



ISN
FRONTIERS
MEETINGS

**KIDNEY DISEASE &
CARDIOVASCULAR DISEASE**
FEBRUARY 22-25, 2018
TOKYO, JAPAN



Japanese Society of
Nephrology



Japanese Society for
Dialysis Therapy

Advancing Nephrology Around the World

О рубежах нефрологии *из страны восходящего солнца*

Герасимчук Р.П.

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Кафедра нефрологии и внутренних болезней СЗГМУ

● 2

ключевые
лекции



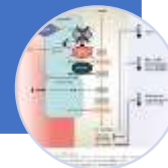
● 4

пленарных
лекции



● 1

специальная
лекция



● 14

симпозиумов



● 54

лектора



● 12

встреч с
профессором для
молодых ученых



● 1548

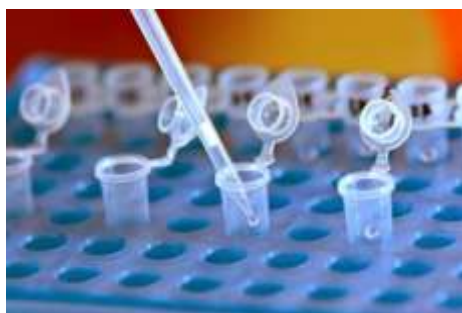
158 врачей



● 64

Страны мира







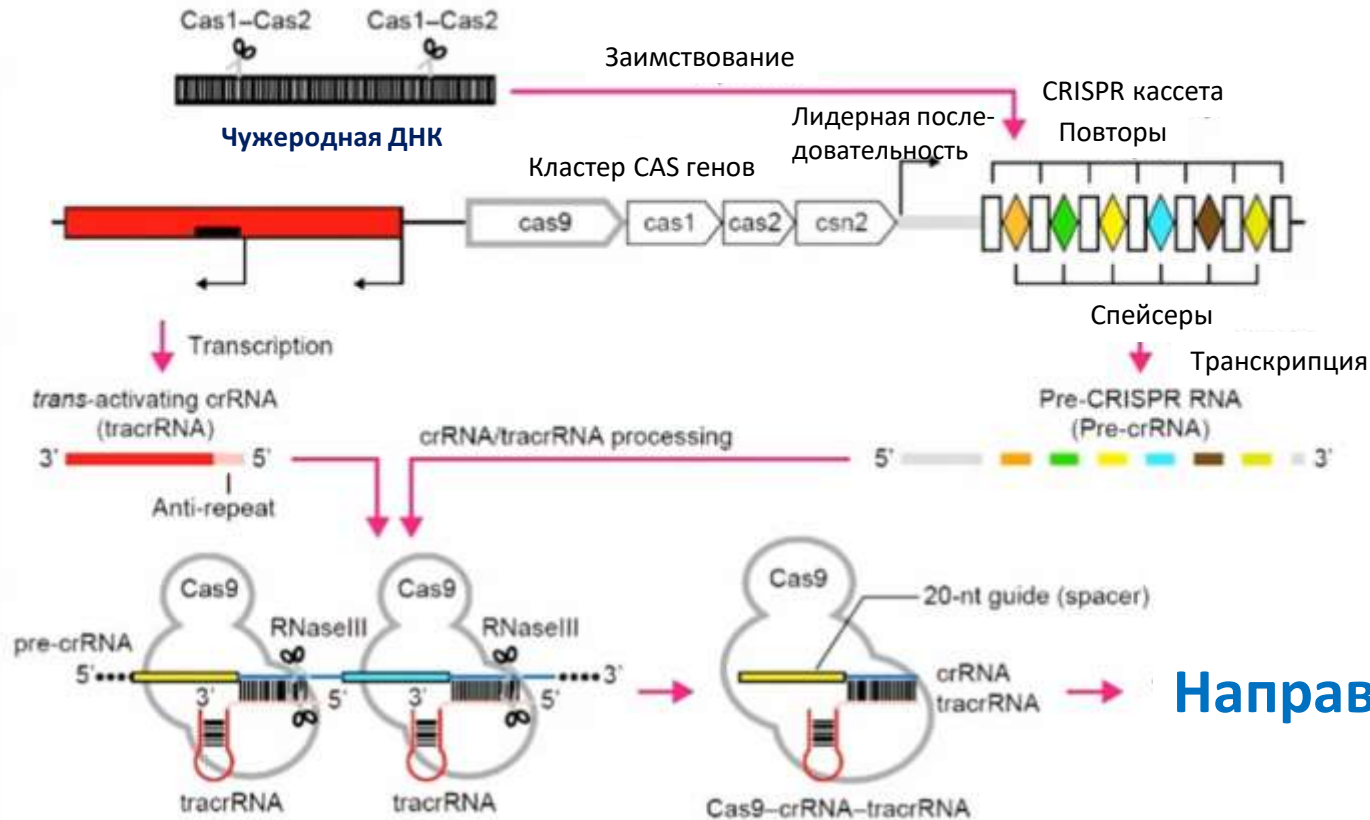
Osamu Nureki



Евгений Кунин

Система иммунитета бактерий

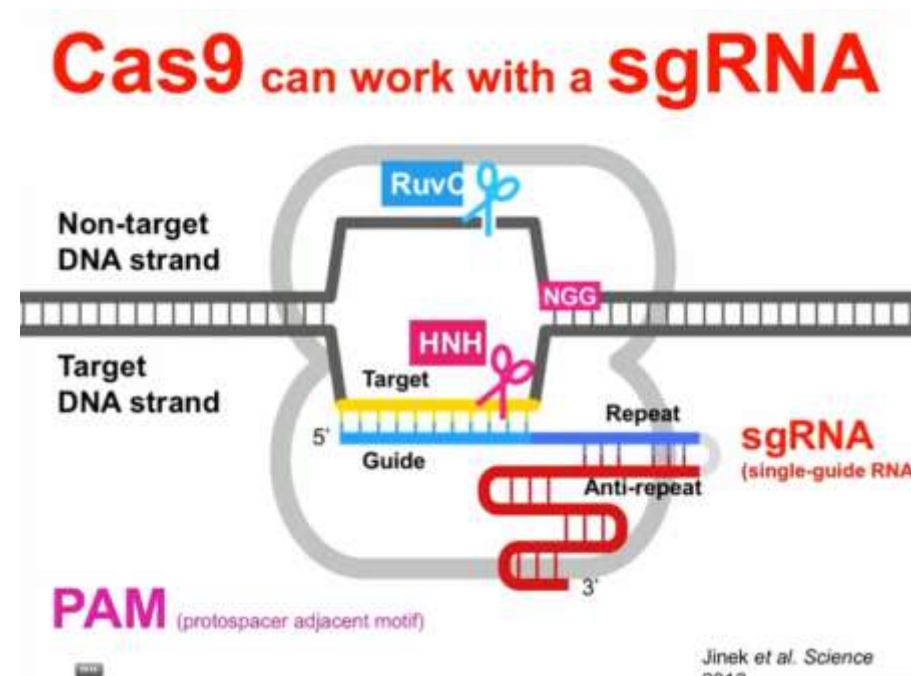
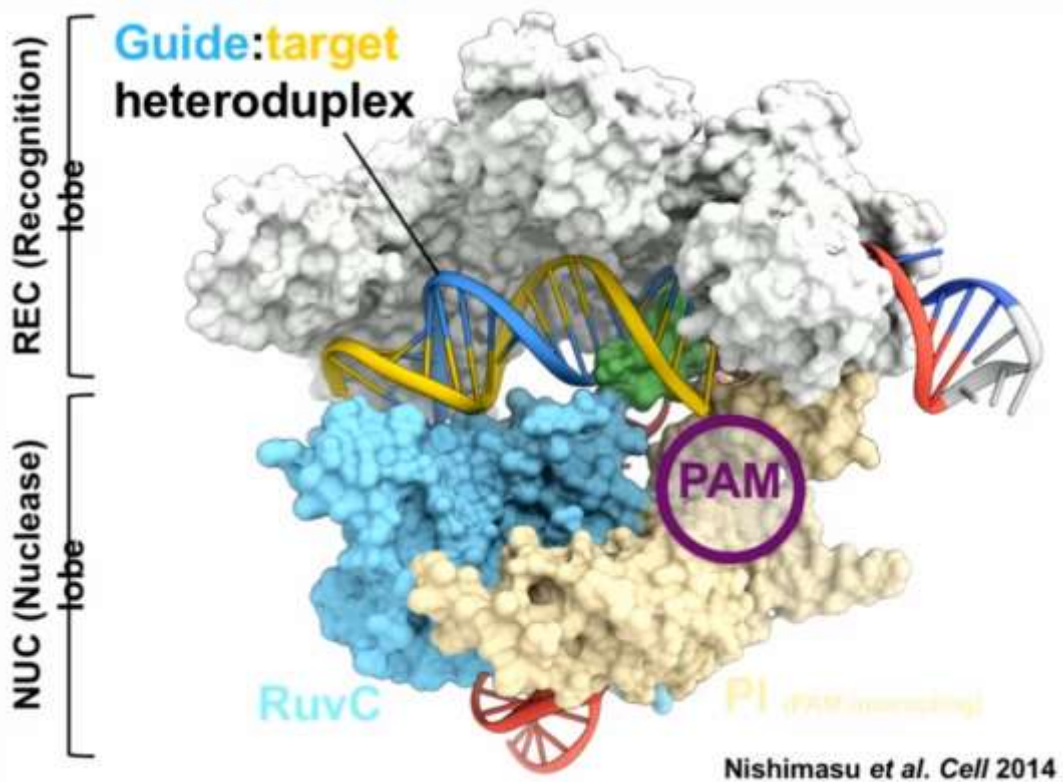
CRISPR-Cas9 system



ДНК бактерии, археи

Направленное разрезание

Нуклеазная доля Распознающая доля



Варианты CAS	FnCAS9 Francisella novicida	SpCAS9 Streptococcus pyogenes	SaCAS9 Staphylococcus aureus	CjCAS9 Campylobacter jejuni
	IIA	II A	II A	II C
Размер (количество аминокислот)	1629	1386	1053	984
PAM (protospacer adjacent motif)	NG	NGG	NNGRRT	NNNNACA

