T0	Chewing-Gum Add-on		Follow-up (after Chewing Gum Discontinuation)	
		Week 1	Week 2	Week 4	Week 6
Serum Ca (mg/dl)	8.41 ± 0.98	8.35 ± 0.54	8.45 ± 0.63	8.45 ± 0.70	8.58 ± 0.70
PTH (pg/ml)	508.42 ± 283.88	444.75 ± 238.80	397.67 ± 254.20	382.92 ± 221.80	496.35 ± 285.75
Salivary P (mg/dl)	73.21 ± 19.19	52.02 ± 12.89	33.19 ± 6.53	68.91 ± 16.05	75.33 ± 18.11
Serum P (mg/dl)	7.60 ± 0.91	5.38 ± 0.81	5.25 ± 0.89	5.64 ± 1.02	7.55 ± 0.75
Calcium-phosphate product	63.82 ± 10.01	45.68 ± 6.45	44.30 ± 7.99	47.75 ± 9.89	64.71 ± 8.03

^aData are means ± SD.



Savica V et al, J Am Soc Nephrol 2009

Νεότεροι αντι-B βιολογικοί παράγοντες

Table 1. Novel B cell therapies in glomerular disease

Agent	Mechanism of Action	Clinical Trials
Rituximab	Chimeric anti-CD20 mAb (B cell depletion)	SLE, ANCA (vasculitis), Wegener's, membranous, IgA, and FSGS
Ocrelizumab	Humanized anti-CD20 mAb with decreased immunogenicity and complement activation (B cell depletion)	SLE
Epratuzumab	Humanized anti-CD22 mAb (B cell depletion)	SLE
Belimumab	Humanized anti-BlyS mAb (inhibitor of B cell activation)	SLE
Atacicept	Fusion receptor protein (inhibitor of B cell activation)	SLE
Abatacept	Co-stimulation blockade (binds CD80/CD86 ligands)	SLE
Abetimus	Cross-links dsDNA on B cells	SLE

Rituximab:

Anti-CD20 Monoclonal Antibody

Rituximab - FDA approved for the treatment of relapsed or refractory, CD20-positive B-cell NH Lymphomas and Rheumatoid Arthritis

- **Chimeric murine/human monoclonal antibody**
- **Used in many glomerular diseases in uncontrolled trials**
- **Over 400 SLE pts treated in uncontrolled trials**

Table 2. Anti-B cell therapies in clinical trials in immune-mediated glomerular disease

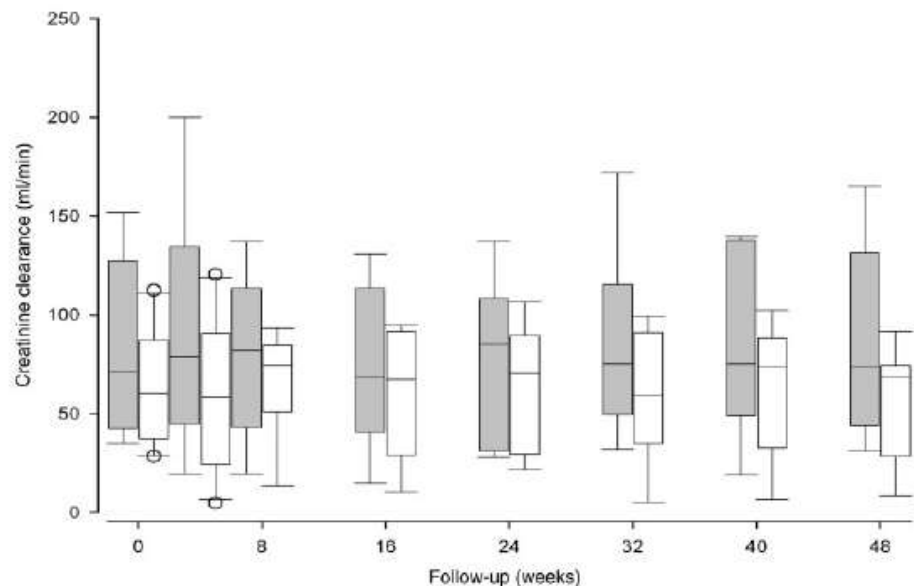
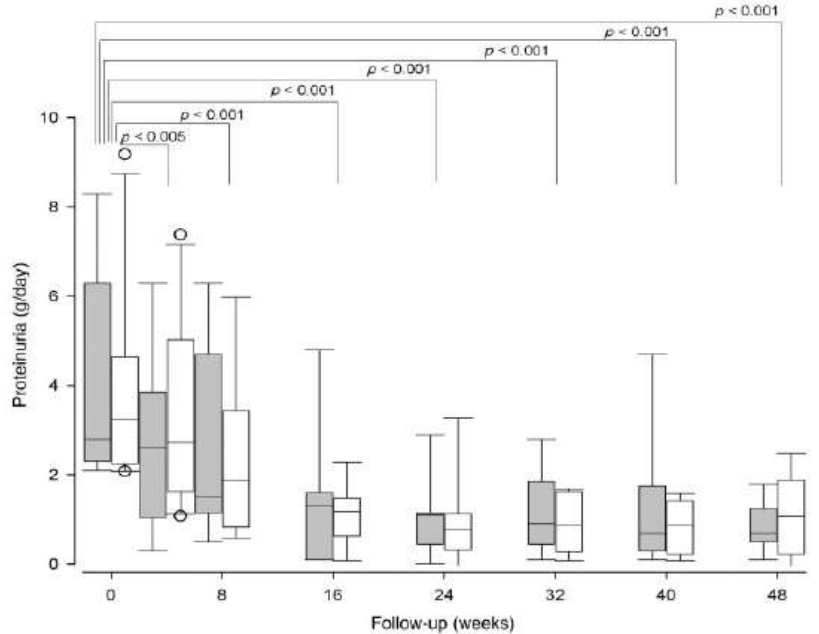
Reference	Glomerular Disease	N	Treatment Protocol	Outcome
Sfikakis <i>et al.</i> (26), 2005	Class III/IV SLE nephritis	10	Rituximab + prednisolone	8/10 PR, 5/10 CR at month 6
Lindhölm <i>et al.</i> (27), 2008	Class III/IV SLE nephritis	17	Rituximab + standard immunosuppression regimen	2/17 CR, 9/17 PR at month 6
Perez <i>et al.</i> (28), 2006	Class III/IV SLE nephritis	22	Rituximab for nephritis refractory to standard immunosuppression	Proteinuria and disease activity decreased; creatinine clearance improved
LUNAR (25), 2009 ^a	Class III/IV SLE nephritis	140	Rituximab + MMF + steroids versus MMF + steroids	No significant difference in CR or PR versus placebo
Dornier <i>et al.</i> (31), 2006	Moderately active SLE	14	Epratuzumab every 2 wk intravenously for 4 doses	35% decrease in B cell level after 32 wk of follow-up
Strand <i>et al.</i> (14), 2003 ^a	Class III, IV, V nephritis	230	Abatactus versus placebo	Decrease in anti-DNA titer and increase in C3 level, but no difference in number of renal exacerbations
Boumpas <i>et al.</i> (13), 2003	Class III/IV SLE nephritis	28	BC9588 biweekly for 3 doses then monthly for 4 doses	50% decrease in proteinuria, increased incidence of thrombosis
Kalantar <i>et al.</i> (12), 2002	Mild to moderately active SLE	85	IDEC-131 versus placebo for 6 doses over 16 wk	No difference versus placebo

Class III or IV, refractory to standard therapies

ΣΕΛ

- 10 ασθενείς, γυναίκες
- Υποτροπή υπερπλαστικής νεφρίτιδας ΣΕΛ (III ή IV A ή A/C)
- Rituximab ($375 \text{ mg/m}^2 \times 4$) + MMF + κορτιζόνη
- 8/10 PR (3,5 μήνες), 7/10 CR, 6/10 μακροχρόνια CR (38 μήνες)
- CR: βελτίωση ορολογικών ανοσολογικών δεικτών
- Βραχυχρόνια απάντηση των B κυτ. στους μη απαντητές

ΣΕΛ



- 9 ασθενείς Rit+cort vs. 10 ασθενείς Rit + i.v. CTX+ cort
- Υπερπλαστική νεφρίτιδα (III, IV)
- Χωρίς διαφορά σε ύφεση, ανεπιθύμητες ενέργειες, Β κυτ.
- 48 εβδ. παρακολούθηση

ΣΕΛ

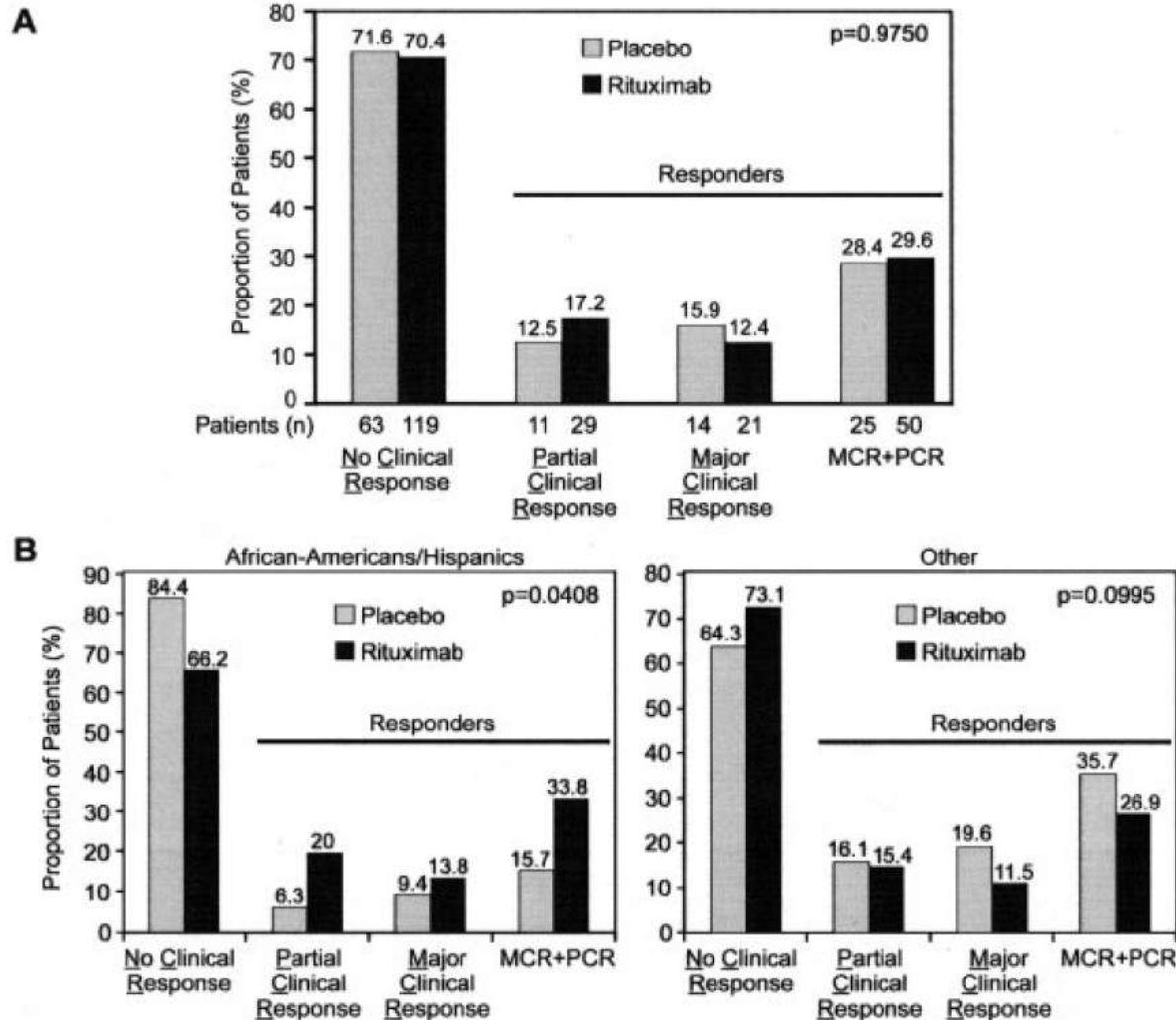
- 13 ασθενείς με νεφρίτιδα ανθεκτική στη θεραπεία
- Rituximab + προηγούμενη αγωγή
- 5/10 PR (3,5 μήνες), 5/10 CR, στους 6 μήνες

