



**XV CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI EMAFERESI E MANIPOLAZIONE CELLULARE**  
**XVI CORSO DI AGGIORNAMENTO IN EMAFERESI PER PERSONALE INFERMIERISTICO E TECNICO**  
**3° SIMPOSIO "CELLULE STAMINALI: DALLA BIOLOGIA ALLA CLINICA"**

**Torino, 9-12 novembre 2011** Centro Congressi Lingotto



# **L'AFERESI NEL TRAPIANTO DI RENE**

## **Preparazione al trapianto**

## **Terapia del rigetto**

**Ghil Busnach, Laura Di Leo, Valeriana Colombo,  
Valentina Dorighet, MariaLuisa Perrino**

**S.C. Nefrologia**

**A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano**

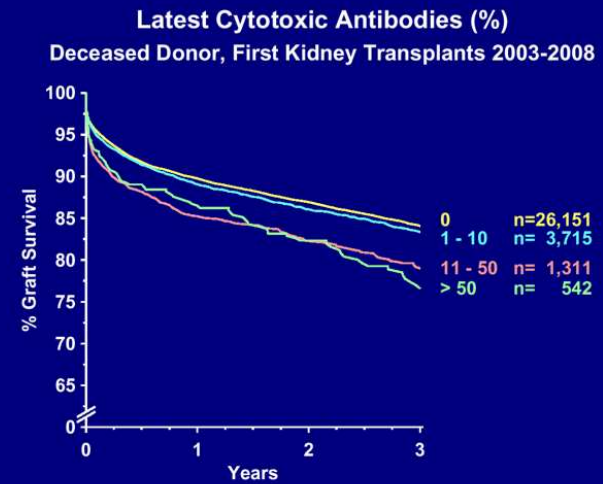
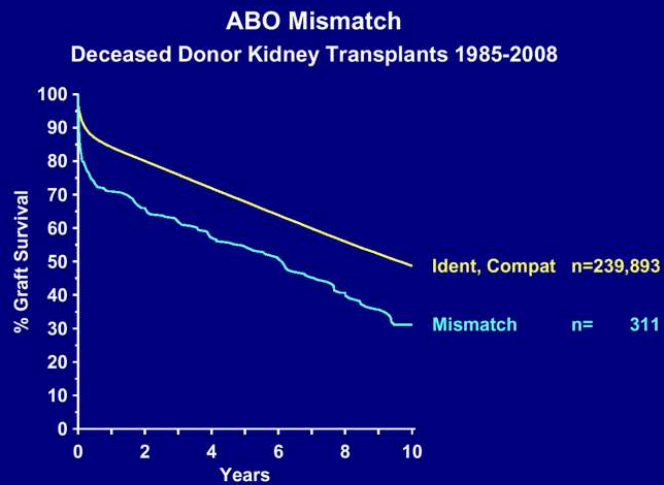
## *Il successo di un trapianto dipende da:*

- Tipo di immunosoppressione
- Risposta del ricevente verso antigeni HLA del donatore
- Possibilità di modulare tipo e intensità di risposta, legata a meccanismi effettori cellulari e anticorpo-mediati
- Prevenzione del danno da rigetto

“In the last 2 decades, there has been a significant improvement of patient and graft survival in short-term.

But there has **not** been a parallel improvement in the long-term outcome.”

(A. Matas, J Bras Transpl)



Why do we reject organs  
from other individuals?

The MHC, of course

# *Obiettivo della presentazione*

- Valutare il ruolo dell'aferesi terapeutica nel trapianto renale
  - Facilitare tx in pazienti iperimmuni
  - Trattare il rigetto anticorpo-mediato (AMR)
  - Consentire tx ABOi
  - Trattare recidive di nefropatie glomerulari sul rene trapiantato.
- Tentare di definire il ruolo “immunomodulante” dell’aferesi terapeutica: esistono criteri obiettivi?

# *Situazione attuale*

Schemi terapeutici con PE principalmente rivolti ai riceventi di organi da donatori viventi

## Indicazioni pre-trapianto:

- Desensibilizzazione di pazienti iperimmuni
  - ABO incompatibilità

## Indicazioni post-trapianto:

- Trattamento del rigetto vascolare (AMR)
- Trattamento recidive malattie glomerulari

# ***IL PROBLEMA “IMMUNIZZAZIONE” RIGUARDA:***

- Pazienti iperimmunizzati in lista d'attesa per tx-cad**
- Pazienti con potenziale donatore vivente, ma incompatibile per anticorpi anti-HLA donatore specifici (DSA)**
- Pazienti con incompatibilità per il sistema ABO (ABOi)**

# **PROGRESSIVO INCREMENTO DI PAZIENTI IMMUNIZZATI**

*(panel reactive antibody: PRA%)*

## **USA 2003**

- 32% pazienti n attesa di tx con PRA
- PRA  $\geq$ 80% : 13,7%
- Tx nel 6,5% di paz con PRA $\geq$ 80%

UNOS Annual report 2006

## **ITALIA 2008**

- PRA  $\geq$ 80% nel 38,6% di pazienti in attesa da > 10 anni
- Fattore di rischio aggiuntivo da lunga permanenza in lista

