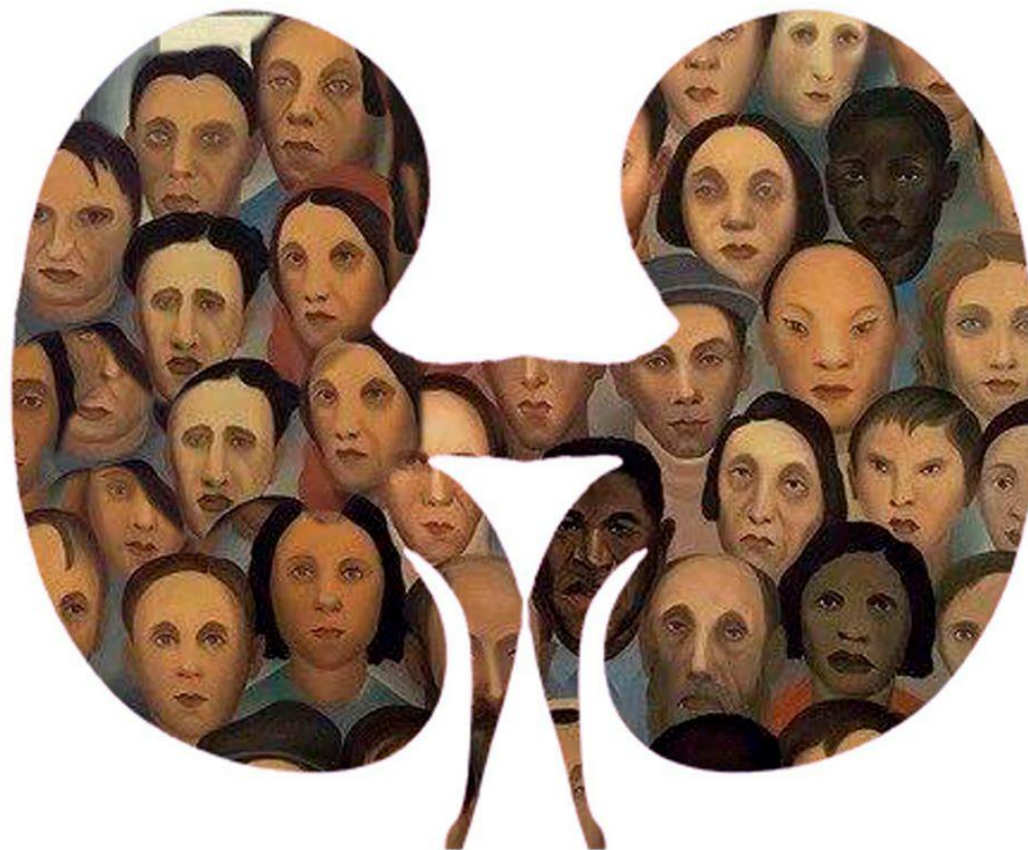


Doença Renal do Diabetes e o Sistema Complemento

Guilherme Henrique Fagundes da Silva
Preceptor de Nefrologia EPM/UNIFESP

2022 - 2023



“Uma afecção com múltiplas faces”

ROTEIRO

- ❖ Epidemiologia e a importância da Doença Renal do Diabetes (DRD)
- ❖ Apresentações clínicas da DRD
- ❖ Visão mecanicista do sistema complemento
- ❖ Estudos experimentais do complemento da DRD
- ❖ O papel das vias das lectinas, clássica e alternativa na patogenia da DRD
- ❖ Os alvos terapêuticos do sistema complemento
- ❖ Novas perspectivas e horizontes
- ❖ Conclusões

Epidemiologia



1 em 10

Adultos (20-79 anos)
tem diabetes
537 milhões de pessoas



1 em 18

Adultos (20-79 anos) tem
glicemia de jejum alterada
319 milhões de pessoas



3 em 4

Pessoas com diabetes vivem em
países de baixa e média renda



1 em 2

Adultos não diagnosticados
240 milhões pessoas



1 em 6

Nascidos vivos (**21 bilhões**)
afetados por hiperglicemia na
gravidez, 80% têm mães com DMG



11.5%

Dos gastos globais com saúde são gastos
com diabetes
(USD 966 bilhões)



1 em 9

Adultos (20-79 anos) tem
tolerância à glicose diminuída
541 milhões pessoas



1.2 milhão

Crianças e adolescentes abaixo de
20 anos tem diabetes tipo 1

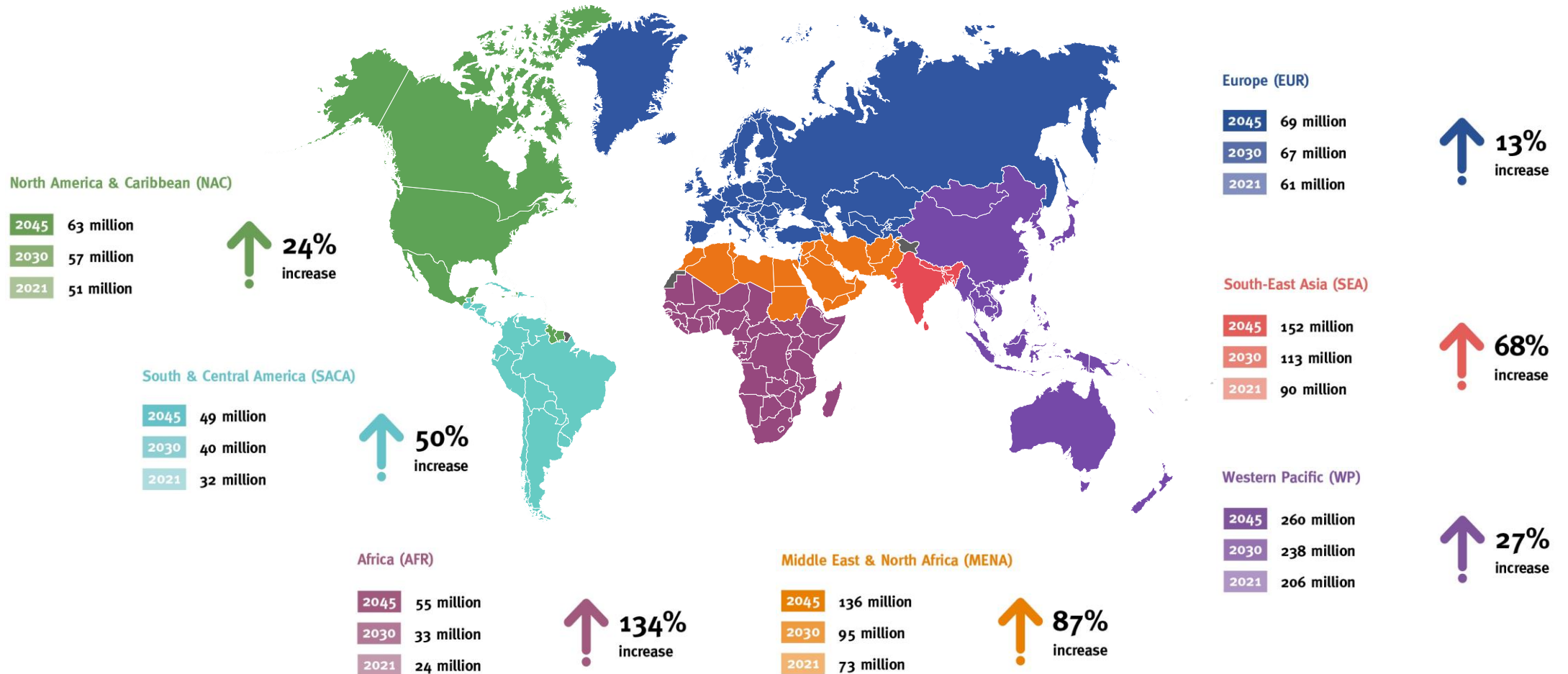


6.7 milhões

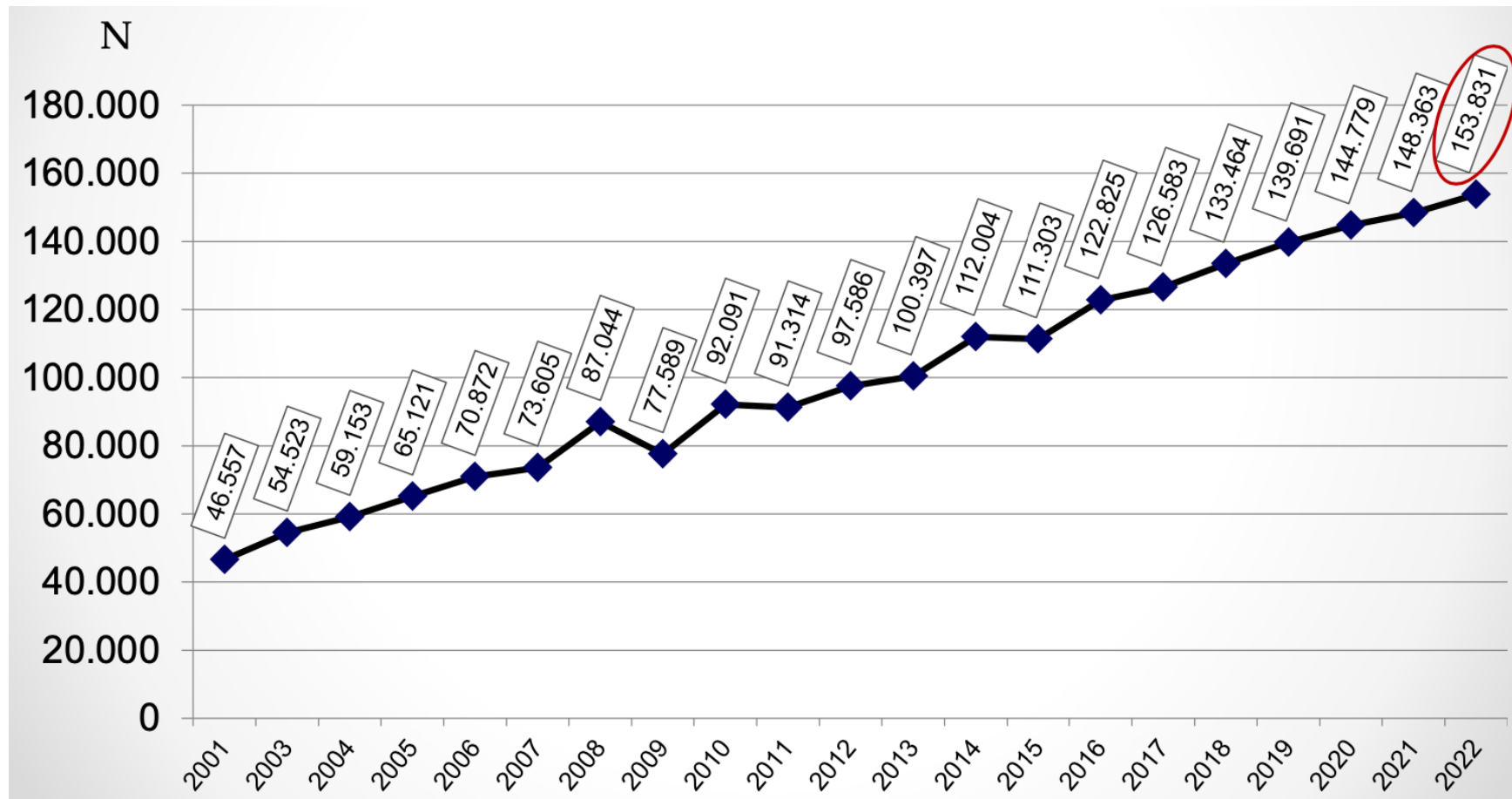
Mortes atribuídas ao diabetes



Epidemiologia



Epidemiologia



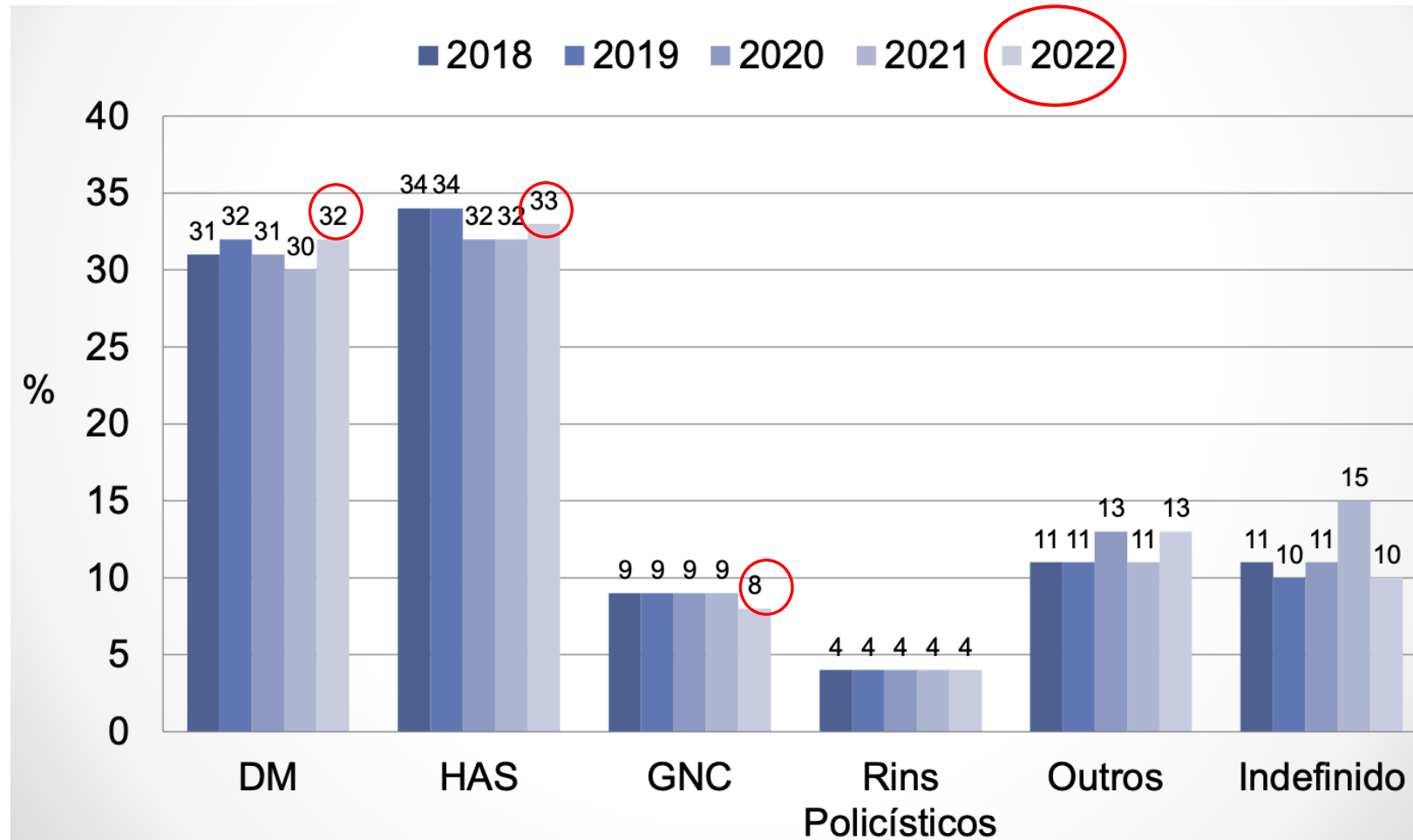
Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2022