ΣΕΛ

- 18 ασθενείς (III, IV, V) υπό αγωγή με κορτικοειδή
- Rit + MMF, 14/18 R, 12/18 διατηρήθηκε σε 12 μήνες
- 12/18 ελάττωσαν ή σταμάτησαν τα κορτικοειδή

Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus

The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

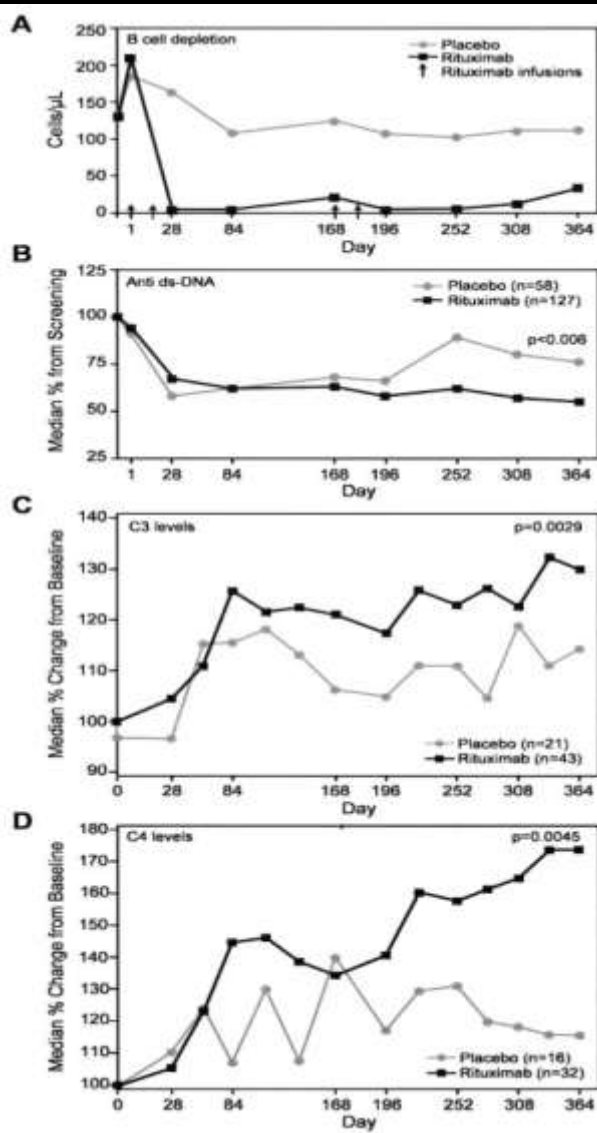


Προσθήκη Rituximab

Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus

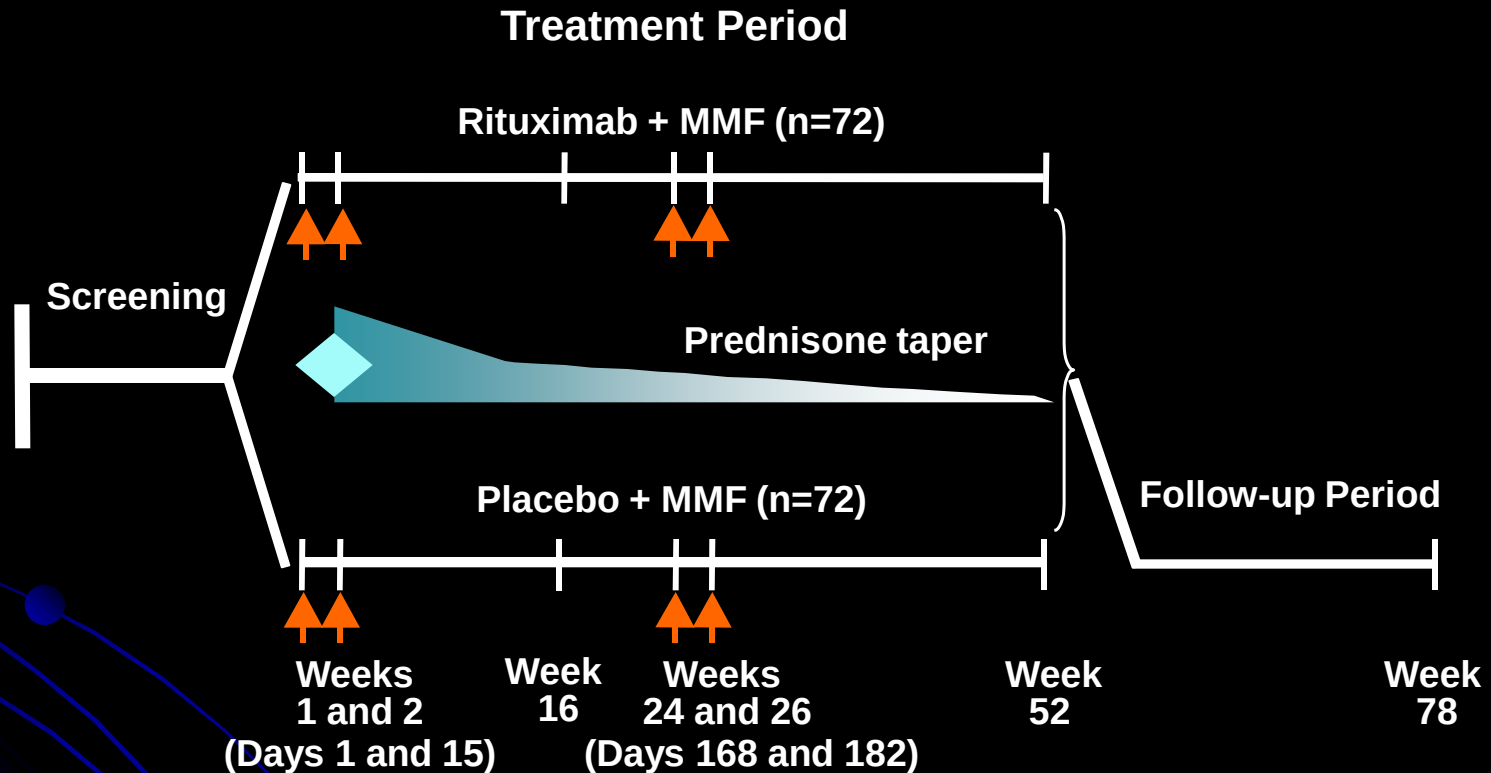
The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

- Βελτίωση ορολογικών δεικτών



EXPLORER trial Merrill JT et al, Arthritis Rheumatism 2010

LUNAR Study Design



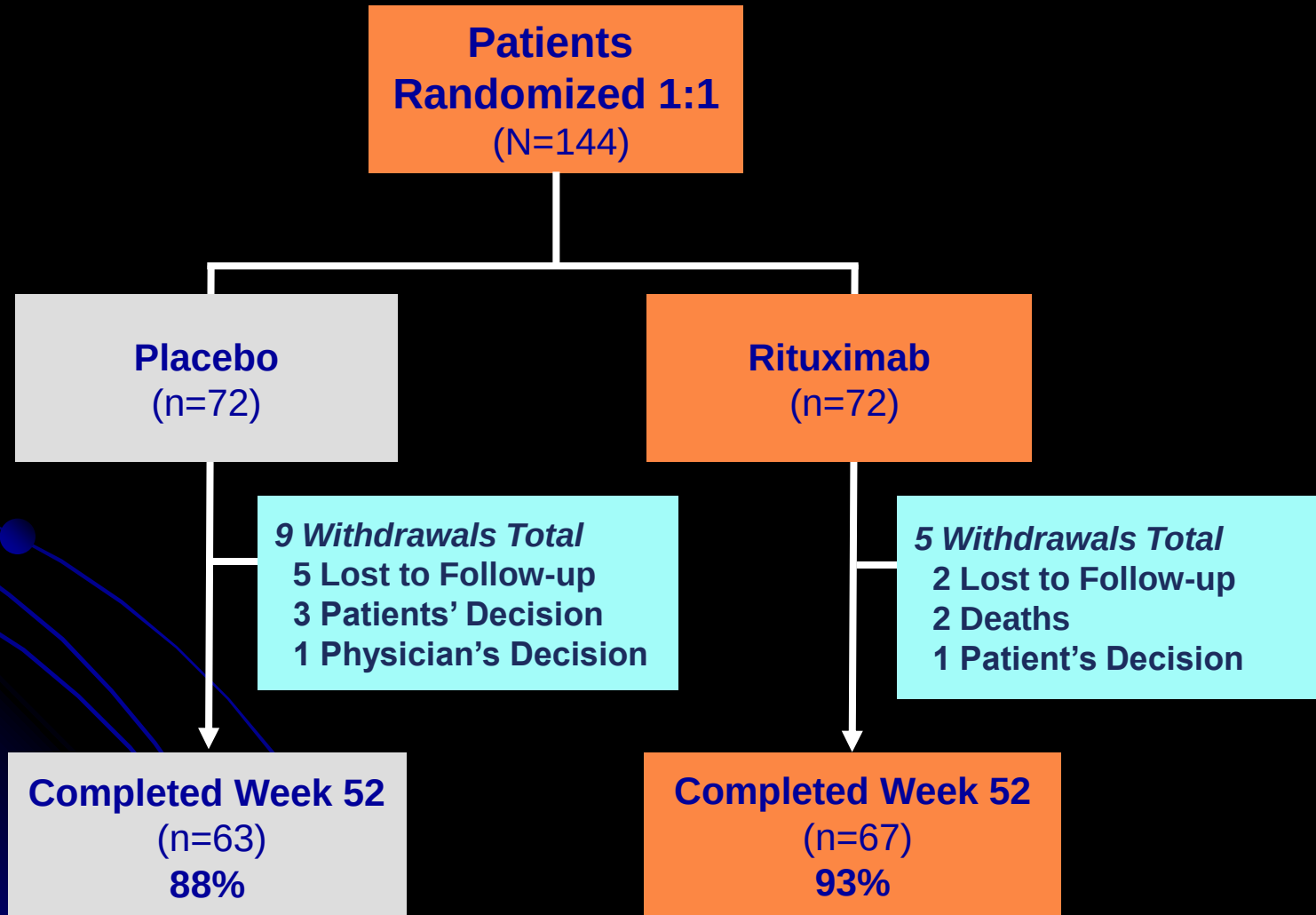
↑ = Study drug infusion.