CNT 2009



# ANTICORPI ANTI-HLA di classe I e II

Presenti in pazienti con esposizione a pregressi eventi immunizzanti come:

- ✓ **Gravidanze**
- ✓ **Trasfusioni**
- ✓ **Trapianti**

Durante l'attesa in lista persistenza ad alto titolo, senza nuovi stimoli:

***Cross-match sempre +***

**Abs non più riscontrabili in circolo, ma**

- memoria specifica B
- ricomparsa dopo

***boost antigenico***

## ***CATEGORIE DI Abs anti-HLA I e II***

- ✓ **Abs verso epitopi “privati” con 1 o più specificità antigeniche**
- ✓ **Abs verso epitopi “pubblici” reattivi contro Ag dello stesso *cluster* di Ag CREG (*cross reactive groups*)**
- ✓ **Abs multispecifici con reattività verso più gruppi CREG, e con PRA verso Ag HLA I e II del 90-100%**

# ***CAPACITA' DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL RIGETTO SVILUPPO ATTUALE***

Migliorata per rigetti acuti  
cellulari, T-mediati

Molto meno efficace per  
rigetti sostenuti da  
risposte cellulari B,  
anticorpo-mediati (AMR)

AMR rappresenta una vera  
sfida perché porta  
rapidamente alla perdita del  
trapianto.

In caso di AMR acuto la PE in  
grado di ridurre sensibilmente  
e rapidamente DSA ?

# ***Bersagli di AMR***

***Endotelio arteriole e capillari, Ag HLA,  
Ag gruppi A/B, altri Ag endoteliali***

## **Dopo un trapianto XM+**

- ✓ **> DSA : barriera a successo del trapianto per aumentata produzione da parte di:**
- ✓ **Plasmacellule “committed” preesistenti**
- ✓ **Conversione di B-linfociti in nuove plasmacellule**

GERARCHIA DEL RISCHIO NEI TX RENALI CON INCOMPATIBILITA' HLA IN BASE A SPECIFICITA' (Classe I e II) E TITOLO DI ANTI- HLA DSA	Ag HLA verso cui possono essere diretti gli Ab		
	HLA classe II Specificità supertipiche DR	HLA classe II Specificità da DR1 a DR10	HLA classe I (A, B)
Assenza di Ab anti-HLA			
Presenza di Ab anti-HLA in sieri storici Assenza di Ab anti-HLA nel siero recente			
Presenza anti-HLA con Flow- PRA o Luminex XM/CFM - XM/CDC -			
XM/CFM + XM/CDC -			
XM/CDC+ fino 1:32			
XM/CDC + fino 1:64-1:128			
XM/CDC + fino 1:256 o >			

Modif. da A. Nocera, G. It. Nefrol, 2009

**DSA = Maggiore incidenza di AMR**

**Monitoraggio DSA e XM : Strategie di Miglioramento**

- ✓ Individuazione di donatori compatibili
- ✓ Circuiti di *organ sharing*
- ✓ Identificazione di pazienti iperimmunizzati per trattamenti di desensibilizzazione
- ✓ Protocolli di desensibilizzazione per:
  - ✓ Rimuovere DSA
  - ✓ Spegnerne la risposta immune anticorpo-mediata
  - ✓ Abolire la positività di X-match

Redfield RR et al. **UNDERUTILIZATION of A2 ABO INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION.** Clin Transplant 2011 Oct 27

ABO compatibility creates a disadvantage for O and B renal allograft candidates. **A2 ABO incompatible transplant may decrease waiting times and generate equivalent graft survival to an ABO compatible transplant.** Methods: Death-censored graft survival was compared between A recipients and O, B, and AB recipients of an A2 allograft with multivariate Cox regression models utilizing data from the United Network of Organ Sharing (UNOS) between 1997 and 2007.

Results: **Eighty-five percent of A2 kidneys were transplanted into ABO compatible recipients vs. 15% into ABO incompatible recipients.** Rates of A2 incompatible kidney transplants did not increase over the study period (14.8% to 14.6%). **Mean wait time for A2→O kidneys was 337 vs. 684 d for O→O and for A2→B kidneys, 542 vs. 734 d for B→B.** Adjusted relative risk of graft loss at five-yr was similar between O, B, and AB recipients compared to A recipients of an A2 allograft, corresponding to a five-yr graft survival of 84%, 86.2%, 86.1%, and 86.1%, respectively.

Conclusion: A2 incompatible kidney transplantation is underutilized. **Graft outcomes are similar among A2 compatible and incompatible recipients.** Shorter waiting time and improved access might be achieved if A2 kidneys are considered in all blood groups.

## Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation

Carmen Lefaucheur,\* Alexandre Loupy,<sup>†</sup> Gary S. Hill,<sup>†</sup> Joao Andrade,<sup>‡</sup> Dominique Nochy,<sup>†</sup> Corinne Antoine,\* Chantal Gautreau,<sup>‡</sup> Dominique Charron,<sup>‡</sup> Denis Glotz,\* and Caroline Suberbielle-Boissel<sup>‡</sup>

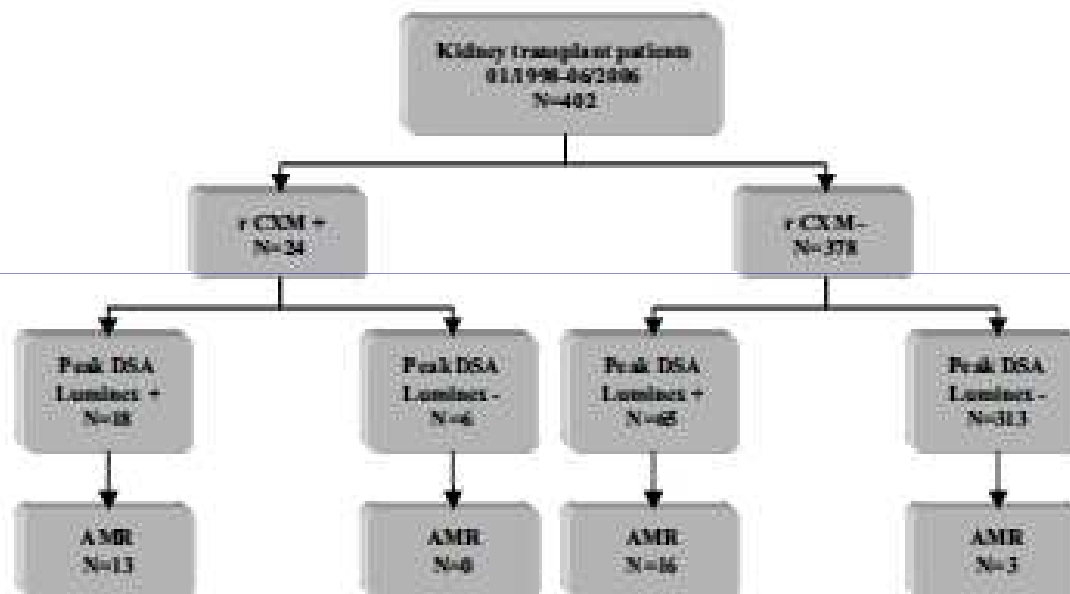


Figure 1. Distribution of donor-specific anti-HLA antibodies in kidney transplant recipients. rCXM+, patients with positive remote CDCXM; rCXM-, patients with negative remote CDCXM; peak HLA-DSA Luminex+, patients with donor-specific HLA antibodies detected by SAFB Luminex technique on the peak sera; peak HLA-DSA Luminex-, patients without donor-specific HLA antibodies detected by SAFB Luminex technique on the peak sera.

Rischio di AMR e  
Perdita del tx :  
correlazione  
diretta con  
presenza di DSA



## *Sviluppo attuale - 2*

- PE non previene l'insorgenza di disfunzione cronica del trapianto nè migliora la sopravvivenza.
- PE, riducendo rapidamente Abs, correla meglio con breve intervallo fra Tx e AMR piuttosto che con il numero di procedure eseguite.
- Non è definibile *a priori* la quantità e temporizzazione delle procedure,
- PE deve essere associata a immunosoppressione (con MoAb anti-CD20 e/o IvIg)

**Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis**

Zbigniew M. Szczepiorkowski,<sup>1\*</sup> Jeffrey L. Winters,<sup>2\*</sup> Nicholas Bandarenko,<sup>3\*</sup> Haewon C. Kim,<sup>4\*</sup> Michael L. Linenberger,<sup>5\*</sup> Marisa B. Marques,<sup>6\*</sup> Ravindra Sarode,<sup>7\*</sup> Joseph Schwartz,<sup>8\*</sup> Robert Weinstein,<sup>9\*</sup> and Beth H. Shaz<sup>10\*</sup>

# Trapianto renale

Razionale:  
Inizio terapia:  
Effetto:

presenza di alloanticorpi HLA e DSA

*Apheresis accepted as first-line therapy  
Strong recommendation, moderate-quality evidence  
At least 1 RCT*

*Apheresis as second-line therapy  
Strong recommendation, moderate-quality evidence  
Obtained from multiple time series*

*Apheresis optimum role not established  
Weak recommendation, low-quality evidence  
Multiple time series*

Incidenza AMR:

<10% degli interventi di tx rene, degli iperimmuni

Procedura

PE, possibile anche IA

Raccomandazione:

	Grado 1B	Grado 1B	Grado 2C
AMR	I (AMR)	Desensibil (LD)	Alto PRA III (cad)
Categoria	Tipo I	Tipo II-2	Tipo II-3

Livello di evidenza:

RCT=3    CT=12    CS=64    CR=24

Trattamento (PE)

Volume

1-1,5 VP

Sostituzione

Albumina

Frequenza

Giornaliera / gg alterni

Durata

6 in 2 settimane

# **TECNICHE DI DESENSIBILIZZAZIONE**

## **IMMUNOMODULAZIONE / DOWN-REGOLAZIONE**

- ✓ **Ivlg**
- ✓ **MoAb anti-CD20**
- ✓ **Abs policlonali antilinfocitari**
- ✓ **Splenectomia**
- ✓ **Fotoaferesi**