Ограничение возможностей применения CRISPR CAS-9

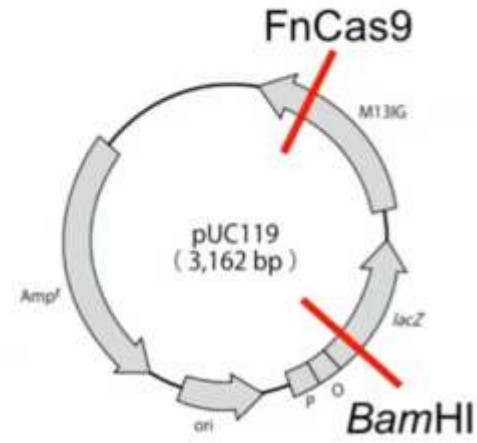
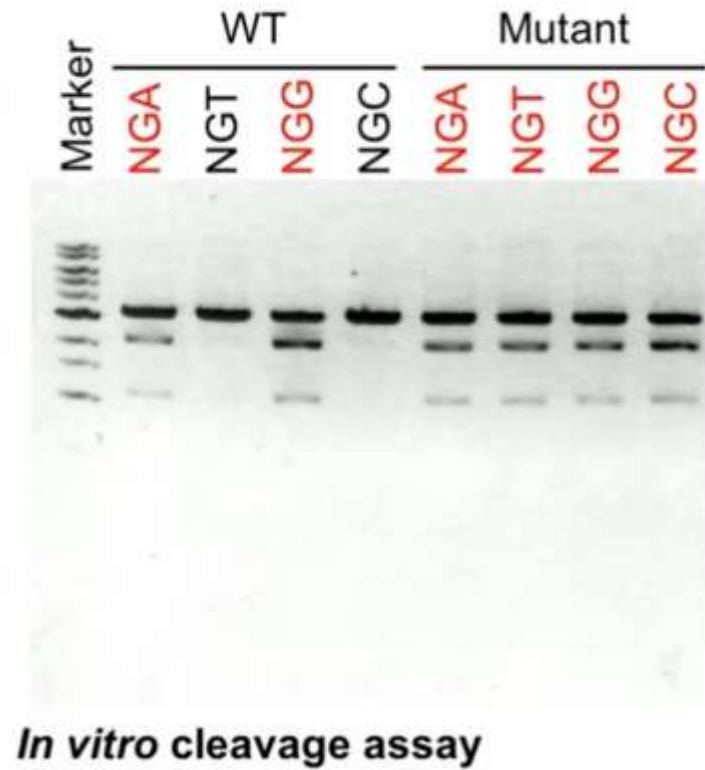
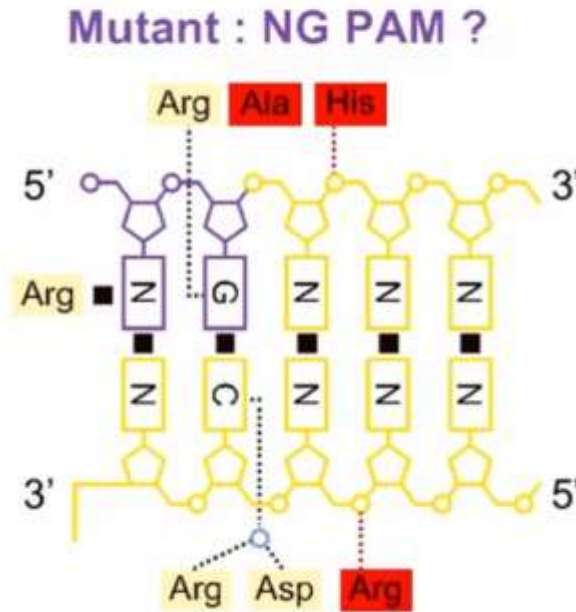
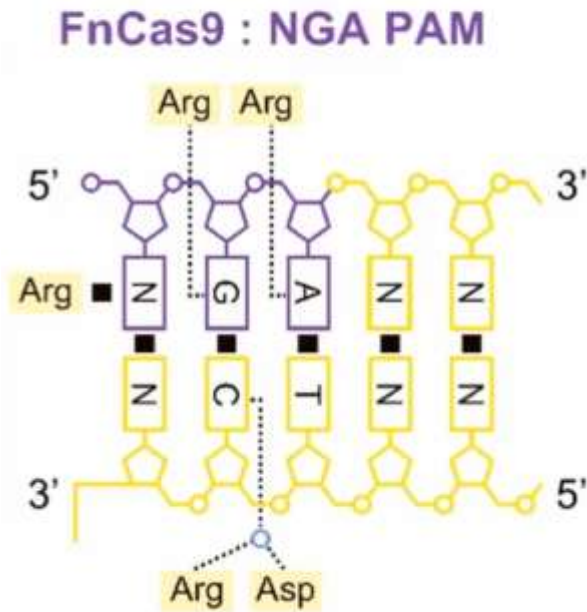
- Тропность промотора CAS белков к определенным последовательностям нуклеотидов, с которыми они соединяются с помощью специфической зоны (PAM), что ограничивает возможности выбора цели редактирования
- Размер CRISPR-CAS9 комплекса (снижение возможности упаковки в вирусные векторы для доставки в ткани)

NGA PAM → NG PAM

Модификация последовательности
аминокислот

=>

Снижение специфичности



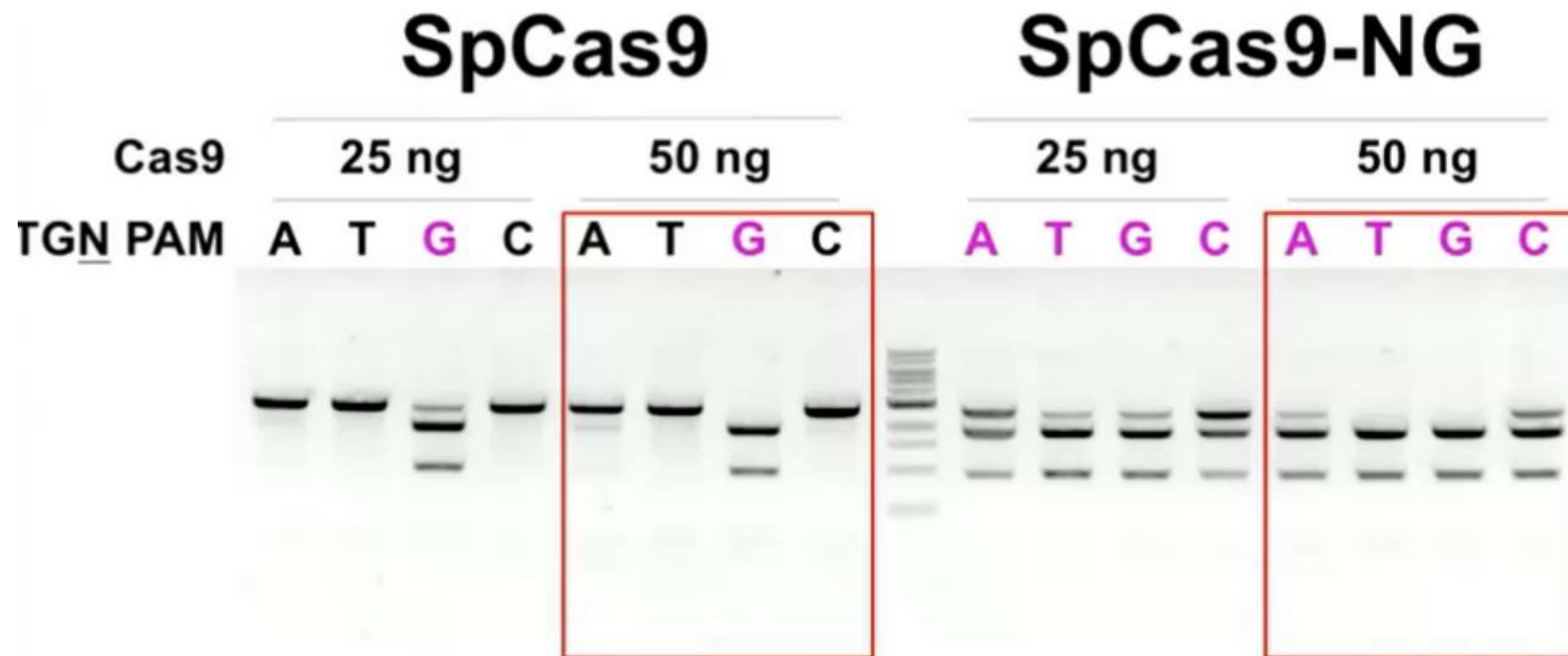
Substrate (3 kb)

Product (2 kb + 1 kb)

Patent 2015-140761

Patent

In vitro cleavage



SpCas9-NG = R1335A + 6 mutations

Nishimasu *et al.* in preparation

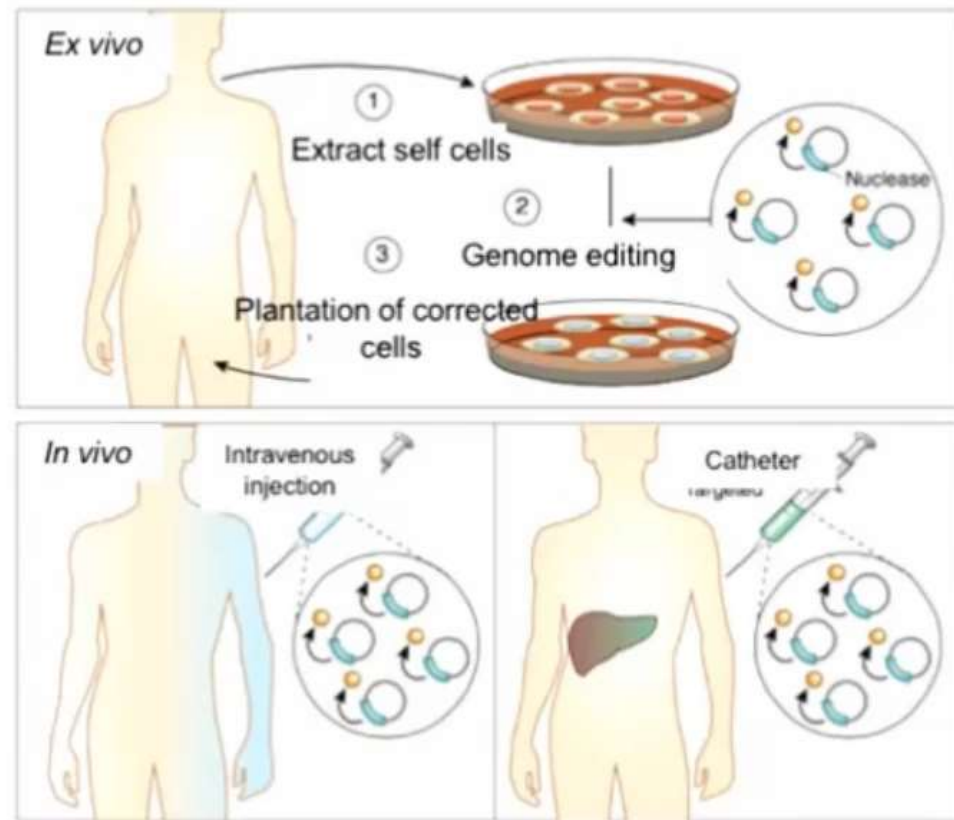
Потенциальные направления применения CRISP CAS

- Экспериментальная биология и медицина
 - Создание экспериментальных моделей для изучения функций белков (выключение и включение генов) в 10 раз быстрее чем при Zen/Tal редактировании – 2 мес.
- Лечение генетических дефектов, связанных с мутациями единичных генов
- Дальнейшее изучение контроля стабильности ДНК и значимости CRISP CAS системы в апоптоза и старения

