

# Nové molekuly v nefrologii

Prof. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

V současné době je u nejčastější primární glomerulonefritidy IgA nefropatie testována řada nových léků. Některé z těchto nových léků již byly schváleny, například pomalu uvolňovaná forma budesonidu (Tarpeyo™). Řada dalších slibných molekul zasahujících na úrovni vlastní patogeneze onemocnění je studována v rámci klinických studií. V souhrnném článku je přehledně diskutována problematika nových léčebných možností v probíhajících klinických studiích.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** B buňky - budesonid - IgA nefropatie - plazmatické buňky - proteinurie - renální insuficience

Po dlouhé době je u některých glomerulopatií testována řada nových léků, z nichž některé již úspěšně prošly závěrečným vyhodnocením a měly by být brzy dostupné i pro naše pacienty. Zaměřím se pouze na nejčastější primární glomerulonefritidu IgA nefropatii (IgAN).

**Sparsentan** (Travere Therapeutics), duální inhibitor receptoru pro angiotenzin II typu 1 (AT<sub>1</sub>) a endotelinového receptoru typu A (ET-A) pravděpodobně dokáže snížit proteinurii účinněji než současná podpůrná léčba, jak vyplývá z dosavadních výsledků studie.<sup>1</sup> Definitivní závěry této studie ještě nejsou známy.

**Dapagliflozin (Forxiga®, AstraZeneca)**, inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), rovněž může pomoci ke snížení proteinurie a stabilizaci funkce ledvin,<sup>2</sup> ale subanalýza u podskupiny pacientů s IgAN musí být potvrzena v dalších studiích s přesně definovanými vstupními kritérii (někteří pacienti neměli maximálně tolerované dávky inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] po dobu tří měsíců před vstupem do studie) a histologickým potvrzením diagnózy IgAN. Od 1. 8. 2022 je léčivý přípravek Forxiga® plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů v indikaci léčby chronického onemocnění ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,41–1,25 ml/s) a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200–5 000 mg/g (22,6–565 g/mol), kteří jsou léčeni stabilní dávkou ACEI nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.

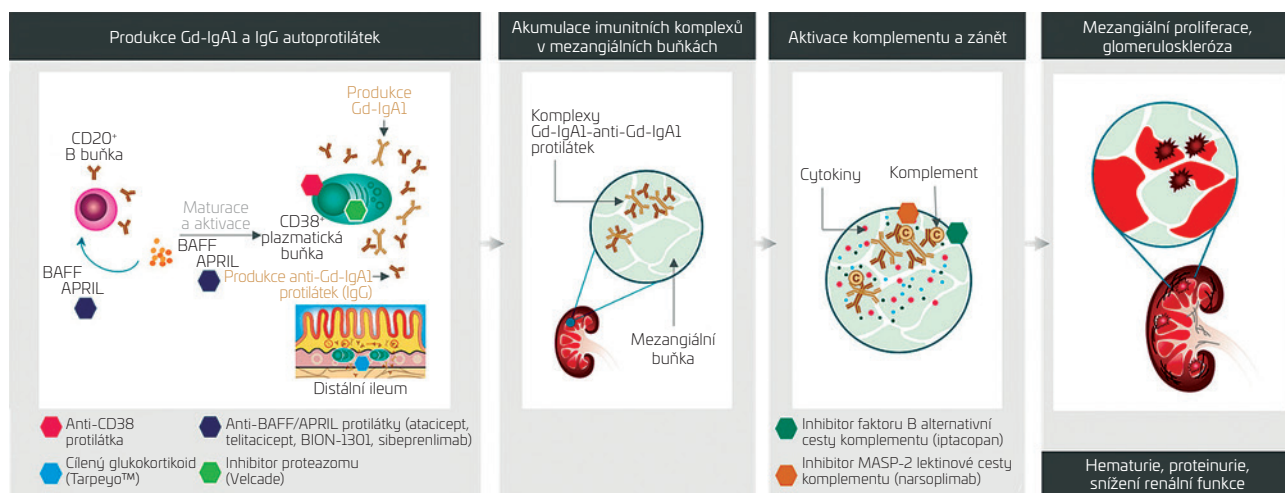
Za normálních podmínek hrají B buňky a plazmatické buňky důležitou úlohu v tvorbě protilátek, které pomá-

hají ochránit organismus před infekcí. U autoimunitních onemocnění včetně IgAN se tyto stejné buňky mohou aktivovat a přispívat ke vzniku onemocnění tvorbou auto-protilátek (**obr. 1**).<sup>9,10</sup> Při vzniku a progresi IgAN hrají zásadní roli plazmatické buňky, které jsou hlavním zdrojem Gd-IgA1 a anti-Gd-IgA1 protilátek.<sup>11</sup> Několik studií potvrdilo zvýšenou tvorbu Gd-IgA1 z plazmatických buněk ve střevní sliznici.<sup>12,13</sup>

