



# C3 Σπειραματονεφρίτιδα

Ιωάννης Πετράκης MD, Ph.D

Τμήμα Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου



# Σύγκριση Συμφερόντων

- Travel grants Vfor, Rafarm, Faran, Genesis Pharma
- Honoraria : Astra Zeneca

# Σκιαγράφιση Παρουσίασης

- Διάγνωση
- Πρόγνωση
- **Παθοφυσιολογία & Θεραπευτικές επιλογές**
- Συμπεράσματα

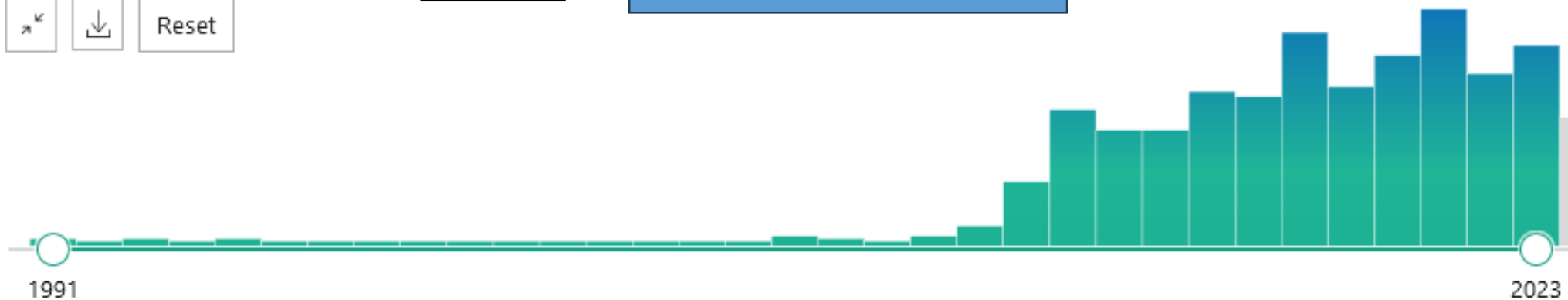
RESULTS BY YEAR

629

"C3 glomerulo\*"

Page 1 of 63

↶ ↷ ⬇️ Reset



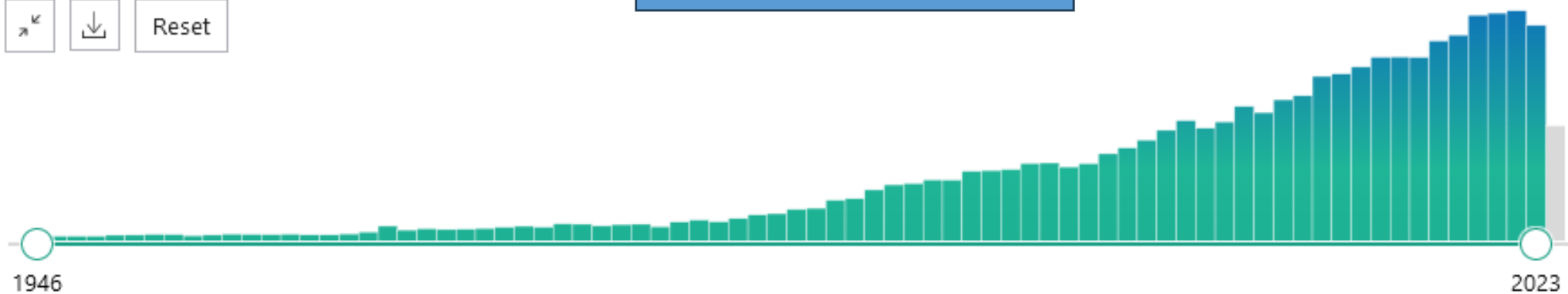
RESULTS BY YEAR

38954

"diabetic nephro\*"

Page 1 of 3,896

↶ ↷ ⬇️ Reset

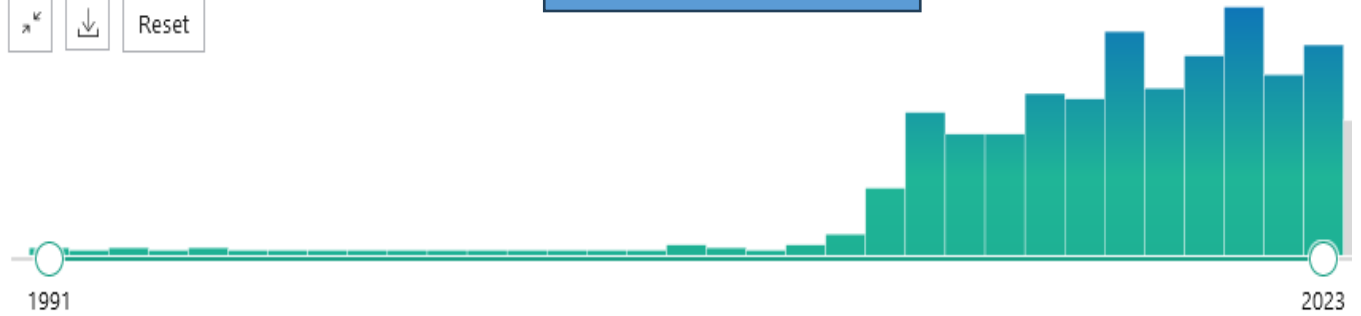


RESULTS BY YEAR

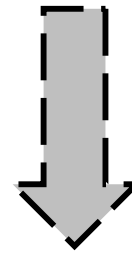
629

"C3 glomerulo\*"

Page 1 of 63



Διάγνωση



# C3 Σπειραματονεφρίτιδα

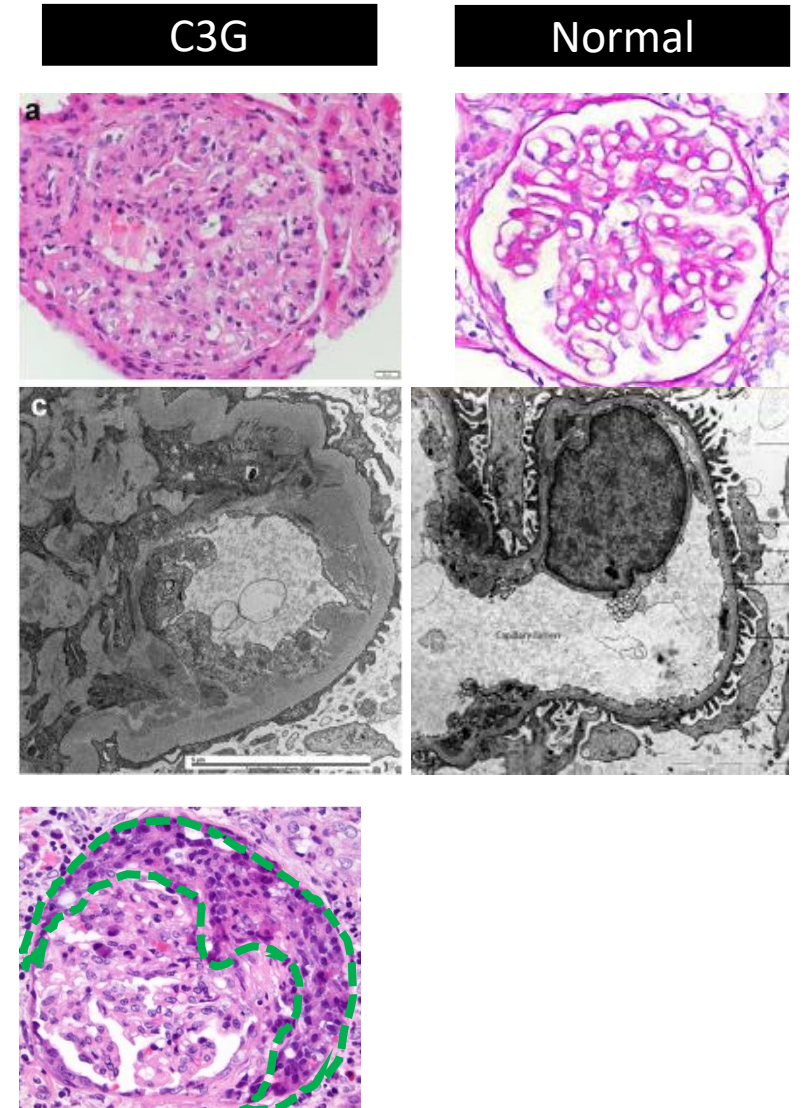
Παρουσία **μεμβρανοϋπερπλαστικού**  
πρότυπου