Epidemiologia



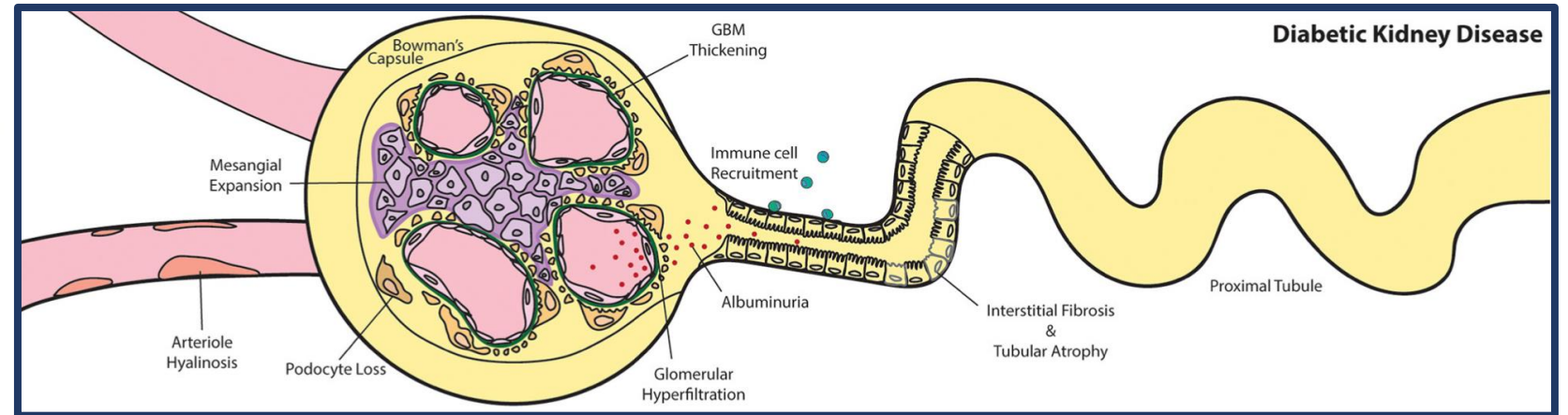
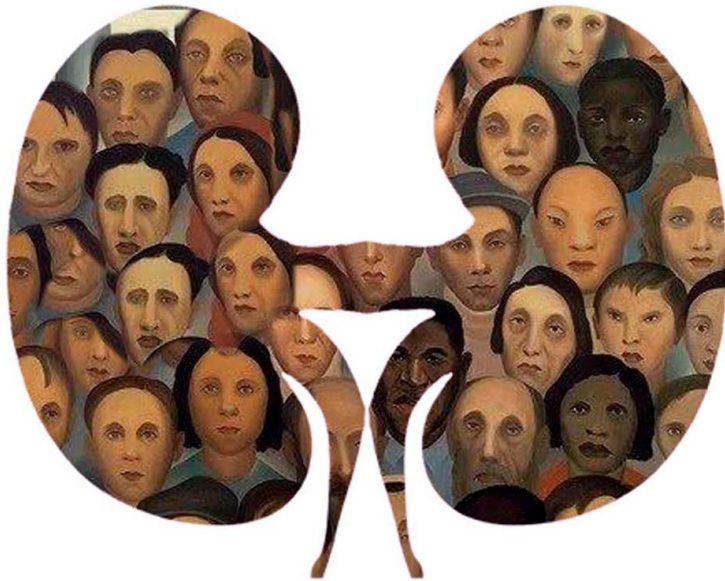
Sociedade
Brasileira de
Nefrologia



Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2022

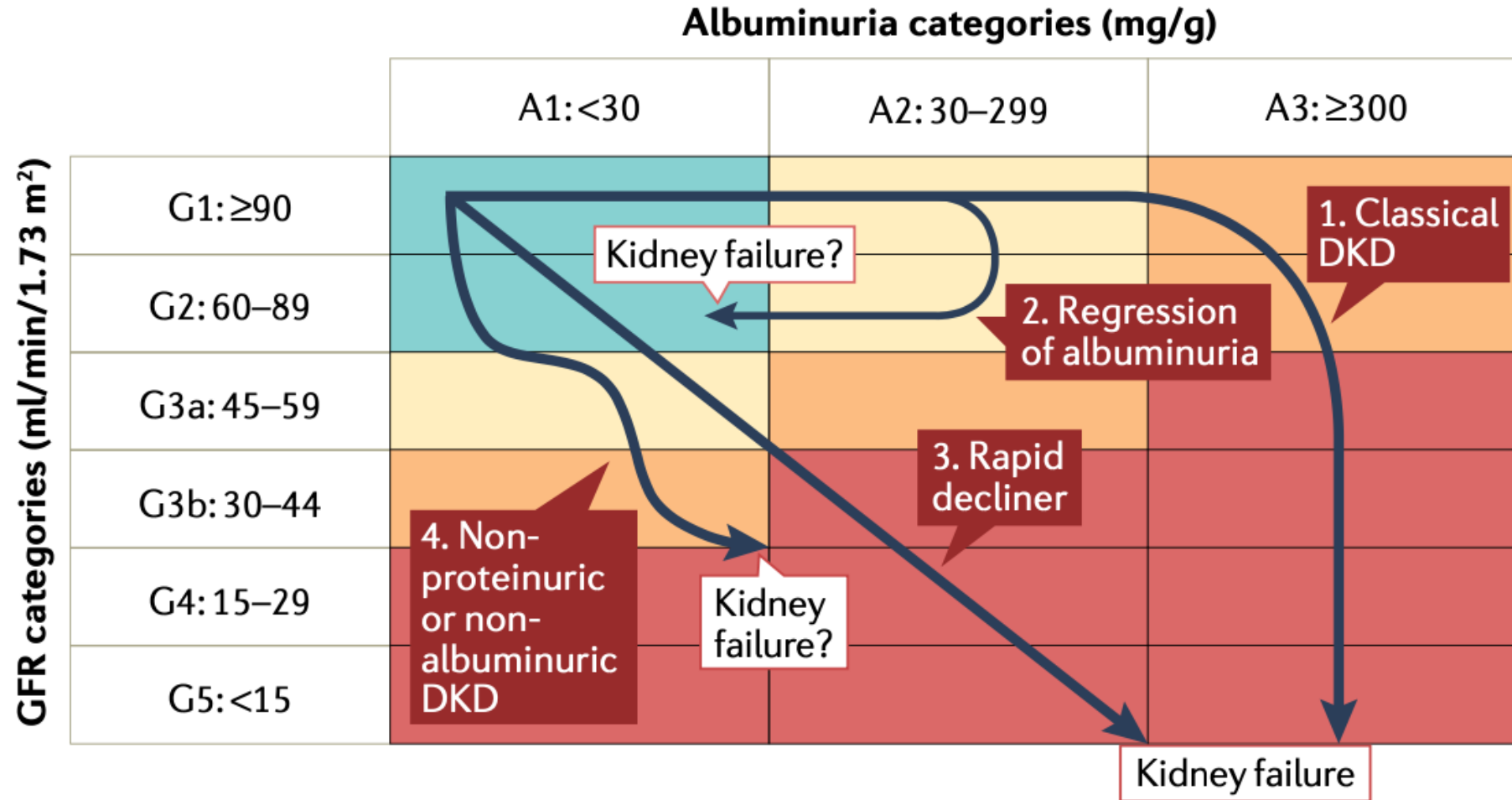


Fenótipos associados a diferentes trajetórias

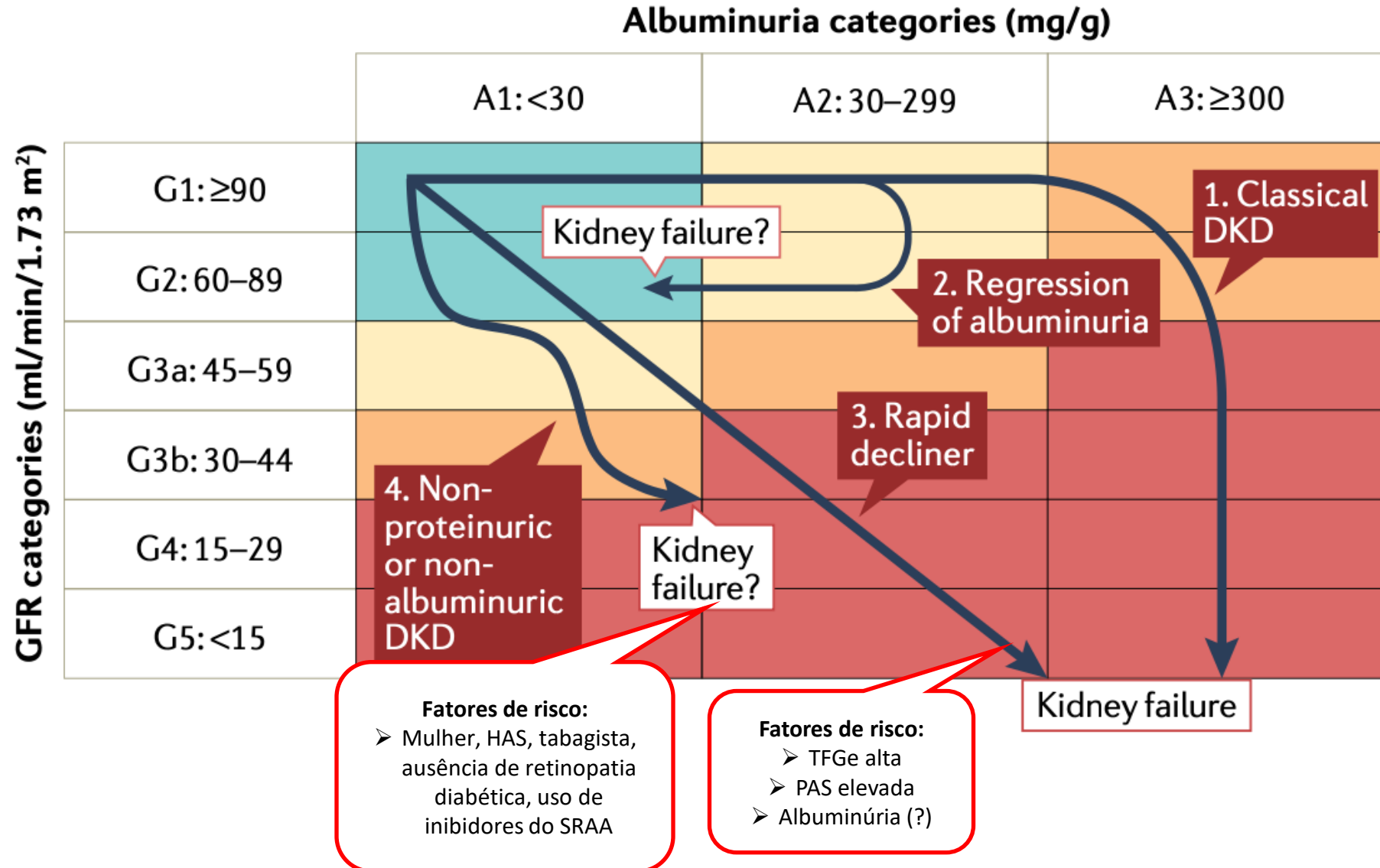


“Uma afecção com múltiplas faces”

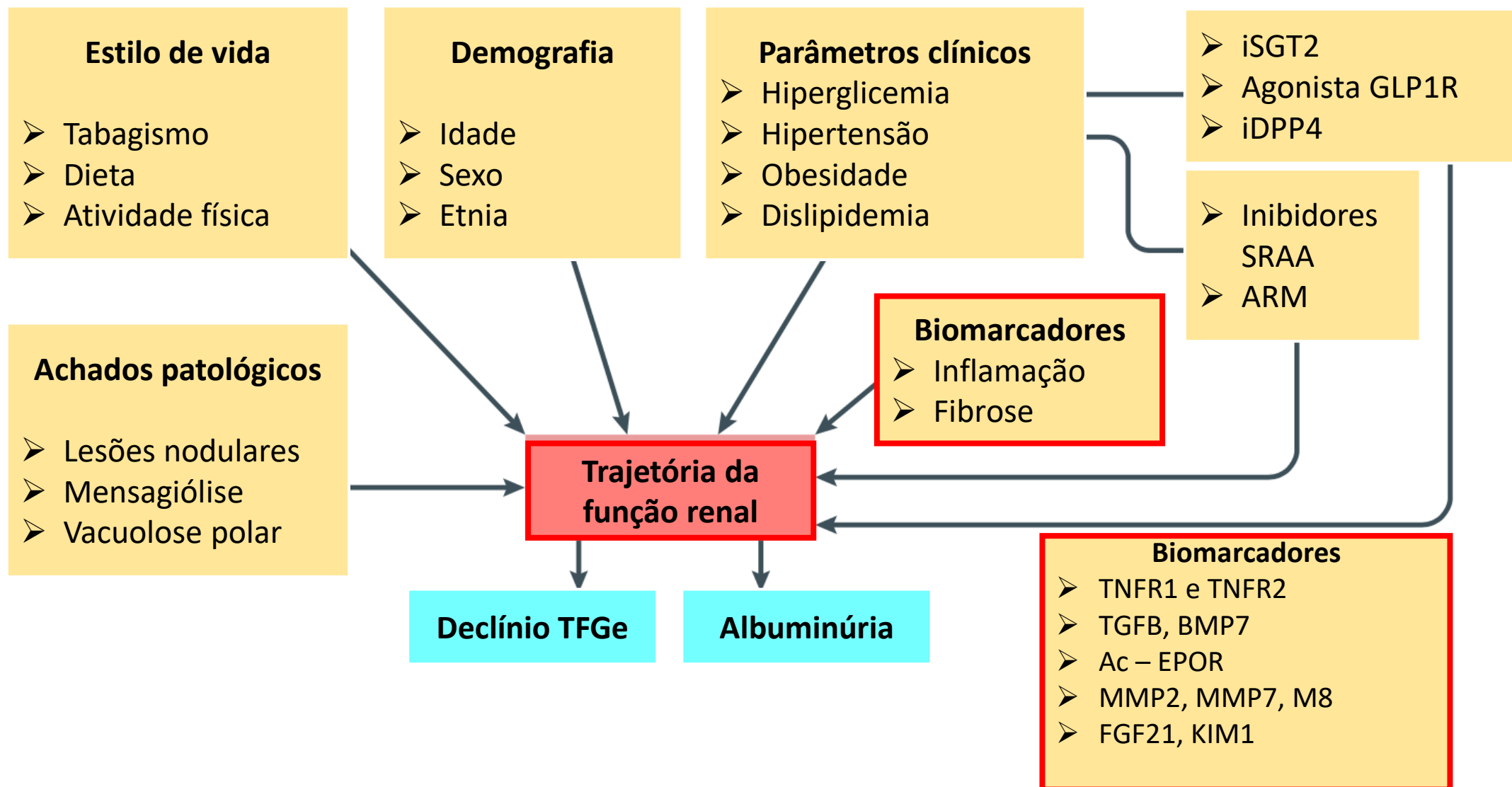
Fenótipos associados a diferentes trajetórias



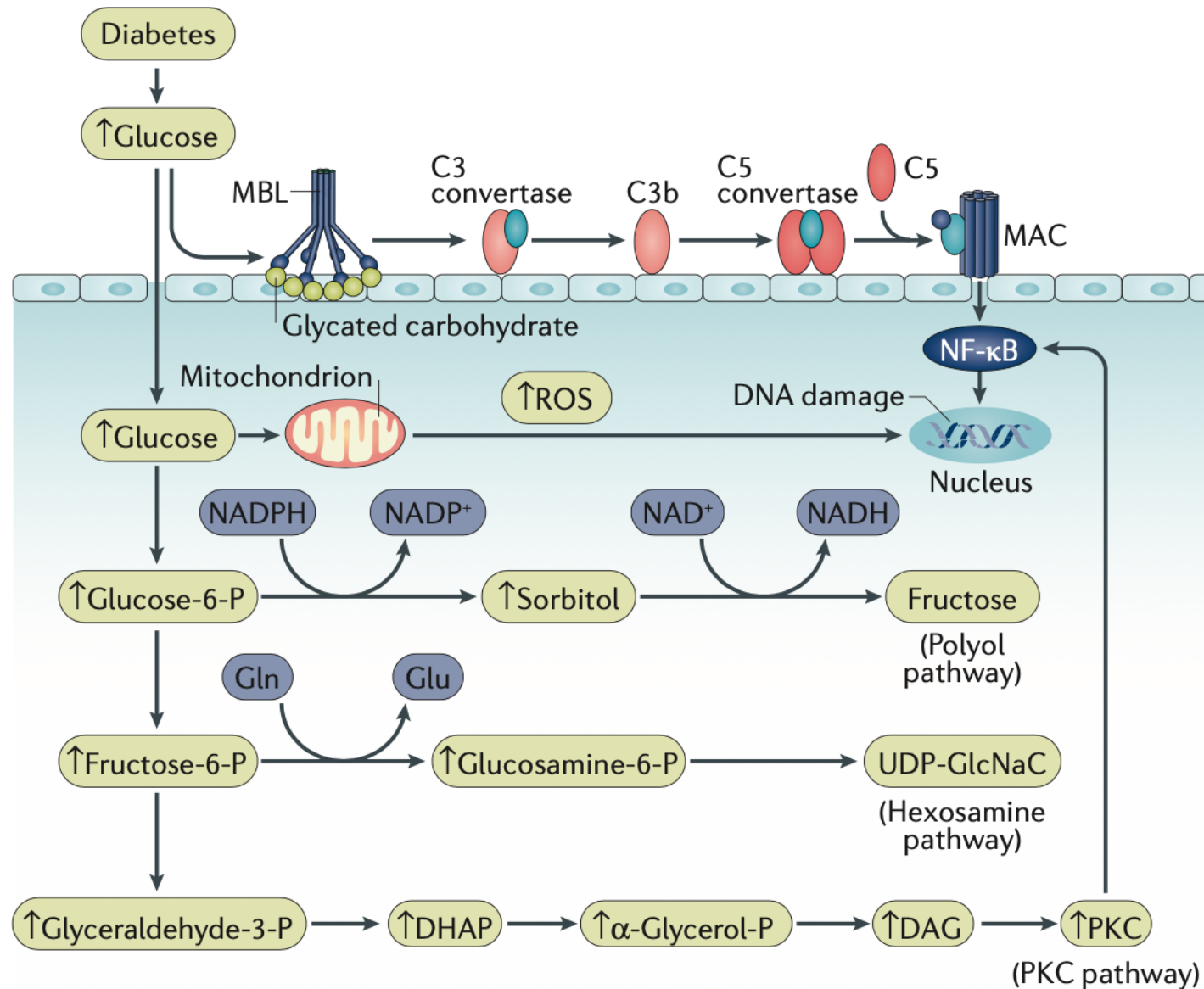
Fenótipos associados a diferentes trajetórias



