

Glomerulonefrite membranosa, ongoing studies

cap.11

Gaetano La Manna¹, Olga Baraldi¹, Vania Cuna¹, Valeria Corradetti¹, Valeria Aiello¹, Marco Busutti¹, Lorenzo Gasperoni¹, Alessandra Spazzoli¹ e Giorgia Comai¹

¹ S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Sant'Orsola. Alma Mater Studiorum - Università di Bologna



Gaetano La Manna

ABSTRACT

La glomerulonefrite membranosa rappresenta il 20% dei casi di sindrome nefrosica dell'adulto, con una incidenza annuale di 1/100.000 pazienti/anno. Negli ultimi 10 anni è stato identificato nel podocita il vero responsabile del processo patologico. In risposta a possibili triggers ambientali in pazienti geneticamente predisposti, il podocita espone epitopi antigenici (recettore della fosfolipasi A2, trombospondina tipo 1) che diventano bersaglio di autoanticorpi in grado di attivare il complemento e determinare danno della membrana basale glomerulare. Rimane incerto il meccanismo effettivamente patogenetico in queste complesse interazioni.

Da queste acquisizioni sono derivati nuovi trattamenti focalizzati sui meccanismi specifici di blocco delle vie di attivazione della malattia con l'ipotesi di superamento dei farmaci convenzionali ad attività meno specifica.

Il rituximab (Rtx), anticorpo monoclonale diretto contro il CD20 espresso dai linfociti B, è utilizzato in numerosi trials con lo scopo di bloccare la produzione di anticorpi. Il presupposto degli studi in corso deriva dal GEMRITUX trial, in cui Rtx si è dimostrato in grado di indurre remissione della sindrome nefrosica in circa il 65% dei pazienti senza un maggior rischio di eventi avversi; resta da definire lo schema terapeutico e posologico più efficace. Altri trials evidenziano nuovi orientamenti della ricerca su meccanismi di blocco specifico (belimumab) ed aspecifico (ACTH) e più occasionali segnalazioni prendono in considerazione nuove possibili opzioni terapeutiche quali l'ofatumumab, il bortezomib e l'eculizumab. Queste novità in campo patogenetico e terapeutico hanno determinato un impulso alla ricerca sui processi patologici implicati nella genesi delle nefropatie glomerulari ed avviato nuove prospettive di trattamento.

PAROLE CHIAVE: Glomerulonefrite membranosa, Rituximab, ECULIZUMAB

ABSTRACT

The membranous nephropathy (MN) is the major cause of nephrotic syndrome in the adult, account for 20% of cases with annual incidence is 1 in 100.000.

In the past 10 years, the role of podocytes has been identified; environmental triggers in genetically predisposed patients can activate podocytes to exhibit antigenic epitopes (receptor of phospholipase A2, thrombospondin type 1) that become targets of specific autoantibodies with subsequent complement activation. The discovery of this mechanisms has opened new horizons in the therapy of MN and novel drugs are available with more specific mechanism of action.

Rituximab, a monoclonal antibody directed against CD20 expressed by lymphocytes B, has been used in several trials and appears able to induce remission of nephrotic syndrome in 60% of patients (GEMRITUX trial) with similar risk profile. Nowadays it remains to define the most effective therapeutic pattern.

In MN, the concept of targeting disease control, has permit novel therapies with specific blocking mechanisms (belimumab) and non-specific (ACTH) and new therapeutic options, such as ofatumumab, bortezomib and eculizumab, that have allowed to recognize pathological processes involved in the glomerular diseases.

KEY WORDS: Membranous Glomerulonephritis, membranous nephropathy, Rituximab, ECULIZUMAB

INTRODUZIONE

Background

La glomerulonefrite membranosa (GMN) è diagnosticata nel 20% dei casi di sindrome nefrosica dell'adulto, la sua incidenza annuale è di 1 caso ogni 100.000 per anno, vengono diagnosticati quindi 10.000 nuovi casi all'anno in Europa (1).

Negli ultimi 10 anni ne sono stati definiti i precisi meccanismi patogenetici che hanno aperto nuovi scenari di trattamento.