◆ = Corticosteroids:

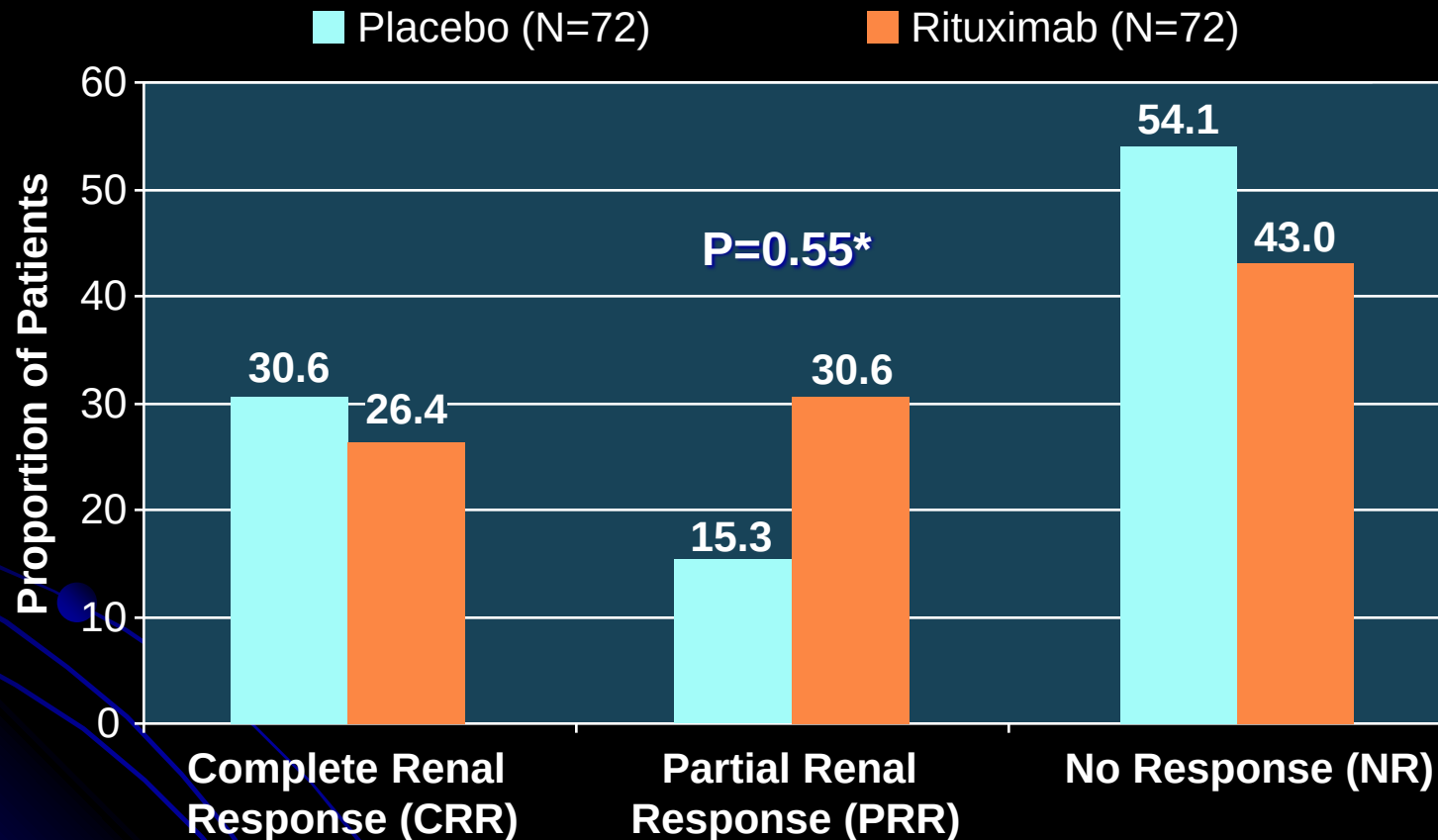
- 1000 mg IV methylprednisolone given at days 1 and then days 2, 3, or 4
- Oral prednisone initiated at 0.75 mg/kg/day after IV steroids and then tapered to 10 mg/day by day 112

Courtesy of G. Appel

Patient Disposition



Primary Endpoint: Renal Response at Week 52



Furie R et al ACR 2009

Mean MMF dose: Placebo: 2.4 ± 0.62 g; Rituximab: 2.7 ± 0.41 g

Courtesy of G. Appel

- It is the peculiar and perpetual error of the human understanding to be more moved and excited by affirmatives than negatives

Sir Francis Bacon (1561-1626)

Τρέχουσες μελέτες (ΣΕΛ)

- Ocrelizumab (humanized antiCD20)
BELONG study
- Epratuzumab (antiCD22) RCT multicenter
placebo controlled
- Abatacept (CD80/CD86) pilot study
- Belimumab (antiBlyss) awaiting data from
2 phase III studies (phase I in 2008)
- Abetimus (RCT no superiority vs. placebo)

Keogh <i>et al.</i> (37), 2005	ANCA GN	11	Rituximab + cyclophosphamide/steroids	100% CR
Keogh <i>et al.</i> (28), 2006	Wegener's GN	10	Rituximab weekly for 4 doses + prednisone	100% CR by month 3
Stast <i>et al.</i> (39), 2006	ANCA GN	10	Rituximab weekly for 4 doses, resistant or relapsed patients	9/10 CR by month 6
Jones <i>et al.</i> (40), 2008 ^a	ANCA GN	44	Rituximab weekly for 4 doses + intravenous methylprednisolone for 1 dose + cyclophosphamide intravenously for 1 dose versus cyclophosphamide/ AZA + steroids	Sustained remissions equivalent

ANCA (+) Αγγειίτιδα

- Αναδρομική μελέτη 65 ασθενών
- Ανθεκτική στη θεραπεία αγγειίτιδα
- 28 CYC, 17 CORT
- Μετά χορήγηση Rituximab: 75% CR, 23% PR
- 57% υποτροπή (4-37 μήνες)
- 84% εκ νέου CR (επανάληψη Rituximab)
- Παρακολούθηση για 20 μήνες

Ruggenenti <i>et al.</i> (44), 2003	Membranous Nephropathy	8	Rituximab weekly for 4 doses	At month 12, proteinuria decreased by 66% and renal function stabilized in 8/8
Fervenza <i>et al.</i> (45), 2008	Membranous Nephropathy	15	Rituximab days 1 and 15 and at 6 mo redosed if B cells recovered	At month 12, 2/15 CR, 6/16 PR
Yabu <i>et al.</i> (51), 2008	Recurrent FSGS	4	Rituximab in patients who were plasmapheresis dependent or refractory to treatment	3/4 no response, 1/4 graft failure
Peters <i>et al.</i> (54), 2008	MCD, FSGS	4	Rituximab	3/4 CR
Collins <i>et al.</i> (72), 2008	Fibrillary GN	3	Rituximab	4/4 showed a decrease in proteinuria to <1.5 g/d by 27 mo, and kidney function was preserved

Rituximab Therapy for Membranous Nephropathy: A Systematic Review

- 21 άρθρα (case reports, case series)
- 85 ασθενείς (50 από Remuzzi, 15 από Fervenza)
- 15-20% CR και 35-40% PR
- Παρόμοια απάντηση με παραδοσιακή ανοσοκαταστολή
- Χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες
- Δεν υπερέχει όμως

Μεμβρανώδης ΣΝ

- 13 ασθενείς με κυκλοσπορινοεξαρτώμενη (21-54 μήνες θεραπείας) MN
- Με χορήγηση Rituximab σε όλους έγινε δυνατή η διακοπή της κυκλοσπορίνης
- 3/13 υποτροπίασαν και τους χορηγήθηκε 2^η δόση
- 30 μήνες μετά όλοι σε ύφεση

Segarra A et al, Clin J Am Soc Nephrol 2009

Overcoming Calcineurin Dependence in Membranous Nephropathy: Is Rituximab the Answer?

Fernando C. Fervenza

Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Clin J Am Soc Nephrol 4: 1017–1019, 2009. doi: 10.2215.

ΕΤΣΣ

- 8 ασθενείς με κορτικοανθεκτικό ΝΣ
- Η προσθήκη Rituximab οδήγησε σε σημαντική ύφεση της λευκωματουρίας 3/8 ασθενείς
- Η ύφεση συσχετίσθηκε με 2 δόσεις Rituximab

Fernandez-Fresnedo G et al, Clin J Am Soc Nephrol 2009

Rituximab (RTX) in Steroid Dependent Nephrotic Syndrome – ASN 2009

- **29 SDNS children** - treated with CSA or TAC, then RTX – **65%** pts sustained remission. 10 pts relapsed but responded to more RTX - *Steroids/immunosuppression stopped in 80% of pts*

Sellier-Leclerc et al, ASN 09, PO 1325

- **14 SDNS children** - CR/PR in 13/13 pts (**100%**) at 6 mo + at 1 year 5/7 pts (**72%**) in remission -*RTX led to less relapse and steroid dose*
- **20 SRNS children** - *CR/PR in 8/14 pts (60%) at 6 months At follow-up only 5 pts (25%) remained in a remission*

Bagga et al, ASN 09, PO 1326

- **20 children (MCD and FSGS) SD/SRNS**- *80% responded to RTX - Remission associated with B-cell depletion and relapse with B-cell recovery. 90% needed retreatment with RTX. -No adverse events noted*

Adalat et al, ASN 09, PO 1324

Table 2

Definition of evidence based on the Shekelle rating scale [4].