## **RIMOZIONE**

**Plasmaferesi “standard”  
(PE)**

**Plasmaferesi a cascata  
o doppia filtrazione  
(PPDF)**

**Immunoadsorbimento  
su colonne Prot. A**

**Immunoadsorbimento  
su colonne con Ag  
specifici (anti-A, B)**

## ***AFERESI RIMUOVE ALLOANTICORPI IN PAZIENTI IPERIMMUNI PER CONSENTIRE IL TRAPIANTO***

- ✓ **PE non è specifica**
- ✓ **PPDF consente di trattare quantità maggiori di plasma, la rimozione è semiselettiva**
- ✓ **IA ha 3 vantaggi rispetto a PE:**
  - **Specificità**
  - **Maggiore rimozione di anticorpi**
  - **Abolizione di reinfusioni**
- ✓ **3-6 PE riducono IgG del 90%**
- ✓ **Rebound anticorpale in poche settimane**

# ***IMMUNOADSORBIMENTO***

**Ig rimosse con passaggio di plasma su matrice di affinità:**

- 1. Proteina A ( > affinità per IgG1, 2,4)**
- 2. Ig-sefarosio**

**Riduzione pre-tx di alloabs**

**Rimozione fino al 90% di IgG circolanti**

**Colonne rigenerabili**

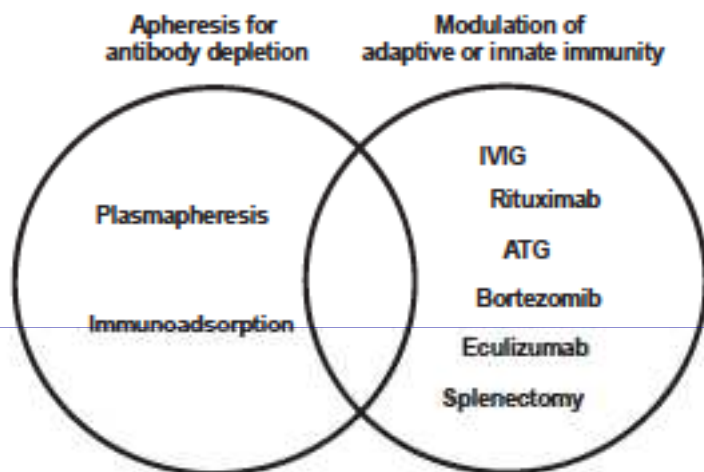
REVIEW

# Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection

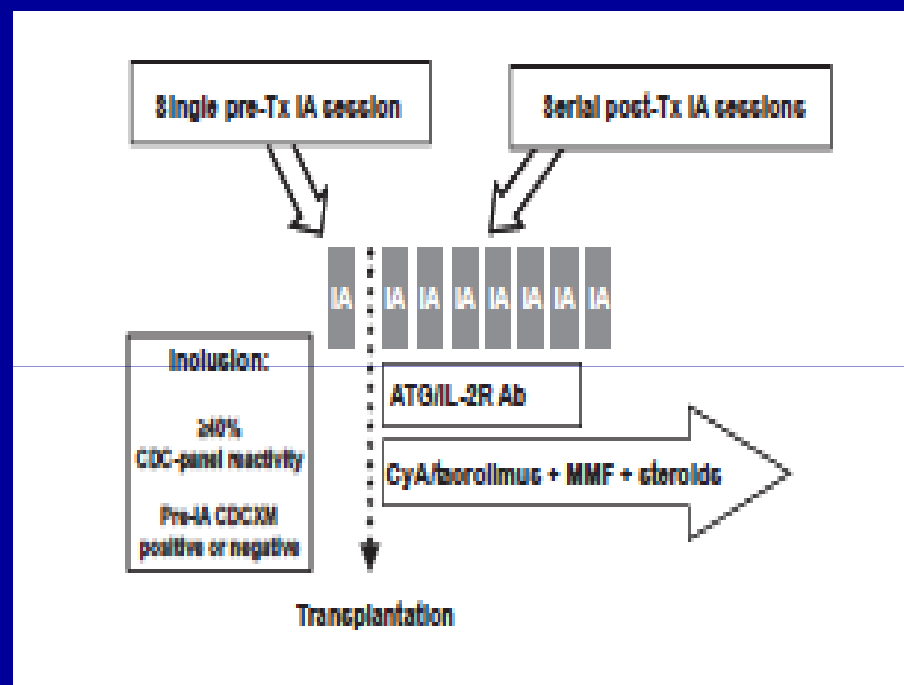
Gregor Bartel, Elisabeth Schwaiger and Georg A. Böhmig

Department of Medicine II, Medical University Vienna, Vienna, Austria

2011



**Figure 1** Anti-humoral treatment concepts: Most protocols combine two major therapeutic principles: (a) apheresis for antibody depletion and (b) modulation of B cell immunity and other components of adaptive and innate immunity.