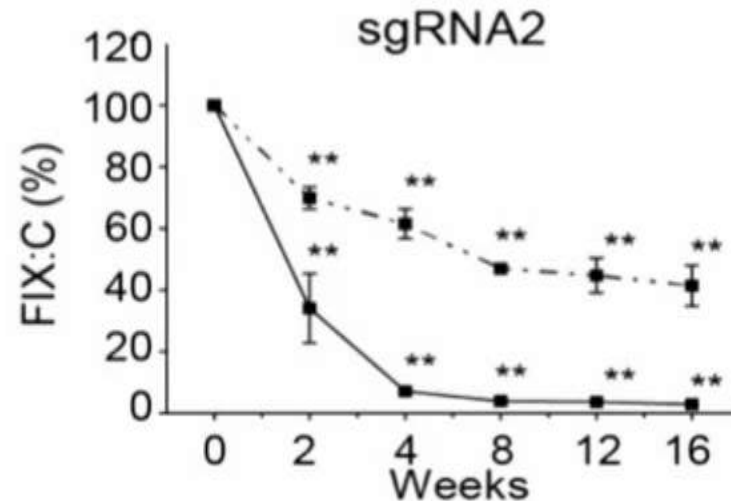
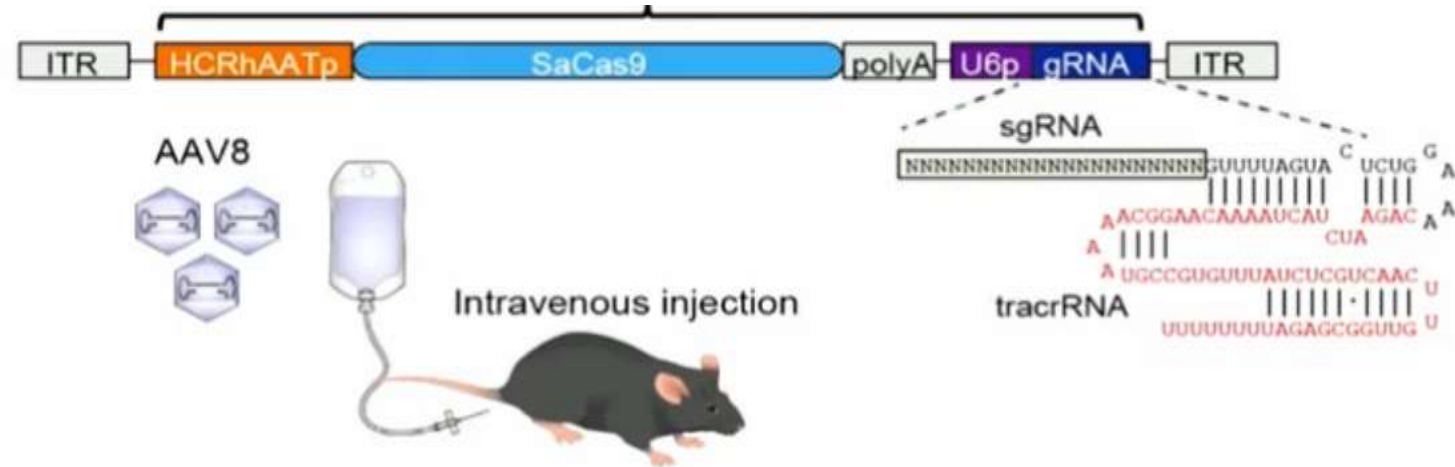
Мы можем лечить генетические заболевания вырезанием и вставкой необходимых генов редактируя геном

- Быстрое и эффективное введение корректных генов
- «Чистая» генная терапия (минимизация вмешательства и побочных эффектов)
- Отсутствие проблем с отторжением редактируемых клеток

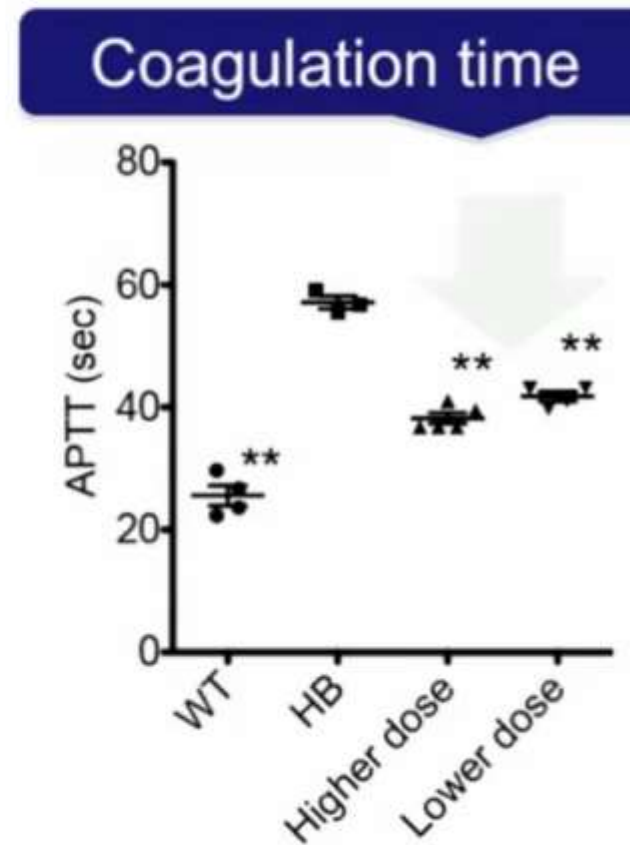
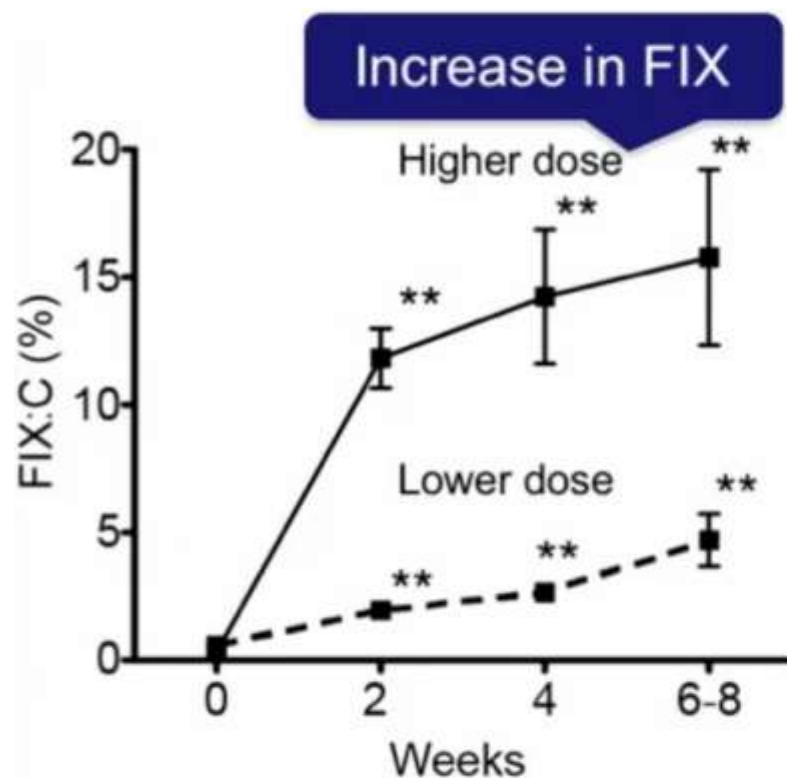
Ex vivo and in vivo genome editing treatment



Экспериментальное разрушение фактора F9 с помощью AAV-вектора



Вставка экзона 2-8 сДНК в интрон 1 для повышения фактора F IX 1



EdiGENE uniquely positioned to translate CRISPR technology into therapeutics for unmet medical needs

EDI GENE

- Founded in Jan 2016 as Univ. Tokyo spin off company
- Just closed Series A round. Got invested >\$10M from VCs and individual investors
- Headquartered in Tokyo and operated in Boston MA
- Experienced management team, world class advisors, and brightest scientists from 1st tier universities in Boston
- Focusing on development of therapeutics based on CRISPR technology
- Multiple industry and academic collaborations





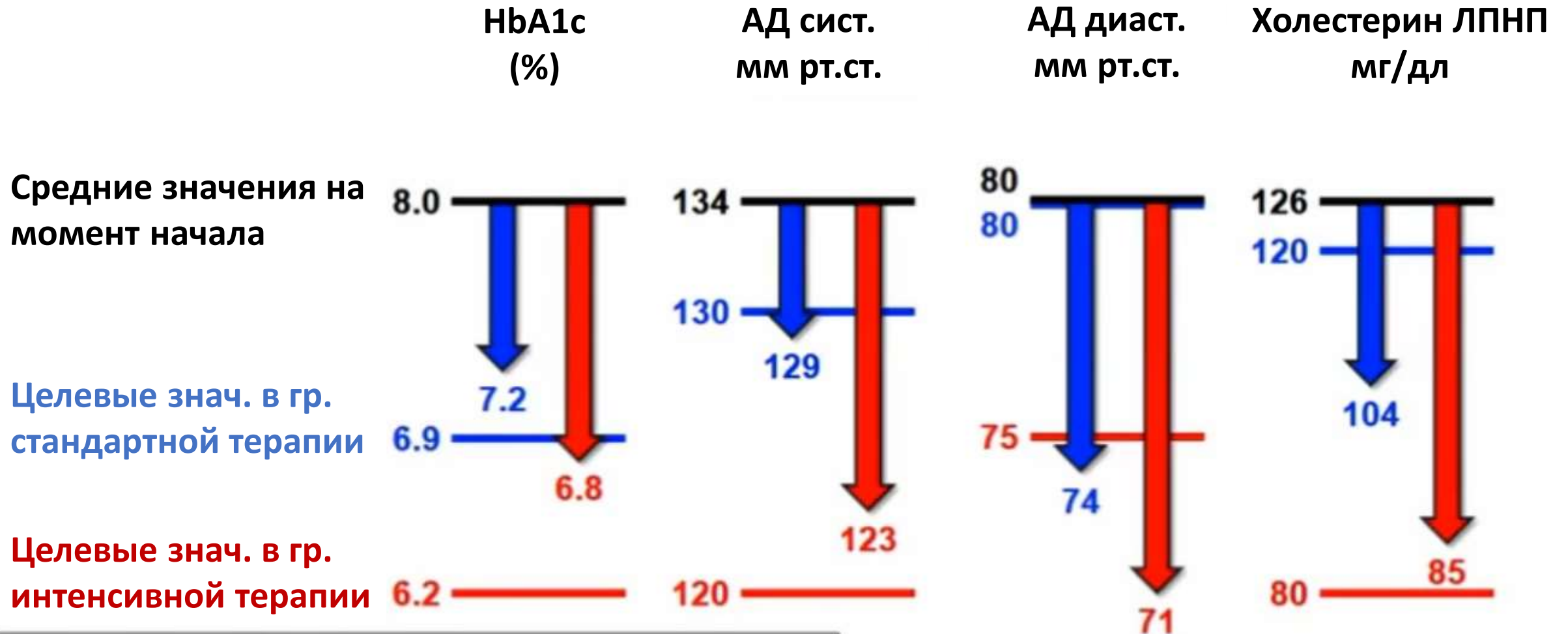
Takashi Kawowaki

J-DOIT3: Многофакторная интенсивная терапия пациентов с диабетом 2 типа и ХБП

- 2542 пациента (по 1271 в группах интенсивной терапии и сравнения)

Показатель	СТАНДАРТНАЯ	ИНТЕНСИВНАЯ
Целевые значения лабораторных показателей		
АД, мм рт. ст.	< 140/90	<= 120/75
Hb A1c, %	< 6.9	< 6.2
ЛПНП, мг/дл	<120, (<100 с ИБС в анамнезе)	<80, (<70 с ИБС в анамнезе)
Лекарственная терапия		
Антидиабетическая	Пероральные сахароснижающие препараты, агонисты GLP-1, инсулин	
Контроль АД	БРА, ИАПФ, антагонисты кальция	
Контроль холестерина ЛПНП	Статины	
Активная модификация образа жизни		
Диета		При ИМТ > 25 кг/м ² - 25 ккал/кг При ИМТ < 25 кг/м ² - 37 ккал/кг
Физическая активность		Контроль физ. нагрузки с помощью акселерометров; 2 прогулки в день не менее 15-30 минут