<i>Category of evidence</i>	
Category I evidence	Based on evidence from at least one randomised controlled trial or meta-analyses of randomised controlled trials.
Category II evidence	Based on evidence from at least one controlled trial without randomisation or at least one other type of experimental study, or on extrapolated recommendations from randomised controlled trials or meta-analyses.
Category III evidence	Based on non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlational studies and case control studies which are extrapolated from randomised controlled trials, non-randomised controlled studies or other experimental studies.
Category IV evidence	Based on expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities or both, or extrapolated recommendations from randomised controlled trials, meta-analyses, non-randomised controlled trials, experimental studies or non-experimental descriptive studies.
<i>Category of recommendation</i>	
Category A	Directly based on category I evidence
Category B	Directly based on category II evidence or extrapolated from category I evidence
Category C	Directly based on category III evidence or extrapolated from category I or II evidence
Category D	Directly based on category IV evidence or extrapolated from category I, II or III evidence

N.B. Evidence from abstracts is considered as Category IV evidence, as abstracts are not complete and may change by the time the data are published, or may not be published as full papers.

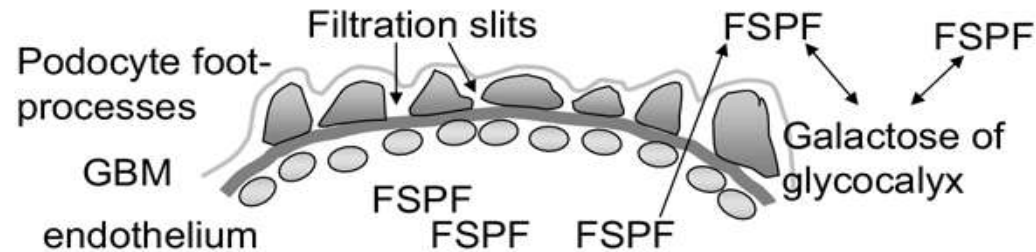
Table 4

Off-label use of B-cell depletion therapy in autoimmune diseases.

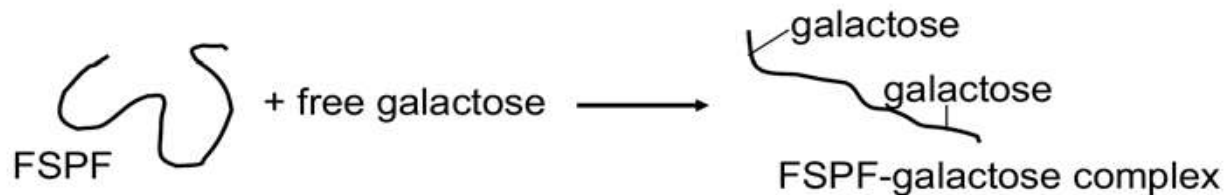
Disease	Categories of supporting evidence	References
<i>Rheumatology</i>		
Systemic lupus erythematosus	C, D	[8–29]
Sjögren's syndrome	B, C	[22,32–39]
ANCA-associated vasculitis	C, D	[16,17,41–51]
Polymyositis	D	[53–55]
<i>Nephrology</i>		
Lupus nephritis	C	[9,11,14,62–66]
Primary glomerulonephritis	C, D	[67–72]
Mixed cryoglobulinaemia glomerulonephritis	C, D	[76–82]

ETSS

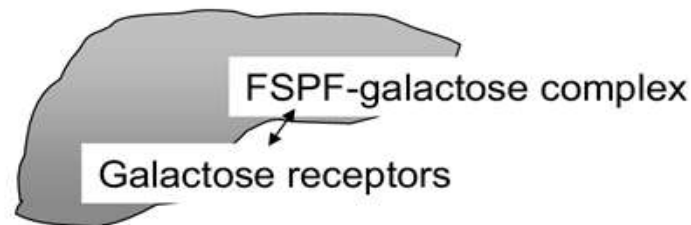
1. FSPF is filtered and interacts with galactose of podocyte glycocalyx



2. Free galactose binds to FSPF in plasma and blocks binding sites

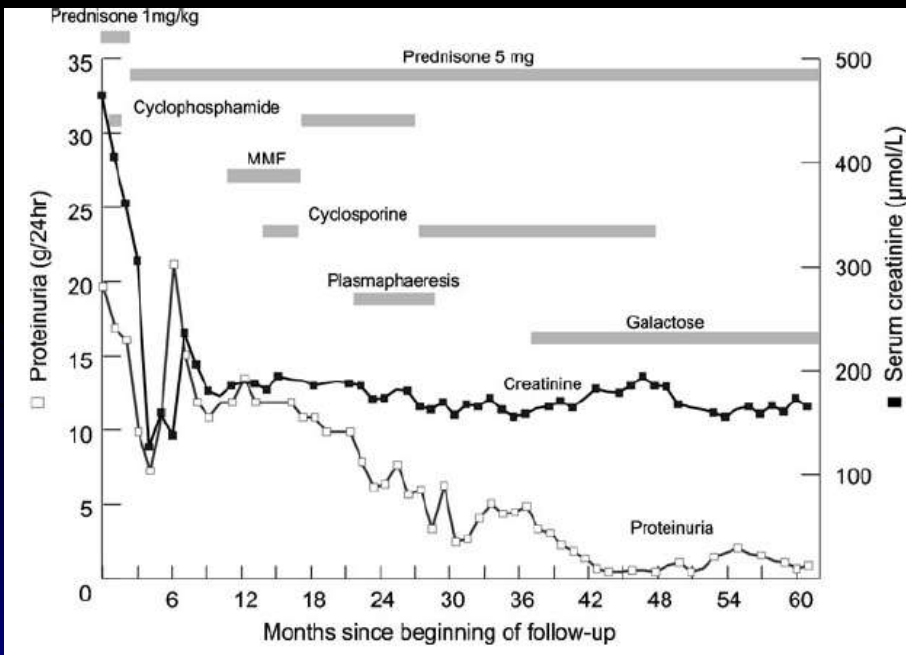


3. FSPF-galactose complex is cleared by receptors in liver or other cells



ΕΤΣΣ

- Permeability factor
(Cardiotroponin like cytokine-1 ?)
- 2 περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία
(η μία με ελάττωση της P_{alb} και η άλλη με πλήρη ύφεση του ΝΣ)
- Προοπτική
τυχαιοποιημένη μελέτη



Effect of Oral Galactose on the Level of FSGS Permeability Factor

- Pilot Study (NCT00816478/504)
- 16 FSGS Pts with elevated levels of permeability factor (Palb >0.5)
- Oral galactose at 0.2 gm/kg/dose BID for 28 days
- FSGS Permeability Factor decreased in all pts by 52%
- Oral galactose lowers permeability factor level
- Galactose may interfere with PF action and/or enhance hepatic clearance
- **WILL THIS REDUCE PROTEINURIA???**

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) από σκιαστικά

What's Old Is New But at the
Right Dose and Duration of Therapy!*

Chen HH, J Am Coll Cardiol 2009

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) από σκιαστικά

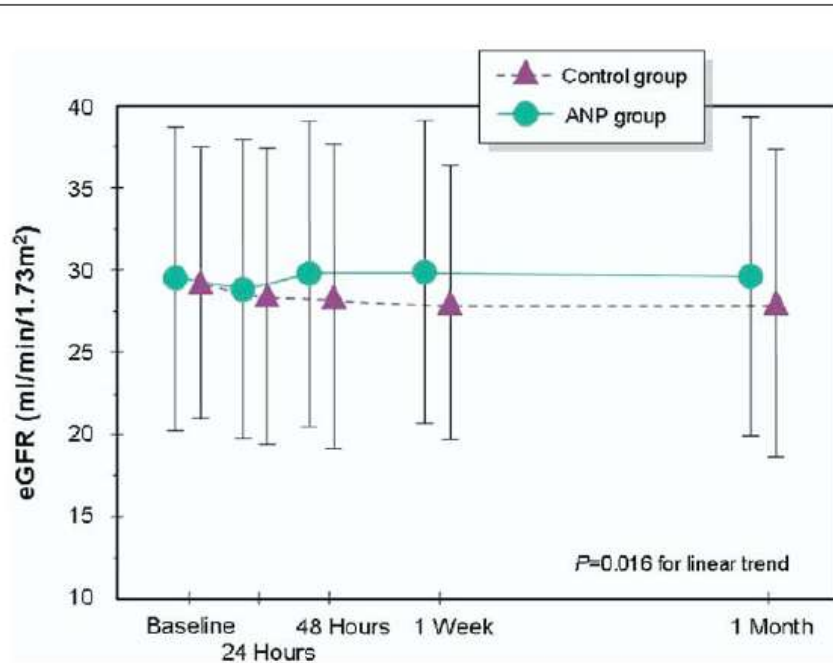


Figure 2 Changes in eGFR After Angiography

- Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη σε 208 ασθενείς με $Cr > 1,3$ mg/dL που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία
- Το ANP (Carperitide) σε δόση 0,42 μ g/Kg/min για 4 ώρες πριν και έως 48 ώρες μετά προστάτευσε από ΟΝΒ (άνοδος $>25\%$ ή $>0,5$ mg/dL) (3,2% vs. 11,7%, OR 0,9, $p=0,016$)
- Μετά 1 μήνα εξακολουθούσε η σημαντική διαφορά ($p=0,006$)