Ενδο-αγγειακή & Μεσαγγειακή έκπτυξη  
Λοβίωση σπειραμάτων

Πάχυνση σπειραματικής βασικής μεμβράνης

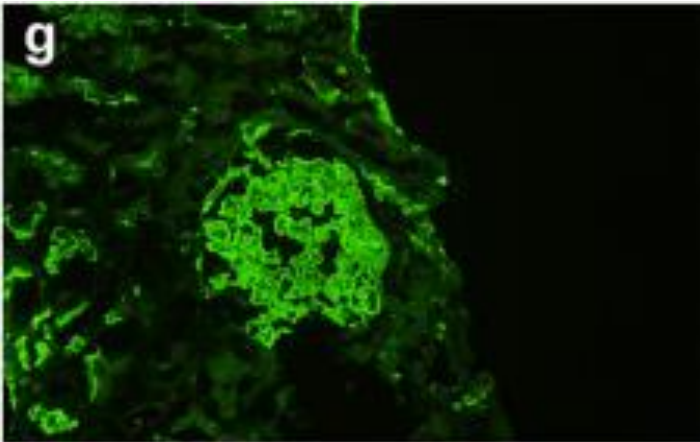
Διπλασιασμός βασικής μεμβράνης

Μηνοειδείς σχηματισμοί

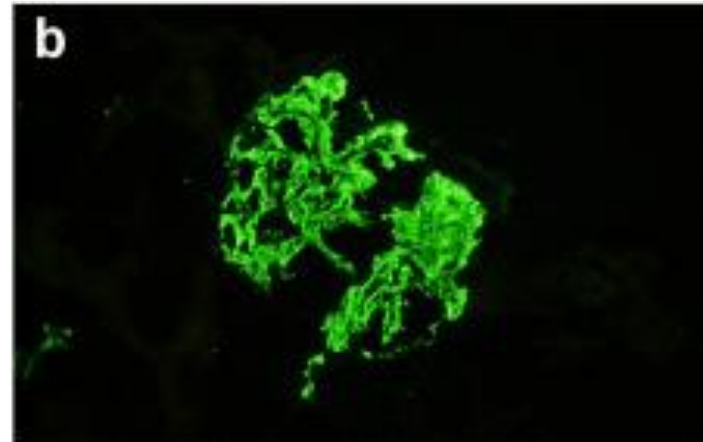


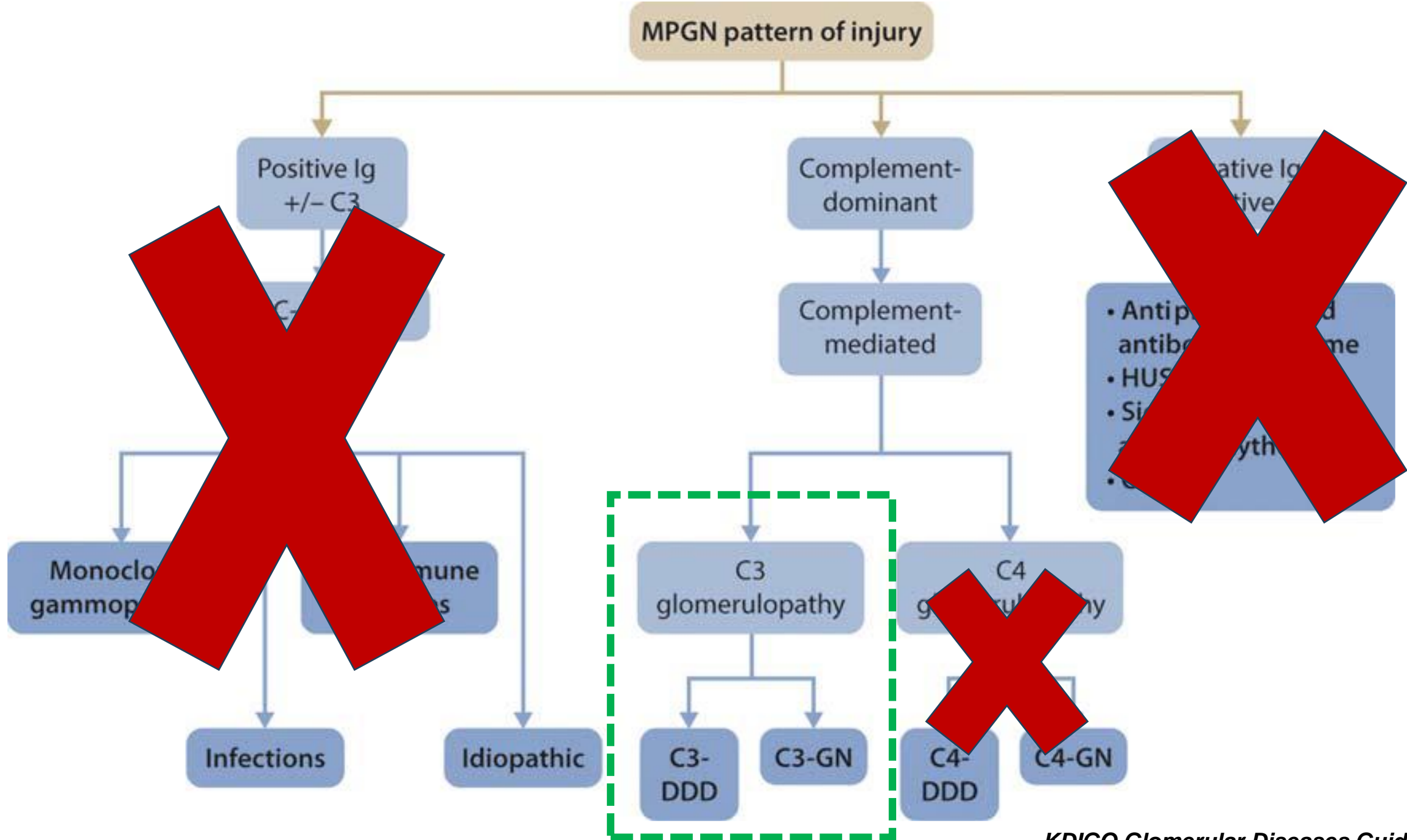
**Ανοσοφθορισμός: C3 κυρίαρχο**

**DDD**



**C3GN**



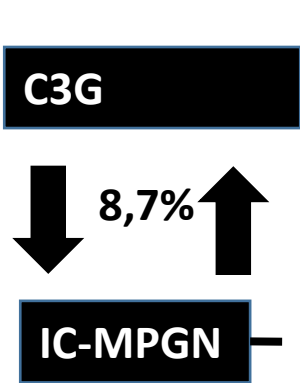




# C3 Σπειραματονεφρίτιδα

Μεμβρανοϋπερπλαστικό πρότυπο +  
Εναπόθεση κυρίως C3 στην βιοψία νεφρού.

# Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence



## Criteria

- 1: Glomerular C3 only**
- 2: C3 dominant deposits &  $\leq +1$  IgM**
- 3: C3 dominant &  $\geq +2$  stronger than IgG, IgM, IgA, C1q**
- 4: C3 dominant deposits &  $< +2$  stronger than IgG, IgM, IgA, C1q
- 5a: C3 co-dominant deposits with IgM
- 5b: C3 co-dominant deposits with IgG
- 6: IgM > C3 deposits
- 7: IgG > C3 deposits
- 8: No C3 staining

Thirteen of 23 patients (57%) had no change in immunofluorescence criteria (bolded).

<sup>a</sup>Two patients (8.7%) had an initial biopsy that failed to meet criteria 1-3 and a subsequent biopsy that did meet criteria.