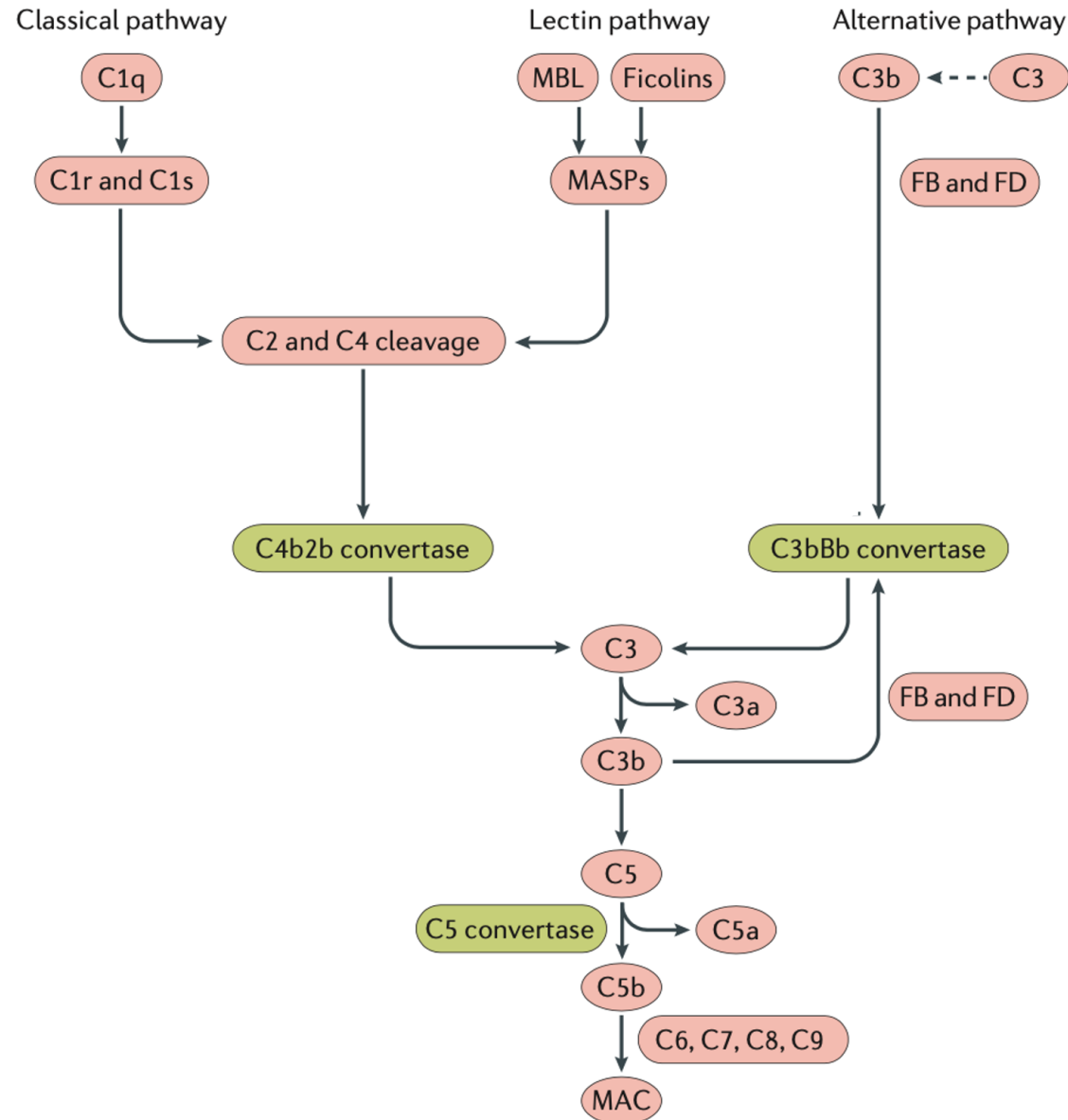
Fatores clínicos patológicos associados aos fenótipos



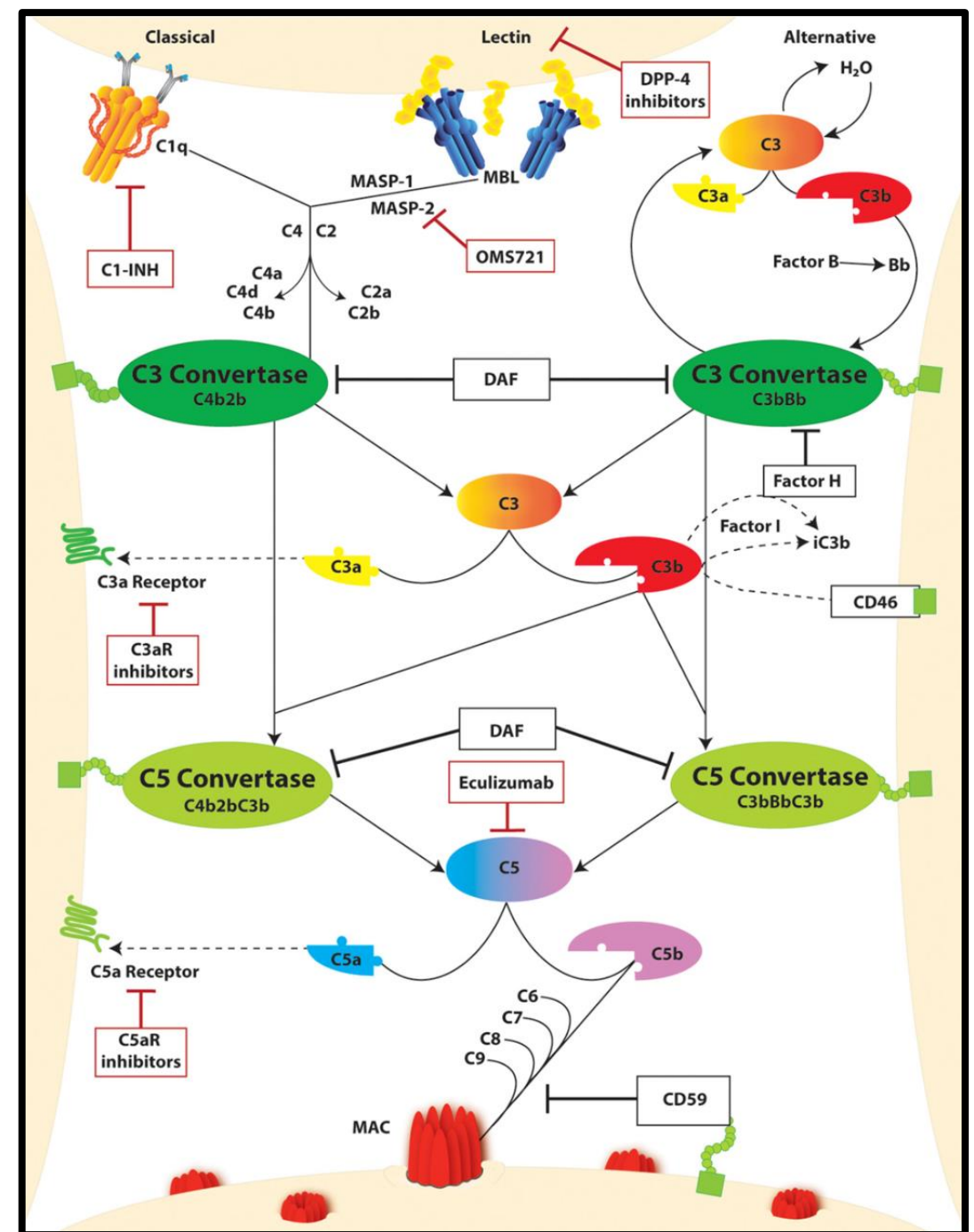
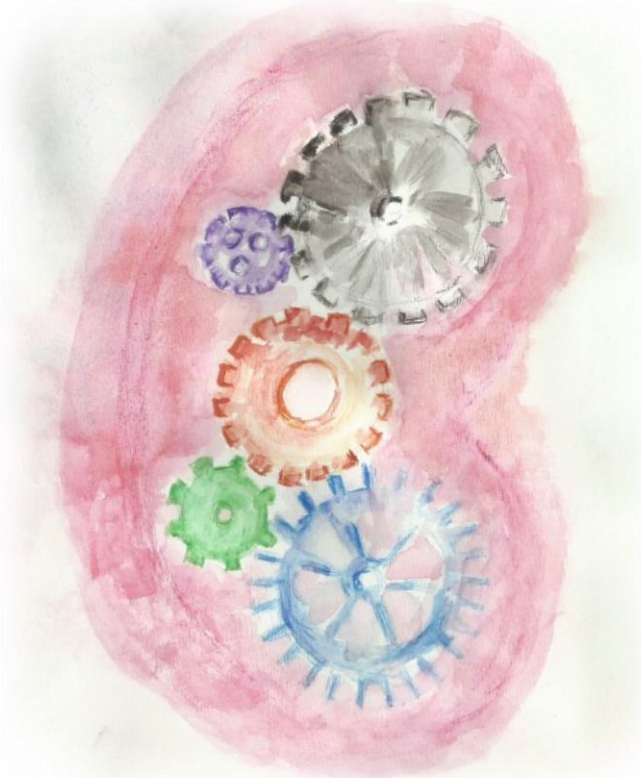
Fisiopatogenia da DRD