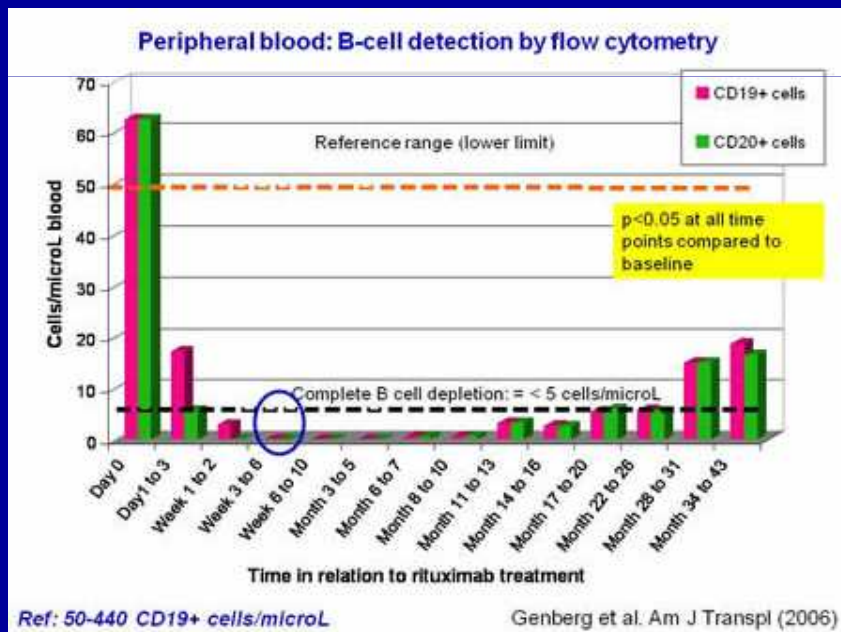
Protocolli basati su 2 concetti terapeutici complementari:

- 1) Rimozione di Allo-Abs con AFERESI (PE o IA)
- 2) Modulazione farmacologica dell'immunità B-cellulare o innata

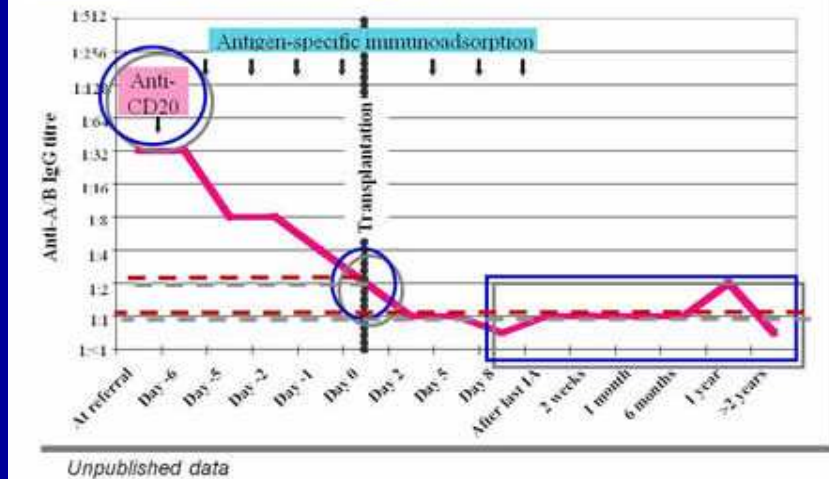
# SINERGIA TRA AFERESI E ANTI-CD20

**DEPLEZIONE LINFOCITI B: MASSIMO EFFETTO DOPO ANTI-CD20 OSSERVABILE A 3-6 SETTIMANE**

**RITUXIMAB RIDUCE LENTAMENTE PRODUZIONE DI ANTICORPI, CHE SONO RIDOTTI INVECE DI 4 VOLTE DA IMMUNOADSORBIMENTO Ag-SPECIFICO**



Median-anti-A/B IgG changes in adult patients before and after AB0i kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption (2001-2008)



**ADDITION OF PLASMAPHERESIS DECREASES THE  
INCIDENCE OF ACUTE ANTIBODY-MEDIATED REJECTION  
IN SENSITIZED PATIENTS WITH STRONG DONOR-  
SPECIFIC ANTIBODIES**

*E Akalin et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1160-1167*

- ✓ **In pazienti con elevati DSA, l'aggiunta di PE a IvIG riduce l'incidenza di rigetto acuto.**
- ✓ **La maggior parte dei pazienti, trattati con sole IvIG o con aggiunta di PE, ha perso i DSA durante il follow-up.**



ORIGINAL ARTICLE

## Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival

Robert A. Montgomery, M.D., D.Phil., Bonnie E. Lonze, M.D., Ph.D.,  
Karen E. King, M.D., Edward S. Kraus, M.D., Lauren M. Kucirka, Sc.M.,  
Jayme E. Locke, M.D., M.P.H., Daniel S. Warren, Ph.D.,  
Christopher E. Simpkins, M.D., M.P.H., Nabil N. Dagher, M.D.,  
Andrew L. Singer, M.D., Ph.D., Andrea A. Zachary, Ph.D.,  
and Dorry L. Segev, M.D., Ph.D.