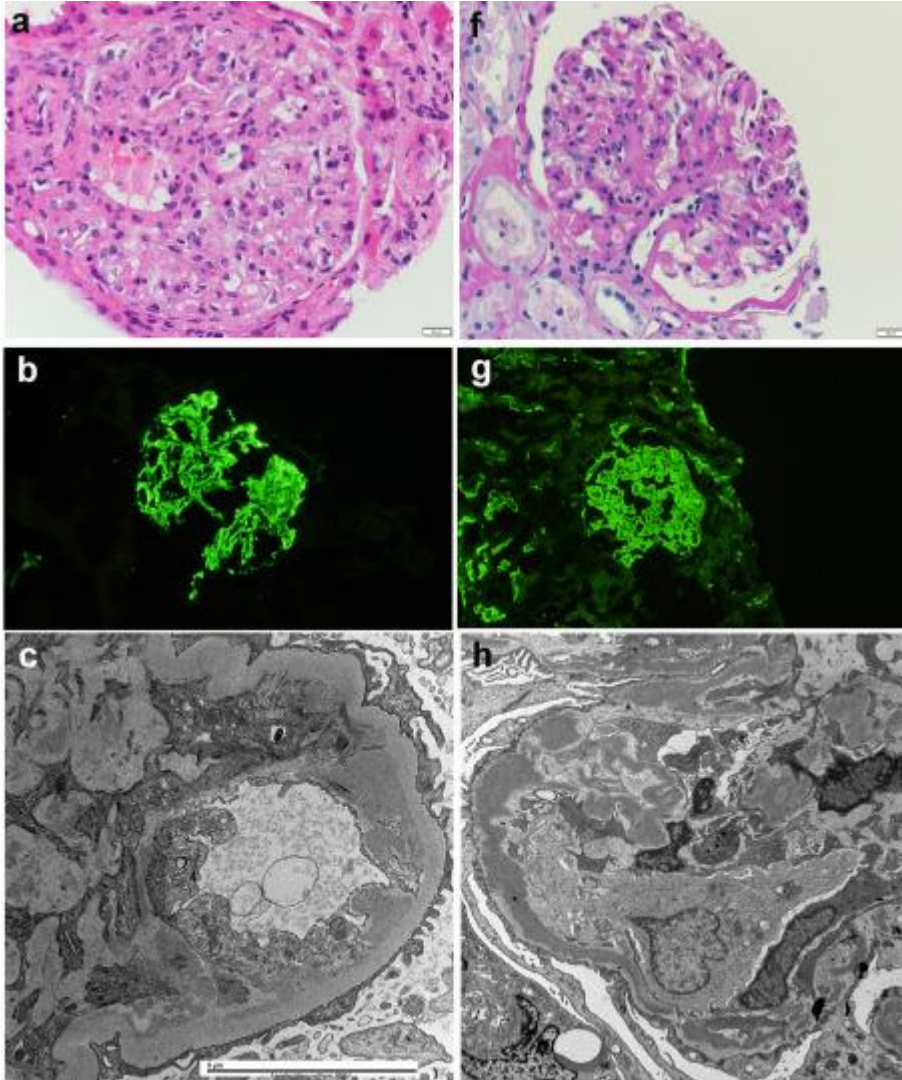
<sup>b</sup>Two patients (8.7%) had an initial biopsy that did meet criteria 1-3 and a subsequent biopsy that did not.

**10 patients had change in immunofluorescence criteria (43%)**

C3N

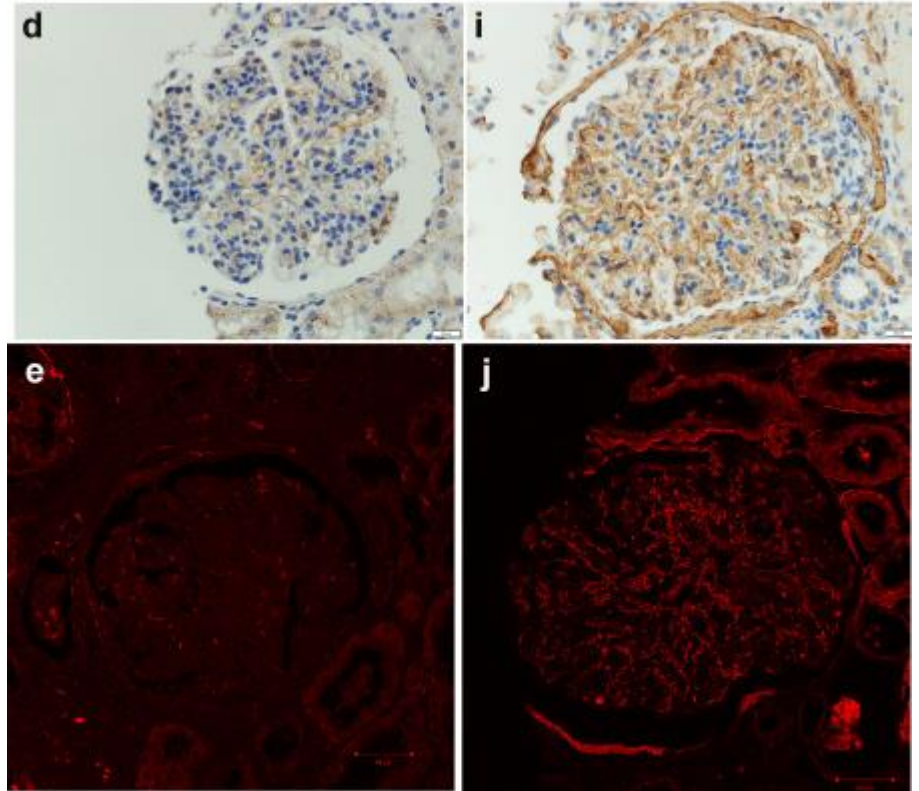
DDD

*Apolipoprotein E is enriched in dense deposits and is a marker for dense deposit disease in C3 glomerulopathy*



C3N

DDD



ApoE

ApoE

## C3 Σπειραματονεφρίτιδα

Χρονική εξέλιξη της εναπόθεσης C3 →  
**Ασαφής** σε % των ασθενών

Η **εναπόθεση ApoE** φαίνεται να είναι  
χαρακτηριστικό **DDD**

# Προκλήσεις στην διάγνωση της C3 σπειραματονεφρίτιδας

Ετερογενής κλινική εικόνα

Κλινική εικόνα **παρόμοια** με  
αυτή άλλων σπειραματικών  
νοσημάτων

Σπάνιο νόσημα : Νεφρολογική κλινική ΠαΓΝΗ →  
6 περιπτώσεις / 226 βιοψίες / 2,5 έτη ~ 2 ασθενείς ανά  
έτος

**Καθυστερημένη διάγνωση**

# Διαγνωστικές δοκιμασίες

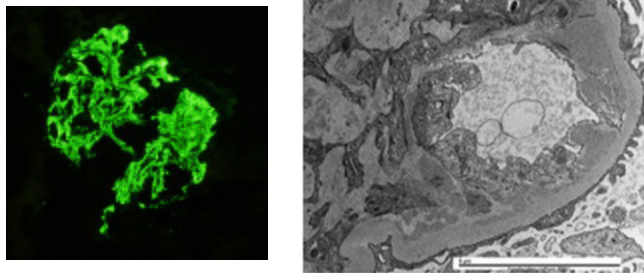
- Συστάδα δοκιμασιών απαραίτητη
  - C3, C4, C5b-9, IgA,G,M, genetic screening etc.
- Βιοδείκτες αμφίβολης διαγνωστικής αξίας

**Pt No 1**

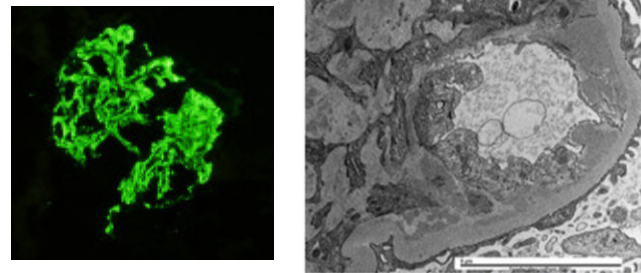
**174** ng/ml C5b-9 (Φ.Τ. < **245** ng/ml)