U pacientů s IgAN bylo potvrzeno vyšší procento CD38<sup>+</sup> plazmatických buněk než u zdravých kontrol.<sup>14</sup> Zvýšené koncentrace cytokinů BAFF a APRIL jsou spojeny s proliferací, aktivací a dlouhodobým udržováním tvorby protilátek a autoprottilátek produkovaných plazmatickými buňkami u IgAN.<sup>15</sup> Na rozdíl od B buněk jsou plazmatické buňky charakterizovány zvýšenou povrchovou expresí CD38 a ztrátou CD20,<sup>11</sup> což je pravděpodobně důvod, proč anti-CD20 protilátky jako rituximab jsou schopny deplece B buněk, ale selhávají při eliminaci plazmatických buněk s následnou tvorbou Gd-IgA1 nebo protilátek anti-Gd-IgA1.<sup>16</sup> Randomizovaná studie s rituximabem neprokázala efekt u pacientů s IgAN ve srovnání se standardní léčbou.<sup>16</sup>

Nové léčebné směry mají za cíl snížit tvorbu imunitních komplexů a jejich ukládání v ledvinách ovlivněním tvorby Gd-IgA1 a anti-Gd-IgA1 protilátek. S aktivací a dlouhodobým udržováním tvorby protilátek i autoprottilátek produkovaných plazmatickými buňkami u IgAN jsou spojeny zvýšené koncentrace cytokinů, z rodiny tumor nekrotizujícího faktoru, BAFF a APRIL.<sup>15</sup>

BAFF a APRIL aktivují cestu NF-κB navázáním na několik povrchových buněčných receptorů včetně transmembránového aktivátoru a kalciového modulátoru i cyklofilin



OBR. 1 Léčebné možnosti zasahující vlastní patogenezi onemocnění u pacientů s IgAN (převzato z publikace <sup>10</sup>)

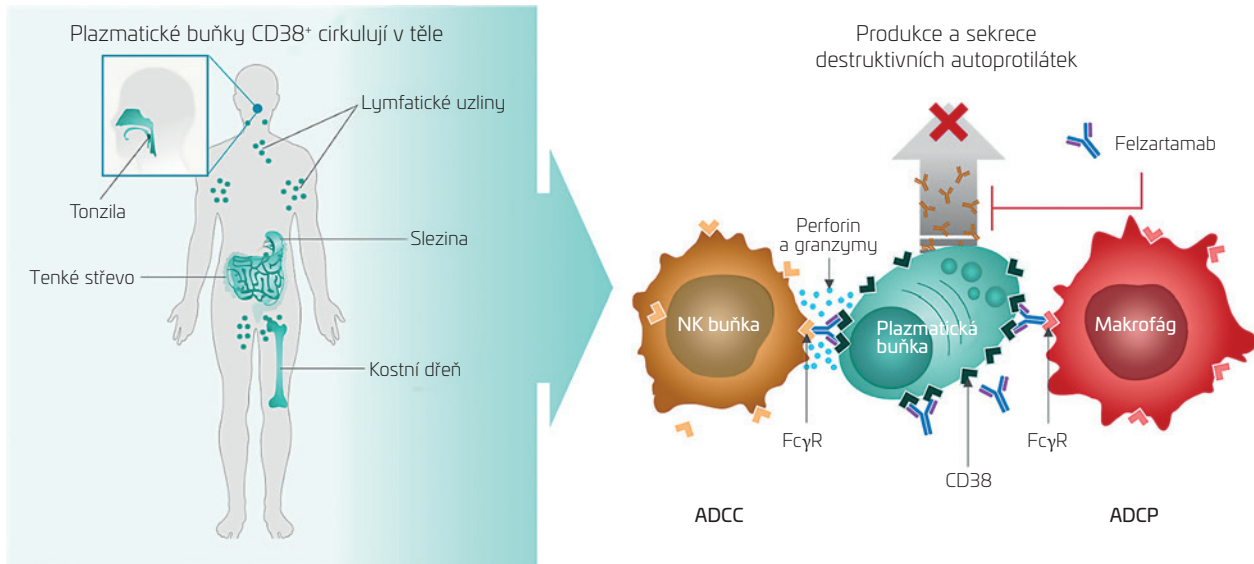
ligandového interaktoru (TACI), který podporuje přežívání plazmatických buněk a stimuluje tvorbu IgG protilátek.<sup>17</sup> U pacientů s IgAN byla prokázána zvýšená exprese cytokinu APRIL, která korelovala i se zvýšenou expresí Gd-IgA1 protilátek.<sup>17</sup> Ovlivněním cytokinu APRIL tak lze omezit i tvorbu protilátek, což dokazují výsledky z klinické studie fáze 1/2 (NCT03945318) s **BION-1301 (Chinook Therapeutics)**, anti-APRIL monoklonální protilátkou, která u 40 pacientů s IgAN ukázala přetrvávající snížení koncentrací Gd-IgA1 protilátek i proteinurie.<sup>18</sup> Podobně klinická studie fáze 2 (NCT02808429) s **ataceptem (Vera Therapeutics)**, solubilním TACI-Ig fúzním proteinem inhibujícím BAFF i APRIL, ukázala snížení koncentrací Gd-IgA1 protilátek a proteinurie u 16 pacientů s IgAN.<sup>19</sup> V současné době probíhá studie fáze 2b u pacien-