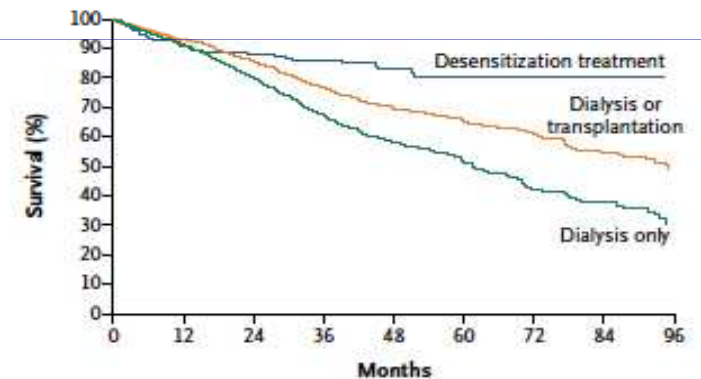
N Engl J Med 2011;365:318-26.

### RESULTS

In the treatment group, Kaplan–Meier estimates of patient survival were 90.6% at 1 year, 85.7% at 3 years, 80.6% at 5 years, and 80.6% at 8 years, as compared with rates of 91.1%, 67.2%, 51.5%, and 30.5%, respectively, for patients in the dialysis-only group and rates of 93.1%, 77.0%, 65.6%, and 49.1%, respectively, for patients in the dialysis-or-transplantation group ( $P < 0.001$  for both comparisons).

### CONCLUSIONS

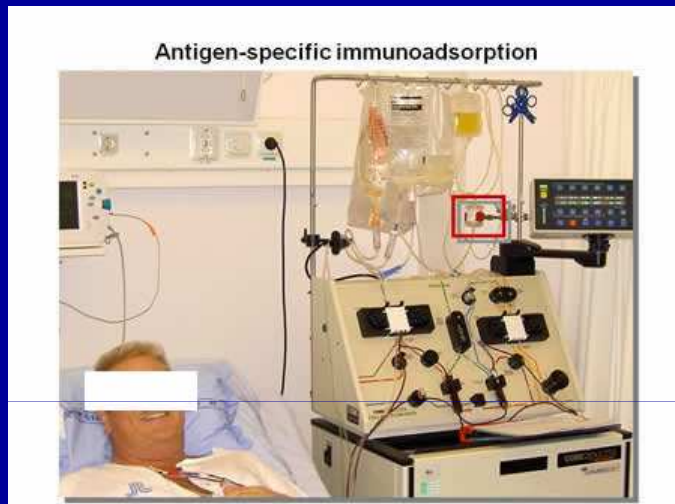
Live-donor transplantation after desensitization provided a significant survival benefit for patients with HLA sensitization, as compared with waiting for a compatible organ. By 8 years, this survival advantage more than doubled. These data provide evidence that desensitization protocols may help overcome incompatibility barriers in live-donor renal transplantation. (Funded by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and the Charles T. Bauer Foundation.)



#### No. at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Desensitization treatment	210	170	143	110	75	58	42	28	14
Dual therapy	1027	854	688	497	321	230	157	96	41
Dialysis only	1012	822	626	419	250	159	93	54	17

# IMMUNOADSORBIMENTO CON COLONNE ANTIGENE-SPECIFICHE



- ✓ Ag purificati per rimuovere DSA
- ✓ Difficile per anti-HLA
- ✓ Più agevole per incompatibilità ABO
  - Colonne con Ag gruppo-ematici legati a Sefarosio
  - Colonne biocompatibili a bassa saturabilità
- ✓ Trattamenti ripetibili di 150 ml plasma/kg peso corporeo

**Current protocols for ABOi transplantation**

REMOVAL OF ANTI-A/B ANTIBODIES:	CESSATION OF THE ANTI-A/B ANTIBODY PRODUCTION:
Plasma exchange/plasmapheresis	
Double-filtration plasmapheresis	} Selective immunoadsorption
Protein A immunoadsorption	
Antigen-specific immunoadsorption	} Specific immunoadsorption

12

Karolinska Institutet

KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

**Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis**

Zbigniew M. Szczepiorkowski,<sup>1\*</sup> Jeffrey L. Winters,<sup>2\*</sup> Nicholas Bandarenko,<sup>3\*</sup> Haewon C. Kim,<sup>4\*</sup> Michael L. Linenberger,<sup>5\*</sup> Marisa B. Marques,<sup>6\*</sup> Ravindra Sarode,<sup>7\*</sup> Joseph Schwartz,<sup>8\*</sup> Robert Weinstein,<sup>9\*</sup> and Beth H. Shaz<sup>10\*</sup>

# Trapianto renale ABOi

Razionale: terapia di desensibilizzazione di Abs anti-A o anti-B  
 Inizio terapia: pre-trapianto  
 Effetto: riduzione di (IgG e IgM) <4 al trapianto

*Apheresis accepted as a  
 Second-line therapy  
 Strong recommendation,  
 moderate quality evidence  
 Multiple time series*

Incidenza: rara  
 Procedura: PE, possibile anche IA con immunocolonne specifiche

Raccomandazione: **Grado 1B**  
 Categoria: **II**  
 Livello di evidenza: **Tipo II-3**

RCT=0 CT=0 CS=21 CR=28

Trattamento (PE)  
 Volume: 1-1,5 VP  
 Reinfusione: Albumina, PFC, IvIg  
 Frequenza: Giornaliera / gg alterni