**Pt No 2**

**2040** ng/ml C5b-9.



Madden et al, Kidney Int 2024

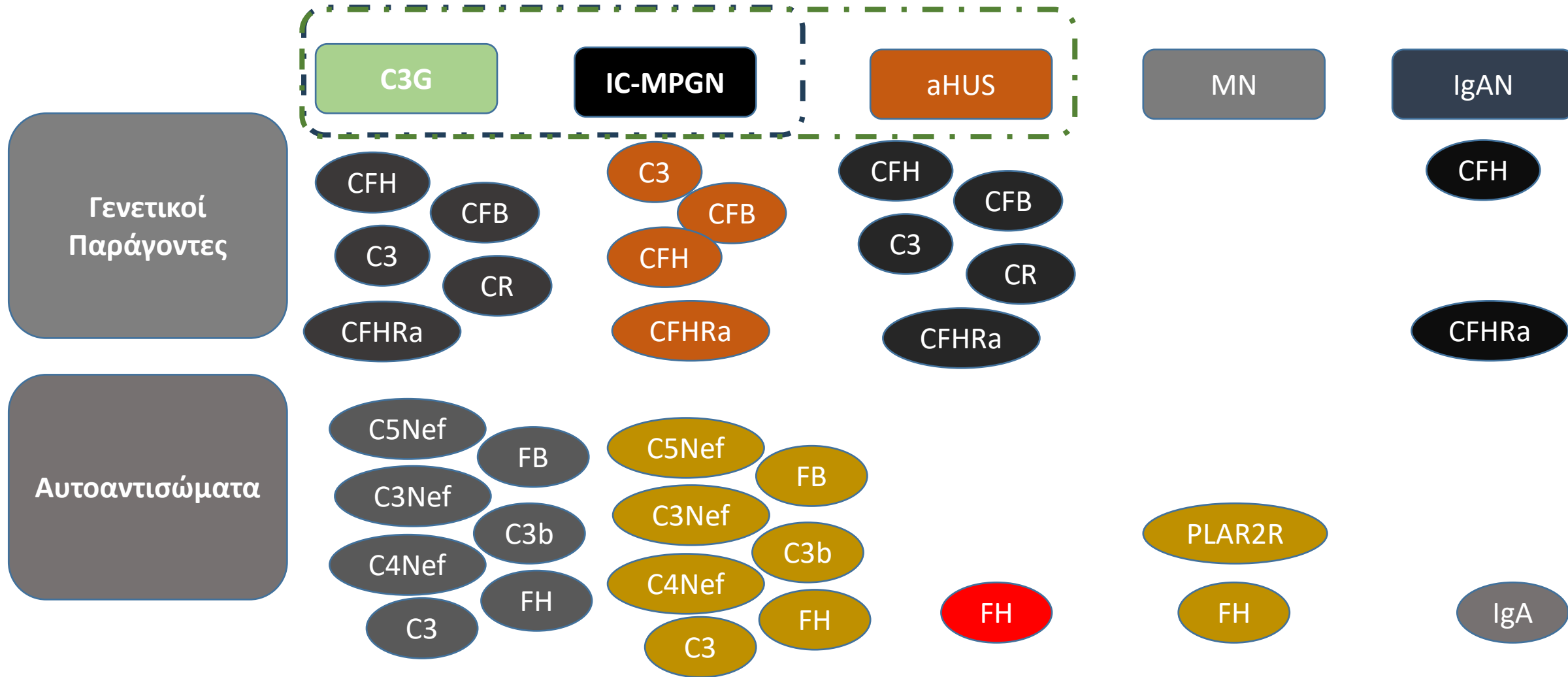


Madden et al, Kidney Int 2024

Γενετικό υπόβαθρο: Επιπολάζοντες αλλαγές στα γονίδια των πρωτεϊνών του καταρράκτη του συμπληρώματος.

- **25%** των περιπτώσεων
- Παραλλαγές **CFH**, **CFI** και **MCP**
  - Loss of function variants (**Null alleles FH, FI, MCP**)
  - Missense variants (**N-terminus of FH**)
- Παραλλαγές **C3**, **CFB**, **CFHR**
  - Gain of function variants **C3**, **FB**, and **FHRs**
- Επίκτητοι παράγοντες (**NeF** / Autoantibodies)
  - **C3NeF**, **C5NeF**, **Anti-H**, **Anti-I** επιπολασμός 26-75%

# Η Βιοψία Νεφρού έχει σημαίνοντα ρόλο στην διάγνωση της C3 σπειραματονεφρίτιδας





# C3 Σπειραματονεφρίτιδα

Βιοψία Νεφρού

Ανοσοφθορισμός

Ηλεκτρονική Μικροσκοπία

Ανοσολογικές Δοκιμασίες

(FH, FB, C5b-9, CH50, NeFs, AutoAbs)

Γενετικός έλεγχος

(C3, FB, FH, FI, MCP, CFHR)

Πρόγνωση



Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και πρόοδος σε ΧΝΝ στ. 5 είναι **κοινό** φαινόμενο.

## Διάγνωση

Πρωτεϊνουρία  
Αιματουρία  
Ετερογένεια (ΧΝΝ στ. 1  
→ ΧΝΝ στ. 5)



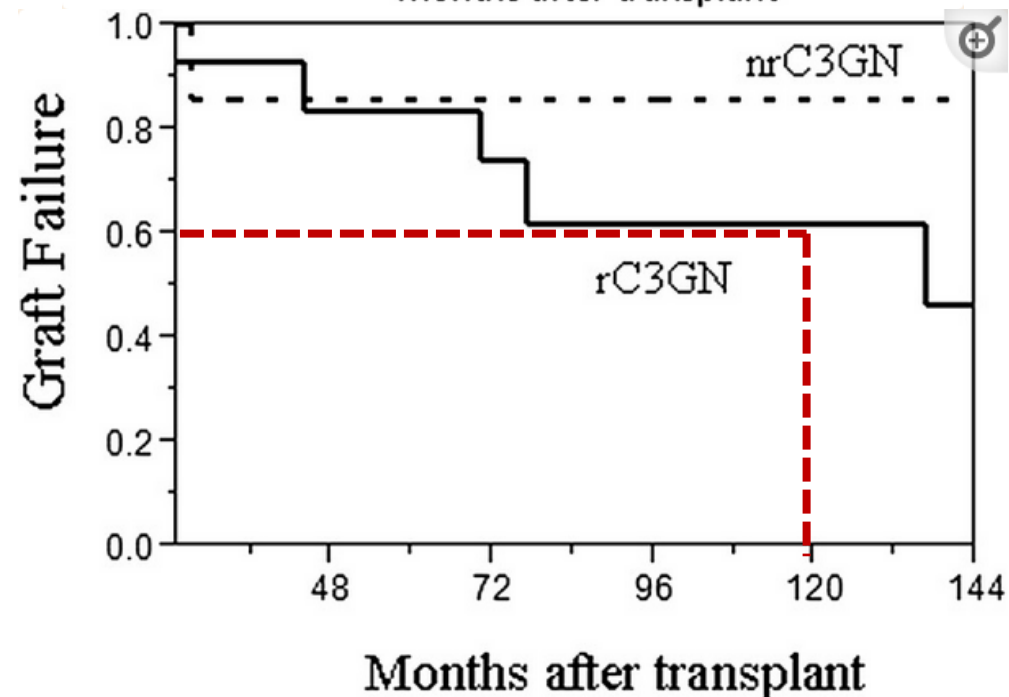
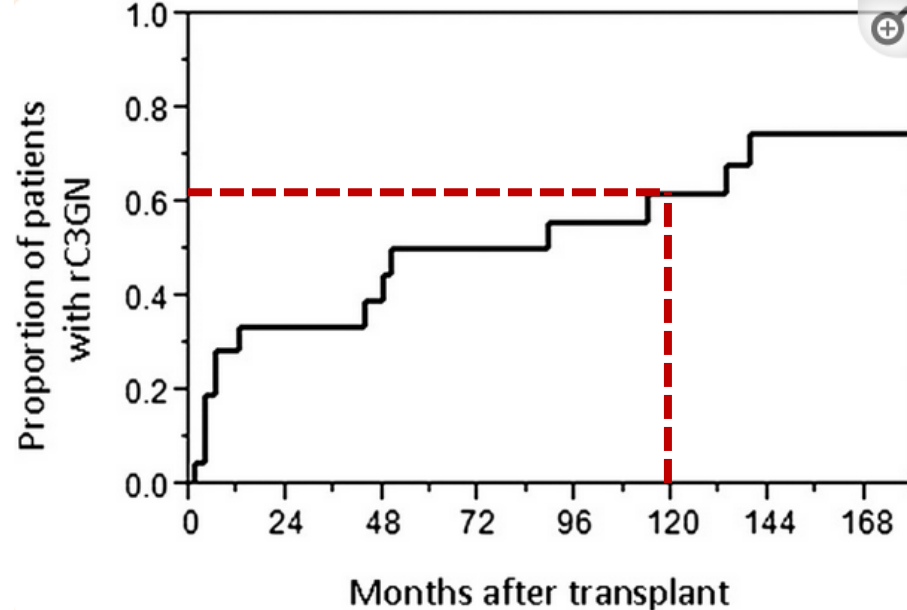
**ESKD Progression ~ 50%**  
**Kidney transplantation**  
**is not a definite**  
**treatment.**

**Επεισόδια ΟΝΒ →**

**Εξέλιξη ΧΝΝ στον χρόνο**

# NTx

- **60-80%** των ασθενών
  - **50-60%** απώλεια μοσχεύματος **10 έτη** μετά την μεταμόσχευση
- **Μεγαλύτερος** κίνδυνος **θνητότητας** σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από άλλη νεφροπάθεια.
- Οι παρούσες **εγκεκριμένες** θεραπευτικές επιλογές **δεν** διατηρούν την νεφρική λειτουργία στους **μεταμοσχευμένους** ασθενείς.