Visão geral do complemento



Visão mecanicista do complemento

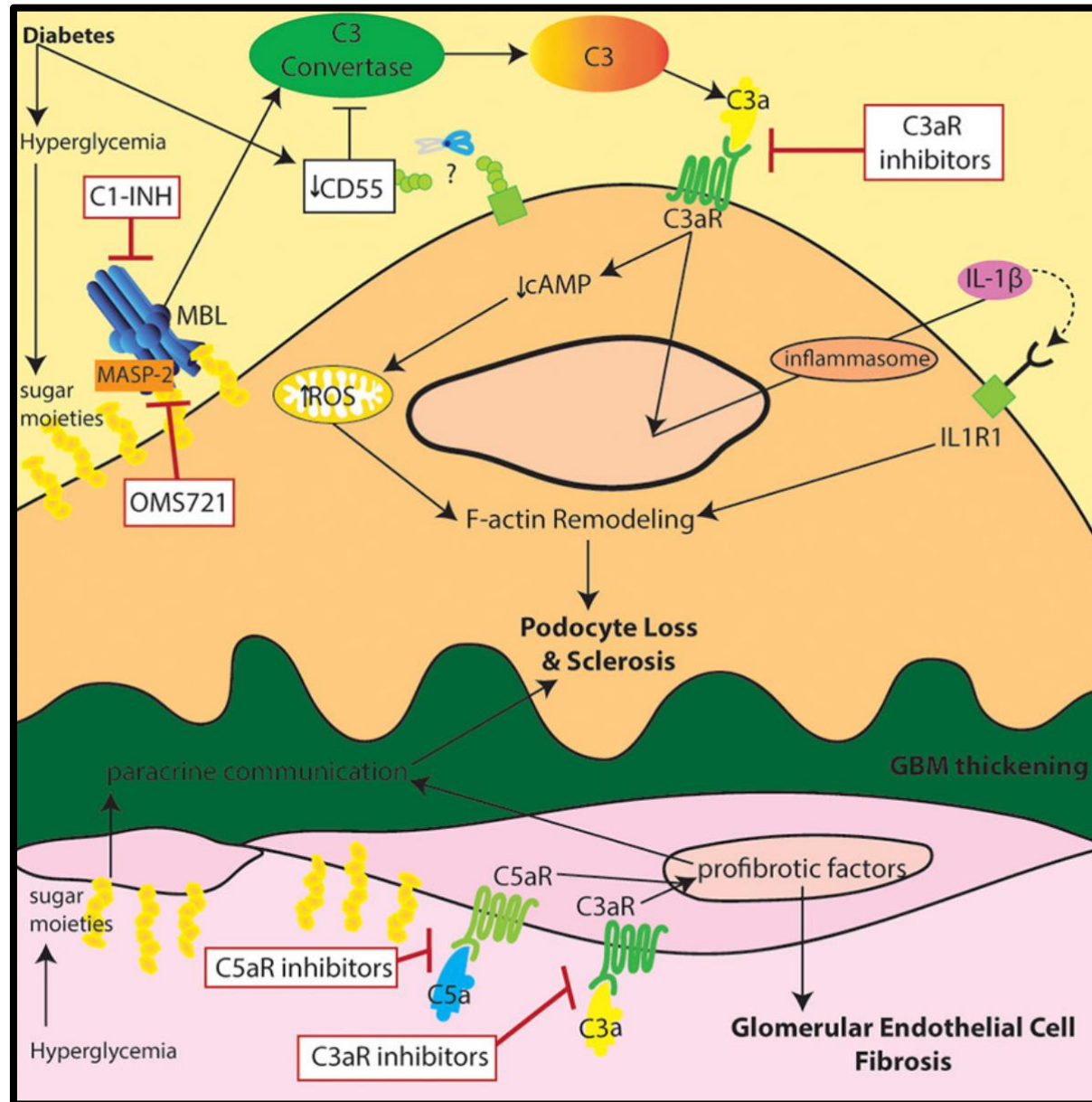


Estudos experimentais pré-clínicos

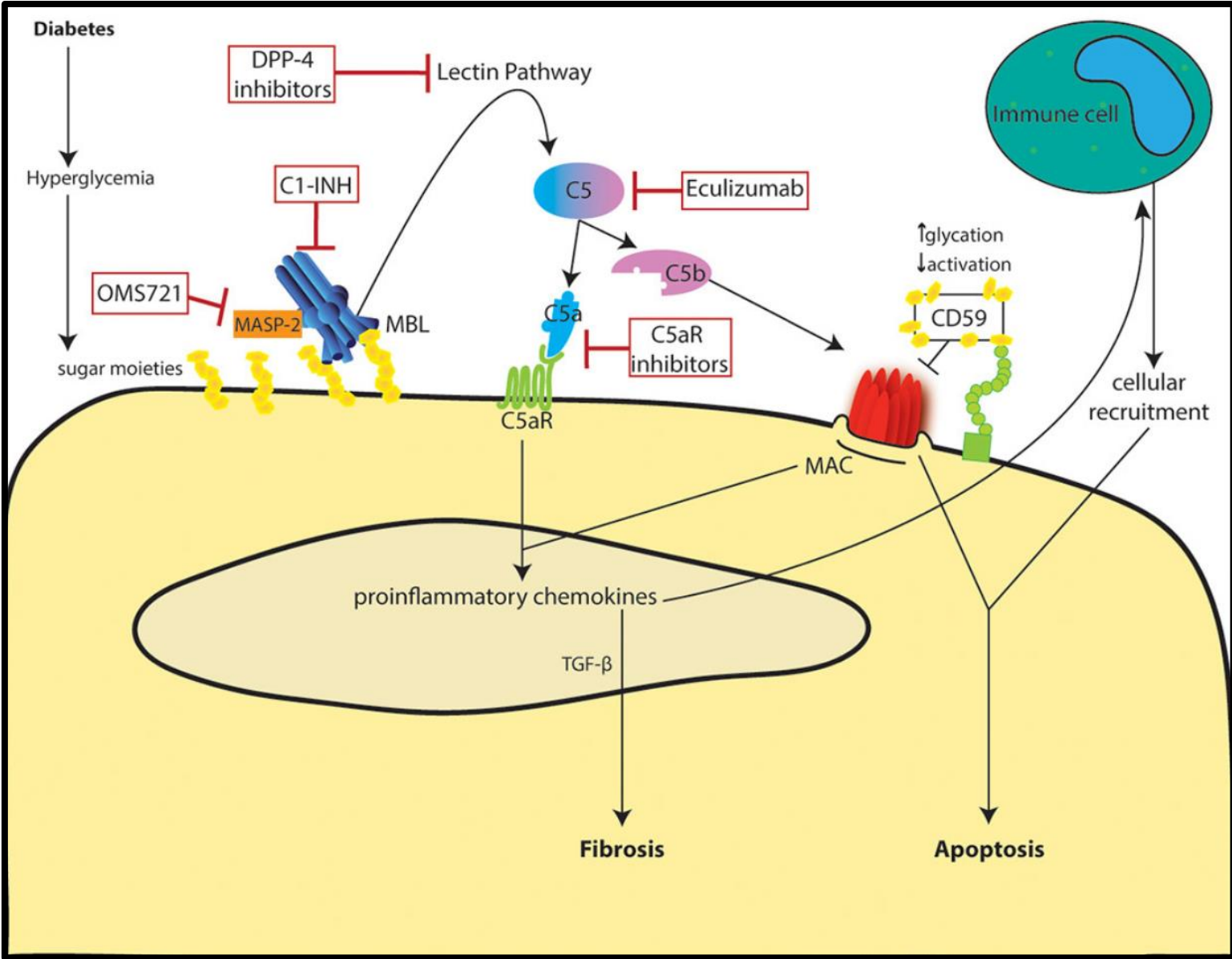
Modelo	Diabetes	Descrição	Sinais de ativação do complemento
Estreptozotocina (STZ)	1	Indução de hiperglicemia através da lesão de STZ à células beta	C3aR e C5aR de células endoteliais glomerulares Deposição de C3 no mesângio revertida em transplante Redução DAF em podócitos Envolvimento da via da lectina
NOD	1	Destruição autoimune de células beta	Deposição de C3 nos glomérulos
OVE26	1	Transgene que aumenta a expressão da calmodulina nas células beta do pâncreas	Expressão do gene C3 nos túbulos
ob/ob	2	Mutação na leptina que causa hiperglicemia induzida pela obesidade	Sinalização C3/C3aR em podócitos
db/db	2	Mutação no receptor de leptina que causa hiperglicemia induzida pela obesidade	Deposição de C3 nos túbulos
KK-Ay	2	Mutação em não agouti (Ay) que causa hiperglicemia induzida por obesidade	Deposição de C3 nos glomérulos e capilares glomerulares



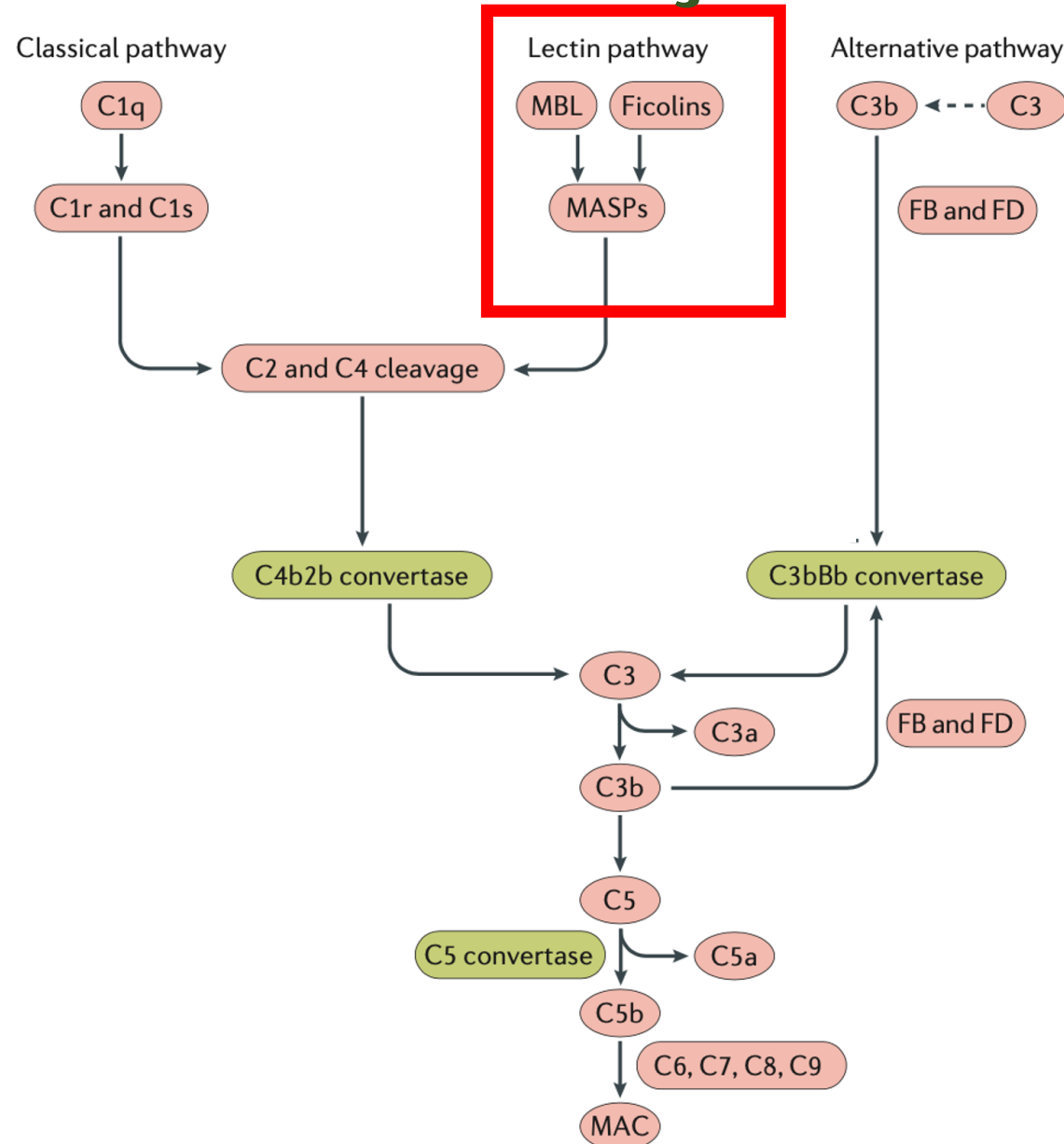
Complemento e Glomérulo



Complemento e Célula Tubular Renal



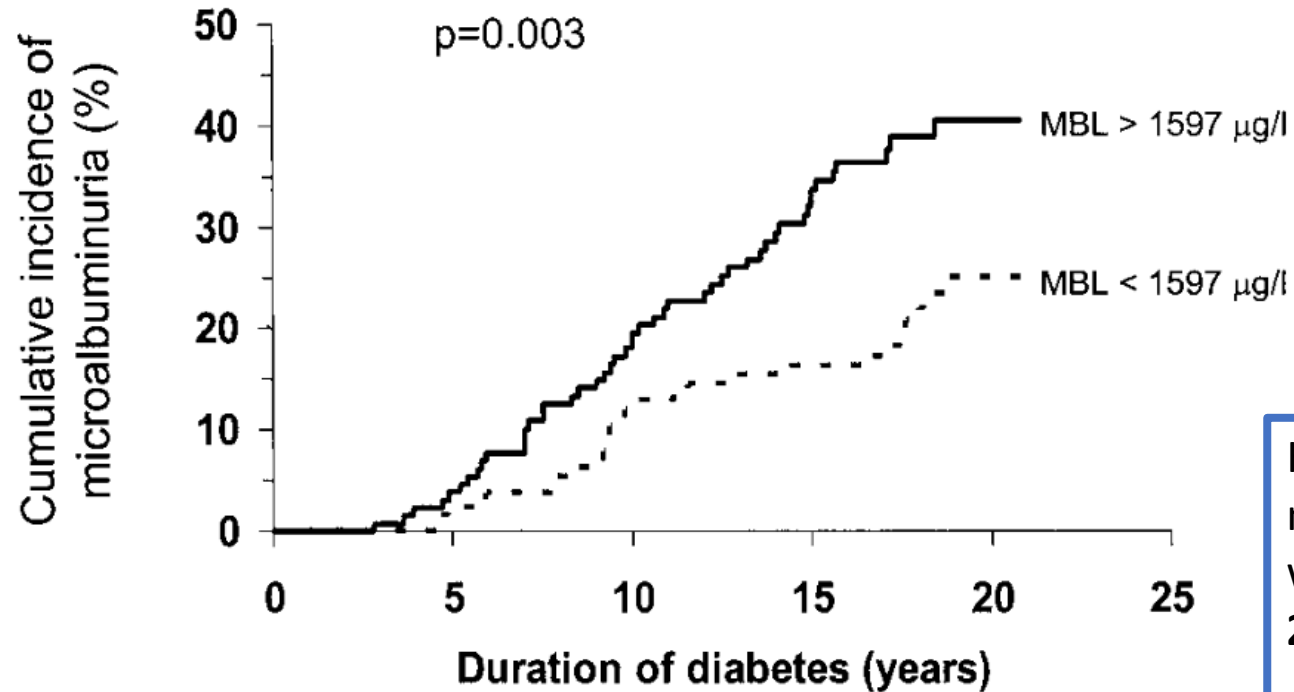
Via das lectinas e Doença Renal do Diabetes



Via das lectinas e Doença Renal do Diabetes



Hans Henrik Parving
Steno Diabetes Center, Gentofte



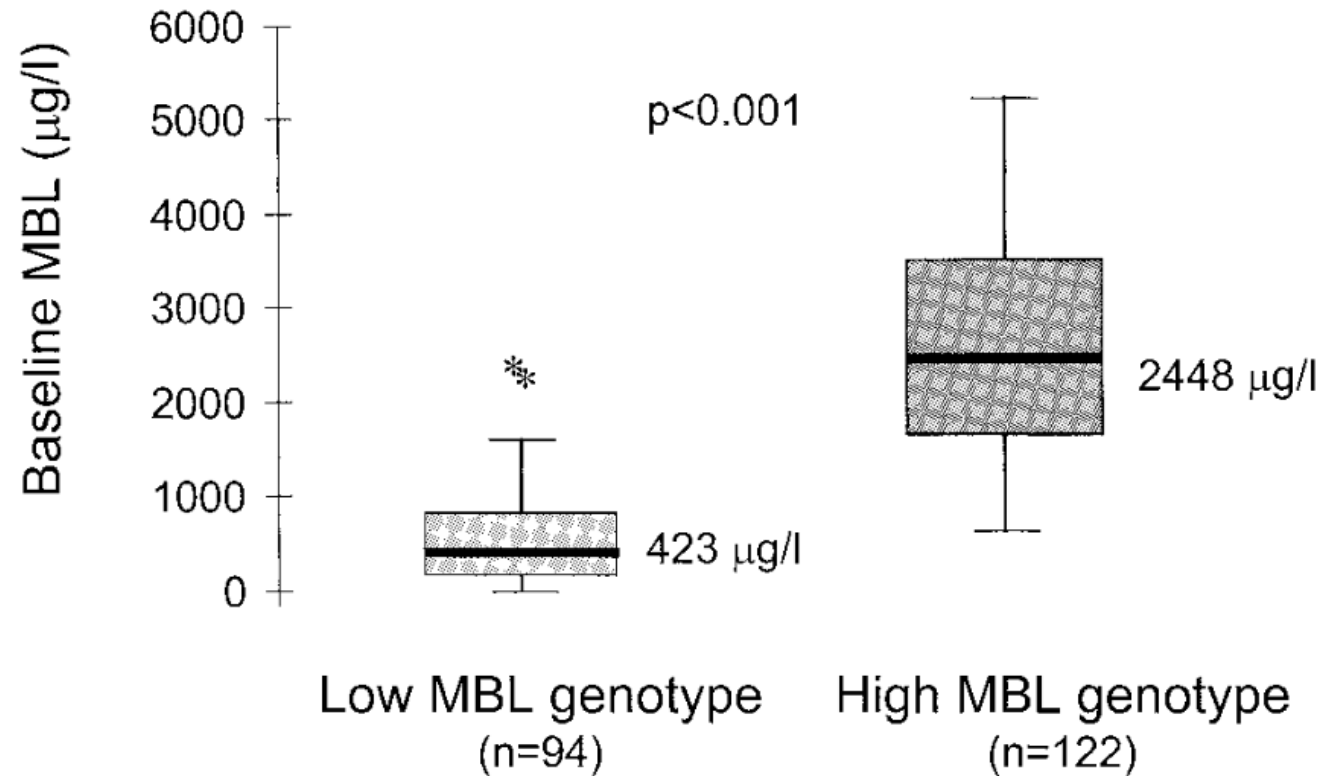
Hazard ratio for development of microalbuminuria in patients with MBL above the median: **2.01 (1.25–3.23). P = 0.003.**



Via das lectinas e Doença Renal do Diabetes



Hans Henrik Parving
Steno Diabetes Center, Gentofte



Via das lectinas na Nefropatia Diabéticas

Clinical characteristics of 192 type 1 diabetic patients with normoalbuminuria and 199 type 1 diabetic patients with nephropathy

	Normoalbuminuria	Nephropathy	<i>P</i>
<i>n</i>	192	199	
M/F (<i>n</i>)	122/77	118/74	NS
Age (years)	42.7 ± 10.2	40.9 ± 9.6	NS
Duration of diabetes (years)	26.8 ± 8.5	27.7 ± 7.9	NS
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.5	24.0 ± 3.3	NS
Daily insulin dose (IU)	38 (32–46)	40 (34–50)	0.046
HbA _{1c} (%)	8.5 ± 1.1	9.6 ± 1.5	<0.0001
UAE (mg/24 h)	8 (5–13)	796 (342–2,079)	NA
Serum creatinine (μmol/l)	76 (70–83)	103 (82–134)	<0.0001
Total cholesterol (mmol/l)	4.8 ± 1.0	5.6 ± 1.2	<0.0001
Systolic BP (mmHg)	132 ± 18	151 ± 23	<0.0001
Diastolic BP (mmHg)	75 ± 10	86 ± 13	<0.0001
Antihypertensive treatment (%)	10	76	<0.0001
Smokers (%)	42	50	NS
Retinopathy (%)			
None	35	—	—
Simplex	55	31	—
Proliferative	10	69	—