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) από σκιαστικά

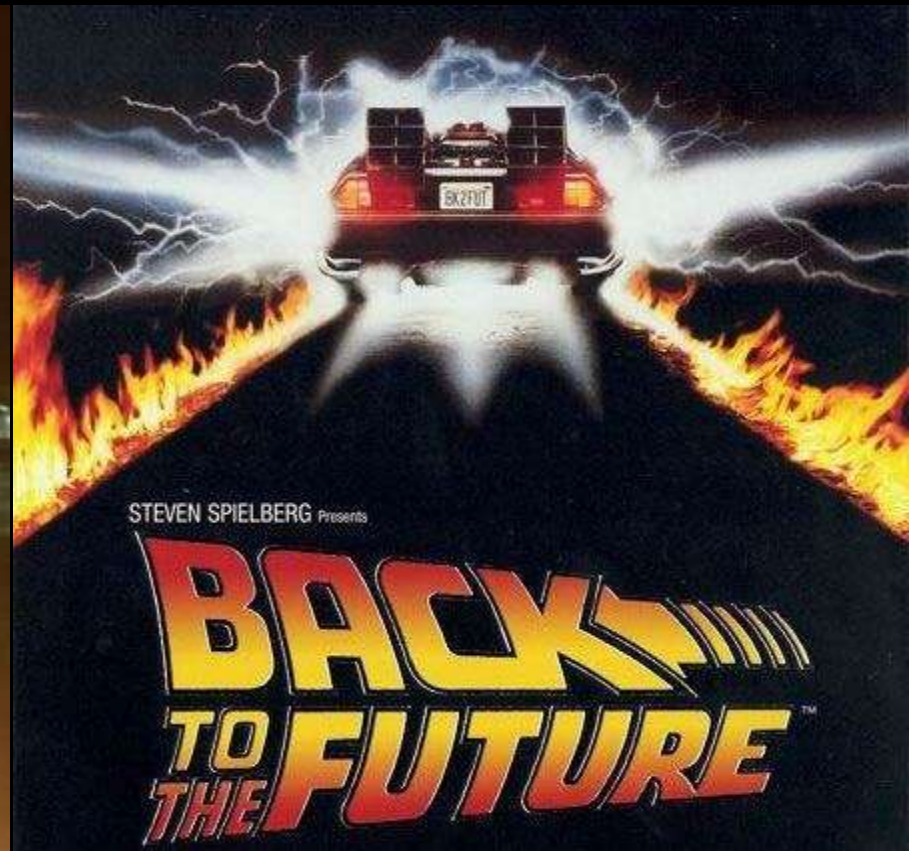
- Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη σε 208 ασθενείς με $\text{Cr} > 1,4 \text{ mg/dL}$ που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία
- Το ILOPROST (ανάλογο της προστακυκλίνης) σε δόση 1 ng/Kg/min για 1 ώρα πριν και έως 4 ώρες μετά προστάτευσε από ΟΝΒ (άνοδος $>25\%$ ή $>0,5 \text{ mg/dL}$) (8% vs. 23%, OR 0,9, $p=0,005$)

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

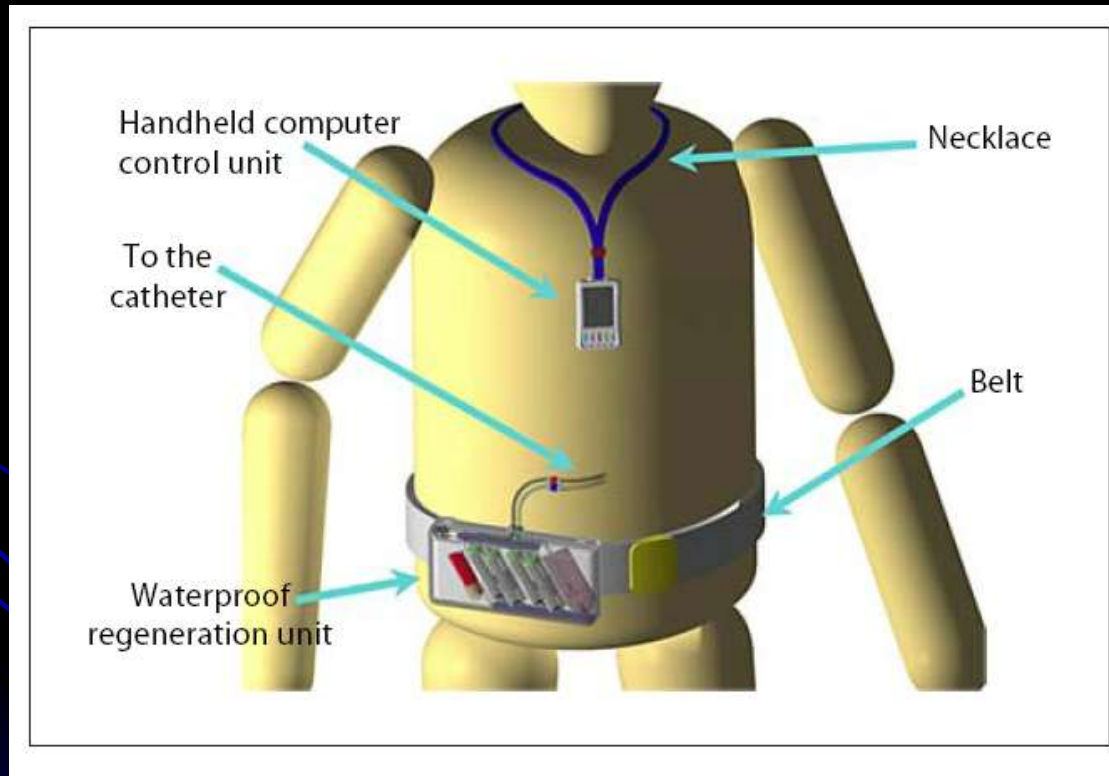
ΜΕΛΕΤΗΣ VITAL – ASN 2009

- Μείωση κατά **33%** στην απέκκριση αλβουμίνης όπως προέκυψε από την εξέταση ούρων 24 ώρου για την ομάδα που έλαβε τα **2 mcg/day (p=0.015 vs placebo)**
- Τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν μείωση στην **UACR >15%**, ήταν κατ' αντιστοιχία : placebo (40%), 1 mcg (52%, p=0.102), **2mcg (55%, p=0.038)**, και ο συνδυασμός 1&2 mcg (54%, p=0.038)
- Μετά τη **διακοπή** του φαρμάκου, η UACR **αυξανόταν** και πάλι
- Παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση του φαρμάκου και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας (**μεγαλύτερη συγκέντρωση - μεγαλύτερη μείωση**)
- Υπήρξε ελαφριά μείωση στην αρτηριακή πίεση
- Η αντιπρωτεϊνουρική δράση της παρिकाλσιτόλης συνδέθηκε με μικρή αντιστρεπτή μείωση στο GFR
- Η παρिकाλσιτόλη ακόμη και στα 2 mcg/ημέρα ήταν καλά ανεκτή, ασφαλής και **χωρίς διαφορές στα επεισόδια υπερασβεστιαϊμίας σε σχέση με το placebo**

Το μέλλον (?)

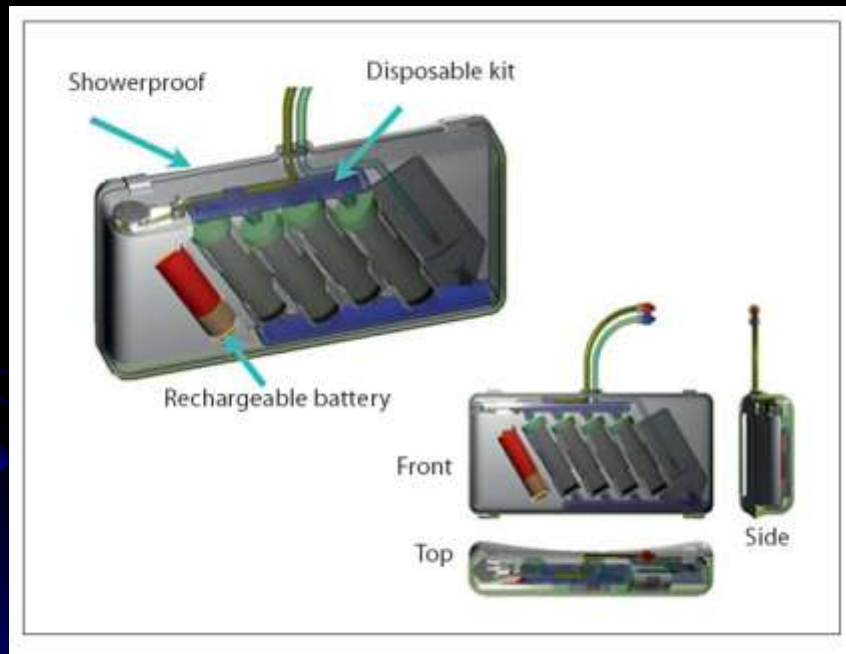


Vicenza Wearable Artificial Kidney ViWAK PD



Ronco C and Fecondini L Blood Purif 2007

Vicenza Wearable Artificial Kidney ViWAK PD



- Καθετήρας διπλού αυλού
- CFPD την ημέρα και 2 L Icodextrin τη νύχτα
- Μικρές στήλες προσρόφησης για κρεατινίνη, β_2 -μικροσφαιρίνη κ.λπ.

Automated Wearable Artificial Kidney



- Συνεχής αναγέννηση του υγρού (waterless)
- Διπτ/κά
- Επιτυγχάνει ροές 96 L/ημέρα
- Βάρος 6 lbs.
- 8 pts. Tidal PD (reserve vol=500 mL, tidal vol.= 250 mL, weekly Kt/V = 4)

Automated Wearable Artificial Kidney



COPYRIGHT © AWAK TECHNOLOGIES



COPYRIGHT © AWAK TECHNOLOGIES



The Department of Nephrology and
the International Renal Research
Institute of Vicenza

welcome you to the

World Conference on portable-wearable and miniaturized systems for dialysis and ultrafiltration