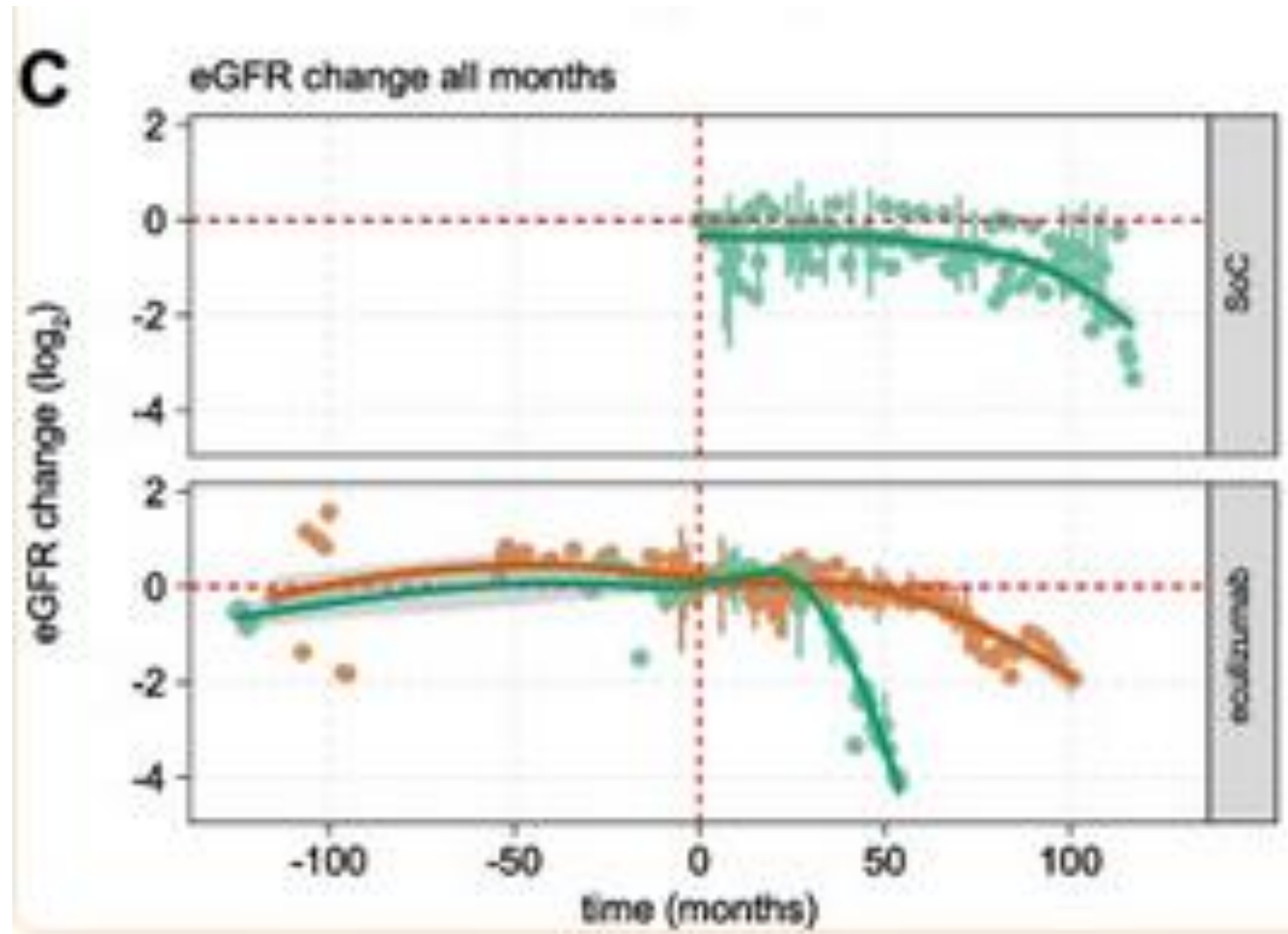
Παθοφυσιολογία & Θεραπευτικές επιλογές

## KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

- C3 glomerulopathy
  - In the **absence of a monoclonal gammopathy**, C3G in patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with **MMF plus glucocorticoids**, and if this fails, **eculizumab** should be considered.
- Patients who fail to respond to the treatment approaches discussed ... should be considered for a **clinical trial** where available.

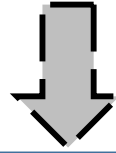
# Eculizumab

- **Anti-C5**
- **aHUS, FHH**
- **Heterogenous response**
- Off Label Use

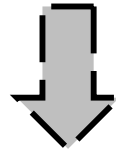
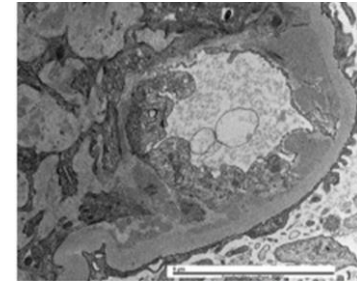
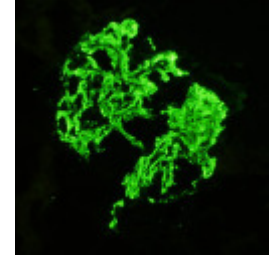


# Glomerular C3 deposition results in downstream inflammation and kidney damage

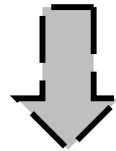
Complement Dysregulation



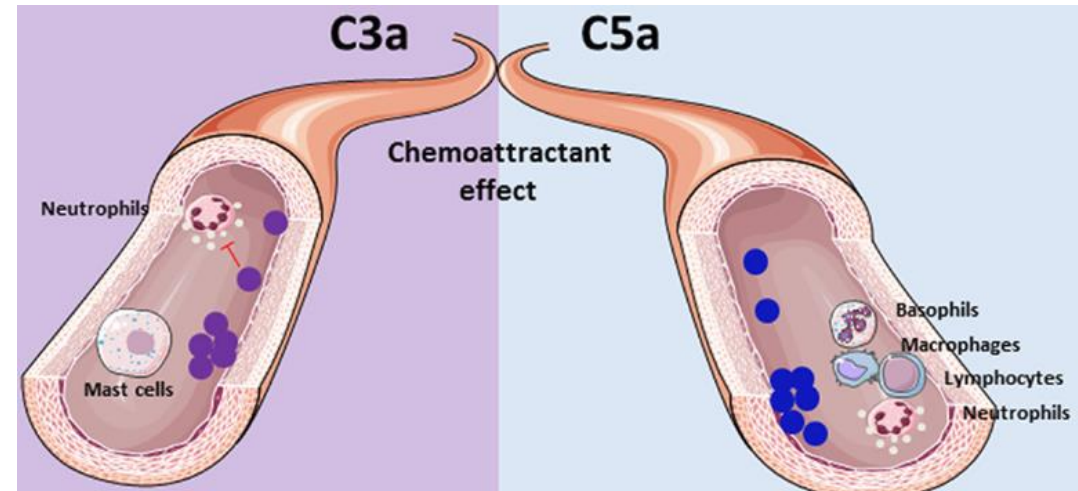
Deposition of activated **C3**/C5 fragments GBM, renal capillary subendothelial space.



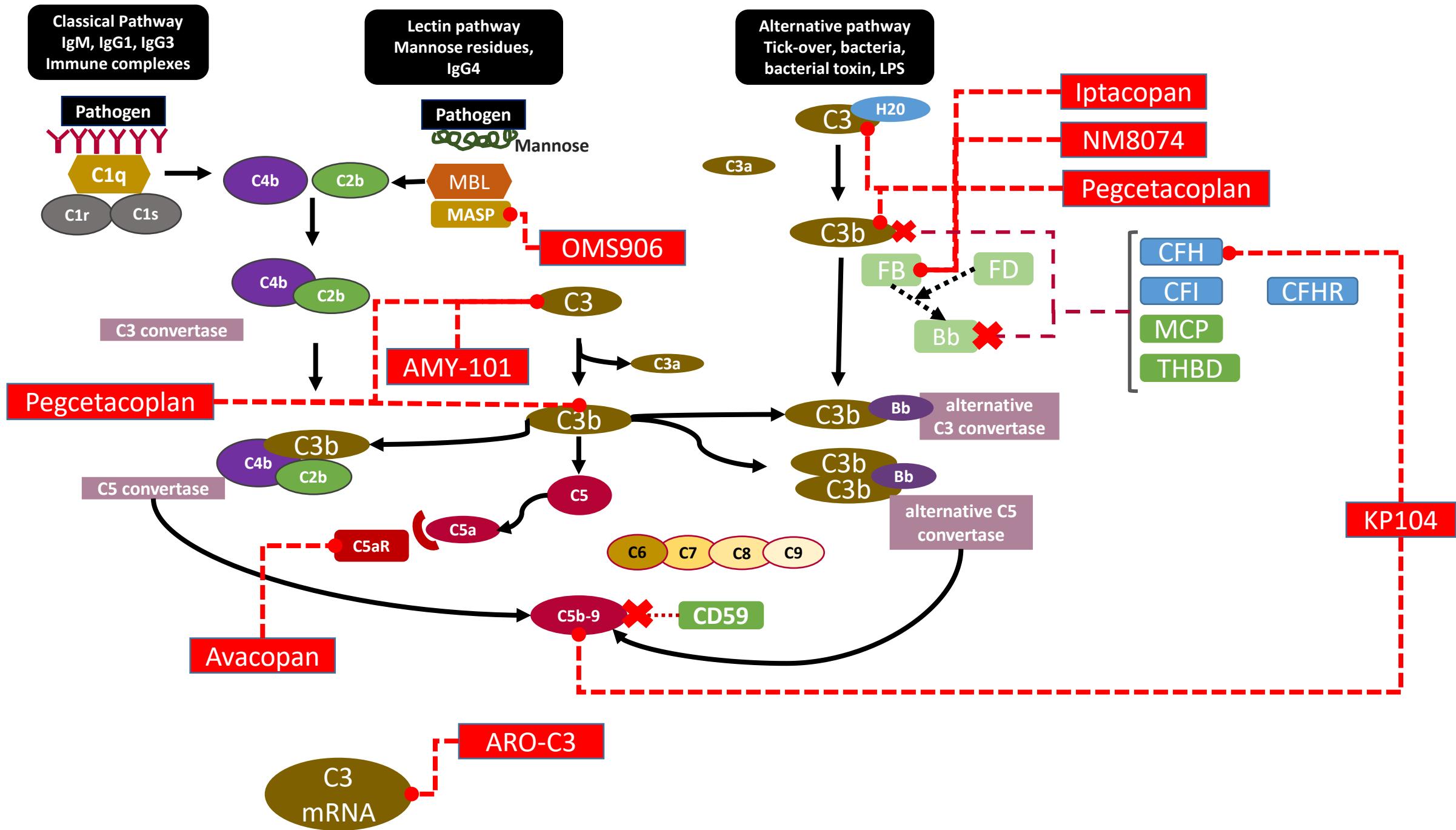
Recruitment inflammatory cells glomerulonephritis