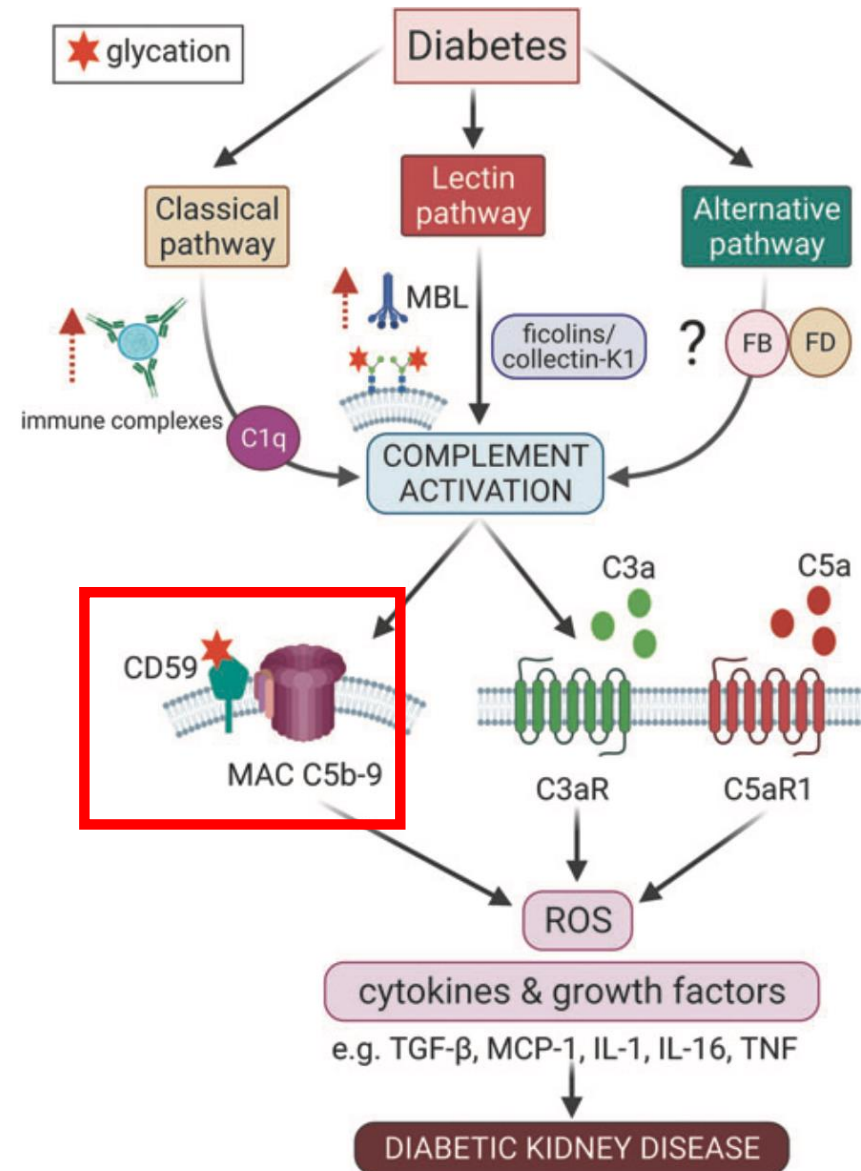


Via das lectinas e Doença Renal do Diabetes

- ❖ Os dados clínicos até o momento sugerem um papel contribuinte do complemento na patogênese da DKD
- ❖ Os níveis séricos de MBL parece ser um fator preditor para progressão de nefropatia diabética em DM1 e DM2, sem conclusão até para o polimorfismo gênico.
- ❖ Níveis de ficolina-H parece ser associado com progressão para aumento de albuminúria. Sem evidências para ficolina-L e ficolina-M
- ❖ O papel de MASP-1 e MASP-2 parece se correlacionar com níveis de HbA1C no DM1. Sem estudos nos DM2



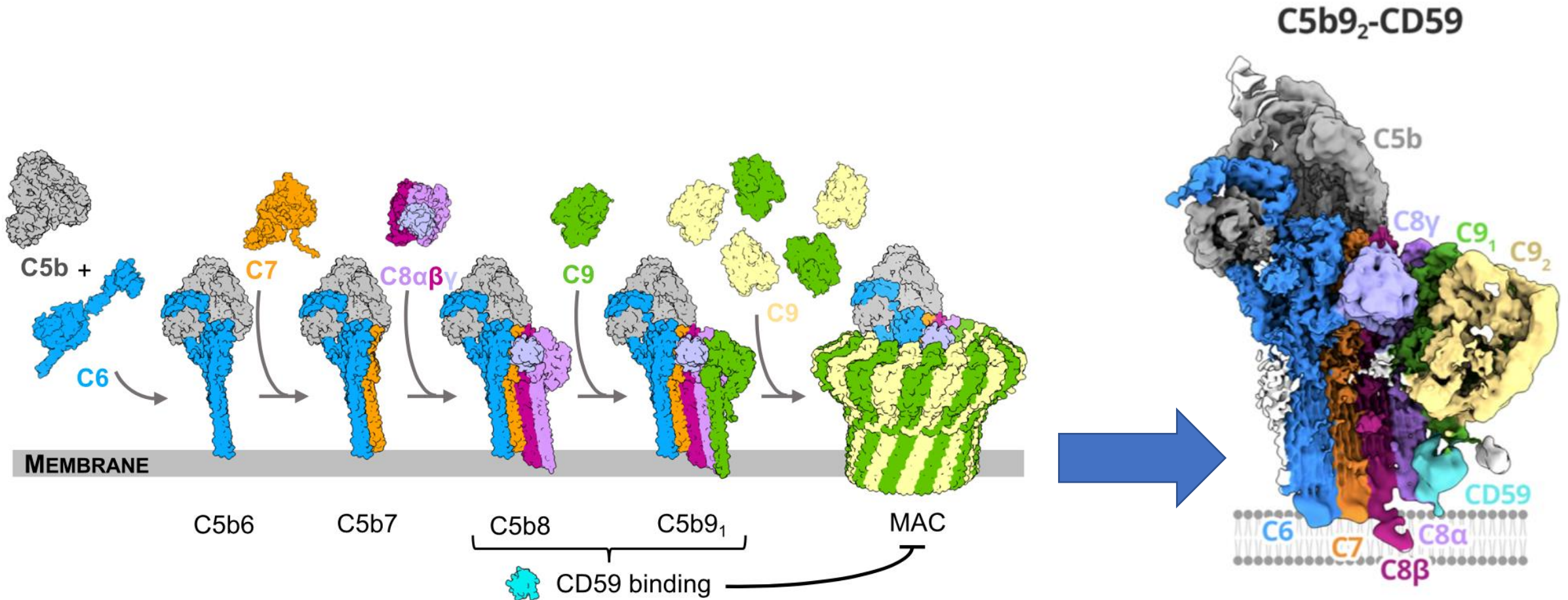
Complexo de ataque à membrana



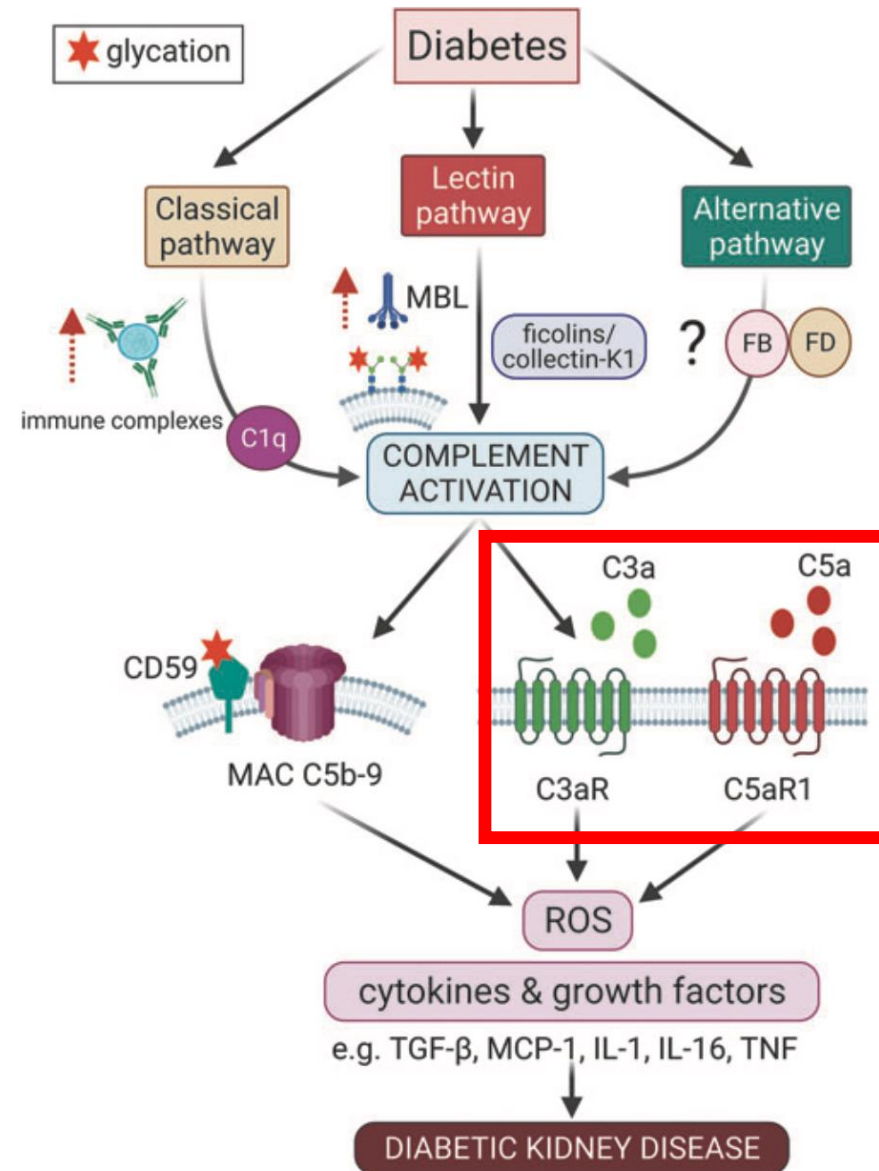
Hiperativação do sistema complemento



Fisiopatogenia do Complemento na DRD



Fisiopatogenia do Complemento na DRD



→ Induz a transdiferenciação tubular epitelial-miofibroblástica

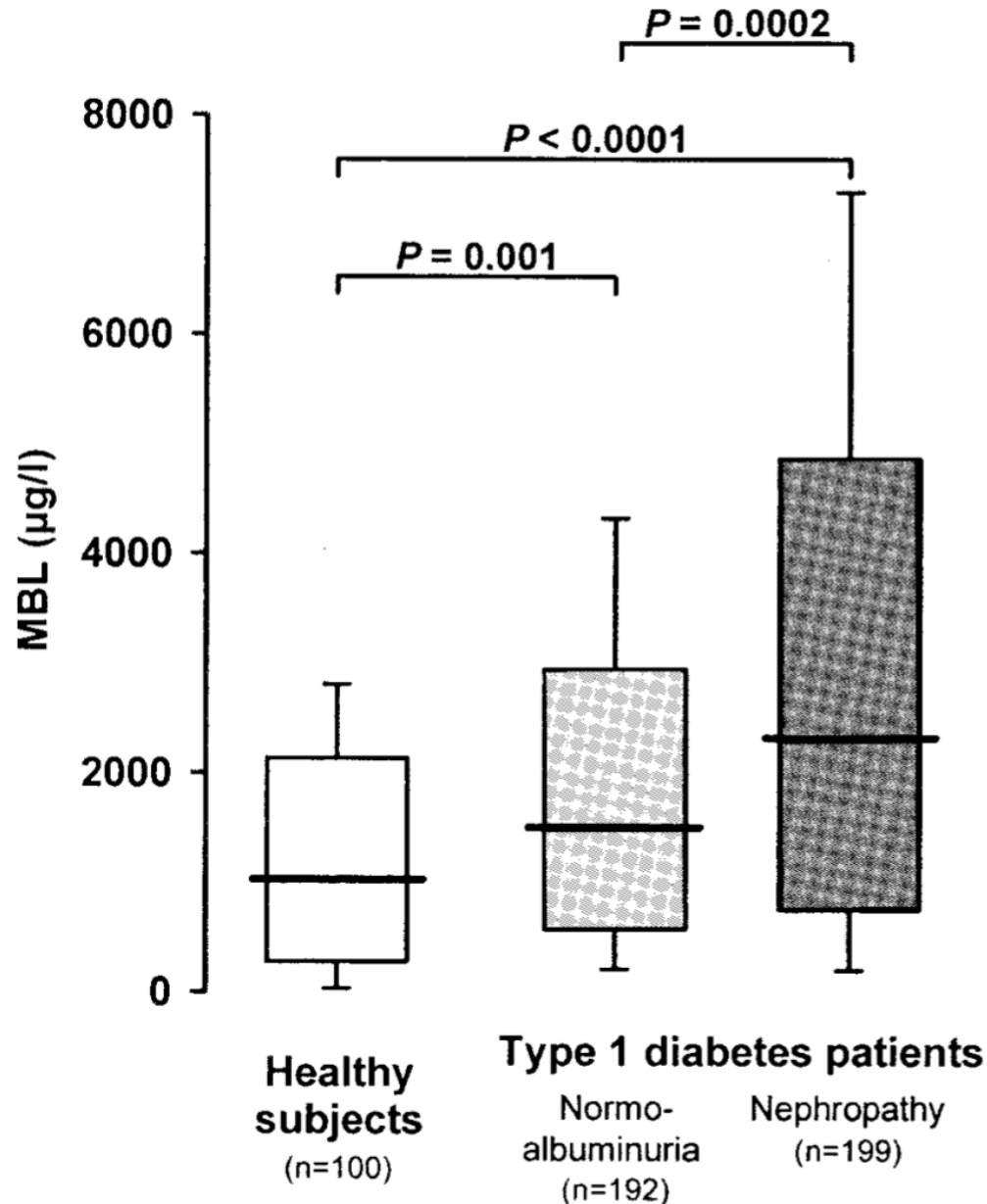
→ C3a estimulou a produção de colágeno I e TGF-beta nas células tubulares proximais



Níveis de MBL e Nefropatia Diabéticas



Pascal Bus
Leiden University Medical Center



Risco de ter nefropatia com um genótipo MBL alto

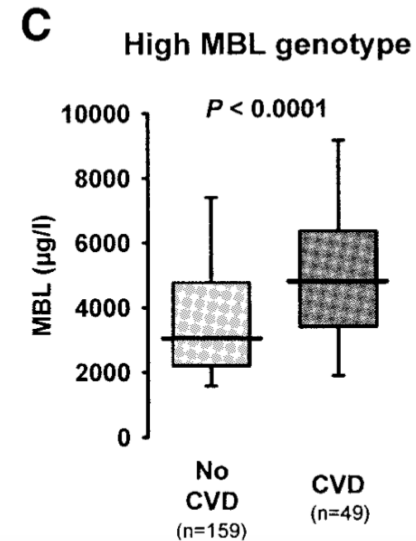
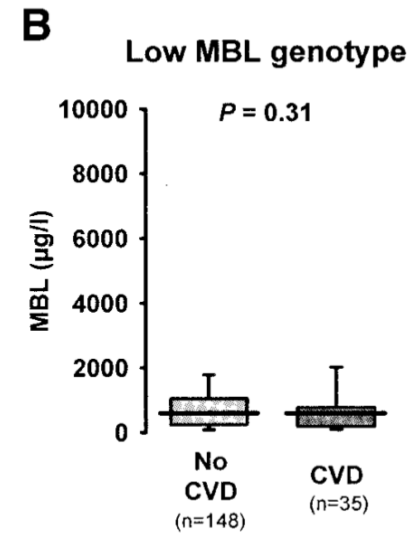
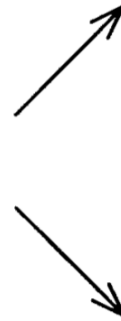
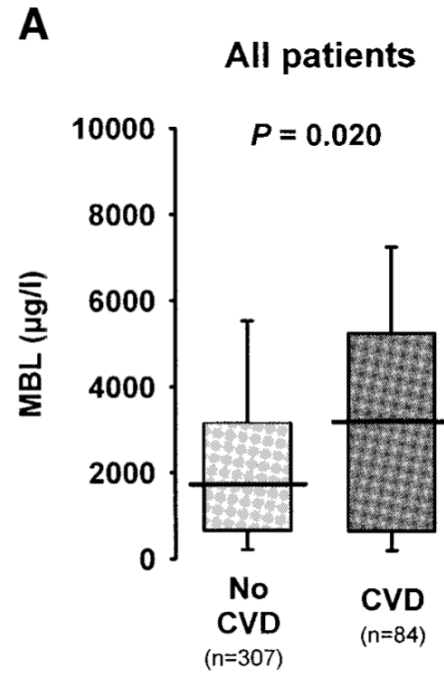
OR de 1,52 (1,02–2,27), $p = 0,04$