# PROTOCOLLI AMERICANI

## Current protocols for AB0i transplantation

### REMOVAL OF ANTI-A/B ANTIBODIES:

Plasma exchange/plasmapheresis

Double-filtration plasmapheresis

Protein A immunoadsorption

Antigen-specific immunadsorption

### CESSATION OF THE ANTI-A/B ANTIBODY PRODUCTION:

Splenectomy

Cyclophosphamide

Deoxyspergualin (gusperimus)

Rituximab

IVIg

Maintenance immunosuppression

*American protocols*

## Current protocols for AB0i transplantation

### REMOVAL OF ANTI-A/B ANTIBODIES:

Plasma exchange/plasmapheresis

Double-filtration plasmapheresis

Protein A immunoadsorption

Antigen-specific immunadsorption

### CESSATION OF THE ANTI-A/B ANTIBODY PRODUCTION:

Splenectomy

Cyclophosphamide

Deoxyspergualin (gusperimus)

Rituximab

IVIg

Maintenance immunosuppression

*American protocols*

*Johns Hopkins, Baltimora*

## The Stockholm/Freiburg/Uppsala experience with ABO incompatible kidney transplantations

Groups	N	Graft Survival death censored	S-creatinine umol/L	Mean follow-up in months (range)
LD transplantations				
ABO incompatible	60	97 %	127 (42 – 203)	17.5 (2 – 61)
ABO compatible	274	95 %	133 (53 – 360)	21.1 (2 – 63)

Tyden G et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible Kidney transplantation - a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* (2007).



## Renal function at 1 year after transplantation

Patient group	Conventional	ABOi
Serum creatinine (mg/dL)	1.53 ± 0.45 (n = 198)	1.47 ± 0.29 (n = 23)
Calculated GFR (mL/min/SA)	49.5 ± 14.0 (n = 198)	50.3 ± 10.9 (n = 23)
GFR (mL/min/SA)	54.8 ± 18 (n = 159)	52.3 ± 15 (n = 18)
Urine protein (mg/24 h)	425 ± 962 (N = 190)	434 ± 722 (N = 12)

Gloor et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1841-1847



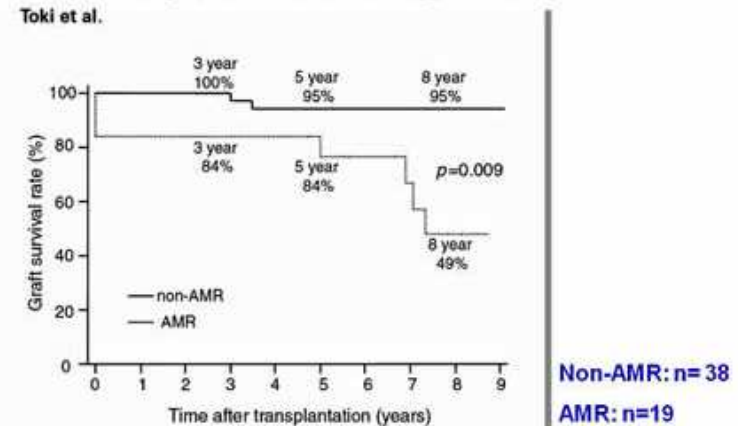
Patient and graft survival among 60 ABOi kidney transplant recipients transplanted at Johns Hopkins Hospital between 1999 and 2007.

ABOi cohort		
Years posttransplant	Graft survival <sup>a</sup> (%)	Patient survival <sup>b</sup> (%)
1 yr	98.3	96.3
3 yr	92.9	96.3
5 yr	88.7	89.4

Montgomery RA et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation*, 2009 Apr 27;87(8):1248-55.



## Antibody-mediated rejection

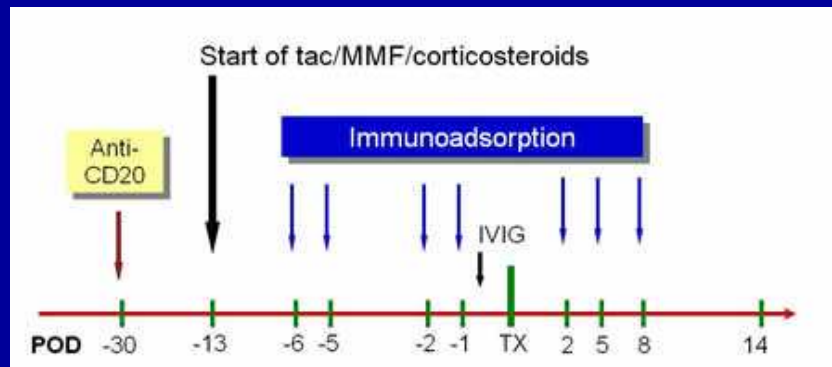


Acute antibody-mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: long-term impact and risk factors. Toki D et al. *Am J Transplant*. 2009 Mar;9(3):567-77.