tů s IgAN (ORIGIN; NCT04716231).<sup>20</sup> Další studie fáze 2 s **telitaciptem (RemeGen)**, solubilním TACI-Ig fúzním proteinem, ukázala u 44 pacientů s IgAN snížení proteinurie (NCT04905212).<sup>21,22</sup> Podobně **sibeprenlimab**, protilátka proti cytokinu APRIL (**VIS649, Visterra/Otsuka**), je hodnocen v klinické studii fáze 2 (NCT04287985).<sup>23,24</sup> Výše uvedené výsledky podporují inhibitory cytokinů BAFF a APRIL v léčbě IgAN, nicméně další studie musejí odhalit širší vliv na imunogenicitu v případě omezení B buněk i plazmatických buněk.

Zasažení na více úrovních patogeneze IgAN a ovlivnění plazmatických buněk vytvářejících autoprotiilátky s možným snížením nejenom Gd-IgA1, ale i protilátek anti-Gd-IgA1 by mohlo významně přispět ke zlepšení prognózy pacientů. V klinické studii fáze 2 u pacientů

TAB. 1 Probíhající klinické studie u IgA nefropatie (převzato z publikace <sup>10</sup>)

Látka	Cíl	Modalita	Mechanismus působení
Sparsentan	Receptor AT <sub>1</sub> a ET-A	Malá molekula	Duální inhibitor receptoru AT <sub>1</sub> a ET-A
Tarpeyo™ (budesonid s cíleným uvolňováním)	Receptory glukokortikoidů	Kortikosteroid	Deplece mukózních B buněk
Atacept	BAFF a APRIL	Fúzní protein/protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Telitacipt	BAFF a APRIL	Fúzní protein/protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
BION-1301	APRIL	Monoklonální protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Sibeprenlimab	APRIL	Monoklonální protilátka	Inhibuje dozrávání a aktivaci B buněk
Felzartamab (MOR202/TJ202)	CD38	Monoklonální protilátka	Deplece plazmatických buněk CD38 <sup>+</sup>
Iptacopan	Faktor B	Malá molekula	Inhibuje alternativní cestu aktivace komplementu
Narsoplimab	MASP-2	Monoklonální protilátka	Inhibuje lektinovou cestu aktivace komplementu
Velcade (bortezomib)	Proteazom	Peptid	Inhibuje aktivitu proteazomu v plazmatických buňkách
AT-1501	Ligand CD40	Humanizovaná protilátka	Moduluje odpovědi B a T buněk



OBR. 2 Navržené mechanismy účinku felzartamabu (MOR202/TJ202) zajišťující depleci protilátek produkovaných plazmatickými buňkami CD38<sup>+</sup> (převzato z publikace<sup>10</sup>)

ADCC – protilátkově vázaná buněčná cytotoxicita cestou přirozených NK buněk; ADCP – protilátkově vázaná buněčná fagocytóza cestou makrofágů; CD – diferenciální skupina; FcγR – Fc-gama receptor; NK – natural killer (přirozený zabijáč).

s IgAN (IGNAZ, NCT05065970) je studován **felzartamab** (MOR202/TJ202, MorphoSys), plně lidský imunoglobulin G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>), monoklonální protilátka proti CD38 povrchovému antigenu na plazmatických buňkách. Navázáním felzartamabu na CD38<sup>+</sup>/CD20<sup>-</sup> plazmatické buňky se předpokládá zničení buňky mechanismem ADCC (protilátkově vázaná buněčná cytotoxicita cestou přirozených NK buněk) a ADCP (protilátkově vázaná buněčná fagocytóza cestou makrofágů) (obr. 2).