Cosa c'è quindi di nuovo e sostanziale nella nefropatia membranosa?

In sintesi la novità degli ultimi anni è che tale glomerulonefrite è una malattia del podocita che, probabilmente in risposta a stimoli ambientali non ancora chiaramente identificati e su una potenziale predisposizione genetica, espone epitopi di antigeni che diventano bersaglio di anticorpi che determinano attivazione del complemento.

Queste acquisizioni hanno avviato dal punto vista della ricerca una serie di vie per la comprensione dei meccanismi caratterizzanti lo sviluppo della malattia. Sono diventati quindi oggetto di studio i marcatori podocitari in grado di attivare il sistema immunitario, le cellule che producono anticorpi diretti contro gli antigeni esposti e la via di attivazione del complemento (2 - 3).

In un contesto così complesso restano comunque aperte alcune domande a cui dovrà essere data risposta nei prossimi anni: il podocita rappresenta l'attivatore o il bersaglio nello sviluppo della malattia? L'attivazione del complemento è un fenomeno accessorio oppure un meccanismo patogenetico di danno? Questa premessa sintetizza il rationale sia dei protocolli di trattamento attualmente in fase di studio, che di iniziali nuove esperienze con potenziali ricadute terapeutiche che la letteratura scientifica ha recentemente messo in luce.

Il trattamento della GMN ha ottenuto risultati non pienamente soddisfacenti soprattutto sulle forme evolutive caratterizzandosi per un raggiungimento della remissione in quasi il 70% dei casi trattati. Pertanto un caso su tre risulta resistente ai più efficaci standard terapeutici. Ma la tematica va oltre il dato di efficacia terapeutica, in quanto occorre considerare che i trattamenti convenzionali, quali la ciclofosfamide e gli inibitori della calcineurina, hanno un'elevata incidenza di eventi avversi e non consentono uno stato di remissione sempre persistente con frequenza di recidiva della sindrome nefrosica. Tale contesto mantiene aperta la ricerca terapeutica su nuovi trattamenti focalizzati sull'individuazione di meccanismi specifici di blocco delle vie di attivazione della malattia con l'ipotesi di superamento dei farmaci convenzionali ad attività meno specifica (4).

I trial registrati su clinicaltrials.gov evidenziano orientamenti della ricerca su meccanismi di blocco specifico (rituximab, belimumab) ed aspecifico (ACTH) della malattia normalmente confrontati con la ciclofosfamide e con gli inibitori della calcineurina. Un ulteriore approfondimento è fatto su nuove possibili opzioni terapeutiche quali l'ofatumumab, il bortezomib e l'eculizumab.

Ongoing trial

RITUXIMAB

Partendo dalla considerazione di una migliore caratterizzazione dei pattern antigenici caratterizzanti la malattia, il rituximab rappresenta certamente la molecola di maggior interesse. Nel 2009 sono stati descritti anticorpi IgG4 diretti contro il recettore della fosfolipasi A2 (PLA2R) e

nel 2014 contro la trombospondina tipo 1 (THSD7A) entrambe proteine transmembrana presenti sulla superficie basale dei podociti. Inoltre è ipotizzabile che alcuni pazienti, negativi alla ricerca degli anticorpi antiPLA2R e anti THSD7A, presentino anticorpi circolanti contro neo antigeni espressi in alcune situazioni come l'aldolasi reductasi, la superossido dismutasi e l'alfa enolasi (5).

Il rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD20 espresso sui linfociti B utilizzato con lo scopo di bloccare la produzione di anticorpi specifici per gli antigeni caratterizzanti la GMN. Non sono escluse inoltre altre azioni dirette e peculiari del farmaco sui podociti.

Alla base dei nuovi trials in corso vi sono le esperienze dei precedenti studi osservazionali internazionali e di un unico studio randomizzato e controllato, il GEMRITUX trial che ha comparato il rituximab 375 mg/m² al giorno 1 e 8 con la terapia conservativa in pazienti con glomerulonefrite membranosa e proteinuria nefrosica. I risultati a 17 mesi indicano il raggiungimento di una remissione nel 65% dei casi trattati con rituximab verso il 34% dei casi non trattati (p 0,03) con incidenza di eventi avversi sovrapponibile (6).