Níveis de MBL e Doenças Cardiovasculares



Pascal Bus
Leiden University Medical Center

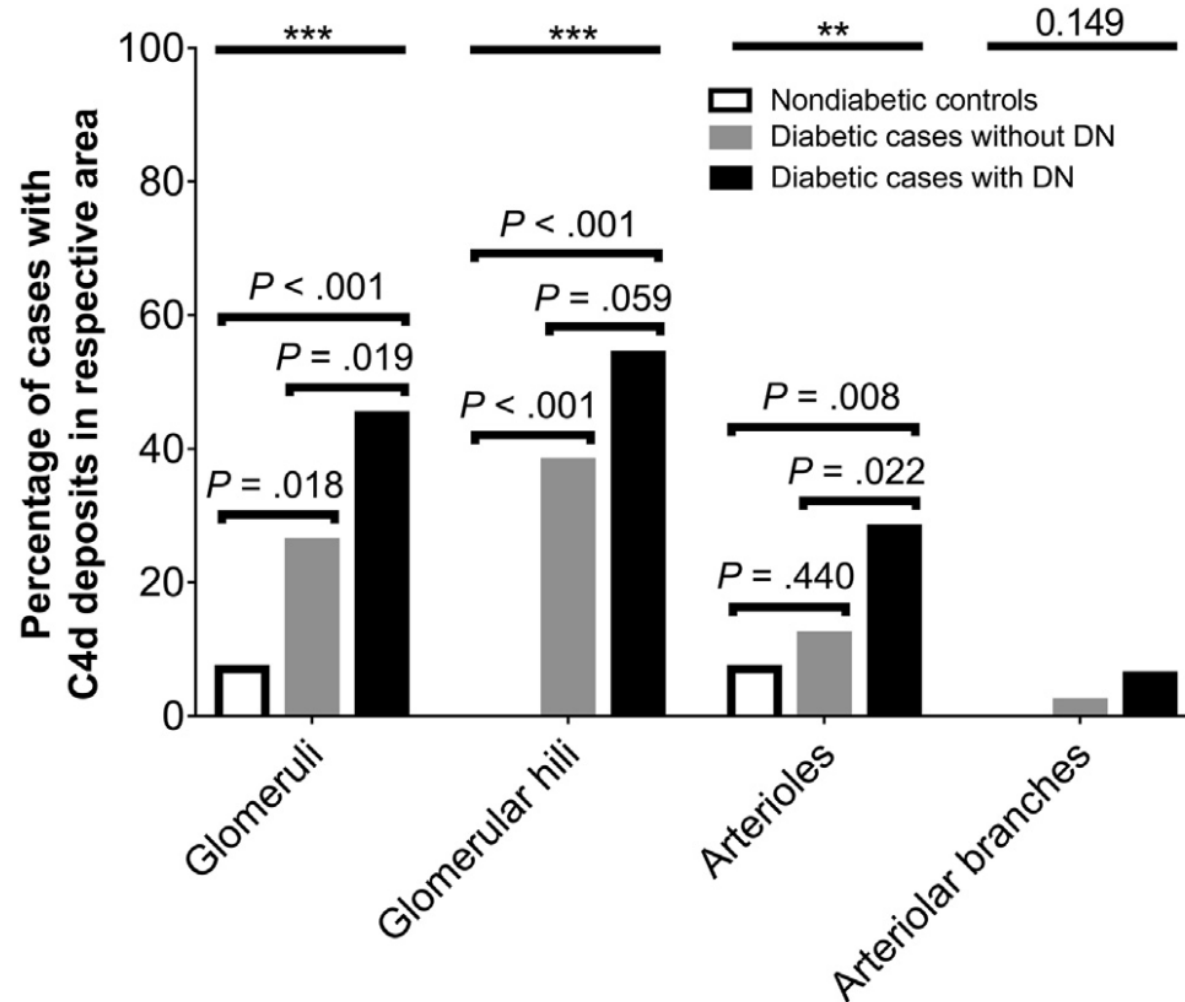


Via clássica na Nefropatia Diabética



Pascal Bus

Leiden University Medical Center

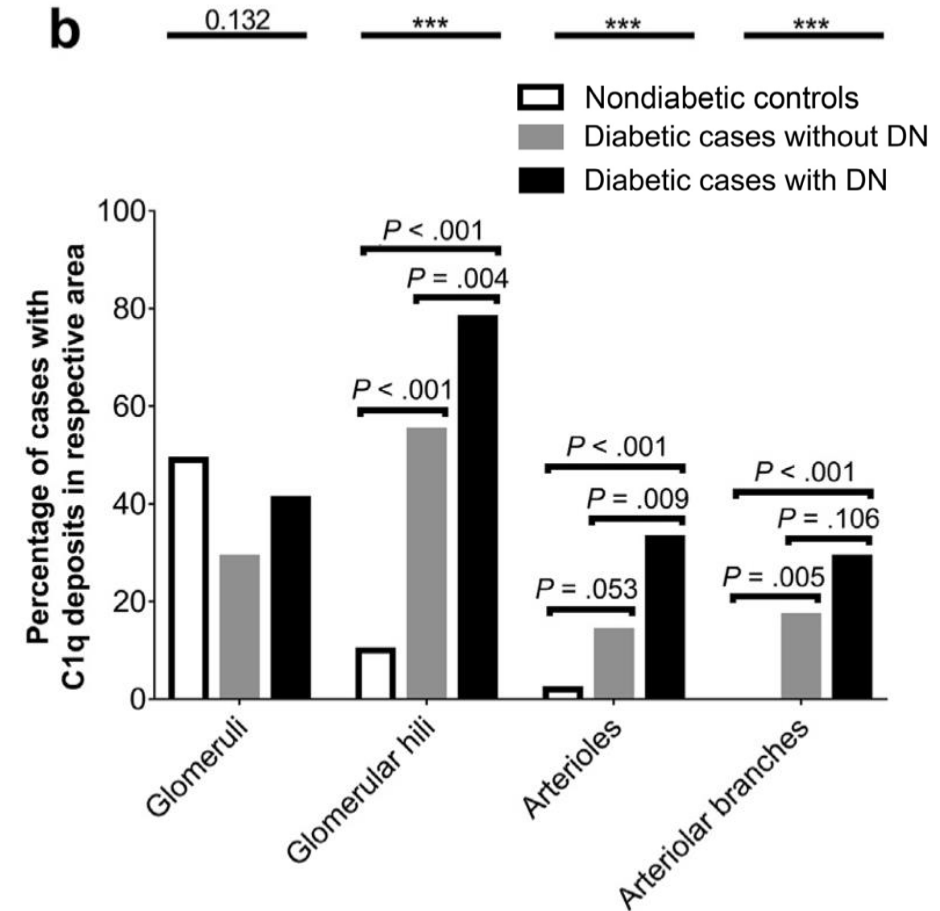
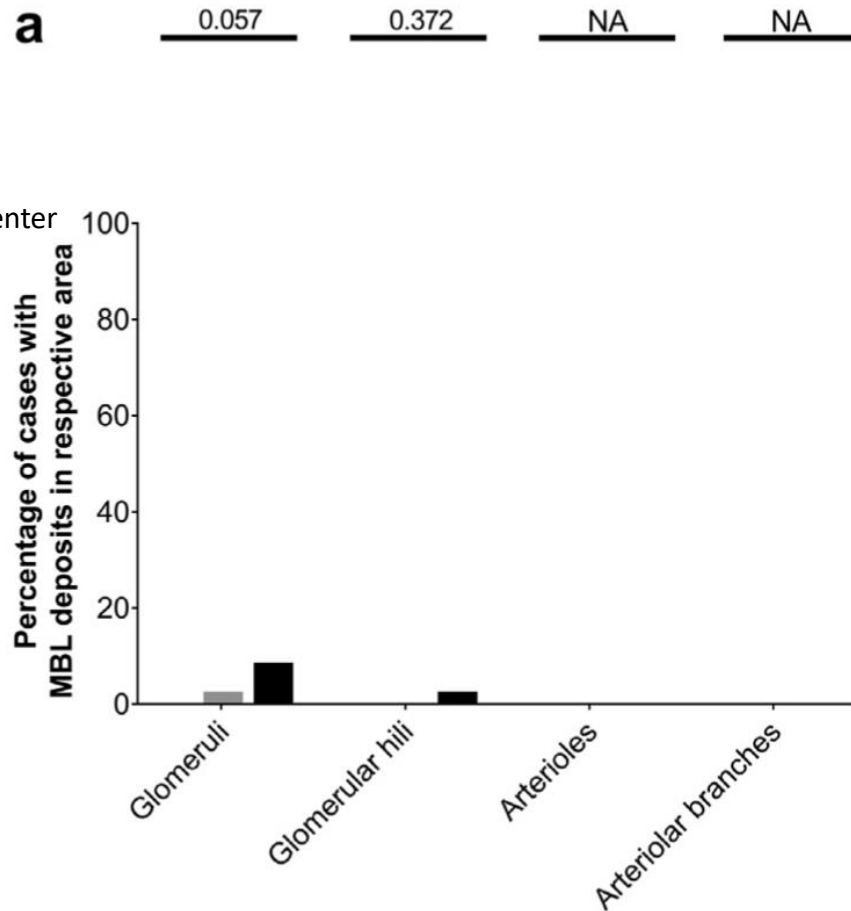


Via clássica na Nefropatia Diabética



Pascal Bus

Leiden University Medical Center

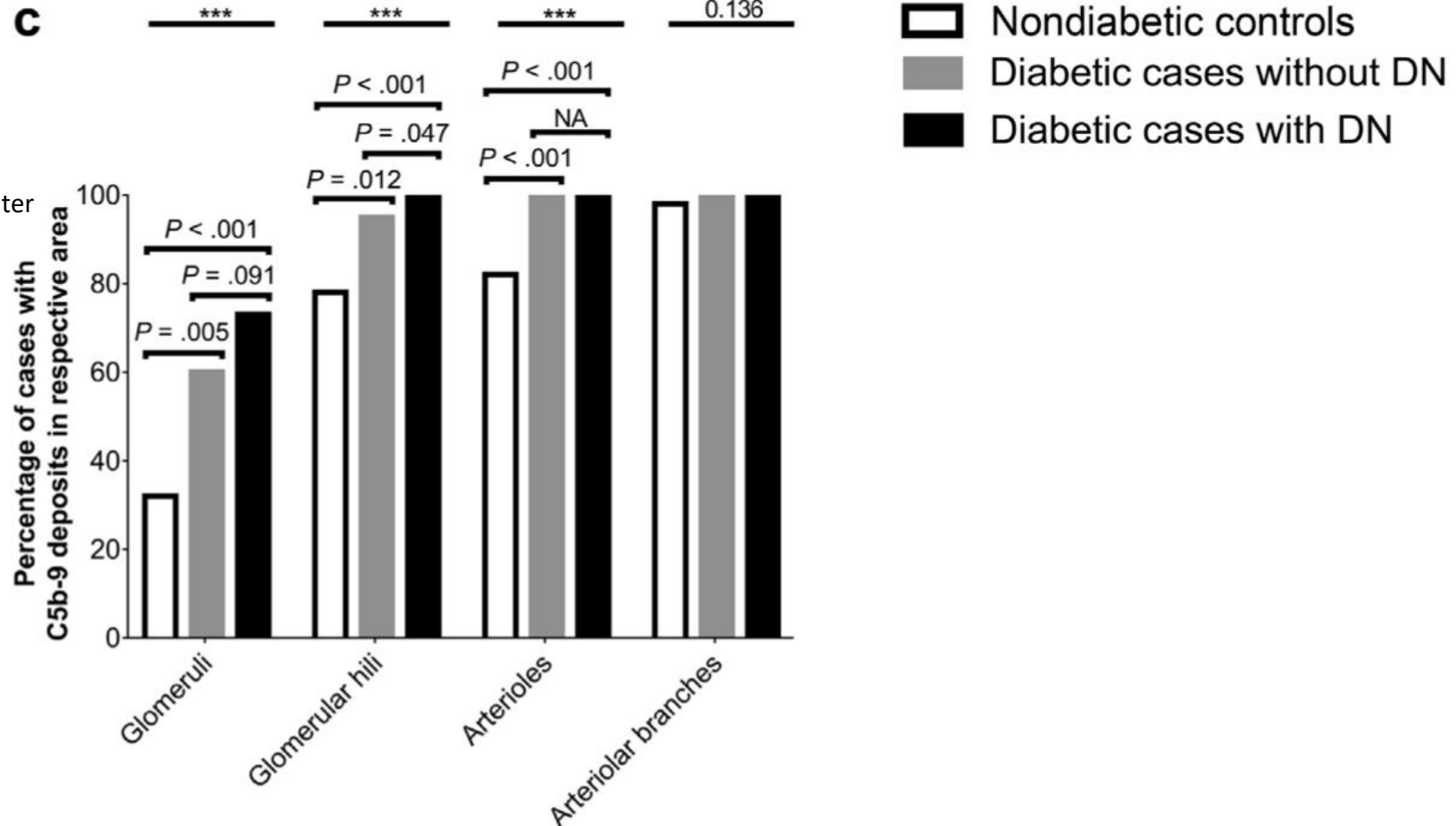


Via clássica na Nefropatia Diabética



Pascal Bus

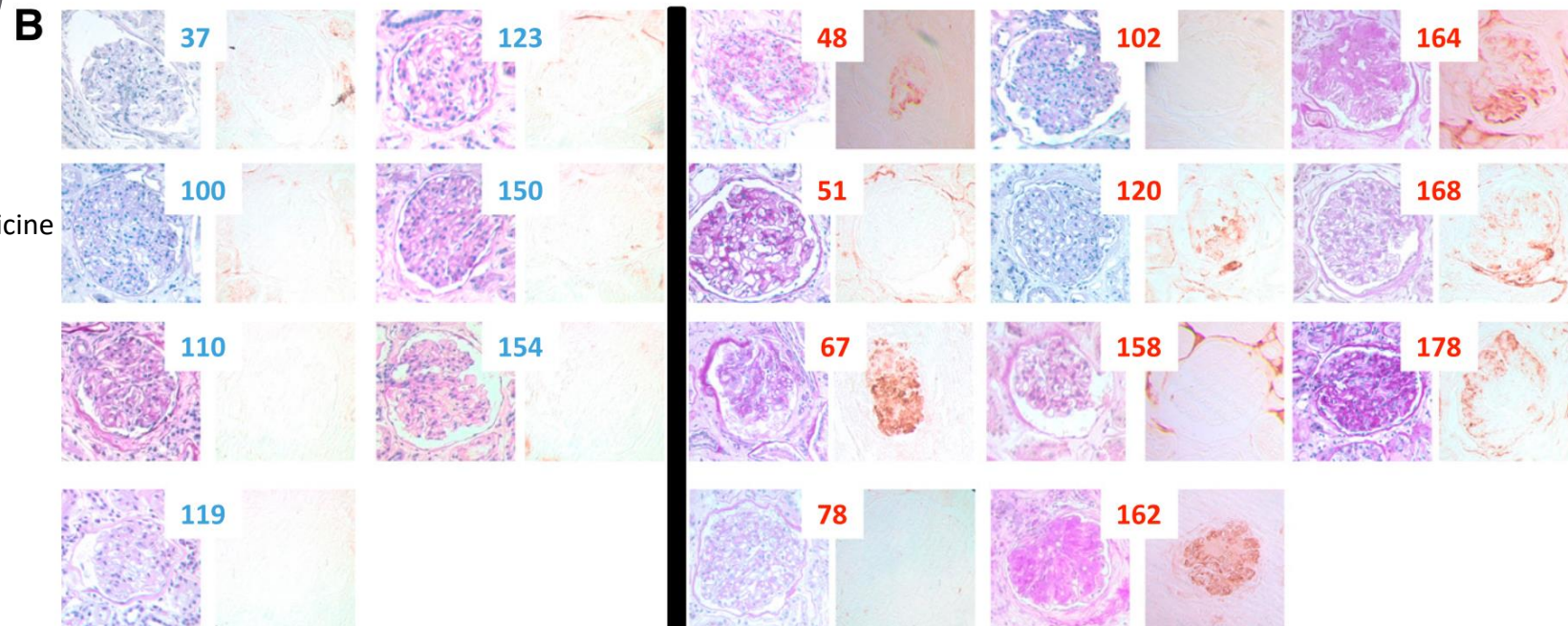
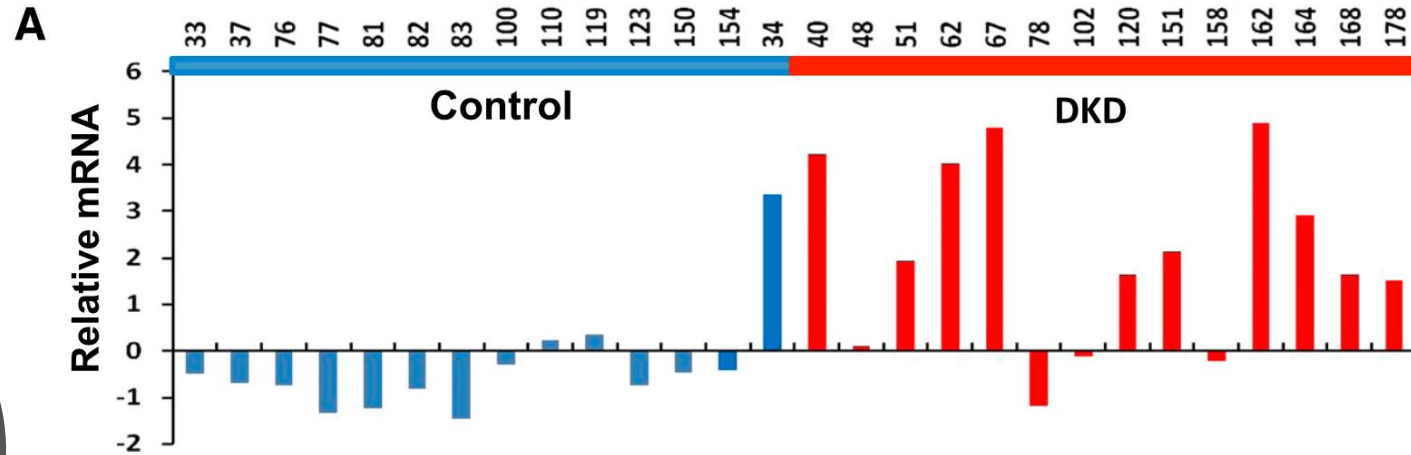
Leiden University Medical Center