V patogenezi IgAN se uplatňuje aktivace jak alternativní, tak lektinové cesty komplementu vedoucí k poškození glomerulů, proto nyní probíhá několik studií zaměřených na inhibitory komplementu (tabulka 1, obr. 1). **Iptacopan** (LNP 023, Novartis) je inhibitor faktoru B alternativní cesty komplementu, který je studován u dospělých pacientů s IgAN.<sup>25,26</sup> Výsledky z klinické studie fáze 2 (NCT03373461) ukázaly významné snížení proteinurie. Ve studii bylo randomizováno 112 pacientů s IgAN do tří větví s iptacopanem a do placebové větve. Výsledky ukázaly, že nejvyšší dávka iptacopanu (200 mg dvakrát denně) snížila proteinurii (protein: creatinine ratio, UPCR) za šest měsíců až o 40 % ve srovnání s placebem.<sup>27</sup> Na základě těchto povzbudivých dat probíhá v současné době klinická studie APPLAUSE-IgAN fáze 3 (NCT04578834).

Podobně **narsoplimab** (OMS721, Omeros) je lidská monoklonální protilátka inhibující mannan-binding lektin-associated serine protease-2 (MASP-2) lektinové cesty komplementu.<sup>28</sup> Třileté sledování u 12 vysoce rizikových pacientů s pokročilou IgAN léčených narsoplimabem potvrdilo významné snížení mediánu proteinurie o 64 %

a dlouhodobé zlepšení nebo stabilizaci eGFR.<sup>29</sup> V současné době probíhá klinická studie fáze 3 (NCT03608033). Iptacopan a narsoplimab zasahují na úrovni alternativní i lektinové cesty komplementu a neovlivňují terminální cestu komplementu, a nenaruší tak obranu organismu před infekčními patogeny.<sup>30,31</sup>

Nejčastější primární glomerulonefritida IgA nefropatie vede u 30–50 % nemocných k nezvratnému selhání ledvin. Nové léčebné možnosti v rámci probíhajících klinických studií jsou zaměřeny více na vlastní patogenezi onemocnění. Inhibitory komplementu ovlivňující plazmatické buňky a tvorbou imunitních komplexů mohou pomoci zlepšit funkci ledvin ovlivněním chronického zánětu, zároveň ale neutlumí pokračující tvorbu patogenních autoantibodů. Zasažení B buněk a plazmatických buněk cestou inhibice aktivátorů BAFF a APRIL je nadějným příslibem snížení tvorby protilátek proti Gd-IgA1. Klinické studie s BION-1301, ataciceptem a telitaciceptem, které ovlivňují APRIL i BAFF, poukazují na možnost snížení hodnot protilátek i proteinurie. Novou možností v léčbě IgAN je pomalu uvolňovaná forma budesonidu (Tarpeyo<sup>TM</sup>), jenž působí lokálně na imunitní buňky ve střevní sliznici a snižuje tvorbu Gd-IgA1, ale neovlivňuje buňky tvořící Gd-IgA1 v tonsilách a v NALT. Ovlivnění plazmatických buněk vyskytujících se téměř ve všech sliznicích těla by mohlo vést ještě k významnějšímu snížení hodnoty cirkulujících patogenních protilátek a imunitních komplexů. Uvidíme, zda se i v klinických studiích potvrdí efekt felzartamabu, anti-CD38 protilátky zasahující cíleně CD38 pozitivní plazmatické buňky, a současně zajistí imunitní ochranu pomocí CD38 negativních B buněk.