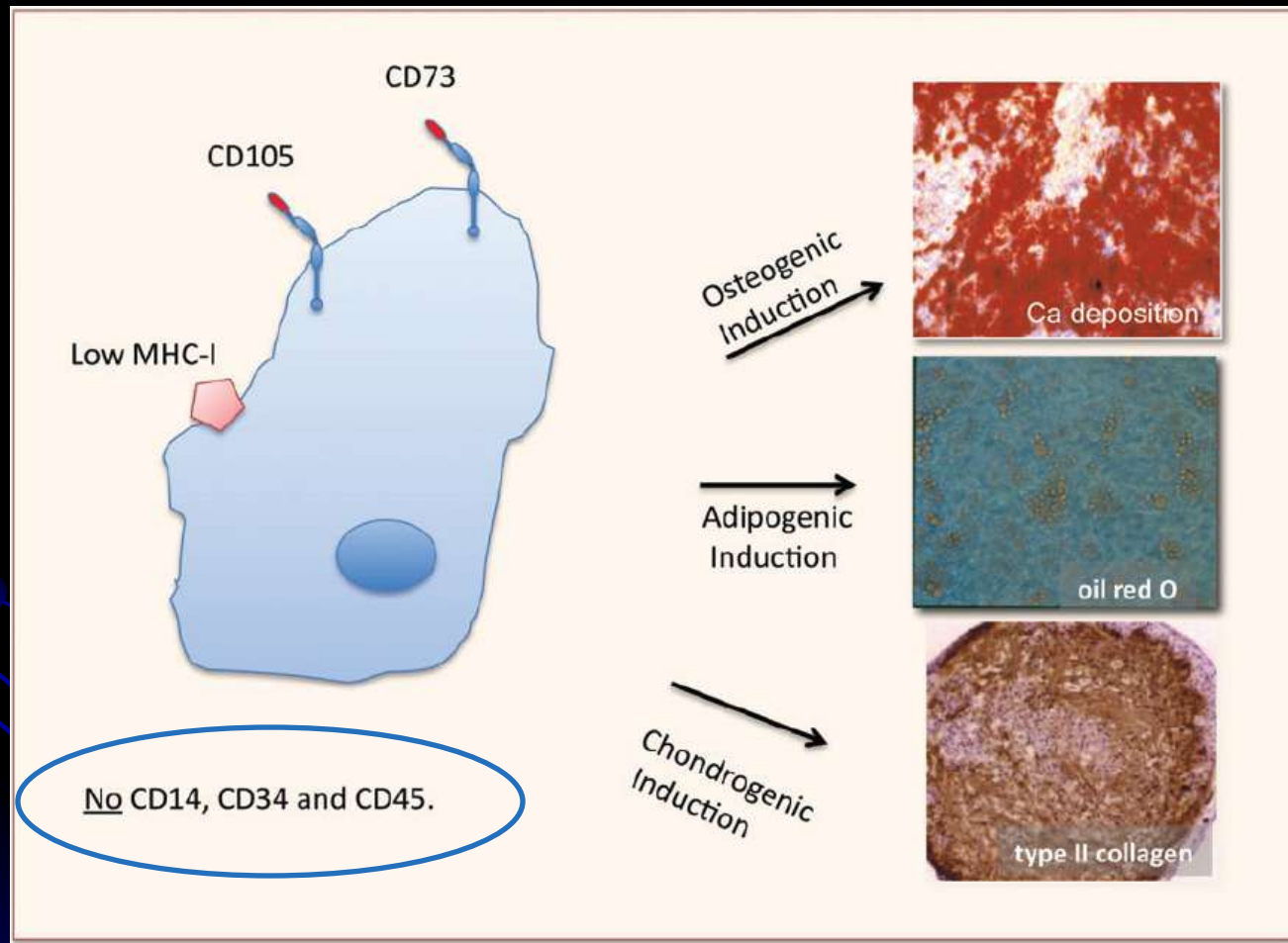
Abstracts welcome

Fiera
Conference Centre
Vicenza (Italy)

September 30 - October 2
2010

www.vicenzanephrocourses.com

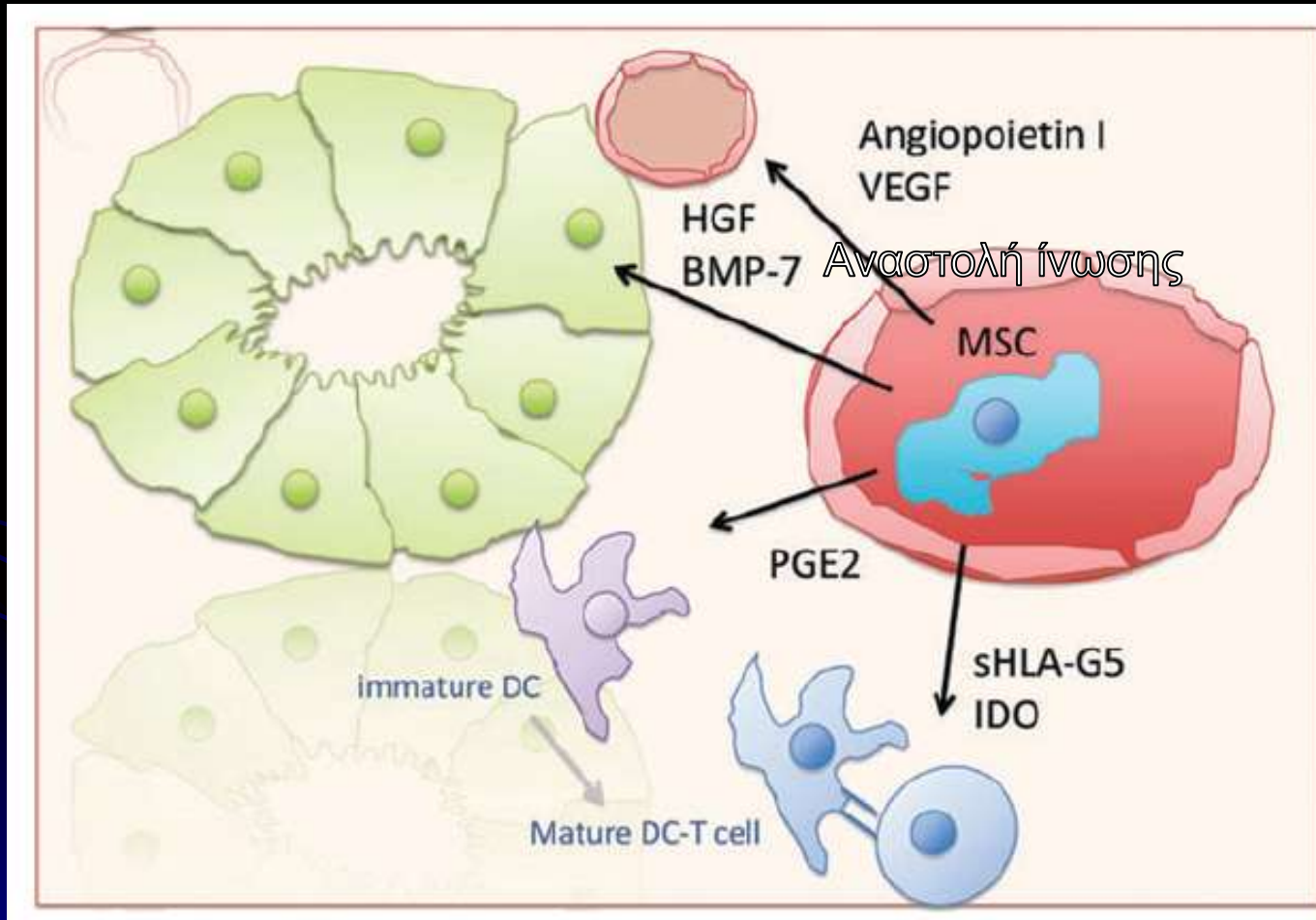
Mesenchymal stromal cells (MSCs)



Mesenchymal stromal cells (MSCs)

- Βρίσκονται στο μυελό των οστών και τον περιαγγειακό χώρο
- Έχουν ικανότητα να διαφοροποιούνται σε νευρικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ηπατοκύτταρα like cells
- Απομονώνονται εύκολα, προσκολλώνται στα πλαστικά και πολλαπλασιάζονται σε κ/α
- Έχουν ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, και συντελούν στην τροποποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης σε μια πιο ανεκτική μορφή μέσα από τη δράση τους σε T λεμφοκύτταρα, δένδριτικά και NK κύτταρα
- Επίσης μέσω κυτταροκινών συμβάλλουν στην αποκατάσταση της βλάβης
- Εμποδίζουν τη δράση των ινοβλαστών και αυξάνουν την επιβίωση σωληναριακών κυττάρων.
- Σταθεροποιούν τα νεόπλαστα αγγεία και εμποδίζουν τη φλεγμονώδη αγγειογένεση

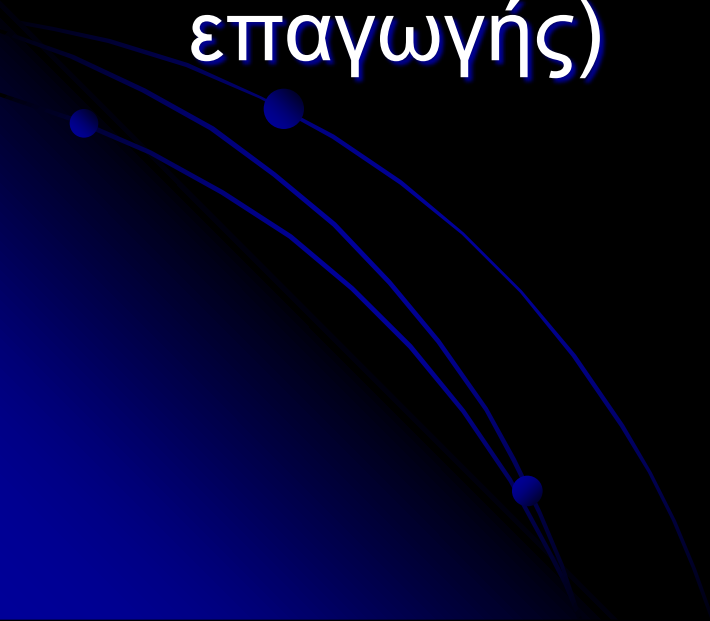
Πιθανές δράσεις των MSCs στο νεφρό – αποκατάσταση βλάβης



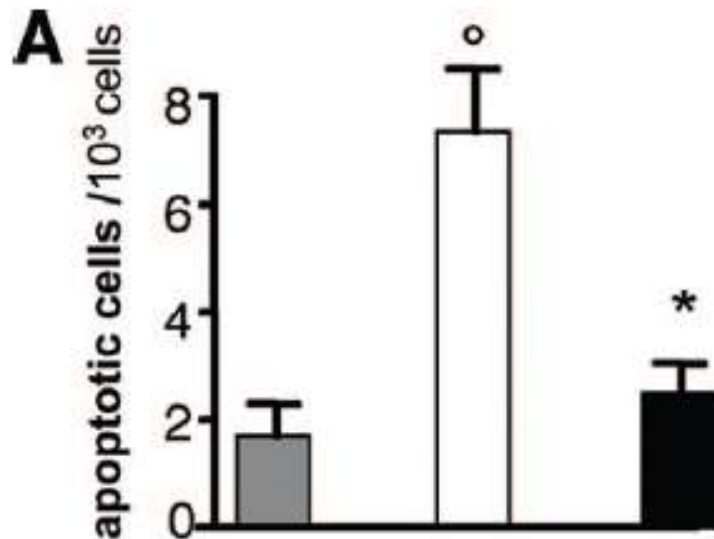
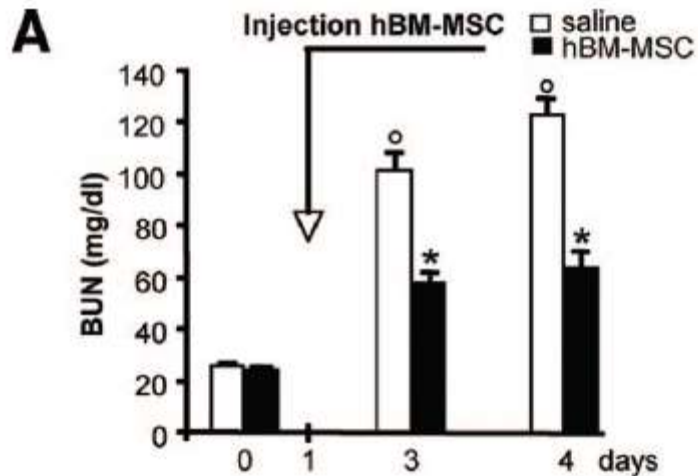
Αγγειογένεση