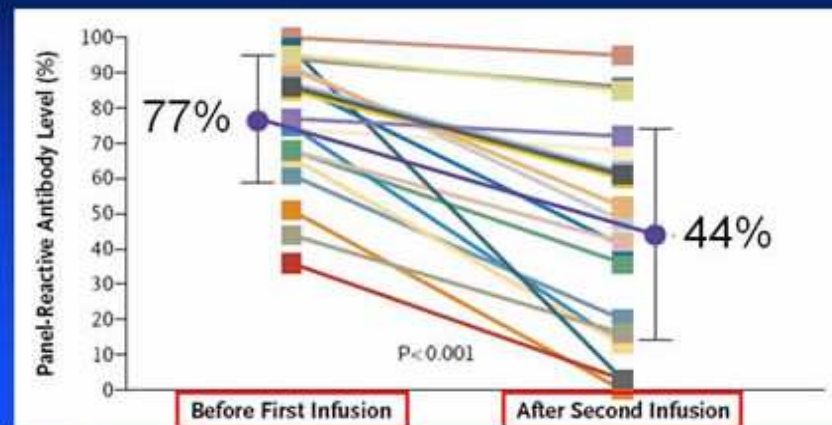


# PROTOCOLLO KAROLINSKA

H. GENBERG, 2009



## Results: Impact of IVIG/R on PRA



- ✓ -30gg:Rituximab
- ✓ -21gg: tripla terapia
- ✓ 4 I.Ads pre-tx
- ✓ 1 Ivlg pre-tx
- ✓ 3 I.Ads post-tx  
“preemptive”

**Con i protocolli attuali di desensibilizzazione , la sopravvivenza rene e paziente per LD ABOi si avvicina a quella di LD ABO.**

**La funzione renale è simile a 1-3 anni**

**Non vi è rebound significativo di Ab anti-A/B dopo tx ABOi trattato con IA e Rituximab**

**Additional cost (€) for the average AB0i kidney recipients compared with the average AB0c living donor kidney recipient:**

3 GlycosorbABO columns	10 638
8 extra days in-hospital	8 680
Labour cost for 7 immunoadsorptions	5 957
Anti-A/B antibody titration, ca 30 times	1 960
A single dose of rituximab	1 939
A single dose of IVIG	1 843
B-cell measurements $\geq$ 4 times	510
0.5 central dialysis catheter	421

**Total additional cost was € 31 948**

The additional cost for desensitization using our protocol therefore corresponds to approximately 9 months on dialysis.

Genberg et al. *ABO -incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up*. *Transplantation* 2008

**Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis**

Zbigniew M. Szczepiorkowski,<sup>1\*</sup> Jeffrey L. Winters,<sup>2\*</sup> Nicholas Bandarenko,<sup>3\*</sup> Haewon C. Kim,<sup>4\*</sup> Michael L. Linenberger,<sup>5\*</sup> Marisa B. Marques,<sup>6\*</sup> Ravindra Sarode,<sup>7\*</sup> Joseph Schwartz,<sup>8\*</sup> Robert Weinstein,<sup>9\*</sup> and Beth H. Shaz<sup>10\*</sup>

# Emilia Ricorrente

10-50 kDa

Razionale: "fattore di per  
Inizio terapia: alla diagnosi  
Effetto: beneficio tran

*Apheresis accepted as a first-line therapy*  
*Strong recommendation, low-quality evidence*  
*Multiple time series*

Incidenza: rara  
Procedura PE, possibile IA

Raccomandazione: **Grado 1C**  
Categoria **I**  
Livello di evidenza: **Tipo II-3**

RCT=0 CT=2 CS=43 CR=8

Trattamento (PE)  
Volume 1-1,5 VP  
Frequenza Giornaliera / gg alterni  
Durata 1 x 3 gg  
6 in 2 settimane



Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis.  
Wei C et al. Nat Med 2011;17:952.

*Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a clinicopathologic syndrome of proteinuria, usually of nephrotic range, associated with focal and segmental sclerotic glomerular lesions.*

*After kidney transplantation, approximately 30% of patients with FSGS develop recurrent FSGS.*

*FSGS is considered a podocyte disease, and the pathology is characterized by segmental FSGS lesion with glomerular epithelial hypercellularity.*

*Serum soluble urokinase receptor (suPAR) is elevated in 2/3 of pts with primary FSGS.*

*SuPAR activates podocyte (3) integrin.*

*The disease can be abrogated by lowering serum suPAR concentrations through plasmapheresis.*

Recurrent FSGS in renal allograft recipients: role of human leukocyte antigen  
Mismatching and other clinical variables.

Sharief S et al. Int J Nephrol 2011

*...Immunosuppressive regimen has no effect on FSGS recurrence.*

*...It is not associated with HLA mismatching, acute cellular or vascular rejection*

# CONCLUSIONI

NECESSITA' DI ULTERIORE SVILUPPO E STUDIO DELL'AFERESI,  
PER ORA ORIENTAMENTO PREVALENTE A NUOVE TERAPIE E  
STRATEGIE D'INTERVENTO

Inibizione dell'attivazione della  
cascata terminale del  
complemento (C5-C9):  
*Eculizumab*

Deplezione di plasmacellule  
con l'inibitore del  
proteosoma: *Bortezomib*

## Desensitization Protocols: Future

- Complement blockade
- Proteasome inhibition