Questa non netta superiorità in tema di incidenza di eventi avversi rispetto alle terapie convenzionali si scontra contro le numerose segnalazioni negli studi osservazionali (7).

Inoltre restano aperte le domande in merito allo schema terapeutico e posologico più efficace per il migliore impiego del rituximab e la sua efficacia sul rischio di recidiva della sindrome nefrosica (7).

In quest'ottica sono numerosi i trials che vedono il rituximab come farmaco di interesse confrontato o con la ciclofosfamide o con la ciclosporina. I principali studi sono riportati in Tabella 1.

<p>– MENTOR study che confronta un regime a base di ciclosporina in monoterapia per 12 mesi con rituximab 1 gr al giorno 1 e 15 ripetuto al mese 6 in pazienti con membranosa e proteinuria persistente > 5 gr/die (clinicaltrial.gov identifier NCT 01180036)</p>
<p>– STARMEN study che confronta la terapia con steroidi e ciclofosfamide per 6 mesi con un regime costituito da tacrolimus per 6 mesi seguito da un tapering per 3 mesi e da una singola dose di rituximab (clinicaltrial.gov identifier NCT 01955187)</p>
<p>– (clinicaltrial.gov identifier NCT00977977) che confronta rituximab e ciclosporina che verrebbe sospesa a 6 mesi con ulteriore somministrazione di rituximab</p>
<p>– GMN2011 che confronta steroidi e ciclofosfamide versus rituximab 1 gr due somministrazioni</p>
<p>– RI-CYCLO che confronta rituximab 1 gr al giorno 1 e al giorno 15 versus ciclofosfamide e steroide (clinicaltrial.gov identifier NCT03018535)</p>

Tabella 1. Trials Rituximab vs Ciclofosfamide o Ciclosporina.

ACTH

L'ormone adrenocorticotropo (ACTH) è un farmaco usato già molti anni fa per il trattamento della GMN. Il meccanismo d'azione con cui questo farmaco agisce come antiproteinurico non è

completamente noto. Le principali vie conosciute sono un'azione antiinfiammatoria simil steroidea ed un'interazione diretta tra il recettore della melanocortina e l'ACTH con conseguente azione immunomodulatoria ed antinfiammatoria (8).

In letteratura sono pubblicati i risultati di uno studio in cui ACTH somministrato al dosaggio di 40 o 80 U due volte a settimana era in grado di indurre remissione completa nel 10% dei pazienti e parziale nel 50% (9). Su Clinical Trial.gov è registrato uno studio, in corso dal 2008 (NCT00694863) non ancora concluso ed uno dal 2017 (NCT03025828).

BELIMUMAB

È un anticorpo monoclonale contro la forma solubile dello stimolatore dei linfociti B, chiamato BLys o BAFF, che è un ligando della superfamiglia dei TNF, che ha un ruolo cruciale nella differenziazione e nell'omeostasi dei linfociti B. L'inibizione di BLys mediata dal belimumab è in grado di indurre apoptosi e deplezione dei linfociti B attivi (7). In letteratura è pubblicato uno studio multicentrico condotto nel Regno Unito, con risultati a 6 mesi, nel quale belimumab veniva somministrato a pazienti con GMN, rapporto proteine/creatinina urinaria >400 mg/mmol e positività per gli anticorpi antiPLA2R, con riduzione efficace a 12 settimane della concentrazione degli anticorpi e della proteinuria (7). Tale opzione appare interessante e merita ulteriori studi.

New experiences

OFATUMUMAB

Si tratta di un nuovo anticorpo monoclonale anti-CD20, totalmente umanizzato, che è in grado di reagire su un primo epitopo già riconosciuto dal rituximab e in più su un secondo epitopo sull'ansa piccola e larga della parte extracellulare del CD20. Ofatumumab è stato utilizzato in casi di sindrome nefrosica rituximab resistente (sindromi nefrosiche idiopatiche nei bambini, resistenti a molte linee di trattamento) o in casi di membranosa lupica steroide e ciclofosfamide resistente, fornendo risultati incoraggianti (7).