Πειραματικά δεδομένα

- ONB
- ΧΝΝ (Διαβητική νεφροπάθεια, Κληρονομικές νεφρίτιδες-Alport)
- Μεταμόσχευση (απόρριψη, θεραπεία επαγωγής)



Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Accelerate Recovery of Acute Renal Injury and Prolong Survival in Mice



- ΟΝΒ από cis-platin
- 19 ποντίκια

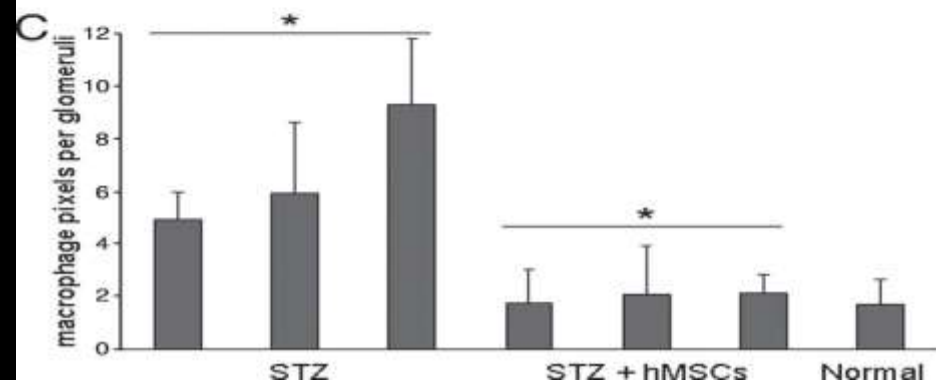
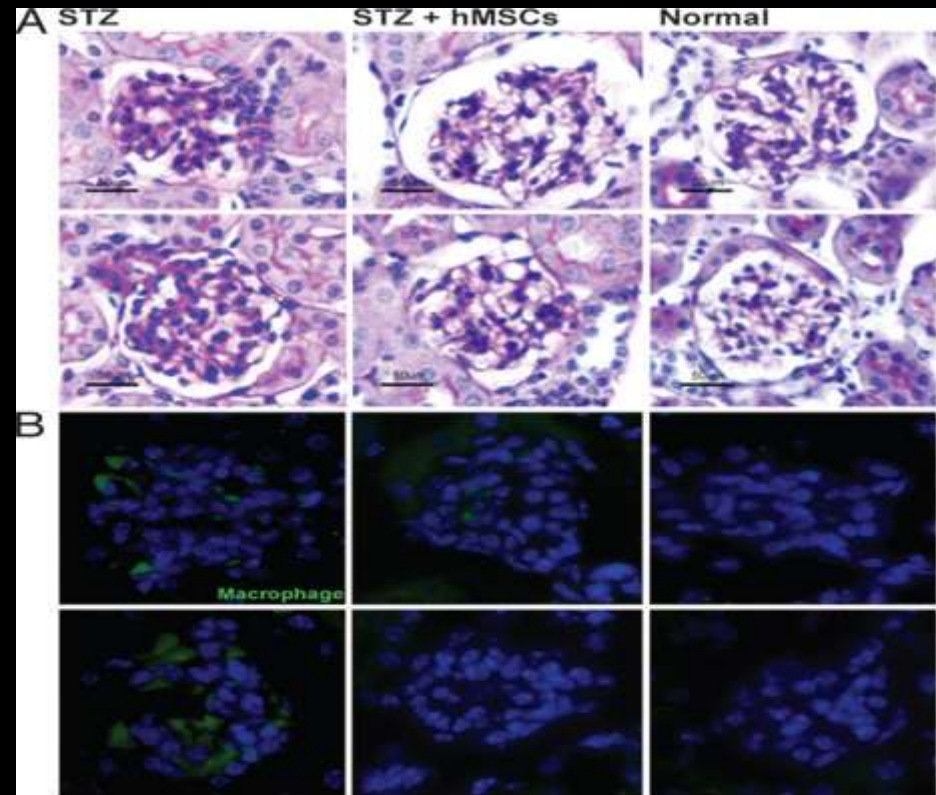
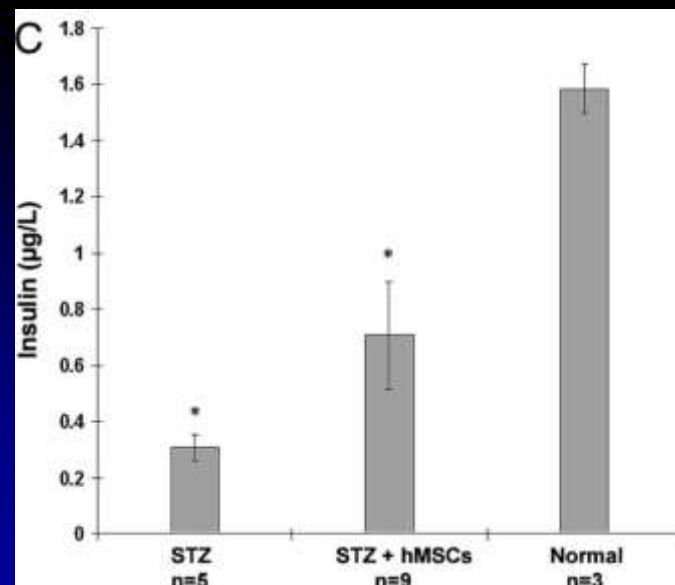
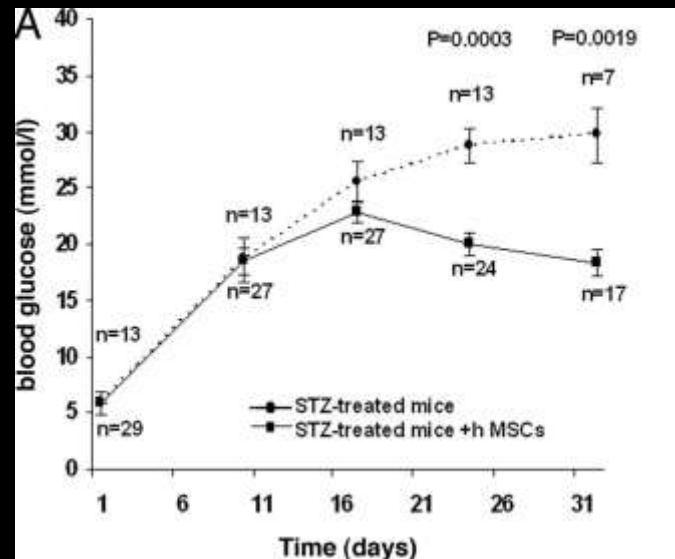
Table 2. Effect of hBM-MSC on renal histology at 4 days

Group	Casts (n/HPF)	Tubular Necrosis (n/HPF)
Control	0	0
Cisplatin + saline	2.66 ± 1.0	1.77 ± 0.58
Cisplatin + hBM-MSC	0.13 ± 0.07 ^a	0.08 ± 0.03 ^b

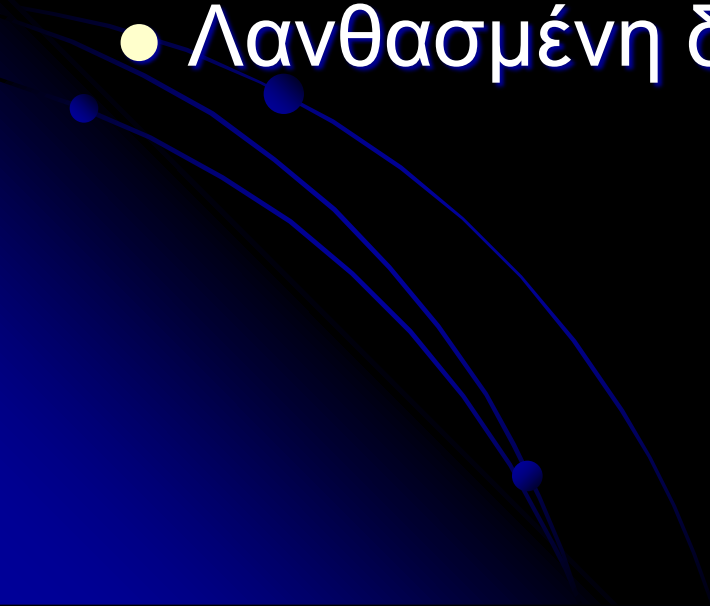
Morigi M et al, Stem Cells 2008

Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/*scid* mice

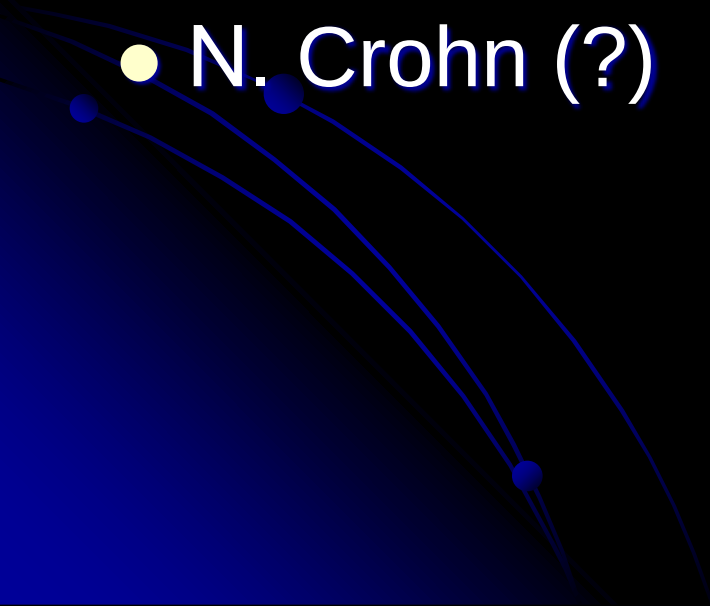
Lee RH et al, PNAS 2006



Προβλήματα

- Μετάδοση ασθενειών (κ/α σε ορό από έμβρυα βοοειδών)
 - Καρκινογένεση, πρόκληση μεταστάσεων
 - Ανοσογονικότητα
 - Λανθασμένη διαφοροποίηση
- 