Progressive ongoing damage in the glomeruli



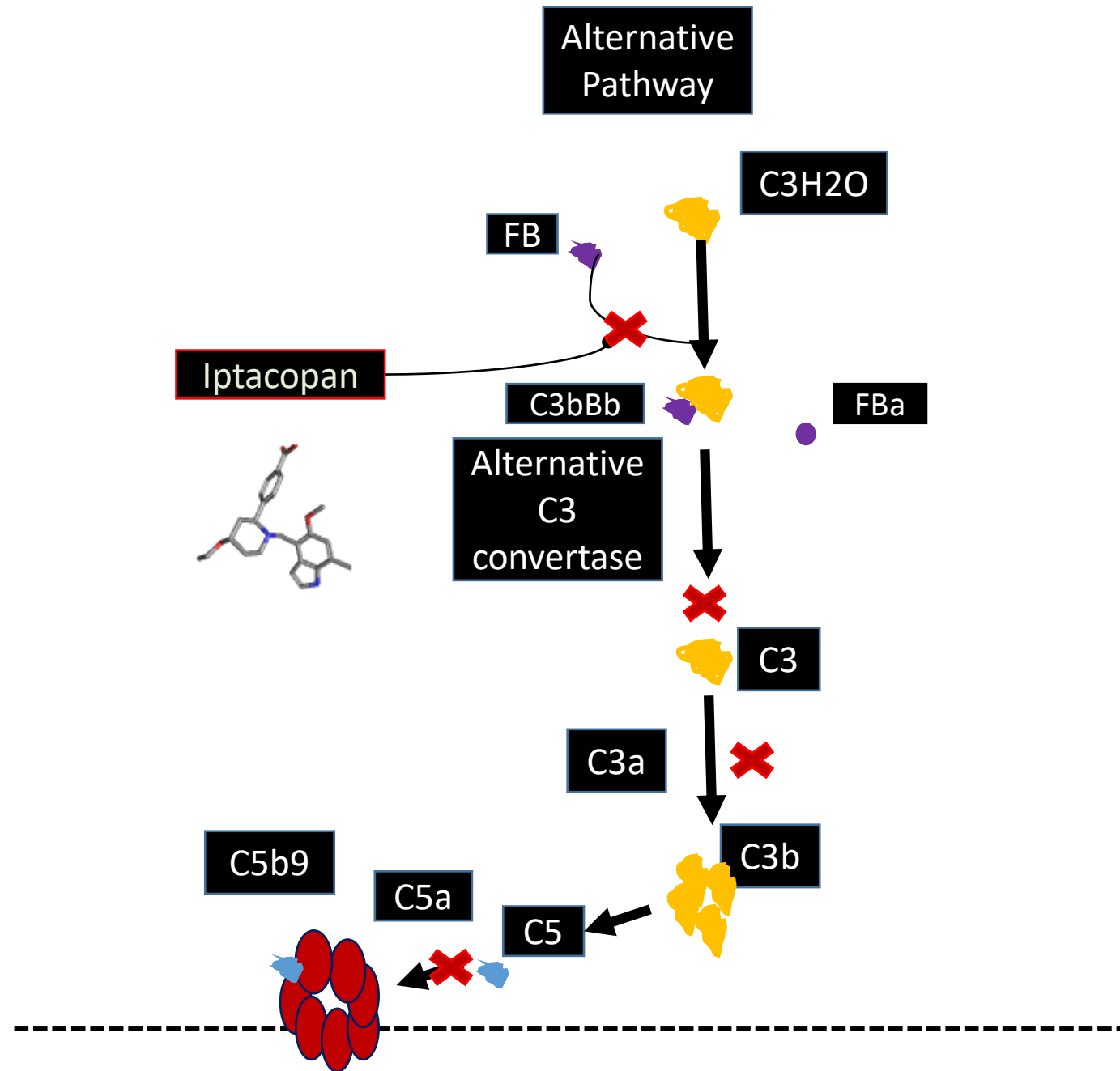




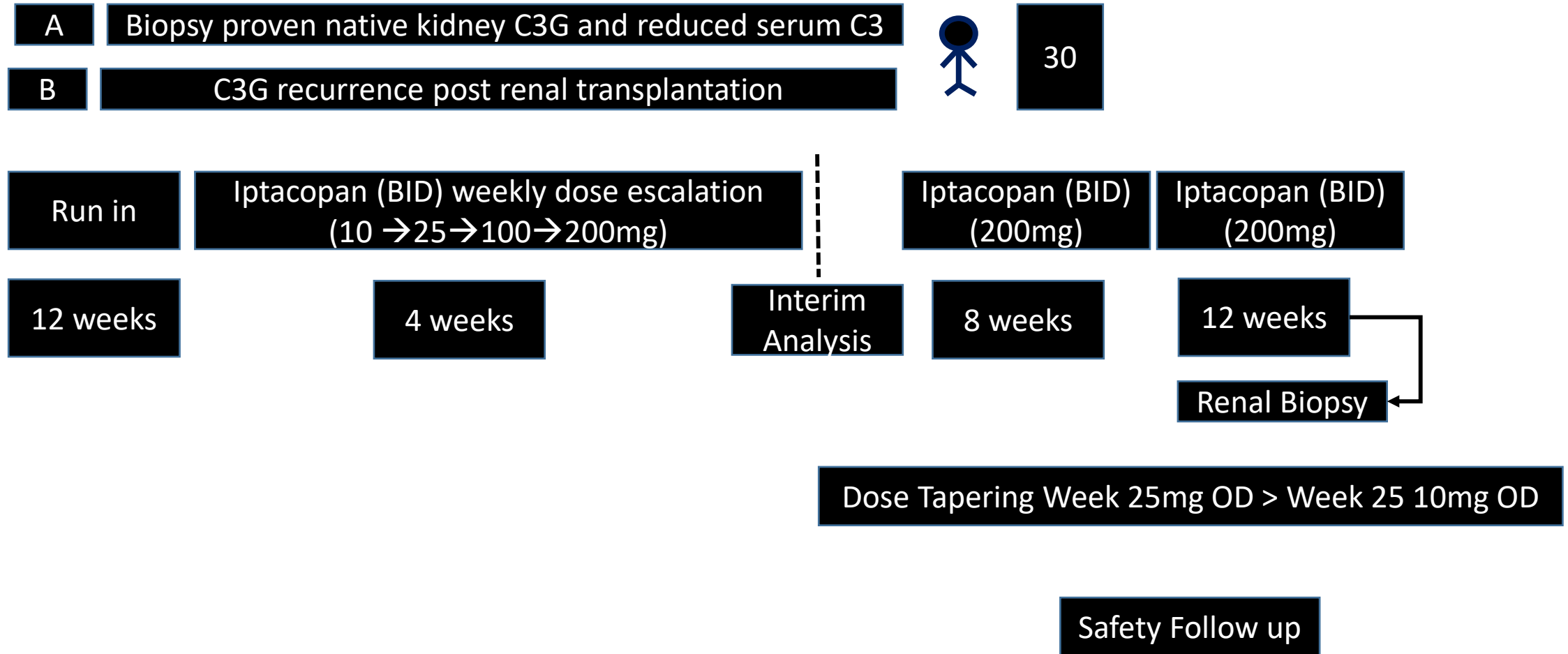
		Phase 1	Phase 2	Phase 3
C5 & FH Inhibitors	KP104 (Kira)		+	
C5aR Inhibitors	Avacopan (Amgen)	+	+	
MASP-3/Factor B Inhibitors	Iptacopan (Novartis)		+	+
	NM8074 (NovelMed)		+	
	OMS906 (Omeros)	+	+	
C3 Inhibitors	Pegcetacoplan (Sobi/Apellis)		+	+
	AMY101 (Amyndas)	+		
	ARO-C3 (Arrowhead)		+	

# Iptacopan

- *Small molecule inhibitor* :  
*complement Factor B*  
*(alternative convertase)*  
& *C5 convertase*
- **APPEAR C3G** &  
**APPARENT Phase 3** trials.