Complemento e Glomérulo

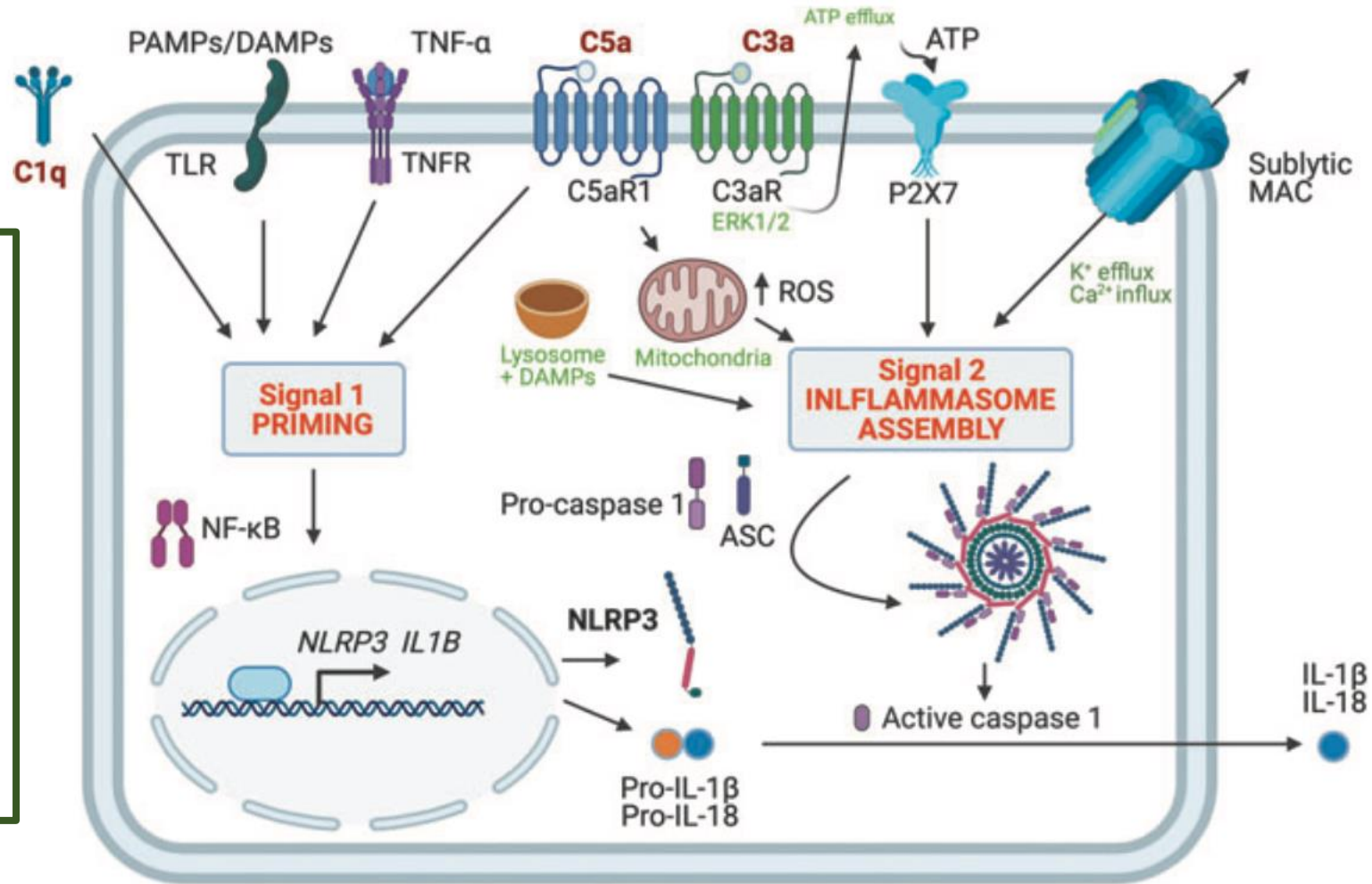


Karolina I. Woroniecka
Albert Einstein College of Medicine



Fisiopatogenia do Complemento na DRD

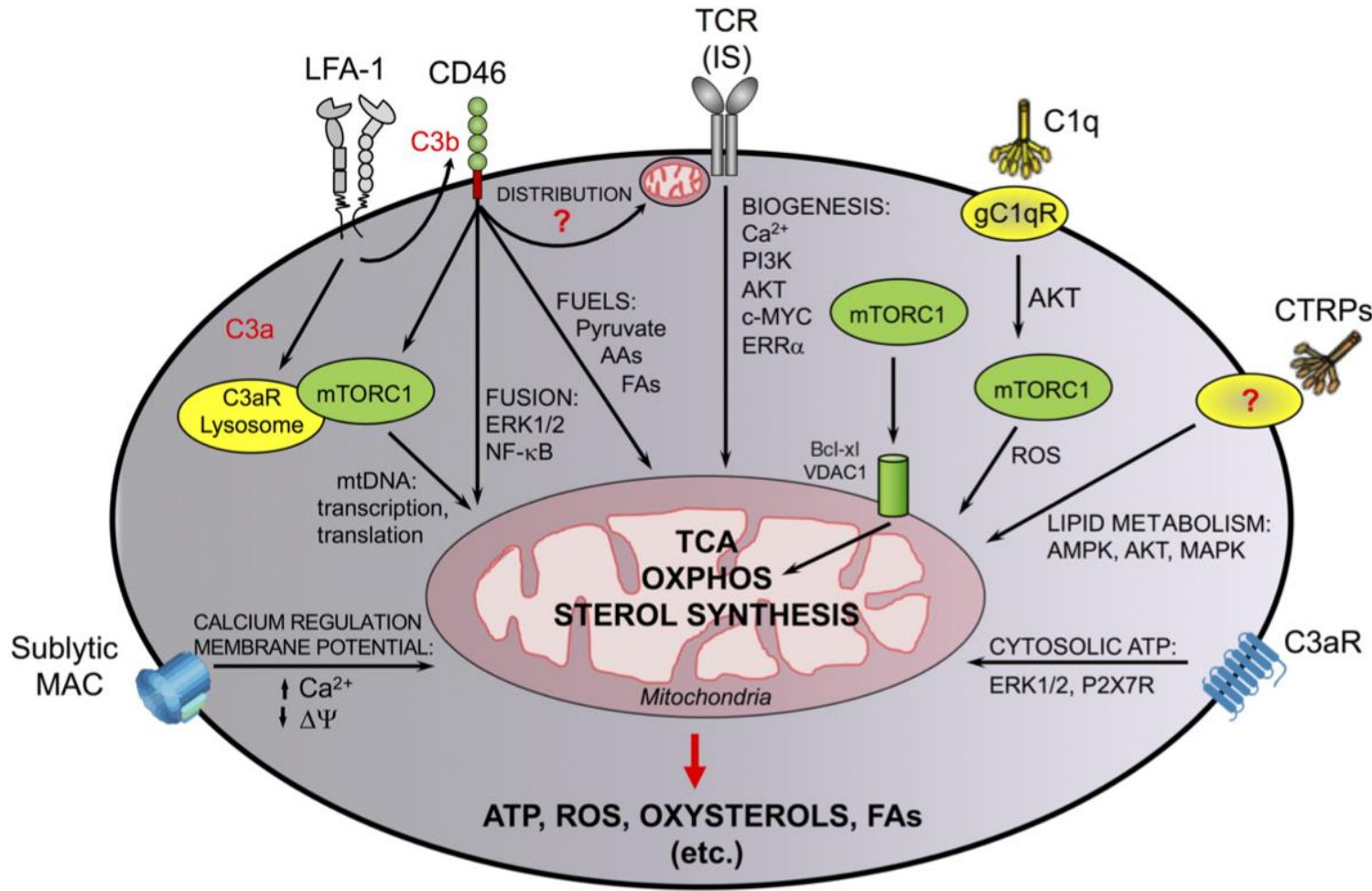
- C3aR:**
- Podócitos
 - Células do túbulo proximal
- C5aR:**
- Células mensagngiais
 - Podócitos
 - Células do túbulo proximal



Homeostase mitochondrial e Immunometabolismo



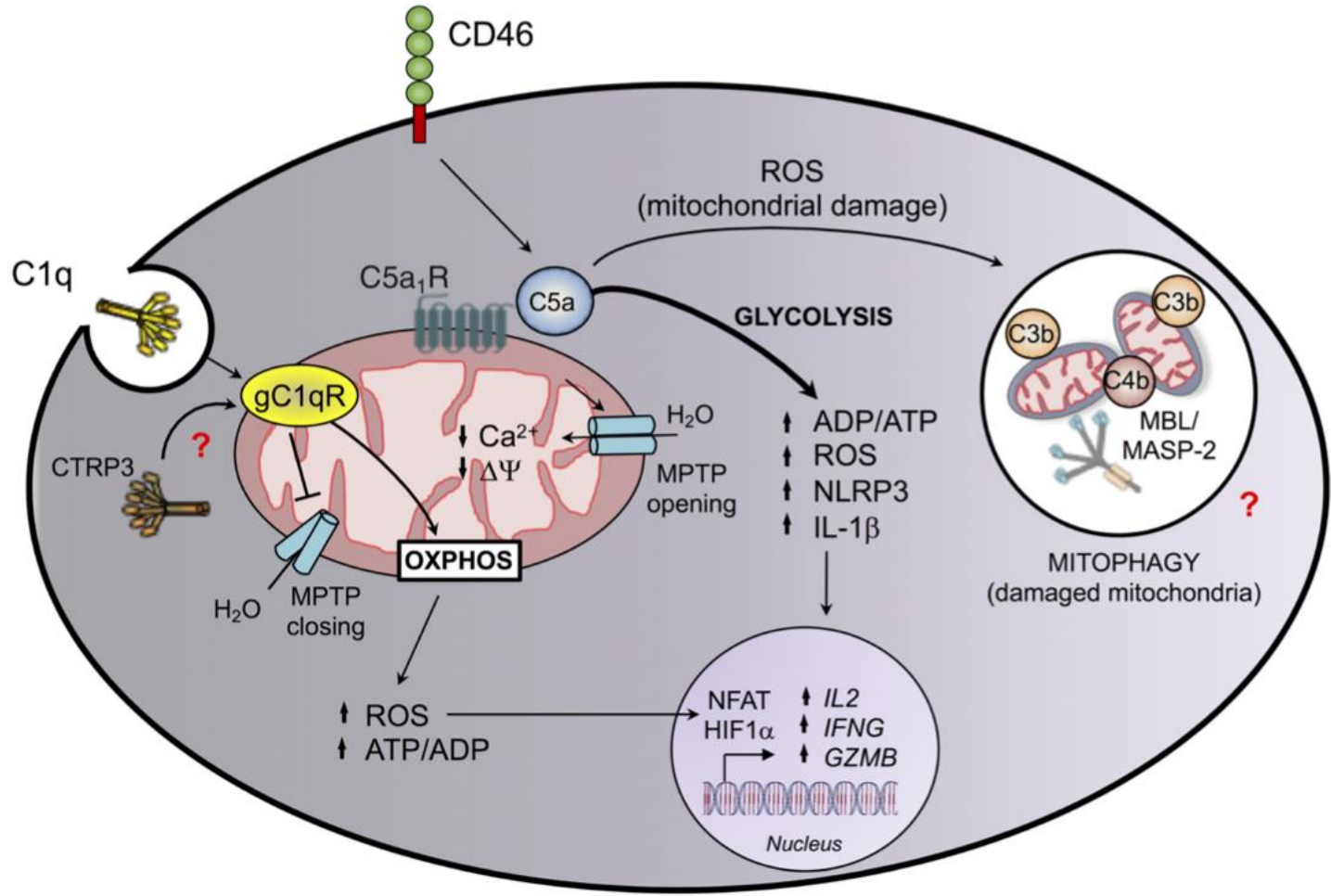
Claudia Kemper
University of Lübeck



Homeostase mitochondrial e Immunometabolismo



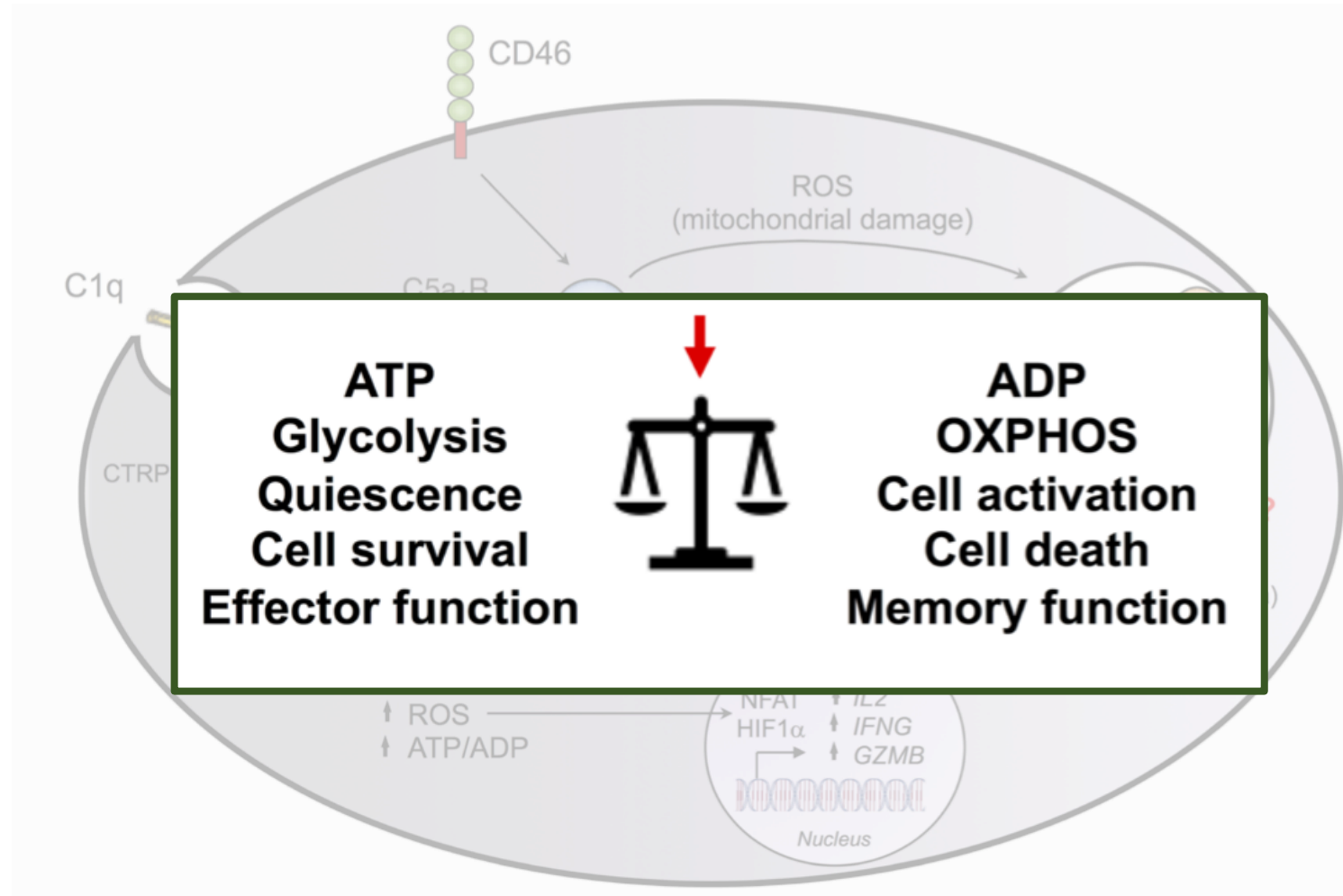
Claudia Kemper
University of Lübeck



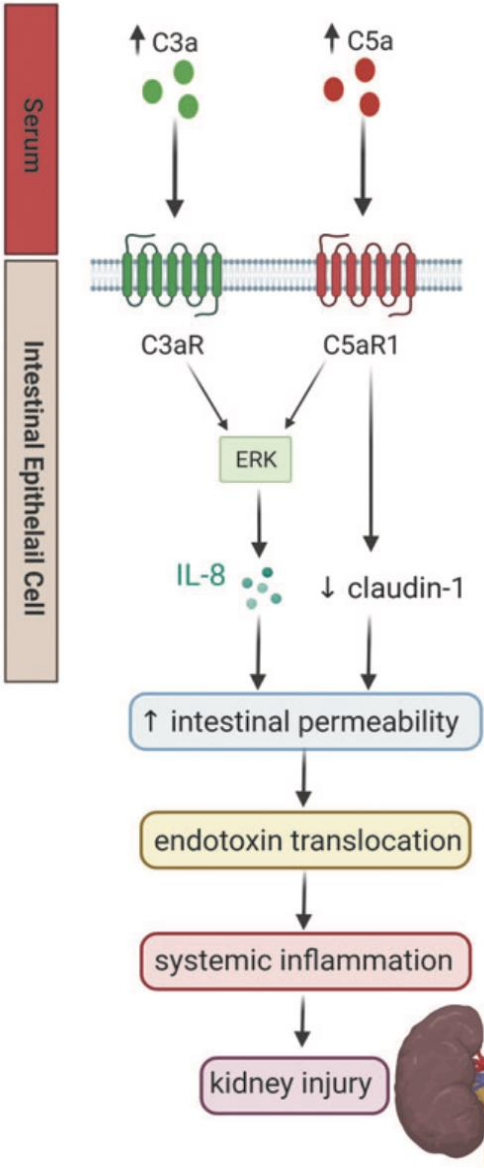
Homeostase mitochondrial e Immunometabolismo



Claudia Kemper
University of Lübeck

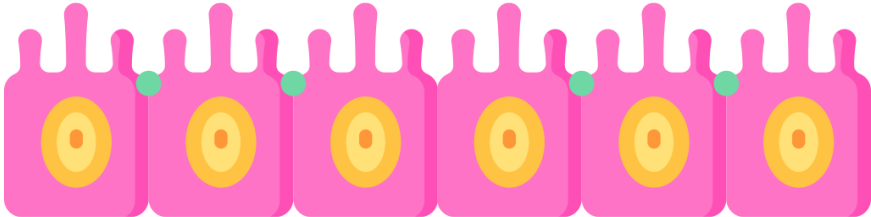


Eixo Intestino-Rim

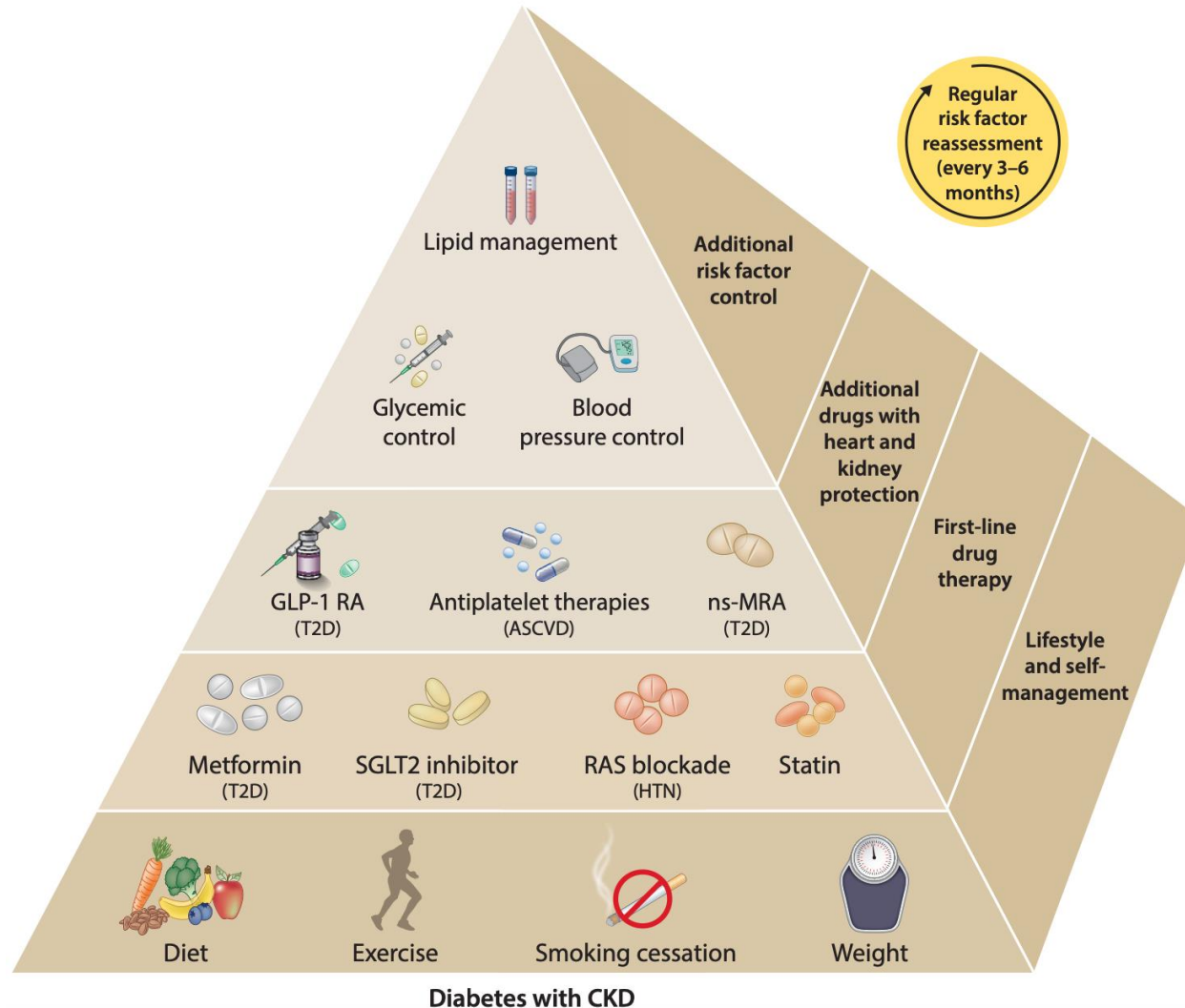


↓ Butirato de ácido graxo de cadeia curta → consumo excessivo de dietas altamente processadas

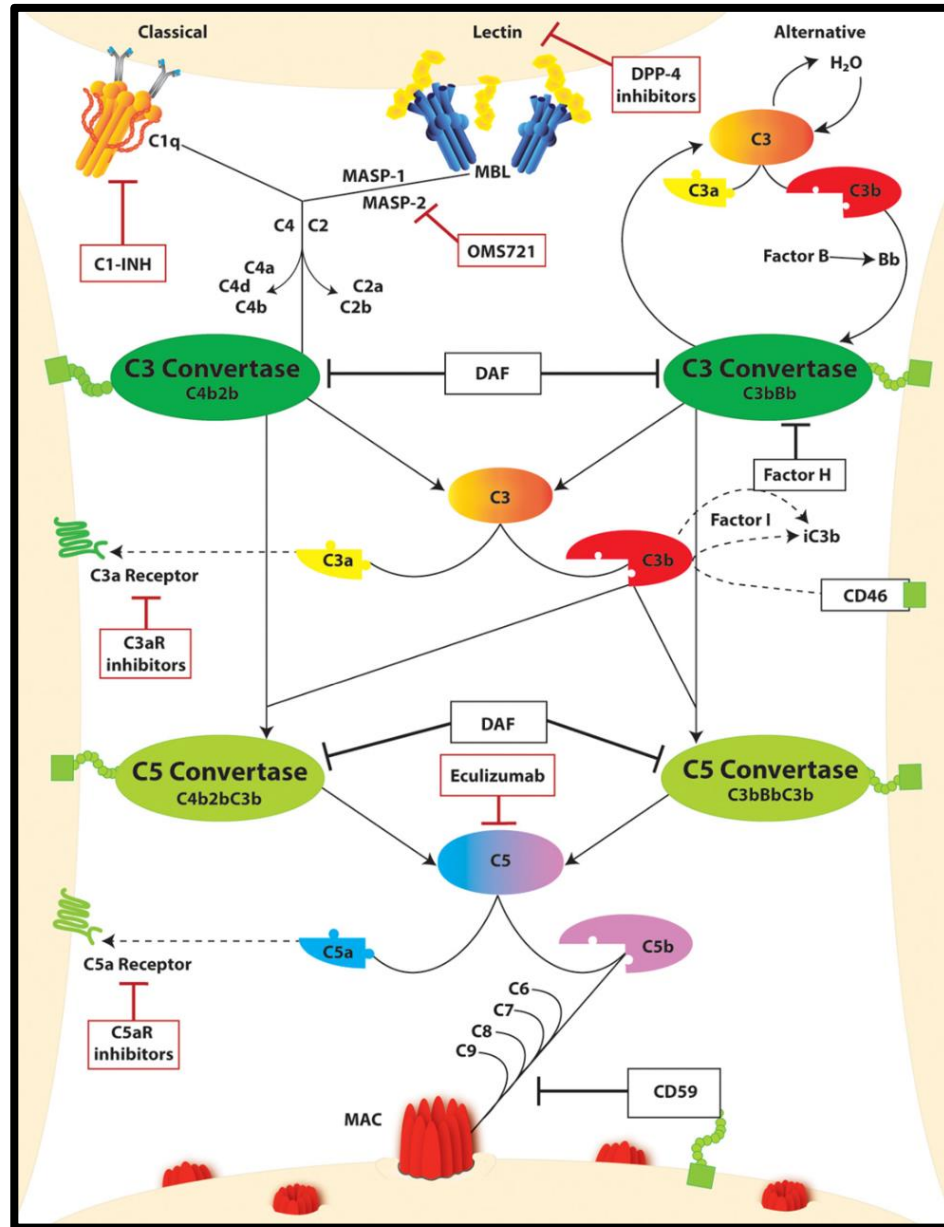
↑ Ativação do complemento local, principalmente C3a



KDIGO e DRD



Alvos terapêuticos



Alvos terapêuticos

SB290157

Antagonista não peptídeo de C3aR em DM2

Pro:

- Diminui albuminúria e fibrose renal
- Preserva a perda de podócitos
- Melhora disfunção mitocondrial

Contra:

- Antagonista inespecífico
- Atividade agonista em diversas células



Alvos terapêuticos

SB290157

Antagonista não peptídeo de C3aR em DM2

Pro:

- Diminui albuminúria e fibrose renal
- Preserva a perda de podócitos
- Melhora disfunção mitocondrial

Contra:

- Antagonista inespecífico
- Atividade agonista em diversas células

K-76 COONa

Inibidor não específico de C5 e Fator I em DM2

Pro:

- Reduziu a albuminúria

Contra:

- Inibidor inespecífico



Table 1. Laboratory data from OLETF and LETO rats at 55 weeks of age

	Group C	Group L	Group H
Rat	LETO	OLETF	OLETF
K-76 COONa	+	+	-
n	4	4	4
Plasma glucose, mg/dl	156 ± 16	252 ± 18*	349 ± 93*
Urinary protein, mg/day	2.1 ± 0.4	11.6 ± 1.5*	18.0 ± 2.8* ⁺
24 h CCr, ml/min	16.3 ± 1.8	17.6 ± 2.5	14.7 ± 0.4* ⁺
Renal blood flow, ml/min	36.3 ± 1.8	38.0 ± 7.0	40.8 ± 4.0

* Statistically significant vs. Group C; ⁺ statistically significant vs. Group L.



Alvos terapêuticos

SB290157

Antagonista não peptídeo de C3aR em DM2

Pro:

- Diminui albuminúria e fibrose renal
- Preserva a perda de podócitos
- Melhora disfunção mitocondrial

Contra:

- Antagonista inespecífico
- Atividade agonista em diversas células

K-76 COONa

Inibidor não específico de C5 e Fator I em DM2

Pro:

- Reduziu a albuminúria

Contra:

- Inibidor inespecífico

NOX-D21

Inibidor de C5a (misto de RNA/DNA Spiegelme) por 12 sem

Pro:

- Atenuou a glomerulosclerose e o dano túbulo-intersticial
- Melhora do metabolismo de lípidos renal

Contra:

- Albuminúria e a infiltração de macrófagos no rim não foram afetadas pelo tratamento
- Meia vida baixa



Alvos terapêuticos

SB290157

Antagonista não peptídeo de C3aR em DM2

Pro:

- Diminui albuminúria e fibrose renal
- Preserva a perda de podócitos
- Melhora disfunção mitocondrial

Contra:

- Antagonista inespecífico
- Atividade agonista em diversas células

K-76 COONa

Inibidor não específico de C5 e Fator I em DM2

Pro:

- Reduziu a albuminúria

Contra:

- Inibidor inespecífico

NOX-D21

Inibidor de C5a (misto de RNA/DNA Spiegelme) por 12 sem

Pro:

- Atenuou a glomeruloesclerose e o dano túbulo-intersticial
- Melhora do metabolismo de lípidos renal

Contra:

- Albuminúria e a infiltração de macrófagos no rim não foram afetadas pelo tratamento
- Meia vida baixa

PMX53

Antagonista C5aR1 altamente específico,

Pro:

- Atenuou a albuminúria, a glomeruloesclerose e a fibrose tubulointersticial,
- Restauração da perda de Tregs anti-inflamatória
- Melhora a função mitocondrial e imunometabolismo

Contra:

- Meia vida baixa



Alvos terapêuticos

SB290157

Antagonista não peptídeo de C3aR em DM2

Pro:

- Diminui albuminúria e fibrose renal
- Preserva a perda de podócitos
- Melhora disfunção mitocondrial

Contra:

- Antagonista inespecífico
- Atividade agonista em diversas células

K-76 COONa

Inibidor não específico de C5 e Fator I em DM2

Pro:

- Reduziu a albuminúria

Contra:

- Inibidor inespecífico

NOX-D21

Inibidor de C5a (misto de RNA/DNA Spiegelme) por 12 sem

Pro:

- Atenuou a glomeruloesclerose e o dano túbulo-intersticial
- Melhora do metabolismo de lípidos renal

Contra:

- Albuminúria e a infiltração de macrófagos no rim não foram afetadas pelo tratamento
- Meia vida baixa

PMX53

Antagonista C5aR1 altamente específico,

Pro:

- Atenuou a albuminúria, a glomeruloesclerose e a fibrose tubulointersticial,
- Restauração da perda de TRegs anti-inflamatória
- Melhora a função mitocondrial e imunometabolismo

Contra:

- Meia vida baixa



Limitações e Cuidados



Poucos estudos clínicos



Risco de infecções



Inibidores do sistema completo



Persistência de células necróticas e inflamação



Tempo de uso



Conclusões



O **momento da ativação** do complemento no desenvolvimento da DRD permanece **incerto**, os **produtos do complemento urinário** se correlacionam com a **lesão intersticial tubular**, apoiando um papel patogênico importante para a ativação do complemento na progressão da DRD



A **via de ativação das lectina** é o **ativador mais provável** da cascata no diabetes, presumivelmente por autorreatividade em direção às superfícies alteradas conhecidas como DAMPs, PAMPs, incluindo carboidratos alterados e padrões de acetilação. **Múltiplos polimorfismos de MBL** associados ao início e à progressão da DRD são **incertos**



Parece que tanto o **C3a** quanto o **C5a** provavelmente são moléculas-chave que promovem a geração de **ROS** e regulam as **vias imunometabólicas** no rim, e ambos são alvos adequados da terapia. Possíveis alvos atraentes para a renoproteção no diabetes



Estudos futuros devem focar no desenvolvimento de **novos antagonistas** que tenham como alvo a via do complemento para **mitigar a inflamação e a fibrose renal**



Estudos clínicos futuros são necessários para **testar os efeitos renoprotetores** da modulação do complemento em pacientes com diabetes.

Anno VII

Cadernos de Patologia Renal

COMPLEMENTO E DOENÇAS RENAIIS.



Obrigado

guilherme.fagundes@unifesp.br