BORTEZOMIB

La produzione anticorpale può anche essere bloccata utilizzando farmaci con azione sui linfociti B attivati e sulle plasmacellule, come il bortezomib, farmaco inibitore del proteasoma. Circa il 90% delle immunoglobuline G circolanti sono prodotte dalle plasmacellule che non esprimono il CD20. Inoltre è ipotizzabile che un ruolo patogenetico importante possa essere determinato dalle cellule B memoria che possono diventare plasmacellule attive entro poche ore dalla stimolazione antigenica. L'inibizione del proteasoma mediata dal bortezomib determina un iperaccumulo di proteine anomale intracellulari con successiva apoptosi delle plasmacellule. Si tratta di case report che riportano positivi risultati seppure in situazioni non convenzionali (10).

ECULIZUMAB

È riportato in letteratura uno studio sull'utilizzo potenziale dell'eculizumab, volto al blocco dell'attività del complemento, che non ha evidenziato risultati positivi seppure vi sono dubbi sull'affidabilità dello schema terapeutico utilizzato in termini di posologia. L'inibizione del complemento rappresenta una via affascinante di trattamento della GMN in quanto potrebbe prevenire il danno glomerulare nell'attesa che gli anticorpi circolanti vengano rimossi (11). Al contempo servono ulteriori studi per chiarire il ruolo del complemento nella patogenesi della malattia.

IMMUNOASSORBIMENTO

In termini terapeutici è stato proposto anche l'immunoassorbimento specifico degli anticorpi antiPL2R mediante colonne immunoassorbenti. L'ipotesi si basava su un trattamento che offrirebbe il vantaggio della selettività rispetto al trattamento con plasmateresi. Tale trattamento extracorporeo potrebbe, insieme a farmaci depletivi sui linfociti B, offrire una terapia aggiuntiva nel trattamento della GMN (12).

Va valutata l'effettiva utilità in quanto non documentata una relazione tra i tempi di riduzione degli anticorpi anti-PL2R e l'efficacia terapeutica.

Conclusioni

L'efficacia del rituximab rappresenta la vera innovazione nel campo della GMN, non tanto per i risultati ottenuti, che non sono superiori rispetto al trattamento con ciclofosfamide, ma in quanto rappresenta un tipo di approccio che attraverso l'individuazione di una via specifica riesce ad ottenere risultati rilevanti con una possibile riduzione degli effetti collaterali. La numerosità di nefropatie membranose in cui non si è identificato l'antigene di riferimento ed il chiarimento dei meccanismi che la inducono, rappresentano sicuramente la via per rendere ancora più selettiva e specifica la cura delle forme multiresistenti ed evolutive di questa nefropatia. La ricerca sulla GMN ha certamente rappresentato una svolta importante nel meglio definire e caratterizzare alcuni dei possibili processi patologici implicati nel campo della genesi delle nefropatie glomerulari, avviando nuove prospettive di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: a fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Molecular Immunol* 2015;68:57-62
2. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int* 2017;91:566-74
3. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015;385:1983-92
4. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983-97
5. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):138-47
6. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28:1-11
7. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nature Rev Nephrol* 2017;1-17
8. Lai WL, Yeh TH, Chen PM et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Formosan Medical Assoc* 2015;114:102-11
9. Hladunewich MA, Cattran D, Beck LH et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1570-7
10. Barbari A, Chehadi R, Assouf HK et al. Bortezomib as a novel approach to early recurrent membranous glomerulonephritis after kidney transplant refractory to combined conventional rituximab therapy. *Experimental and Clinical Transplant* 2017;3:350-4
11. Borza DB. Alternative pathway dysregulation and the conundrum of complement activation by IgG4 immune complexes in membranous nephropathy. *Frontiers in Immunol.* 2016;7:1-8
12. Muller-Deile J, Schiffer L, Hiss M et al. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2015;45:1260-69

Corrispondenza a:

Prof. Gaetano La Manna
Direttore S. C. di Nefrologia Dialisi e Trapianto
Policlinico di Sant'Orsola
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Via Massarenti, 9
40138 - Bologna
Gaetano.lamanna@unibo.it
+39 051 214.4577 (3255)