Χρήση στον άνθρωπο

- OEM
 - Μόσχευμα έναντι ξενιστή
 - Σ. Hurler (βλεννοπολυσκαχαρίδωση Ι)
 - Επούλωση τραυμάτων
 - N. Crohn (?)
- 

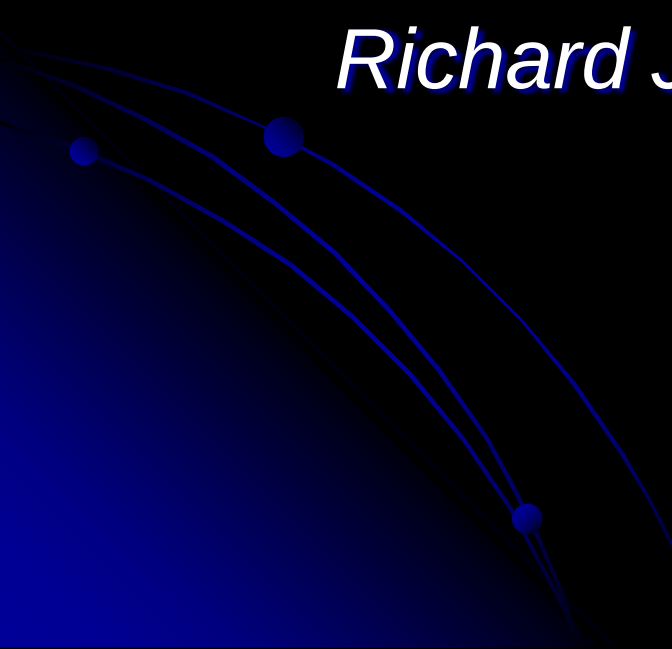
The promise of cell-based therapy

The questions left unanswered, however, accentuate the fact that we are not yet at a stage where these cells can be administered to patients with the certainty that they will be safe and beneficial.

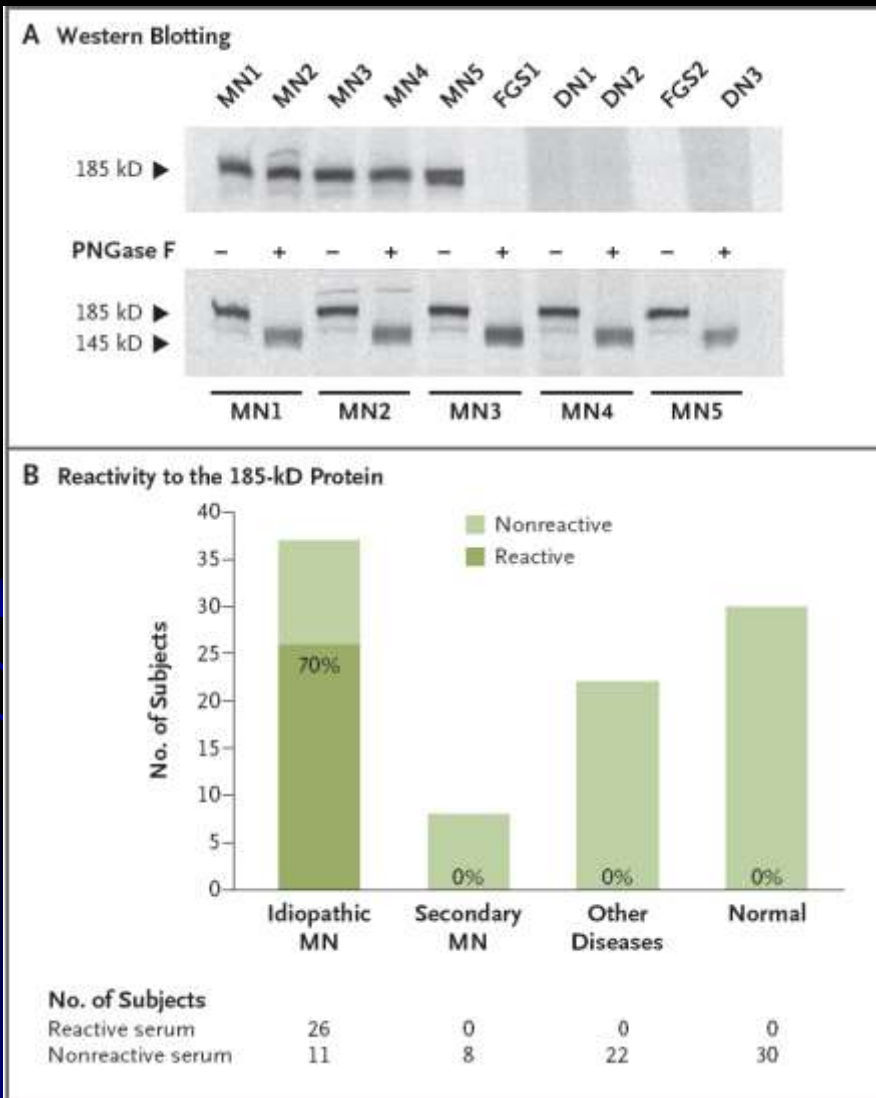
Allison SJ, Nat Rev Nephrol 2010

Human Idiopathic Membranous Nephropathy — A Mystery Solved?

Richard J. Glassock, NEJM 2009



M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy



Beck LH et al, N Engl J Med 2009

M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy

2

Ronco and Debiec

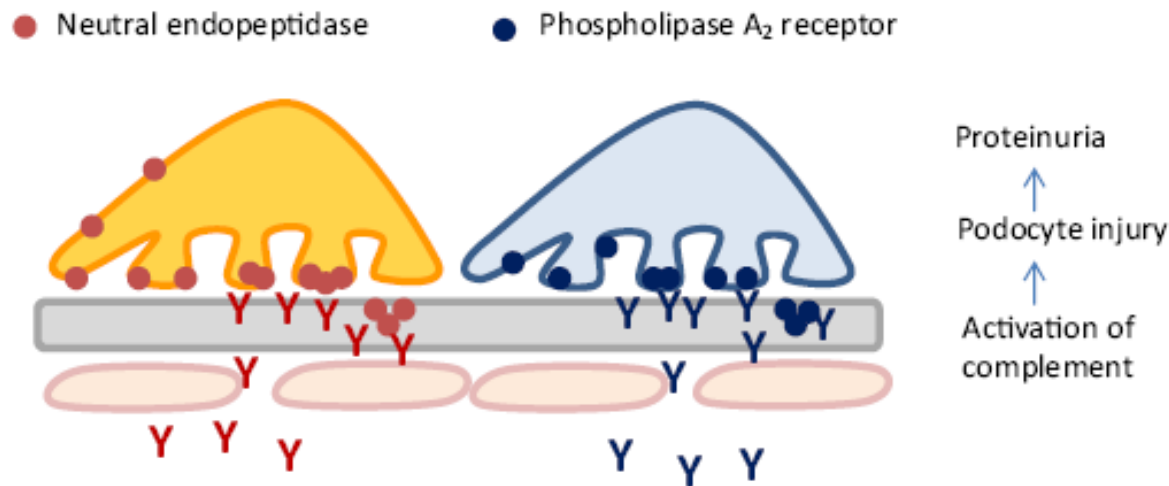


Figure 1. Proposed scheme of in situ formation of immune deposits in membranous nephropathy (MN). The in situ formation of immune complexes involves circulating antibodies binding to a native podocyte protein. Two antigenic targets have been identified: neutral endopeptidase (in alloimmune MN) and phospholipase A₂ receptor (in idiopathic MN). In both cases, the pathogenic antigens are integral glycoproteins of podocytes. The formation of subepithelial immune deposits and complement activation are responsible for functional impairment of the podocytes and proteinuria.

- Identification of one or several pathogenic epitopes recognized by helper T cells makes it possible to envision the induction of specific tolerance

Ronco P and Debiec H, Am J Kidney Dis 2010 (in press)

Mucosal Tolerance Induced by an Immunodominant Peptide from Rat $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ in Established Experimental Autoimmune Glomerulonephritis

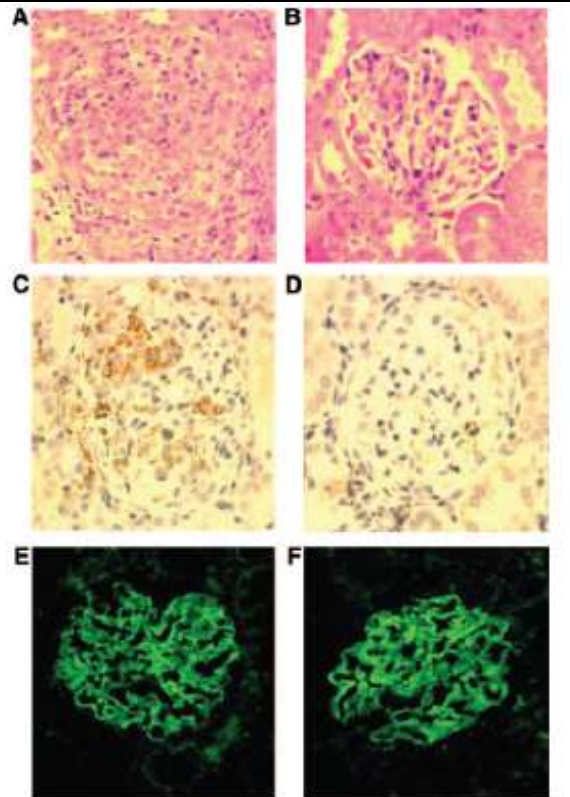


Figure 3. Kidney tissue at day 28 from WKY rats with EAG showing marked segmental necrosis of the glomerular tuft with crescent formation in a positive control animal by H&E (A); marked reduction in the severity of glomerular abnormalities in an animal given pCol (24-38) at 3000 μg nasally after the onset of disease (H&E) (B); large numbers of macrophages in a cellular crescent in a positive control animal by immunoperoxidase (IP) (C); marked reduction in the number of glomerular macrophages in an animal given pCol (24-38) at 3000 μg nasally after the onset of disease (IP) (D); strong linear deposits of IgG on the GBM in a positive control animal by direct immunofluorescence (DIF) (E); and no reduction in the deposition of IgG on the GBM in an animal given pCol (24-38) at 3000 μg nasally after the onset of disease (DIF) (F). Original magnifications, $\times 300$.

ΑΧΕΠΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ ΑΧΕΠΑ