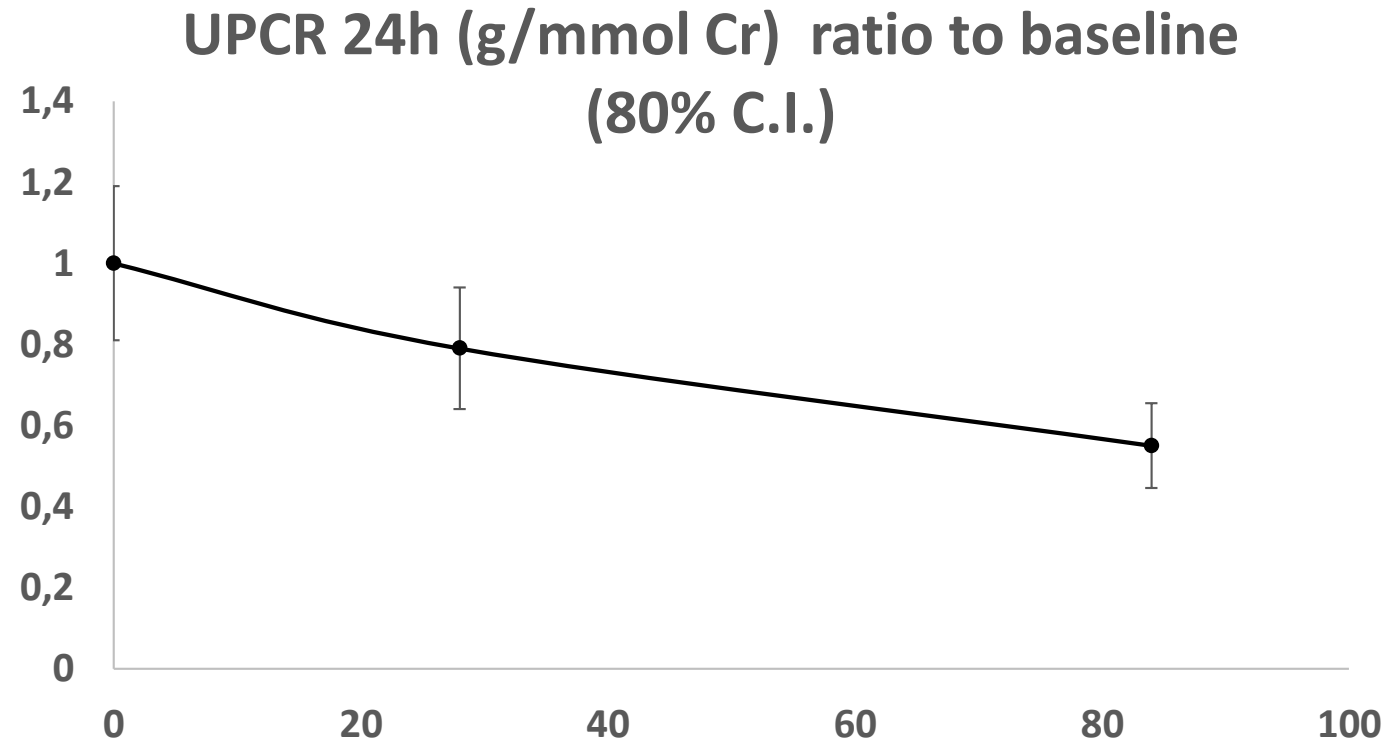
# Iptacopan in **native**-kidney and **transplanted** patients with C3G



A

Biopsy proven native kidney C3G and reduced serum C3

- **45%** Reduction at **Mo 3** → **57%** Reduction at **Mo 12**.
- eGFR Improvement of **1,5 ml/min/1,73 qm** at **Mo 12**
- **C3** normalized for **50%** of patients
- Iptacopan was generally well tolerated over 12 months **1** death due to **cardiac arrhythmia**.



- **C3** deposits **6 x ↓ ↓ ↓**
- uPCR **no** significant reduction
- **eGFR** stable in **90%** for **12 months**
- **C3 normalized** for **78%** of patients
- Well tolerated over **12 months** of treatment
- Adverse events (pneumonia, acute respiratory distress syndrome, sepsis)
  - Serious adverse events: Acute Kidney Injury.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

# Ανάγκες

- **Ακριβής** και **έγκαιρη** διάγνωση
- **Έλεγχος συμπτωμάτων** και **τροποποίηση** της πορείας νόσου
- **Μείωση** του κινδύνου απώλειας μοσχεύματος
- **Μείωση** των κινδύνων που σχετίζονται με την θεραπεία
- **Πρόσβαση** σε **νέες** θεραπείες, **βελτίωση** ποιότητας ζωής, **υπερκερασμός** κόστους **φαρμακευτικής δαπάνης**.



# Κέντρα αναφοράς

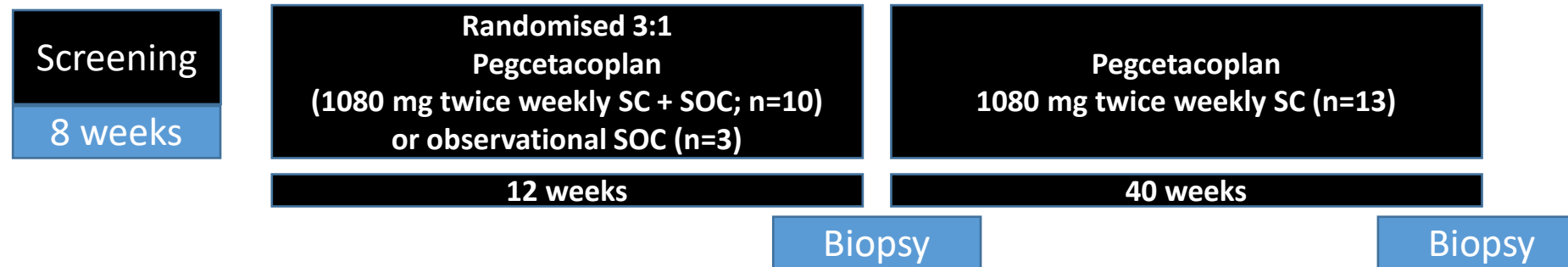
- **Σπανιότητα** νοσήματος
- **Έλλειψη** ειδικών στο νόσημα νεφρολόγων
- Συχνή **καθυστερημένη** παραπομπή
- **Απόσταση** κέντρου από τον τόπο κατοικίας
- **Έλλειψη** δοκιμασιών ανίχνευσης (screening tests).

# Πρόοδος

Διενεργούνται κλινικές μελέτες οι οποίες δίνουν μελλοντικές προοπτικές για την **αποτελεσματική** θεραπεία της C3 σπειραματονεφρίτιδας.



# NOBLE: Safety / Efficacy of pegcetacoplan in patients w. post-Tx recurrence C3G



**Primary endpoint** proportion of patients with reduction of C3c staining  
**Key secondary and exploratory endpoints** : Change from baseline eGFR, uPCR, activity score of C3G histology index, sC3, plasma C5b9