## LITERATURA

1. Traver Therapeutics, Inc. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Control Study of the Efficacy and Safety of Sparsentan for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021.
2. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A Pre-Specified Analysis of the DAPA-CKD Trial Demonstrates the Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney Events in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2021;100:215–224.
3. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, et al. Increase of Circulating Memory B Cells after Glucocorticoid-Induced Remission Identifies Patients at Risk of IgG4-Related Disease Relapse. *Arthritis Res Ther* 2018;20:222.
4. Floege J. Mucosal Corticosteroid Therapy of IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2017;92:278–280.
5. Coppo R, Mariat C. Systemic Corticosteroids and Mucosal-Associated Lymphoid Tissue-Targeted Therapy in Immunoglobulin A Nephropathy: Insight from the NEFIGAN Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1291–1294.
6. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-Release Budesonide versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Lancet* 2017;389:2117–2127.
7. Barratt J, Stone A, Kristensen J. POS-830 NEFECON for the Treatment of IgA Nephropathy in Patients at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease: The NEFIGard Phase 3 Trial Results. *Kidney Int Rep* 2021;6:S361.
8. Calliditas Therapeutics AB NCT03643965: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA (Immunoglobulin A) Nephropathy at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease (NeflgArd); [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021.
9. Piedra-Quintero ZL, Wilson Z, Nava P, Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol* 2020;11:597959.
10. Maixnerova D, El Mehdi D, Rizk DV, et al. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. *J Clin Med* 2022;11:2810.
11. Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The Maintenance of Memory Plasma Cells. *Front Immunol* 2019;10:721.
12. He JW, Zhou XJ, Lv JC, Zhang H. Perspectives on How Mucosal Immune Responses, Infections and Gut Microbiome Shape IgA Nephropathy and Future Therapies. *Theranostics* 2020;10:11462–11478.
13. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92.
14. Wang YY, Zhang L, Zhao PW, et al. Functional Implications of Regulatory B Cells in Human IgA Nephropathy. *Scand J Immunol* 2014;79:51–60.
15. Li W, Peng X, Liu Y, et al. TLR9 and BAFF: Their Expression in Patients with IgA Nephropathy. *Mol Med Rep* 2014;10:1469–1474.
16. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–1313.
17. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3099.
18. Barratt J, Hour BT, Schwartz BS, et al. Pharmacodynamic and Clinical Responses to BION-1301 in Patients with IgA Nephropathy: Initial Results of a Ph1/2 Trial. Presented at the ASN Kidney Week 2021, Virtual, 2021.
19. Barratt J, Tumlin JA, Suzuki Y, et al. 24-Week Interim Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Atacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. Presented at the ASN Kidney Week 2020, Virtual, 2020.
20. Vera Therapeutics, Inc. NCT04716231: A Phase IIb Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atacicept in Subjects With IgA Nephropathy (IGAN); [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2022.
21. Lv J, Liu LJ, Hao CM, et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Telitacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. Presented at the ASN Kidney Week 2021, Virtual, 2021.
22. RemeGen Co., Ltd. NCT04905212: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Telitacicept for Injection (RC18) in Subjects With IgA Nephropathy; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2022.
23. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprelimab), an APRIL-Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Rep* 2022;7:993–1003.
24. Visterra NCT04287985: Safety and Efficacy Study of VIS649 for IgA Nephropathy – Full Text View – ClinicalTrials.Gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287985?term=nct04287985&draw=2&rank=1>. Navštíveno 22. 3. 2022.
25. Barratt J. Interim Analysis of a Phase 2 Dose Ranging Study to Investigate the Effect and Safety of Iptacopan in Primary IGA Nephropathy. <https://era-edta.conference2web.com/#/resources/interim-analysis-of-a-phase-2-dose-ranging-study-to-investigate-the-efficacy-and-safety-of-iptacopan-in-primary-iga-nephropathy-20ec3f83-fd34-441e-8745-44587bda74da>. Navštíveno 22. 3. 2022.
26. Novartis Announces Iptacopan Met Phase II Study Primary Endpoint in Rare Kidney Disease IgA Nephropathy (IgAN). <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-iptacopan-met-phase-ii-study-primary-endpoint-rare-kidney-disease-iga-nephropathy-igan>. Navštíveno 15. 3. 2022.
27. Barratt J, Rovin B, Zhang H, et al. POS-546 efficacy and safety of iptacopan in IgA nephropathy: results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study at 6 months. *Kidney Int Rep* 2022;7:S236.
28. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5:2032–2041.
29. Wire B. Omeros Announces Results From Nearly Three-Year Follow-up of Patients in Phase 2 IgA Nephropathy Trial. <https://www.benzinga.com/node/23920855>. Navštíveno 15. 3. 2022.
30. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-Molecule Factor B Inhibitor for the Treatment of Complement-Mediated Diseases. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2019;116:7926–7931.
31. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, et al. Endothelial Injury and Thrombotic Microangiopathy in COVID-19: Treatment with the Lectin-Pathway Inhibitor Narsoplimab. *Immunobiology* 2020;225:152001.