J-DOIT3: Контроль факторов риска в ходе исследования

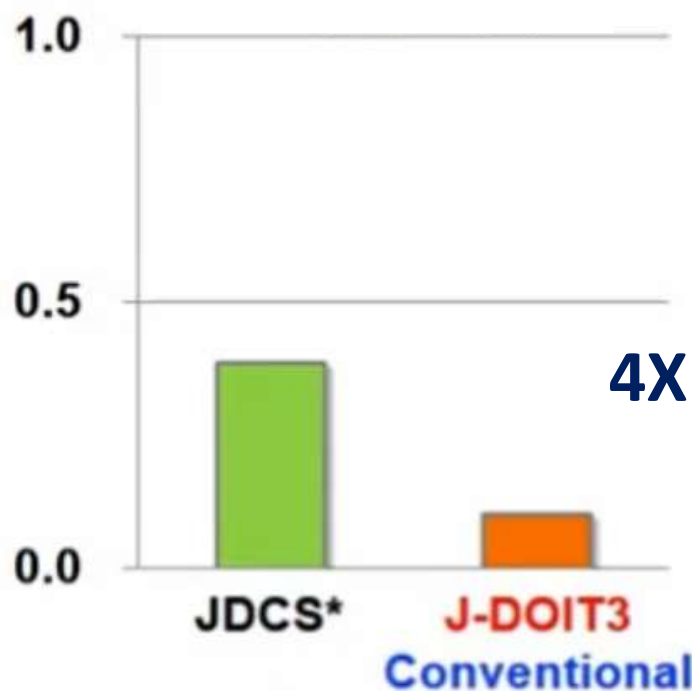


Интенсивная (красная стрелка)
Стандартная (синяя стрелка)

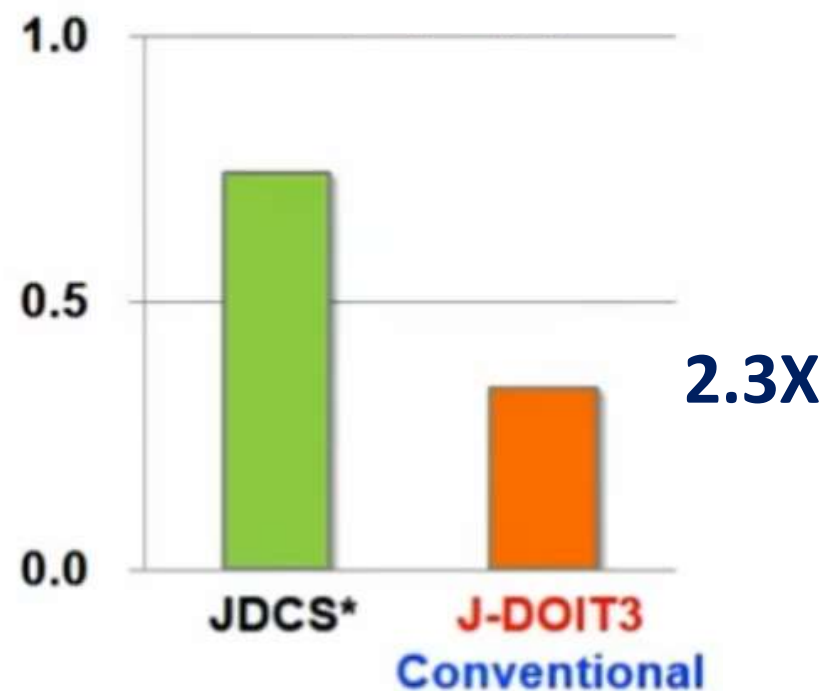
Средние за время исследования

Динамика выраженного снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений за 10-15 лет

Встречаемость ОИМ (%/год)



Встречаемость ОНМК (%/год)

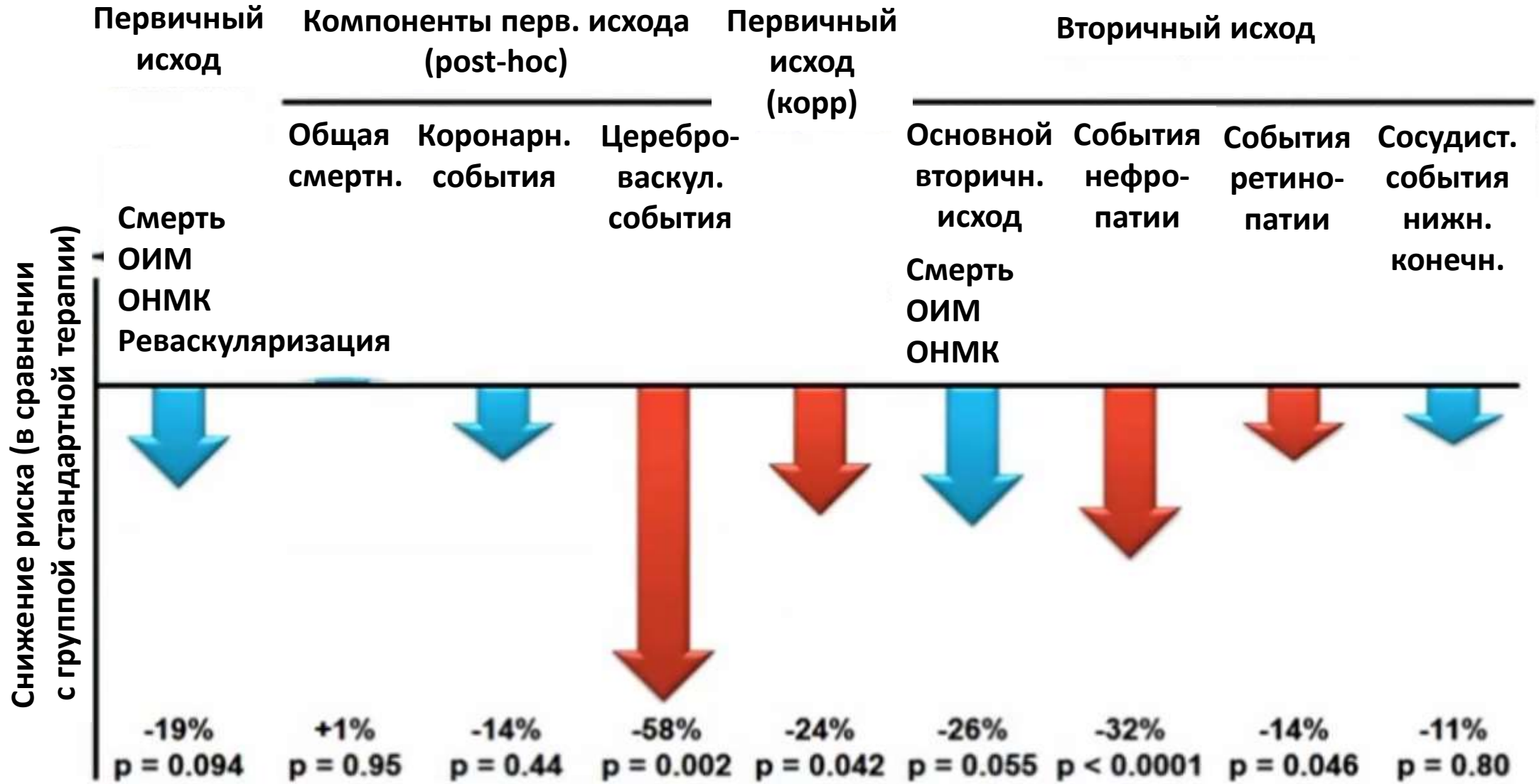


JDCS* : Registration (1995-96), Follow-up 7.9yr (JCEM 2011)

J-DOIT3 : Registration (2006-09), Follow-up 8.5yr (Lancet D&E 2017)

*Japan Diabetes Complications Study

J-DOIT3: Снижение рисков в группе интенсивной терапии



Компоненты первичного исхода

Первое событие	Стандартная	Интенсивная	Всего
Смерть	40	45	85
Коронарные события			
ОИМ	11	5	16
АКШ	8	5	13
Перкутанные коронар. вмеш.	34	37	71
Цереброваскулярные события			
ОНМК	37	15	52
Церебральная реваскуляризация	3	2	5
Всего	133	109	242

Ремиссия нефропатии на момент окончания вмешательства

Микро- в нормоальбуминурию; макро- в микро- или нормоальбуминурию

	Нефропатия на старте	Ремиссия к концу вмешательства	
		Да	Нет
Стандартная	289	47 (16.3%)	242 (83.7%)
Интенсивная	297	89 (30.0%)	208 (70.0%)

* Fisher's exact test, P<0.001

Факторы, связанные с развитием почечных событий

почечных событий

		КР	p
Значимые переменные в регрессионном анализе Кокса на старте лечения			
Группа	Стандартная / Интенсивная	0.660	< 0.001
Возраст	<60 / >= 60 лет	1.232	0.046
HbA1c	<8.9 / >= 8.9 %	1.319	0.042
Курение	Никогда/ Ранее или продолжает	1.445	0.004
Уровень триглицеридов	< 150 / >= 150 мг/дл	1.275	0.019
СКФ	< 60 / >= 60 мл/мин/1.73 м2	0.652	0.006
Значимые переменные в историческом анализе по данным через год после начала терапии			
Группа	Стандартная / Интенсивная	0.718	0.011
HbA1c, достигнутый через год	(на 1%)	1.207	0.002

Наиболее часто встречавшиеся нежелательные явления

С имеющимися статистически значимыми различиями между группами

Нежелательные явления	Интенсивная терапия	Стандартная терапия	P
Гипогликемия *	41%	22%	<0.0001
Отечность	15%	10%	0.0001
Повышение АСТ	3%	2%	0.053
Повышение АЛТ	3%	1%	0.001
Повышение КФК	7%	4%	0.002

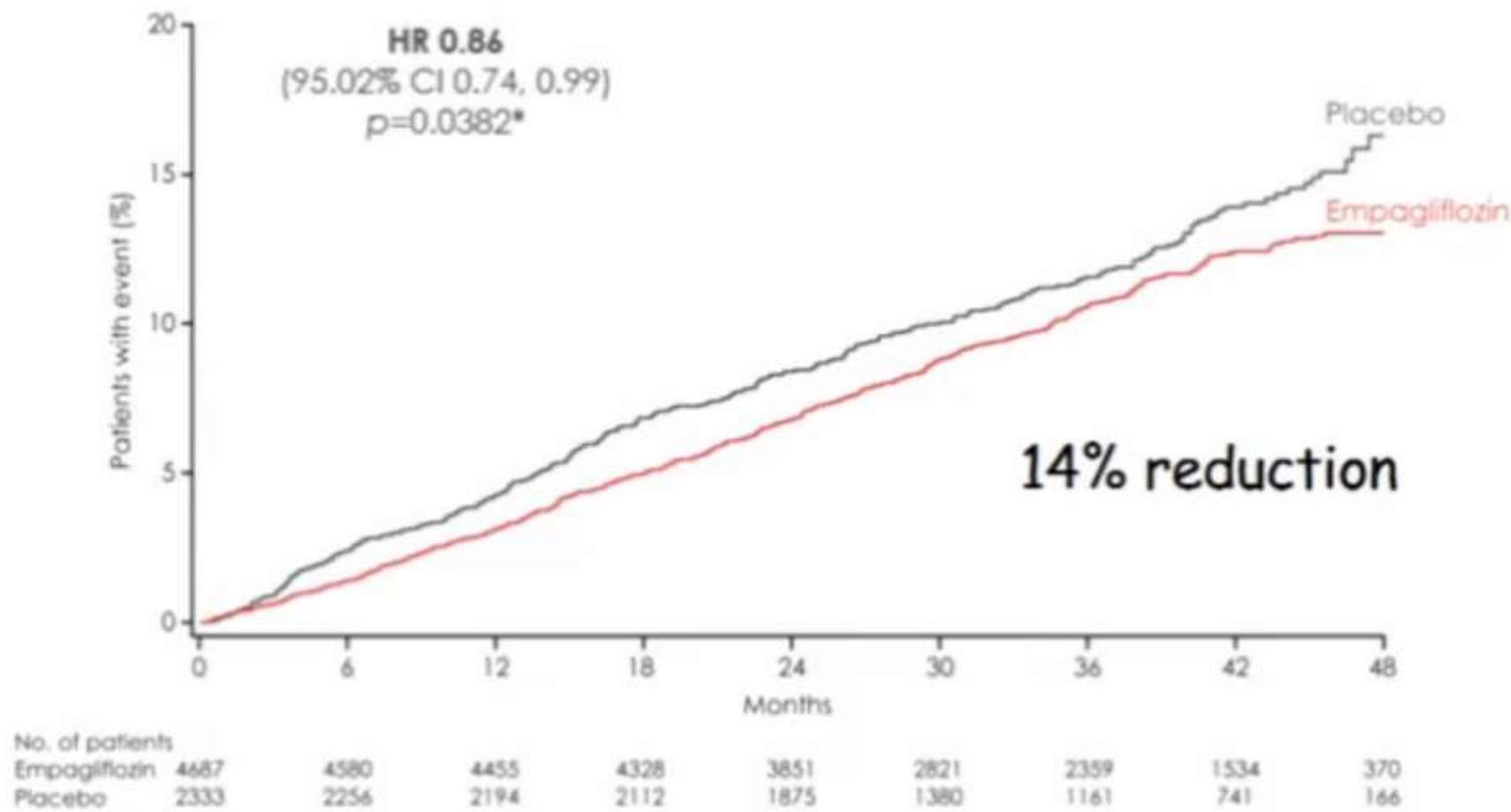
** частота тяжелой гипогликемии, требующей посторонней помощи или госпитализации не различалась и составляла около 1%*

Выводы

- Многофакторное вмешательство с более строгими целевыми значениями, чем существующие в настоящих рекомендациях, не приводят к дальнейшему значимому снижению общей смертности и частоты сердечно-сосудистых событий, но **значимо снижают риск церебро-васкулярных событий** у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
- Более строгий контроль сахарного диабета в сравнении с существующими рекомендациями **приводит к снижению риска развития ренальных осложнений** и ретинопатии

EMPA-REG Первичные (сердечно-сосудистые) исходы

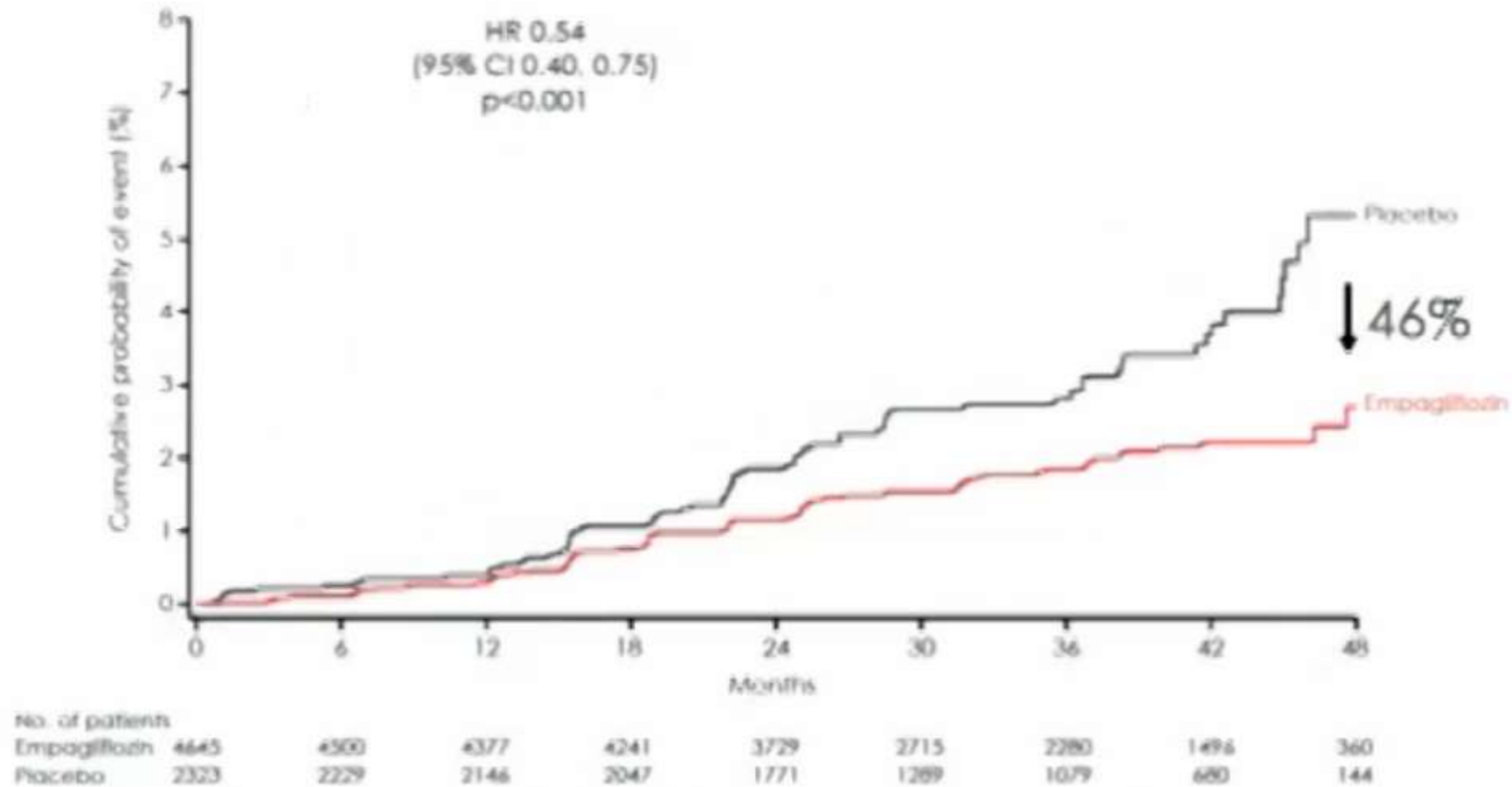
РКИ, 7020 пац. с ХБП (СКФ>30 мл/мин) и кардиопатологией Группы: плацебо, **Эмпаглифлозин** 10мг и 25мг



Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.
* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)

Удвоение креатинина, начало ЗТ, смерть вследствие заболевания почек

Эмпаглифлозин



Kaplan-Meier estimate in patients treated with ≥ 1 dose of study drug.

Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

*Accompanied by eGFR [MDRD] ≤ 45 ml/min/1.73m².

HR, hazard ratio; CI, confidence interval, Post-hoc analyses.

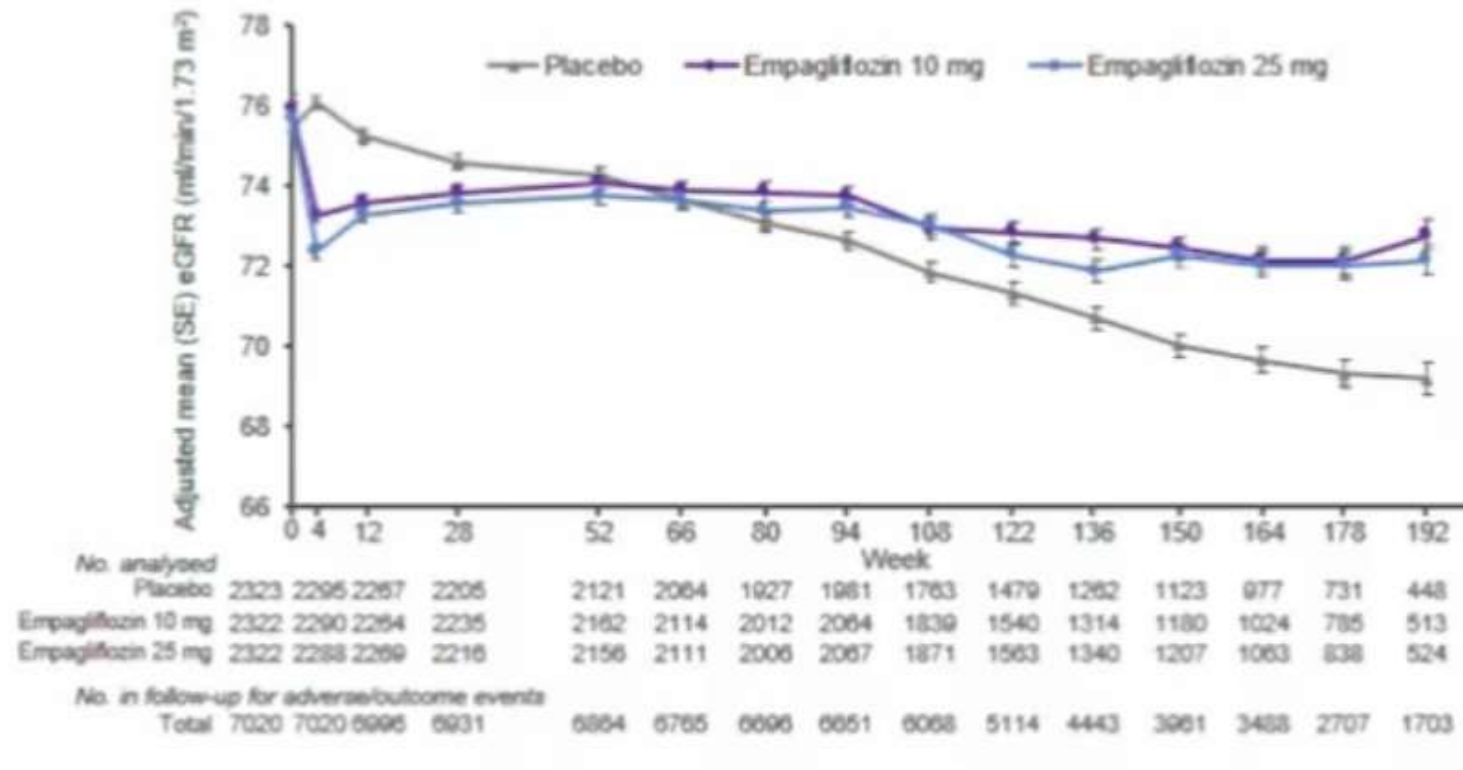
Wanner et al. NEJM 2016



EMPA-REG
OUTCOME[®]

Динамика СКФ (СКД-ЕРІ) в течение 192 недель

Эмпаглифлозин

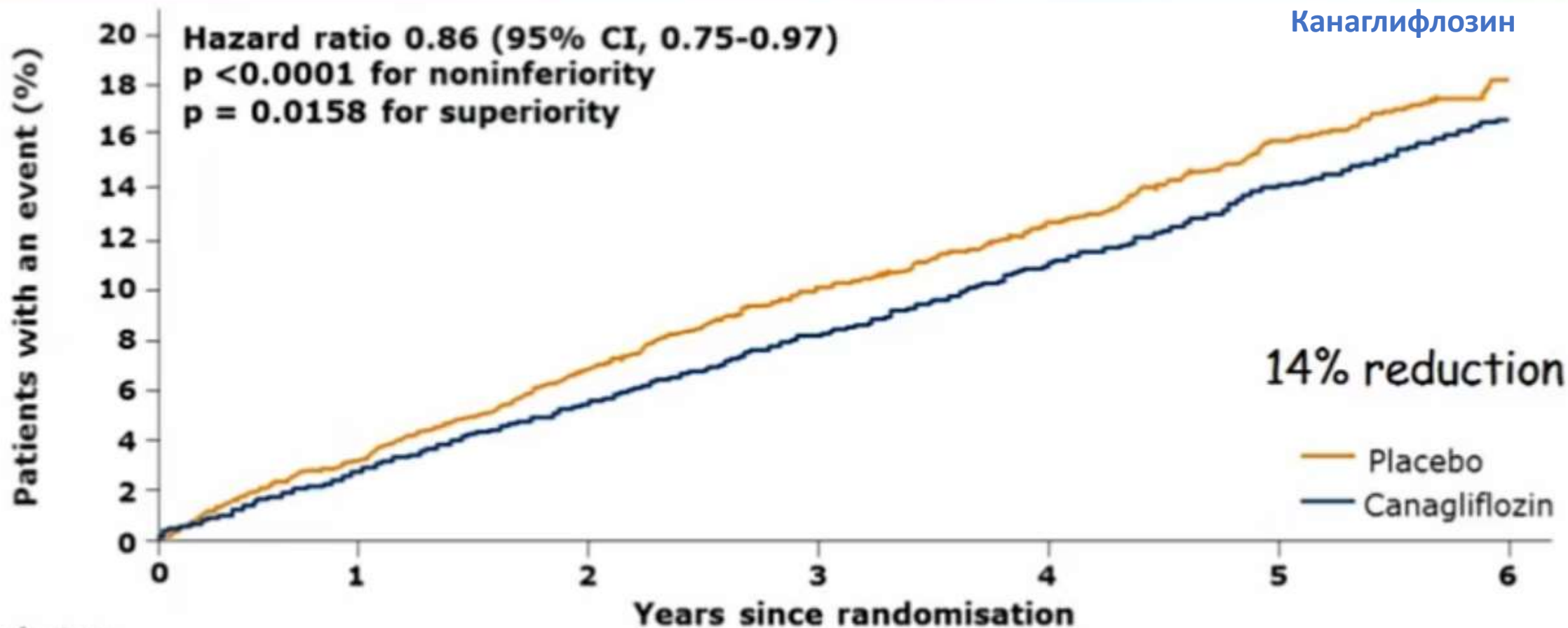


Empagliflozin is not indicated for CV risk reduction or kidney disease. Pre-specified mixed model repeated measures analysis in all patients treated with ≥1 dose of study drug (OC-AD). All participants in the study were able to reach the study visit at week 94 and patient numbers declined thereafter based on study design.



Primary MACE Outcome

CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke



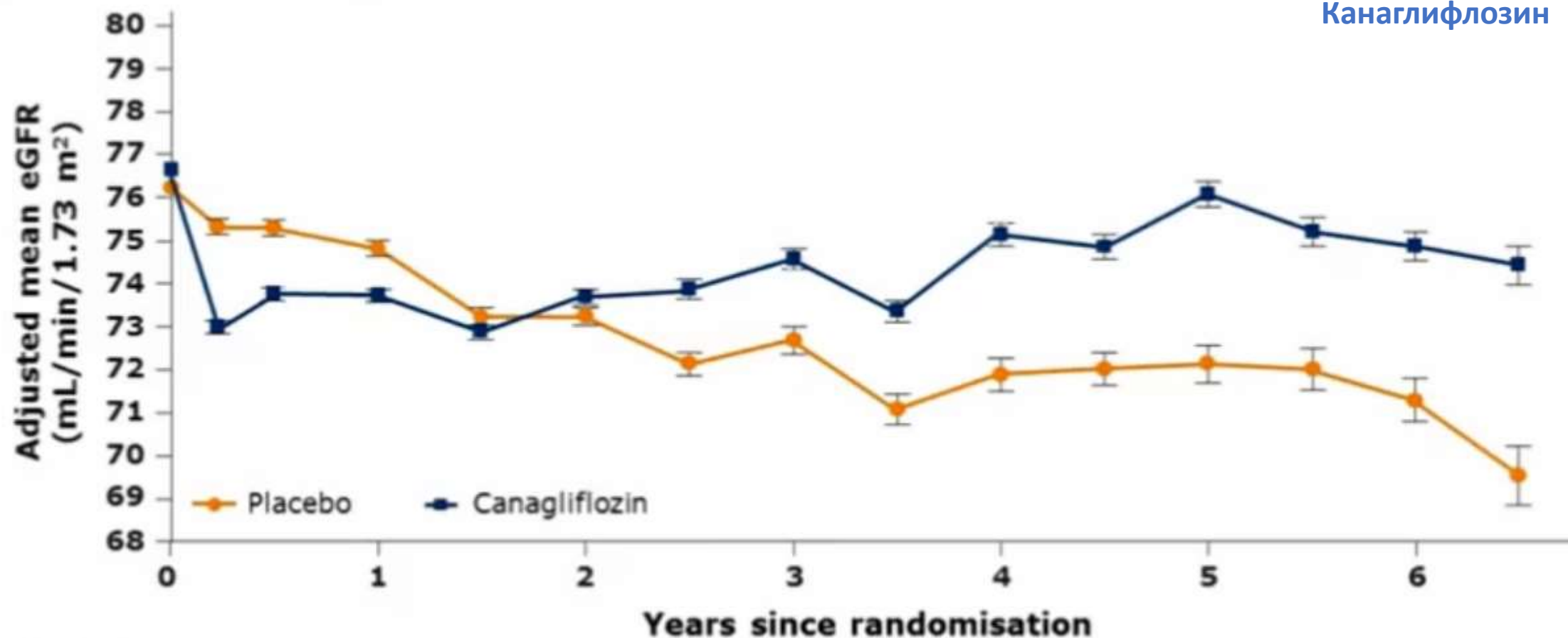
No. of patients

Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789
Canagliflozin	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661

Intent-to-treat analysis

Effects on eGFR

Канаглифлозин

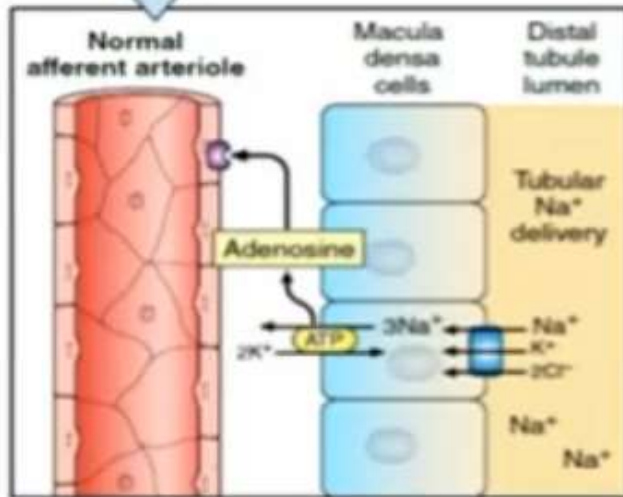
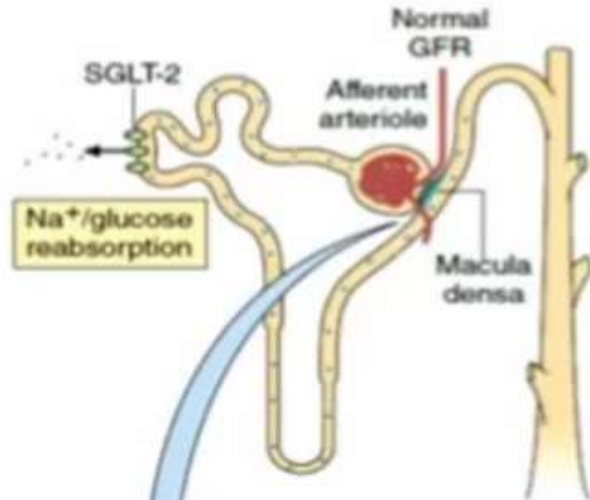


No. of patients

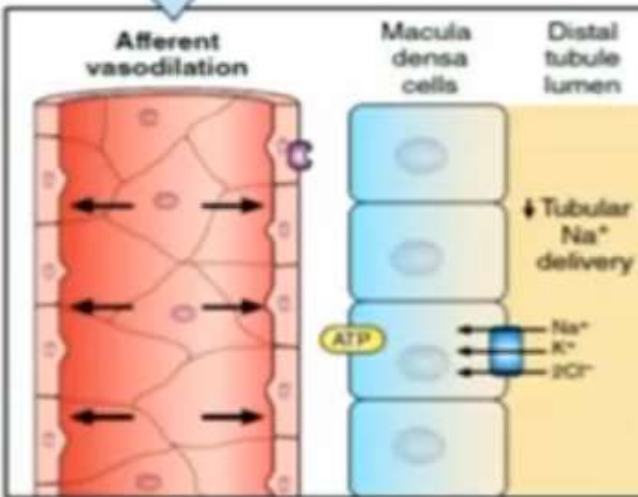
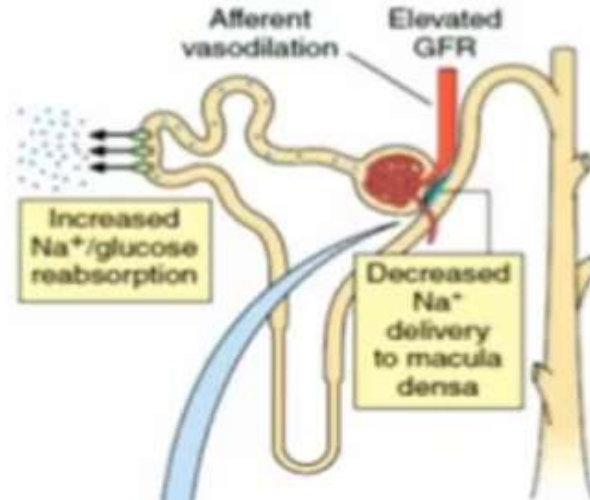
Placebo	4276	3867	3212	1030	899	809	694
Canagliflozin	5711	5212	4570	2230	2039	1895	1653

«Тубулярная гипотеза»

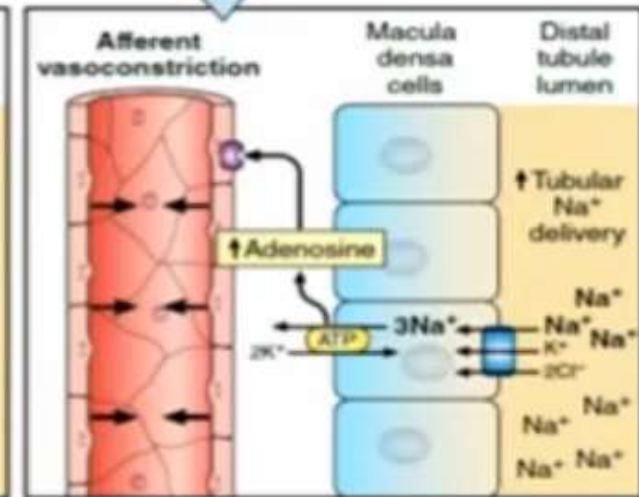
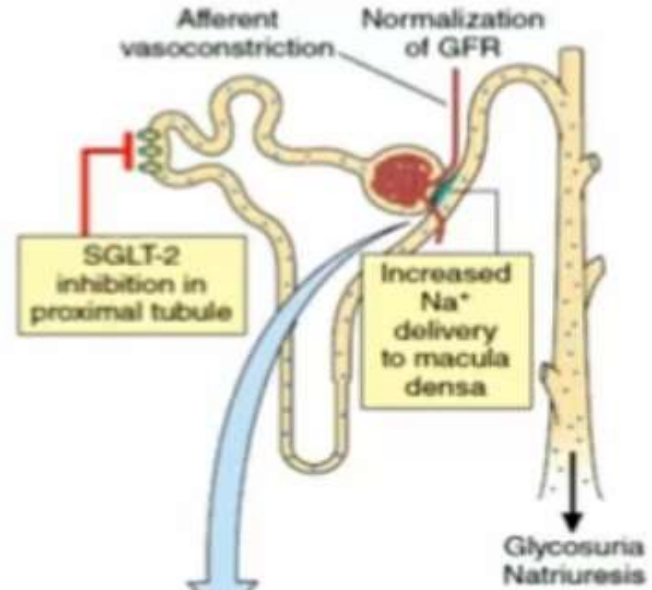
(A) Normal physiology



(B) Hyperfiltration in early stages of diabetic nephropathy

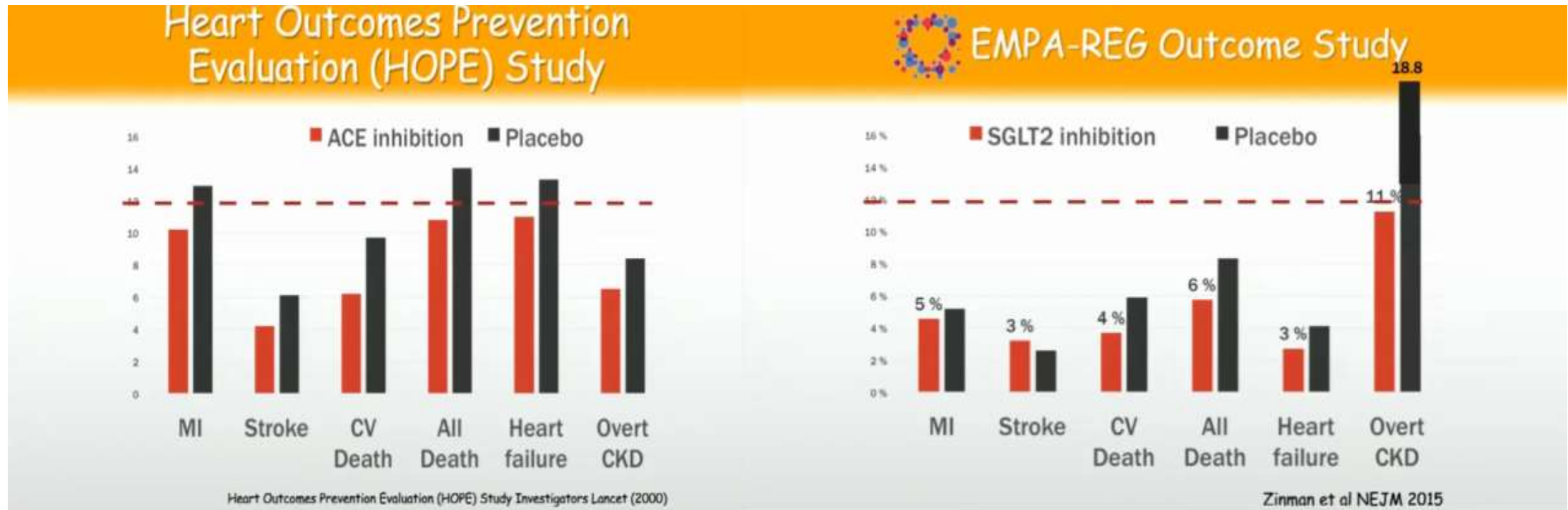


(C) SGLT-2 inhibition reduces hyperfiltration via TGF





Сходные профили влияния ИАПФ и ИНГК-2 на сердечно-сосудистые исходы



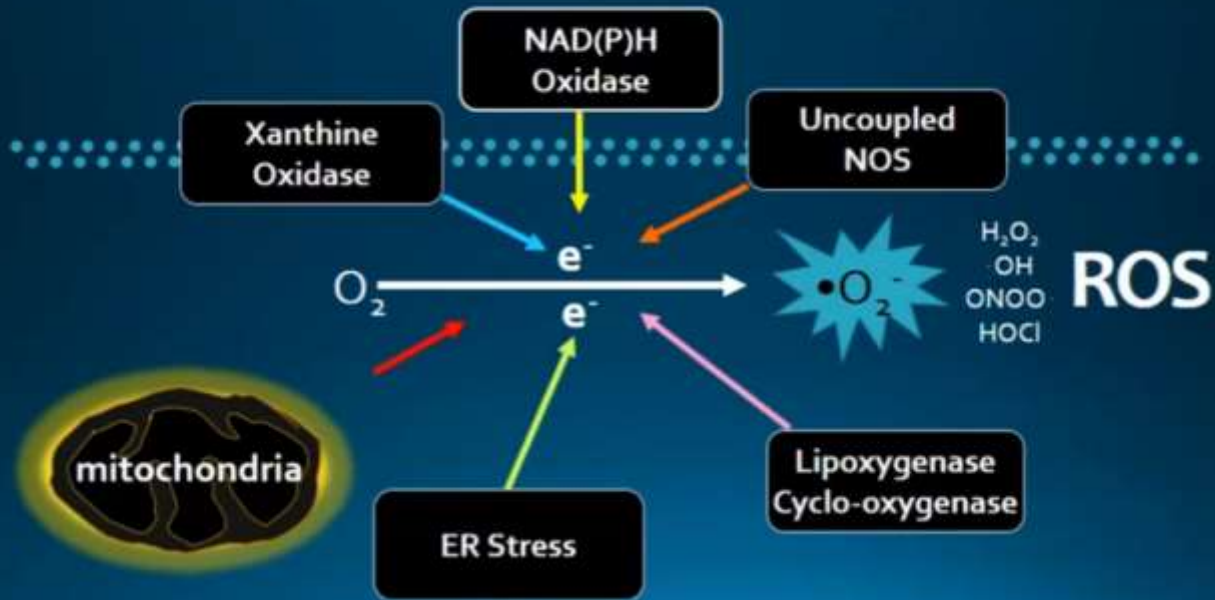
Новый стандарт лечение пациентов с СД 2 типа и СС патологией?

Снижение риска СС патологии воздействием на «пока нетронутые» факторы

- Оксидативный стресс
- Фиброгенез вследствие хронического воспаления



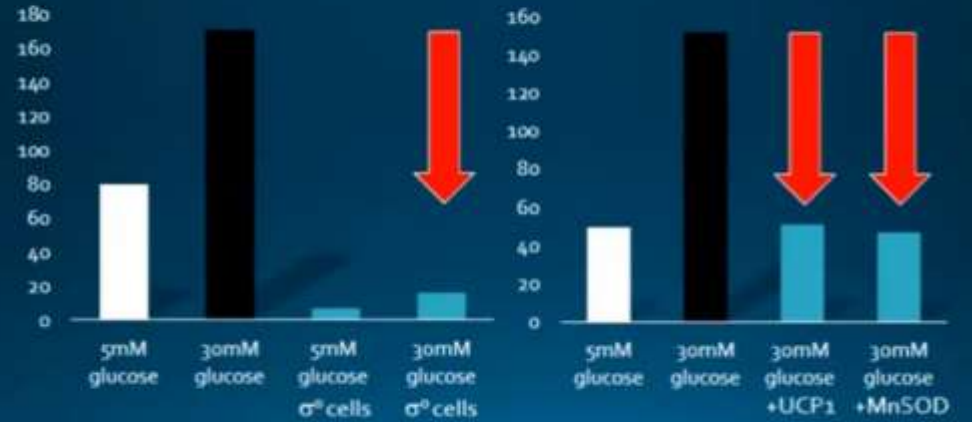
Потенциальные источники образования супероксида при СД



Клетки

- без митохондрий
- с повыш экспр UCP-1
- с повыш экспр MnСОД

Гипергликемия не приводит к образованию супероксида



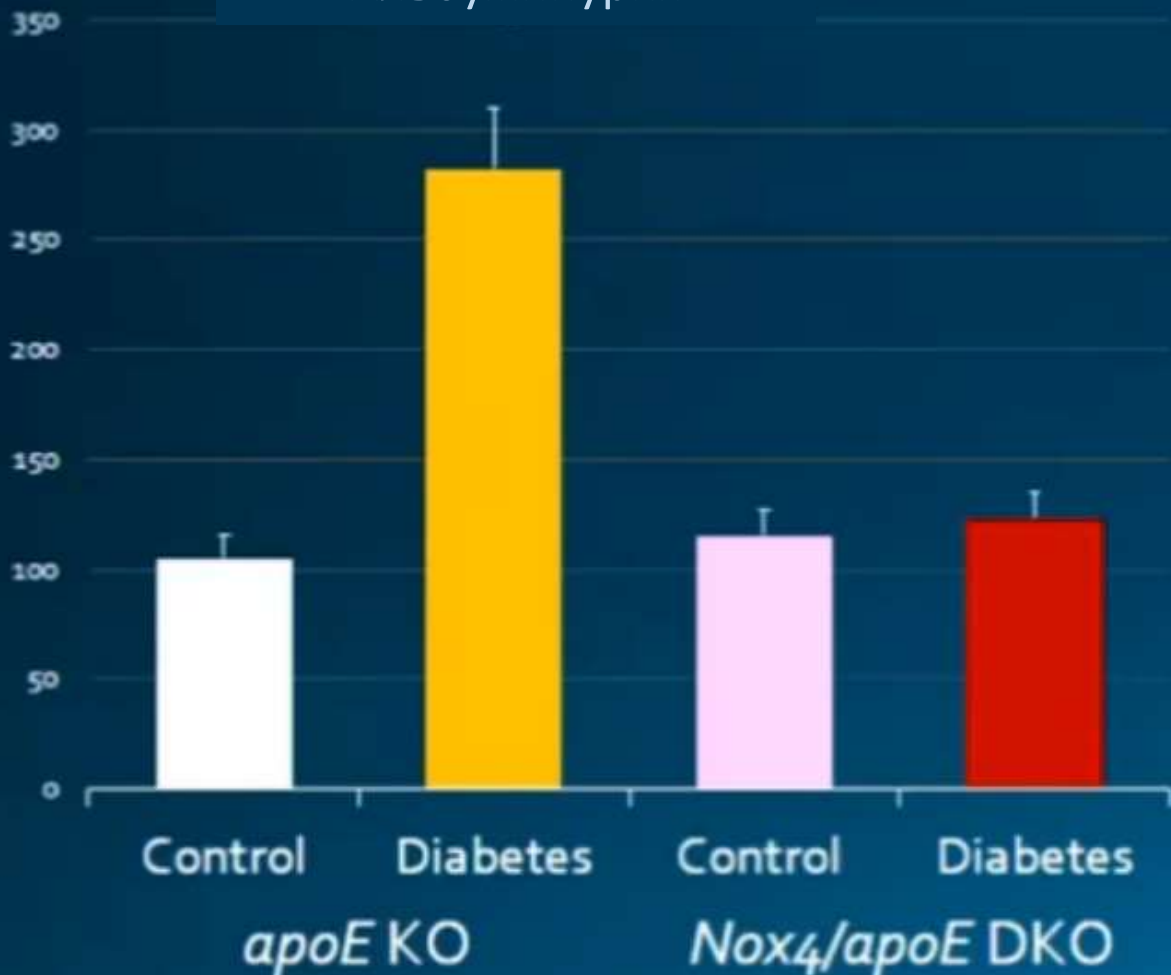
Гиперпродукция супероксида происходит в митохондриях?

Дефицит НАДФ-оксидаз и осложнения диабета

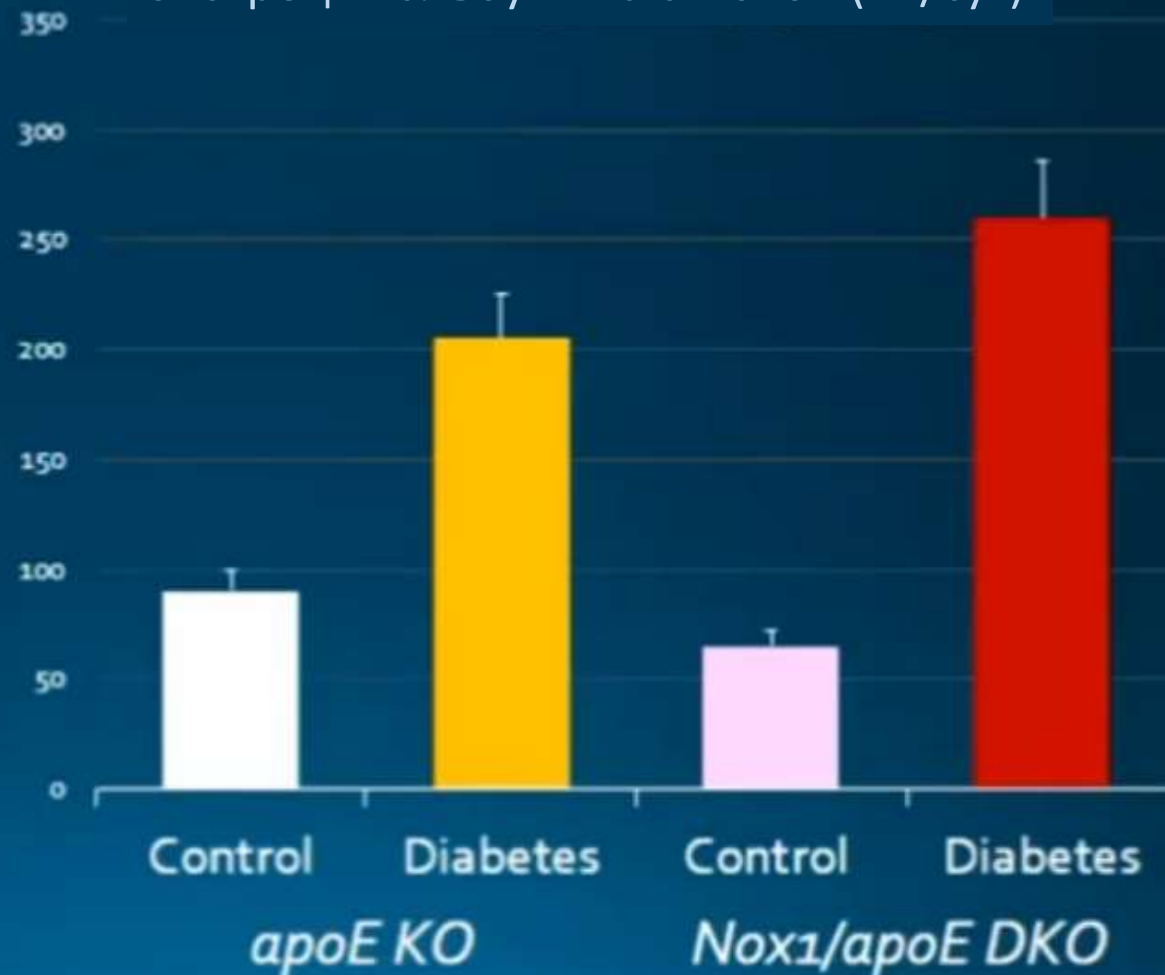


Jay

Альбинурия



Экскреция альбумина с мочой (мг/сут)



IC₅₀ (μM)

0.14

1750

0.11

0.41

Nox1

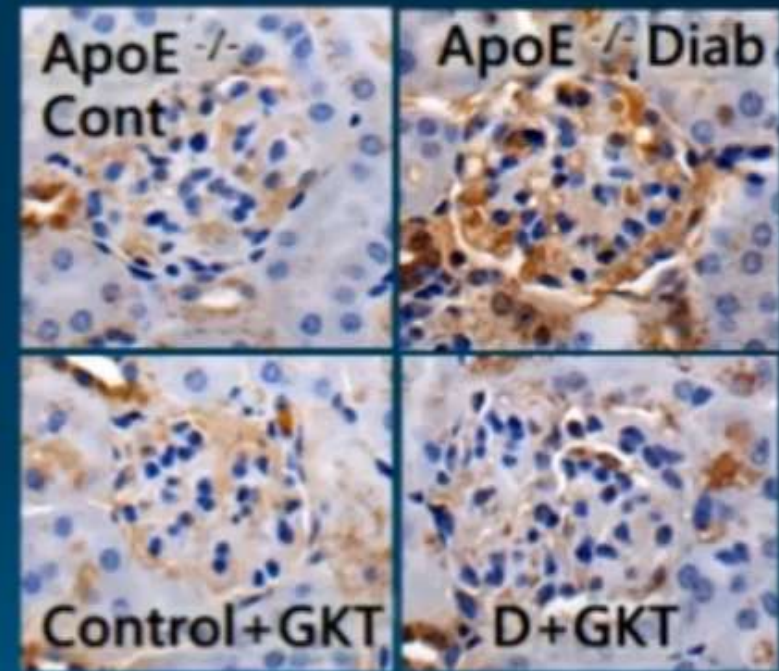
Nox2

Nox4

hNox5

Nox3

DUOX



Nitrotyrosine

GKT137831 in patients with type 1 diabetes & CKD

Type 1 diabetes + micro/macroalbuminuria

n=142

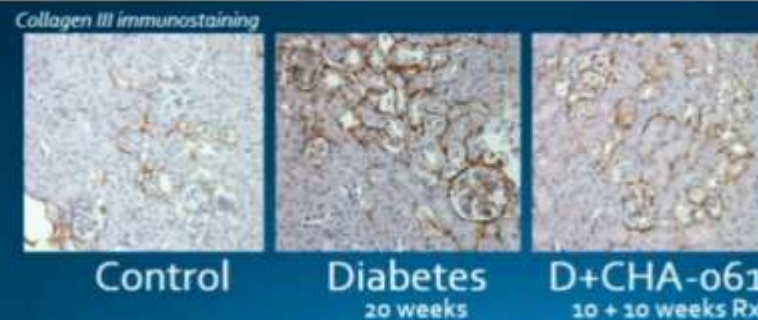
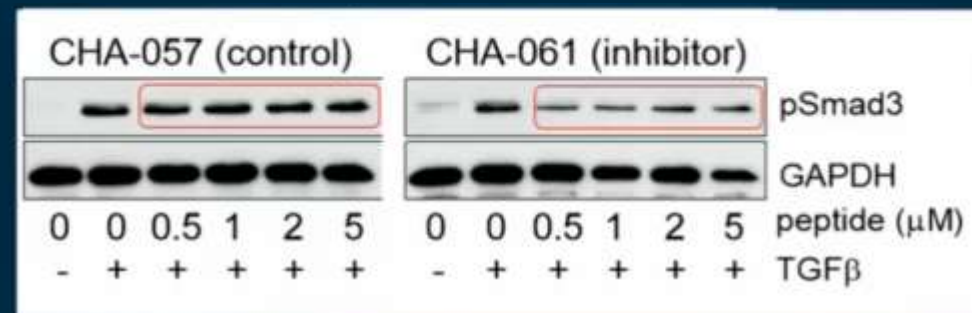
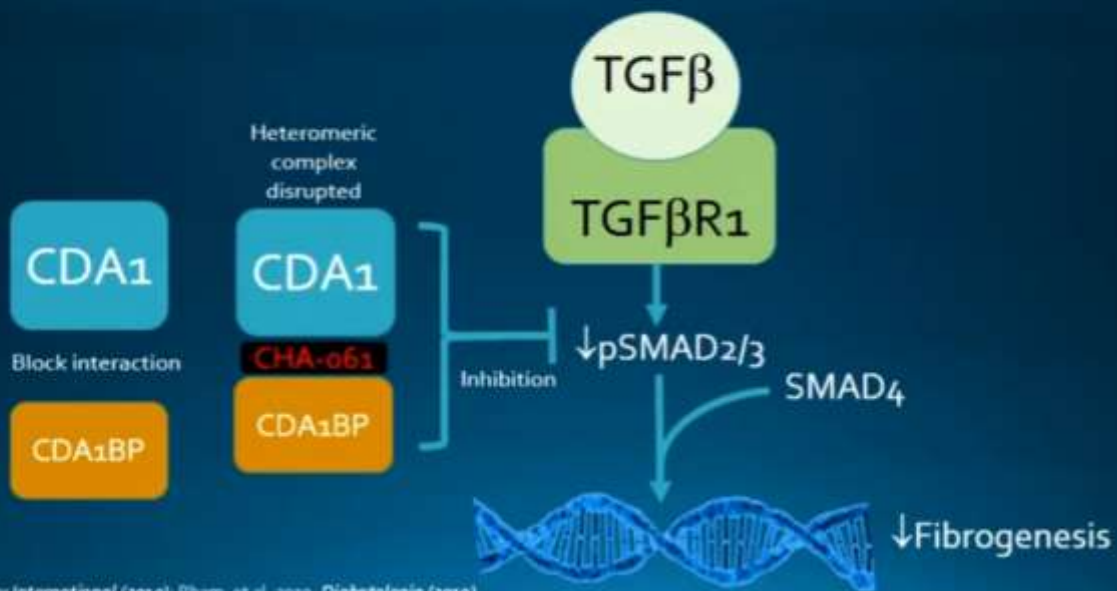
GKT137831
200mg bd

Placebo

Change in mean ACR at 48 weeks

Подавление фиброгенеза при СД – профилактика прогрессирования диабетической нефропатии

Подавление взаимодействия CDA1/CDA1BP







ISN ACADEMY

ONLINE LEARNING



Ask The Experts



Topic Channel Managers

- Featured content
- eLearning, CME & Case studies
- Events & Webinars
- Topics
- Contributors
- Articles, Documents & Links
- Languages

MULTIportal **NAVBAR 3.0** Favorites/Navigation history Minimize

From To All Events All Content Types More

As you type keywords, suggestions will appear that you can select, then click "search" Browse By Sort By Search

Protected by US Patents

- Acid-Base
- AKI
- Anemia, Iron and trace elements
- Basic Science
- CKD
- Diabetes
- Dialysis
- End-of-Life Care
- Fluid and Electrolytes
- General Nephrology
- Genetic Kidney Diseases
- Global Nephrology
- Glomerular Diseases
- Healthcare Policy
- Hemodialysis
- Hypertension
- + More

FEATURED E-CURRICULUM MAY 2018

ACUTE KIDNEY INJURY

E-LEARNING PROGRAM: AKI AND ITS MANAGEMENT

Personal Activity Dashboard
Click on the banner to start this activity

N/A completed

UPCOMING ISN-KDIGO WEBINAR

1 JUNE 2018:
SUMMARY OF THE KDIGO CONTROVERSIES CONFERENCE ON GLOMERULAR DISEASES with Dr. Brad Rovin

[REGISTER NOW!](#)

1 Document

FEB 22-25 // 2018
TOKYO // JAPAN

ISN FRONTIERS SYMPOSA

ISN FRONTIERS
KIDNEY DISEASE & CARDIOVASCULAR DISEASE

13 Webcasts 10 Abstracts



ISN FRONTIERS MEETINGS

CARDIO PULMONARY RENAL INTERACTIONS

and their interdependence in disease

OCTOBER 3-6, 2019

GOTHENBURG, SWEDEN

WWW.ISNFRONTIERS.ORG/GOTHENBURG



Advancing Worldwide Kidney Health