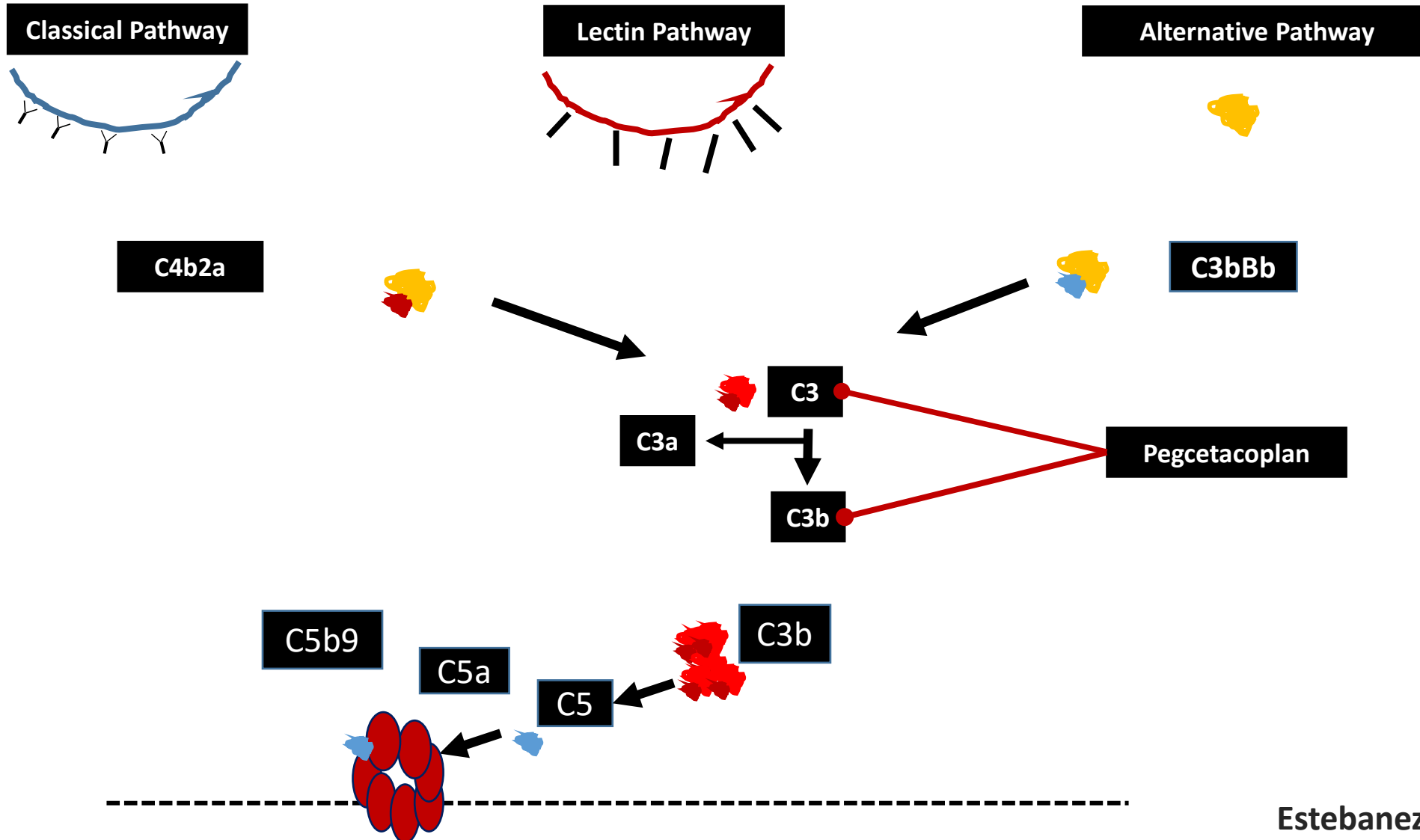
NOBLE: **One year** : ↓ **C3c** staining up to week 12.

- **90% Pts** ≥ 70% ↓ in activity score – **30%** had a complete reduction.
- Additionally **sC3** ↑ and plasma sC5b-9 normalized
- No changes observed in the control group.

# NOBLE: Pegcetacoplan : Reduction of proteinuria up to week 12

- Pegcetacoplan treated Pts **23% ↓** in proteinuria Vs **26% ↑** in control patients.
- uPCR > 1g/g at baseline → Pegcetacoplan treated patients showed a **39% ↓** in proteinuria Vs 2% in control patients.
- eGFR & serum Creatinine were stable over 12 weeks in both groups

# Pegcetacoplan : C3 and C3b inhibitor



# C3 Inhibitor (Pegcetacoplan)

- Binds C3 and C3b : **Modulates** the generation of downstream effectors of complement inhibition
- DISCOVERY STUDY
- VALIANT STUDY
- NOBLE STUDY
- VALE STUDY



# DISCOVERY → Reduction in Proteinuria

- Outcomes wk 48
  - Proteinuria reduction Intent to Treat (N=7) ~ 50%
  - Pre-protocol ~ 65% (N=4)
  - Serum **C3** ↑666%
  - Plasma **C5b-9** ↓55%
- No serious AE
  - No meningitis or sepsis

# Factor D Inhibitors (**Danicopan**)

- FD catalyses FB
- Target: **Alternative C3 convertase formation**
  - >90% Factor D inhibition is required
- Clinical investigation into danicopan have been discontinued due to **incomplete** Factor D inhibition.

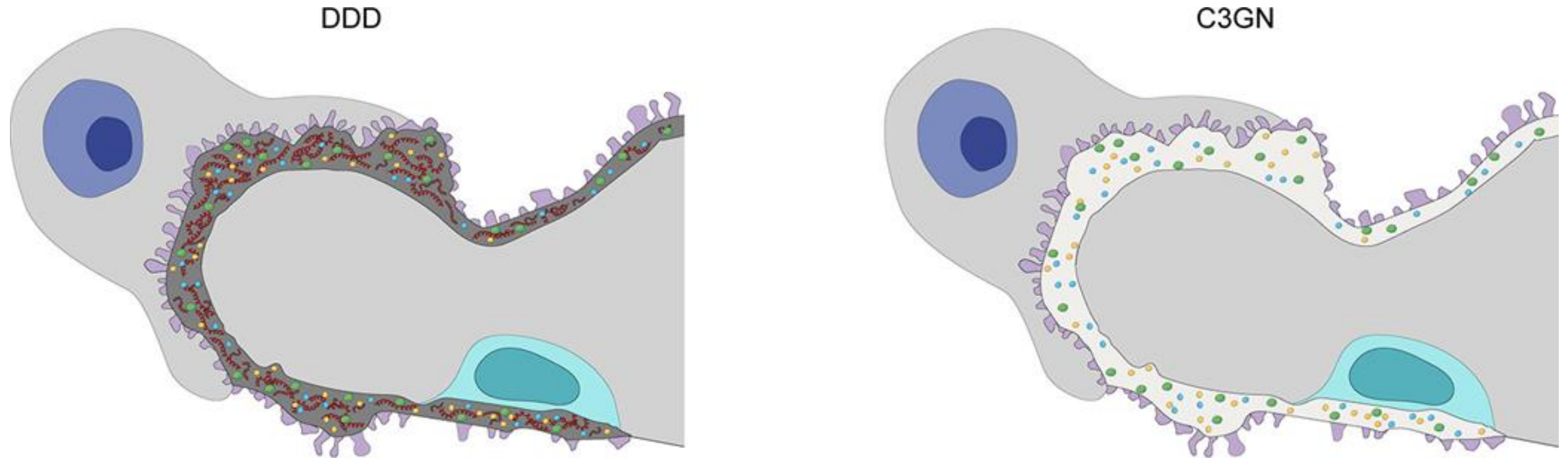
# ***Apolipoprotein E is enriched in dense deposits and is a marker for dense deposit disease in C3 glomerulopathy***





*Benjamin Madden, Raman Deep Singh, Mark Haas, Lilian M.P. Palma, Alok Sharma, Maria J. Vargas, LouAnn Gross, Vivian Negron, Torell Nate, M. Cristine Charlesworth, Jason D. Theis, Samih H. Nasr, Karl A. Nath, Fernando C. Fervenza, Sanjeev Sethi*

*Kidney International*

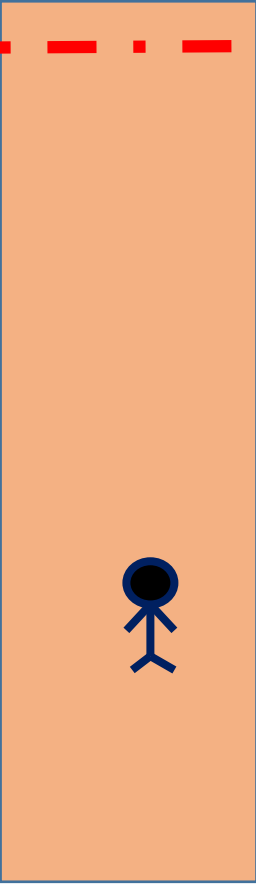
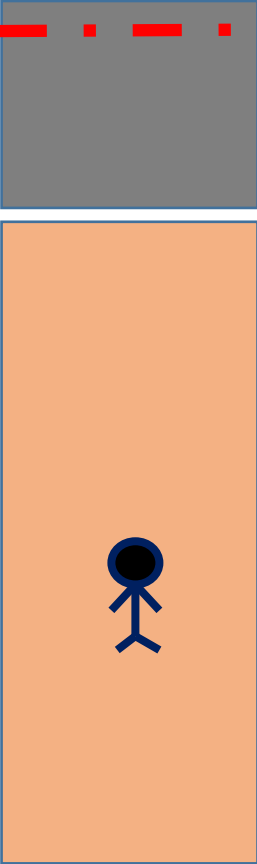
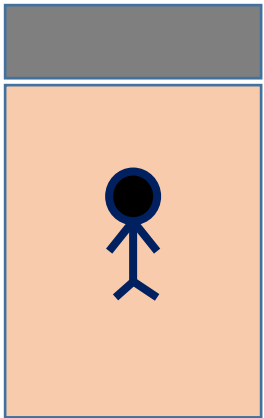
Volume 105 Issue 5 Pages 1077-1087 (May 2024)

DOI: 10.1016/j.kint.2024.02.013



-  Apolipoprotein E
-  C5-9
-  C3
-  CFH and CFHR proteins

Ουδός εκδήλωσης νόσου



Γενετικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες