

出國報告（出國類別：開會）

2022 美國腎臟學會（ASN）腎臟週

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：陳呈旭/腎臟科主任

派赴國家/地區：美國/佛羅里達州/奧蘭多

出國期間：111/11/2-111/11/8

報告日期：111/12/05

目 次

摘要.....	2
目的.....	3
過程.....	3
心得.....	15
建議.....	15
附錄.....	16

摘要

今年美國腎臟學會 (ASN) 2022 年腎臟週年會，於 2022 年 11 月 3 日 (星期四) 至 6 日 (星期日) 在美國佛羅里達州奧蘭多國際會議中心舉行，因疫苗的覆蓋率高，美國腎臟學會委員決議面對大家面對面交流、參與和互動的渴望，今年 ASN 是以實體會議和遠端網路會議參與的選項。今年在疫情解封後，有約 12500 人參與盛會，內容十分精采在 100 多個主題上，有 600 多個腎臟尖端的專家發表演講，有 2500 張海報可以面對面發表和與會者互相討論，也可連絡感情。實體會議內容在第一天，是 ASN 和美國國家醫學院 (NAM) 合作舉辦開幕式全體會議，美國國家醫學院主席曹文凱 (Dr. Victor Dzau) 對 COVID-19 疫情及新興感染症其中包括一個關於“預防下一次大流行”的專家討論。第一天也張貼海報「腹膜透析病人對 COVID 19 疫苗接種的安全性和抗體反應研究」及看各海報的內容。之後兩天各個主題演講都非常精彩，挑選一些比較新的主題學習，如：“Podocyte Development, Disease, and Stem Cell Research”，“Hope in ADPKD: Innovation in Therapeutics”，“Impact of MicroRNAs and Circular RNAs on the Pathogenesis and Prognosis of Glomerular Diseases”，“State-of-the-Art Lecture "mRNA as Medicine" 和幾個將發表的 clinical trials 的結果。目前美國研究重點在基礎上，多在致病機轉的找尋，使用 single cell and RNA-seq。另外就是 mRNA 在臨床使用，腎臟科使用 mRNA 還沒有主題，將是一個機會。大數據的研究及穿戴式裝置有些發表，與 Duke University 資訊系兩位學生討論其腎小球自動判讀研究，未來可以目前榮星計畫主題，可合作病理閱片的程式互相驗證。這次開會有很多新的臨床研究發表，大數據研究、精準醫療也很多發表，目前落地運用仍須等待。在會議期間也和拜會京都大學柳田素子教授，討論 11 月 28 日去拜會的行程。和黃俊德醫師的加州洛杉磯分校的 Prof. Kathleen Liu 會面，除閒話家常，也討論未來可能合作的 AKI 主題。建立國際的友誼，也搭起國際研究合作的基礎。

關鍵字： COVID-19、Podocyte Development、mRNA as Medicine、ADPKD、Stem Cell Research

一、 目的

參與美國腎臟學會（ASN）2022 年腎臟週年會學習最新的研究治療、最新的設備或設計、幹細胞治療、mRNA 運用在治療、大數據及人工智慧。

二、 過程

今年美國腎臟學會（ASN）2022 年腎臟週年會，於 2022 年 11 月 3 日（星期四）至 6 日（星期日）在美國佛羅里達州奧蘭多國際會議中心舉行，因疫苗的覆蓋率高，美國腎臟學會委員決議面對大家面對面交流、參與和互動的渴望，今年 ASN 是以實體會議和遠端網路會議參與的選項。今年在疫情解封後，有約 12500 人參與盛會，內容十分精采在 100 多個主題上，有 600 多個腎臟尖端的專家發表演講，有 2500 張海報可以面對面發表和與會者互相討論，也可連絡感情。實體會議內容在第一天，ASN 主席 Susan Quaggin 在開幕致詞中，慷慨激昂的演說中提到，在 1989 是柏林牆倒塌時代，是全球資訊網（WWW）發明誕生的年代，也是諾貝爾醫學獎授予 J. Michael Bishop 和 Harold E. Varmus 「以表彰他們發現了逆轉錄病毒致癌基因的細胞起源」的年代，也是她第一次參加 ASN 的時代，在 33 年過去後她站在這裡要告訴大家，腎臟科一直在沒落，雖然 27 年前 captopril 證實有減少蛋白尿，但之後所有的臨床試驗幾乎都是失敗的。但在其他領域的藥物研究，跨過來發現，許多藥物的在治療腎炎或腎病成功。例如直到 2015 年，但是 mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) 使用者，證實可使慢性腎臟病人中顯示有更好腎臟預後。Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) 抑制劑有腎臟與心臟的保護效果，有效減緩腎功能的惡化。如何翻轉和重新塑造我們腎臟科已經刻不容緩，我們需要不斷的研究新的治療、新的設備或設計、異種移植、幹細胞治療、基因治療、大數據及人工智慧等等來改善我們病人的腎臟存活。這個時代是腎臟科的機會及契機，如何全球腎臟科領域的合作及研究來改善腎病人的生活品質及存活，雖然我們利用 eGFR 變化提供病人評估可能的預後，仍無法有藥物改善腎功能的惡化病程。ASN 願景聲明：**一個沒有腎臟疾病的世界，是一個宏大的夢想和野心。**「雄心勃勃目標在未實現之前往往看起來是遙不可及，而設定目標卻是不可迴避事實——這是一個再簡單不過的道理和常識問題，**化作行動才是成敗兩者之關鍵。**」如何能讓醫療政策執行者能挹注更多研究經費，來治療龐大的慢性腎臟病人刻不容緩。培養更多優秀的腎臟人才，才能讓腎臟疾病得到更好的照護。

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease
 Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis
 Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease
 Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis
 Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia

KIDNEY WEEK

所有重要臨床試驗都是沒有成功

“Isn't it time we moved from screening for kidney disease to screening for kidney health?”

Adeera Levin, MD, FRCP, FCAHS, OC

KIDNEY WEEK

不是只在篩檢腎臟疾病，應該是開始為腎臟健康篩檢

FDA Approvals and Breakthrough Designation (2022)

2022 FDA Approvals

- NephroScan**
 - Theragnostics, Feb 2022
- Allo SmartPatch**
 - Allo, April 2022
- St Set**
 - Baxter, April 2022
- Versa™ PD Cycler**
 - FMCNA, April 2022
- Minuteful Kidney**
 - Healthy.io, July 2022
- Teripressin**
 - Roche, Sept 2022
- Benlysta (belimumab) - Ped Indication**
 - GlaxoSmithKline, July 2022
- VIDAS Nephrocheck**
 - BioMérieux, July 2022
- Prisma/Prismaet ST Set**
 - Baxter, April 2022

2022 Breakthrough Designation, Priority Review or Other Important News

- Jardiance®**
 - EMPA-Rig trial stopped early - BIPPI Lilly, March 2022
- SelfWrap Perivascular Wrap**
 - Designated Breakthrough Device - VenoStent, May 2022
 - KidneyX Recipient
- Inasaplin (IX-147)**
 - Breakthrough Therapy Designation - Vertex, June 2022
- Sparastren**
 - Priority Review for IgAN - Travers, August 2022
- Selective Cytoreductive Device**
 - SeedStar Medical, May 2022
- AKI Predict machine learning algorithm**
 - Pottero Medical, May 2022
- KT-WO preservation solution and TimeSeal organ transport device**
 - X-Thema, May 2022
- URS-LL Acoustic Enhancer**
 - Applied Medical, Jan 2022

KIDNEY WEEK

2022 年 FDA 通過很多新的設備或療法來治療腎臟病人

Xenotransplantation: Are pigs the future of organ transplants?

Next steps for the xenotransplantation of pig organs into humans

Engineering of hybrid spheroids of mesenchymal stem cells and drug depots for immunomodulating effect in islet xenotransplantation

Could animal-to-human transplantation fill the EU's organ shortage void?

Xenotransplantation Reaches a Milestone

Could Animals Be The Solution To America's Organ Problem?

Clinical trials for pig-to-human organ transplants inch closer

KIDNEY WEEK

近年異體移植成功帶來更多的治療曙光且有可能實現

nature genetics

Renal plasticity revealed through reversal of polycystic kidney disease in mice

Cystic/PKD1 mutant

PKD1 gene added back

Control/Normal

KIDNEY WEEK

基因治療運用於體染色體顯性多囊性腎臟病

PROPUBLICA

Health Care

They Were the Pandemic's Perfect Victims

The pandemic killed so many dialysis patients that their total number shrunk for the first time in nearly half a century. Few people took notice.

by Duaa Edeib
Dec. 28, 2021, 5 a.m. EST

KIDNEY WEEK

COVID-19 大流行造成透析病人的死亡

The New York Times

A Life and Death Battle: 4 Days of Kidney Failure but No Dialysis

At the peak of the pandemic in New York, a longtime city employee joined a crush of patients in desperate need of treatment.

MISSISSIPPI TODAY

'They need this in order to live.' For kidney patients, the Jackson water crisis has especially high stakes

KIDNEY WEEK

不只疫情甚至烏俄戰爭都可能讓病人無法得到公平醫療

Average CRENDENCE patient
 Age = 63 years
 eGFR = 56
 Albuminuria

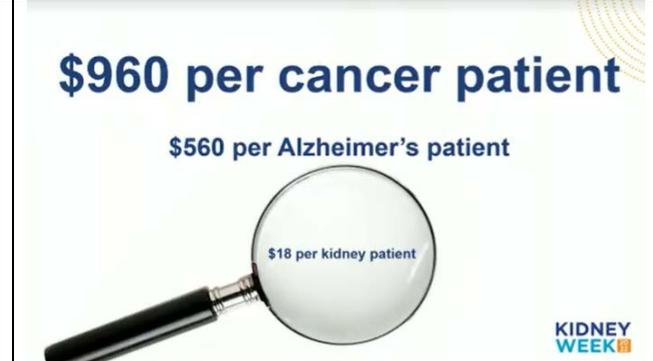
Placebo/usual care
 Age = 73 years
 eGFR = 10

Canagliflozin
 Age = 88 years
 eGFR = 10

15.1 years

KIDNEY WEEK

我們提供病人評估可能的預後仍無法有藥物改善病程

 <p>ASN Vision Statement: A world without kidney diseases.</p>	 <p>\$960 per cancer patient \$560 per Alzheimer's patient \$18 per kidney patient</p> <p>KIDNEY WEEK</p>
<p>ASN 願景聲明：一個沒有腎臟疾病的世界</p>	<p>NIH 經費分配有很多的不公平性</p>

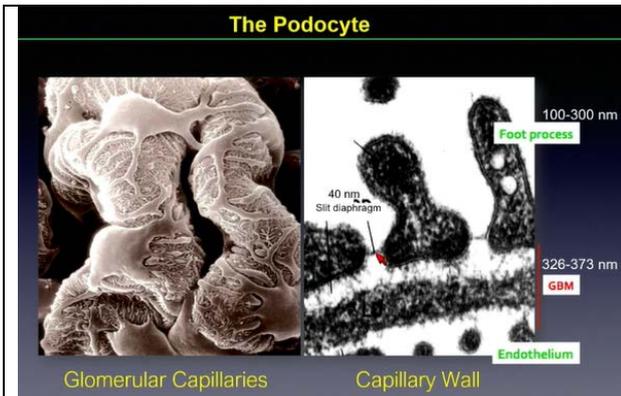
第二階段是 ASN 和美國國家醫學院(NAM)合作舉辦開幕式全體會議，由美國國家科學院的院長曹文凱(Dr. Victor Dzau)醫師介紹「如何預防下一次大流行」之教育演講及專家小組討論，過去三年 COVID-19 世界大流行性，醫學界藉由擴大科學研究和疫苗外交與合作來預防 COVID-19 的蔓延，解決人類給自己帶來的問題！在預防下一次大流行中，國際疫苗科學家、熱帶病和冠狀病毒專家 Peter J. Hotez 醫師認為，我們必須依靠疫苗外交來解決疾病和全球健康方面的新世界秩序。Hotez 詳細介紹了他在實驗室開發新疫苗的歲月，還講述了他在世界各地的旅行，與富國和窮國的人們建立疫苗夥伴關係，以試圖阻止重大健康問題。在冷戰高峰期與蘇聯科學家 Dr. Albert Sabin 一起開發口服沙賓小兒麻痺疫苗，幾乎解除小兒麻痺的發生。而冠狀病毒對中國社會和經濟的影響，最後疫情爆發導致全球性問題。疫苗可預防疫情擴展和降低醫療的負擔。COVID-19 疫苗是預防疫情再次爆發的重要武器，下一次新興傳染病，疫苗研發將是世界預防疫情發生的重要目標。其後是由大家綜合討論，結論是仍有很多美國人為打疫苗，甚至有反對疫苗的論述，不幸的是 Hotez 斷言新興傳染病，將開啟一個永無止境的循環。Hotez 著眼於引發全球健康問題的社會政治和環境因素，提出經過歷史驗證，疫苗是緩和令人擔憂的國際大流行最有效辦法。尤其未來應該還是會有很多的新興傳染病出現，國際合作及疫苗開發研究十分重要。

其後是各個主題精彩演講，職無法參與個講堂演講，挑選一些比較新的主題學習：

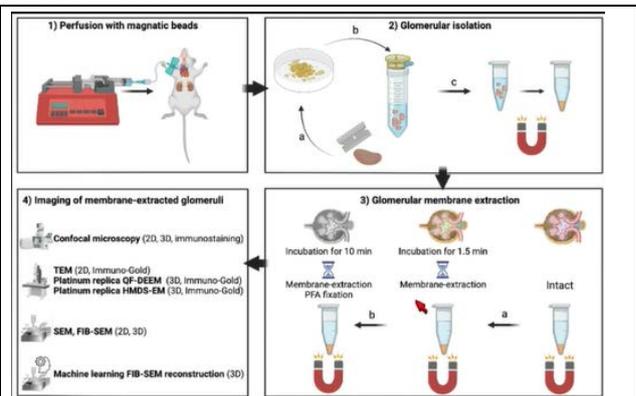
在「Podocyte Development, Disease, and Stem Cell Research」中，足細胞是腎小球的高度特化細胞，藉由包括足突之間的濾過縫隙的屏障來防止血漿蛋白進入尿液被濾出。探討當足細胞受傷或喪失時，它們複雜的結構改變，在「足突消失」過程中發生物理改變，在許多腎病中都有發現。會議中討論了足細胞的成熟、複雜的細胞骨架，以及如何從人羊水中產生足細胞，並探討「腎小球上的晶

片」的概念。

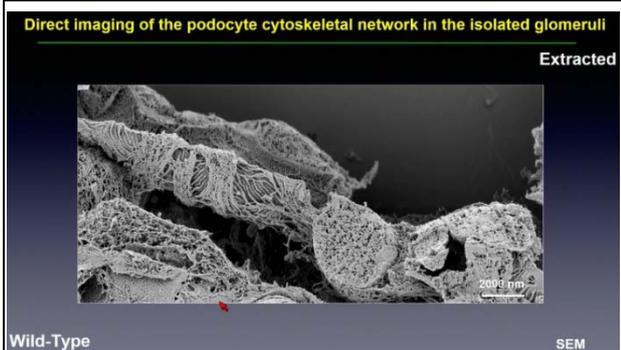
華盛頓大學 Hani Suleimain 先作一個比較新的微結構研究，探討利用「3D Visualization of the Podocyte Actin Network with Leading-Edge Approaches」，看其病理狀況下的足細胞形態學變化及異肌動蛋白(isoactin)、tropomyosins 和 formins 在調控形態學的動態變化作用。利用 3D Visualization 研究健康和病理條件下足細胞和底層基底膜(BM)之間的相互作用。



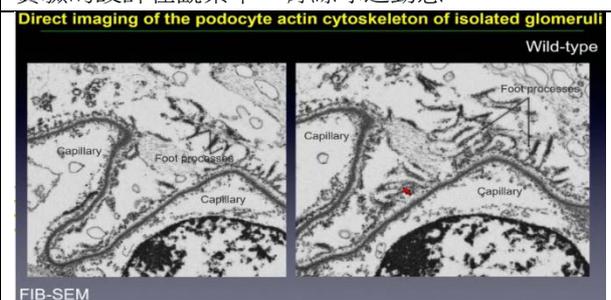
足細胞的微結構



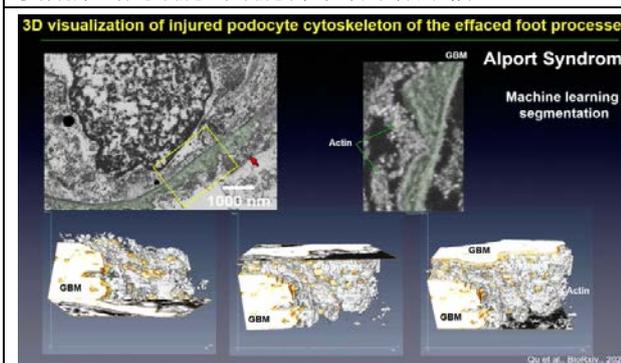
實驗的設計在觀察單一腎絲球之動態



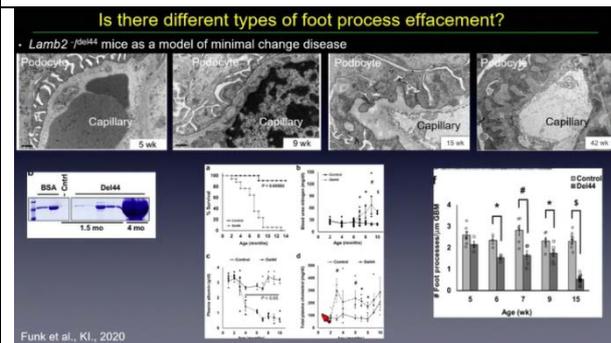
要觀察的足細胞的細胞骨架網絡微結構



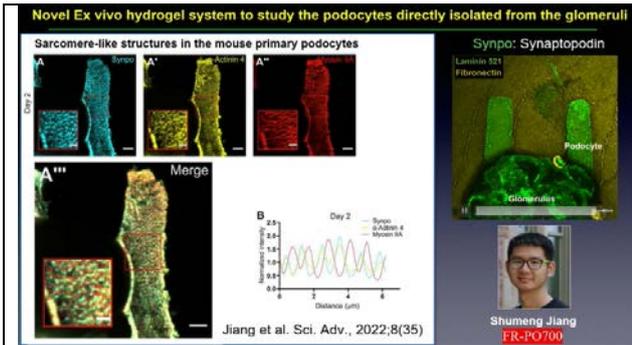
放 video 之動態肌動蛋白細胞骨架及完整足突(foot process of podocyte)



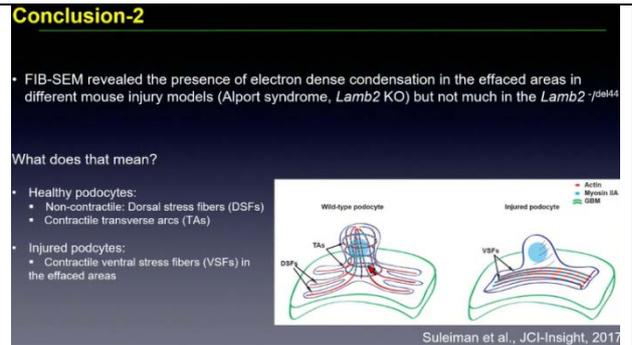
Alport syndrome 其細胞骨架使基底膜(BM)粗薄不一



Lamb2^{-/-} 微小腎病變小鼠模型呈現基底膜變薄



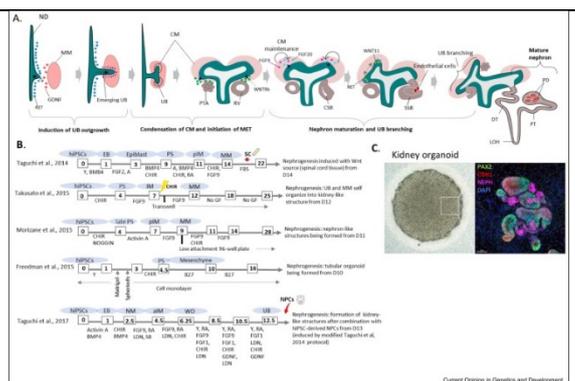
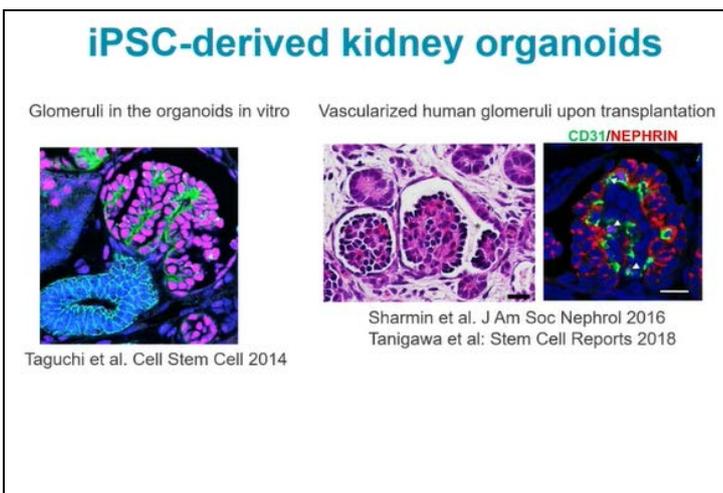
Jiang 發現 Synaptopodin 和 fibronectin 有交互作用



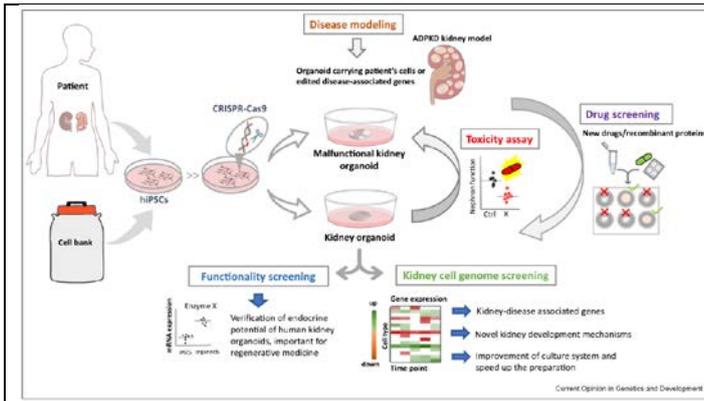
受傷的足細胞可能會影響 ventral stress fibers 縮收

聽眾有很多的問題，如：腎絲球中之 Mesangial cell 完全沒有角色嗎?很尖銳! 演講者說：「有作，但我們一次專注在一個主題!」四兩撥千金!好厲害的回答

第二個小題接著是熊本大學發育醫學研究所之西中村隆一 (Ryuichi Nishinakamura) 發表他研究成果，利用幹細胞生物學最新發展在體外產生腎臟類器官(kidney organoids)，進一步實驗移植後觀察這些類器官的成熟。但目前的類器官技術仍然不成熟，且相關資訊非常有限，因此很難確定其成熟階段體內腎臟發育階段依賴性基因表達。建立相關的分子向量坐標，對發育中不同階段的小鼠腎臟進行單細胞 RNA 測序(scRNA-seq)。比較 15.5 天胚胎及出生之細胞相比，分析基因譜系之特異性上調表達的個體細胞發育階段相關的基因序列。將這些特異性基因序列於移植的胚胎腎臟上，除了集合管外，大多數細胞類型，在新生兒階段與腎臟相似的成熟體的表達，顯示不同種系細胞譜系的成熟。因此 scRNA-seq 數據可為有用的分子向量坐標來評估發育中和發育完成的腎臟的成熟特性。

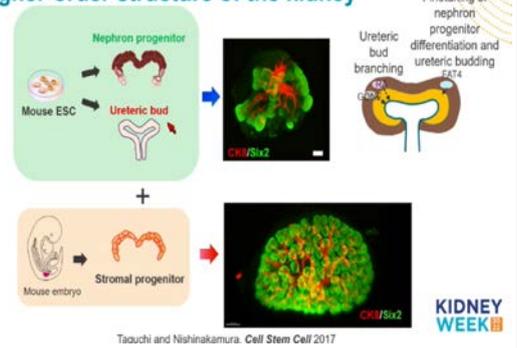


早期體外腎元發育和人誘導多能幹細胞(hiPSC) 定向分化為類器官的核心分析。



目前狀態下的腎臟類器官應用

Three types of progenitors are required for the higher-order structure of the kidney



Tauchi and Nishinakamura. Cell Stem Cell 2017

腎臟的高級結構需要三種類型的祖細胞：Nephron progenitor, stromal progenitor, ureteric bud branching

第三場由波士頓兒童醫院 Jordan Kreidberg 發表「足細胞損傷後修復：重新編程轉錄組」，從他研究 WT1 對足細胞損傷的反應、WT1 CHIP-seq、FOXC2 CHIP-seq 與 WT1 的相關性、YAP/TAZ 和 Integrins 在足細胞損傷中的相關性。Wilms 的腫瘤抑制蛋白 (WT1) 是控制不同基因在時空活化 (spatial and temporal activation) 機制的一個組成部分。研究轉錄因子常用策略包括在交聯細胞中使用適當的抗體對感興趣的蛋白質進行染色質免疫沉澱 (ChIP)。在 ChIP 之後，使用下一代測序 (NGS) 技術對 DNA 進行測序，藉由生物信息分析確定轉錄因子標的位點。提供詳細步驟，用於為 WT1 執行成功的 ChIP-Seq 實驗。

Podocyte-specific knockout of *Wt1* in adult mice

Sandrine Ettou

Ettou, Jung et al, Sci Advances 2020

WT1 ChIP-seq in normal and ADR-injured podocytes

Youngsook-Lucy Jung (Peter Park lab, HMS)

Ettou, Jung et al, Sci Advances 2020

WT1 對足細胞損傷的反應：WT1 是足細胞功能的關鍵調節因子

Why no results about FOXC2 at D14 post ADR: By D14, FOXC2 binding across genome so reduced that ChIP-seq impossible!

Motif	TF	P-Value	Motif	TF	P-Value
GGGAGG	LMX1B	0.33×10^{-11}	GGGAGG	TEAD	7.93×10^{-11}
GGGAGG	HDM3	4.33×10^{-11}	GGGAGG	FoxO3a/Smad3	1.04×10^{-10}
GGGAGG	Forkhead box	1.27×10^{-10}	GGGAGG	STAT	1.38×10^{-10}
GGGAGG	ATF2-related	6.41×10^{-10}			

FOXC2 CHIP-seq 與 WT1 的相關性

Anya Greenberg

Dongwon Lee

YAP/TAZ- transcriptional effectors of HIPPO signaling pathway, regulated by cell-cell contact, cell adhesion. YAP/TAZ partner with TEAD TFs

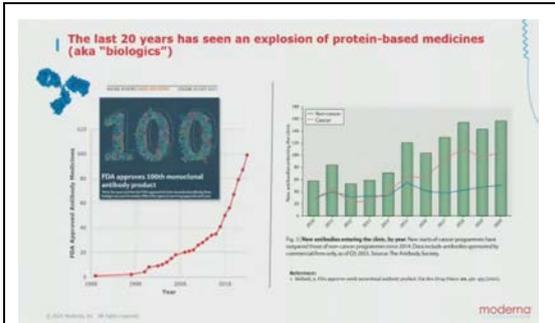
Evelyn Huynh-Cong

YAP/TAZ in podocytes: Induced podocyte-specific knockout of Yap and Wwtr1(Taz) in adult mice

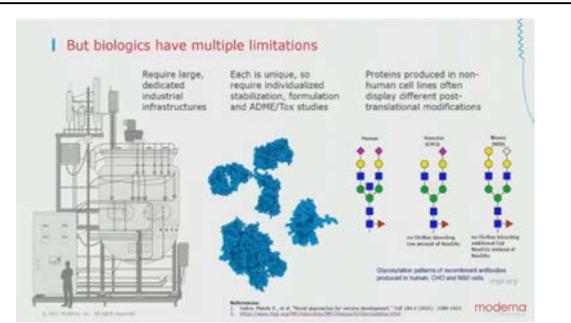
HIPPO 信號通路的 YAP/TAZ 轉錄效應子，受細胞間接觸、細胞粘附調節。YAP/TAZ 與 TEAD TF 合作。

第四場洛杉磯兒童醫院 Laura Perin，介紹 Alport 症候群(AS)是一種遺傳性疾病，由第四型膠原突變引起，導致腎小球基底膜缺陷、腎小球濾過屏障 (GFB) 損傷和進行性慢性腎病。雖然 AS 的遺傳基礎是眾所周知的，但疾病發病機制的分子和細胞機轉細節一直難以捉摸，阻礙了基於機轉的治療方法的發展。在 X 性連 AS 小鼠模型中對局部腎組織微環境進行了活體多光子成像，以直接視覺化 AS 病理學為主要驅動力。在小鼠 5 個月大時，發現嚴重擴張的腎小球微血管和動脈瘤伴有大量微血栓形成、腎小球內皮表面層增加（糖萼）和免疫細胞歸巢增加、GFB 白蛋白滲漏、腎小球硬化和間質纖維化。在腎臟組織病理學上小鼠或病人組織有很大程度未能檢測到微血管病變。用透明質酸酶或 ACE 抑製劑 captopril 治療 AS 小鼠可減少過多的腎小球內皮糖萼並阻斷免疫細胞歸巢和 GFB 白蛋白流失。這項研究明確證明 AS 早期腎小球機械力和內皮細胞和免疫細胞活化的核心作用，可以作為治療標的，以減少機械應變和局部組織炎症並改善腎功能。Perin 團隊利用羊水首次建立具有足細胞前趨特徵的幹細胞。使用三重陽性選擇方法，獲得一個細胞株(hAKPC-P)，可以在體外繁殖許多代而無需永生或基因操作。在特定的培養條件下，這些細胞可以分化為成熟的足細胞。將這些細胞與條件永生足細胞（目前體外研究的黃金標準）進行了比較。在體外分化後，兩種細胞都具有相似的主要足細胞蛋白表達，例如：腎素和第四型膠原蛋白，有成熟足細胞功能性的特徵。分化的 hAKPC-P 以足細胞的典型方式對血管緊張素 II 和足細胞毒素、嘌呤黴素氨基核苷作出反應。與永生細胞相比，hAKPC-P 具有更接近正常細胞週期的調節和特定蛋白質表達的顯著發育模式，這表明它們首次適用於體外足細胞發育研究。這些新型前趨幹細胞對足細胞生物學研究和潛在的轉化療法具有幾個明顯的優勢。miR-193a 在調節足細胞生物學和足細胞細胞週期和足細胞特異性標的性的作用，可作為研究 AS 疾病生物標記的工具及治療方向。

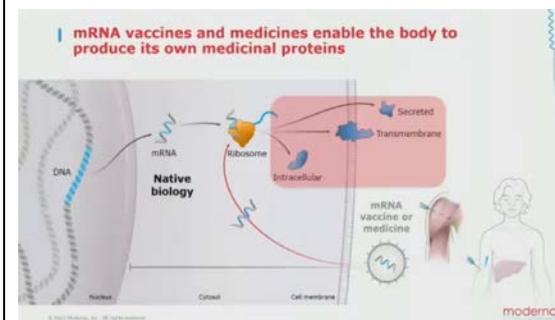
公司仍未有腎臟治療的開發案，可能是一個機會。



目前 FDA 統計每年通過 100 餘件



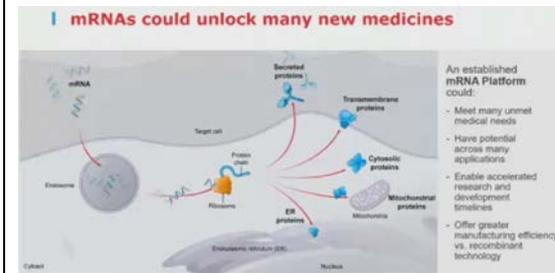
但蛋白質藥物具有生物製劑的許多局限性



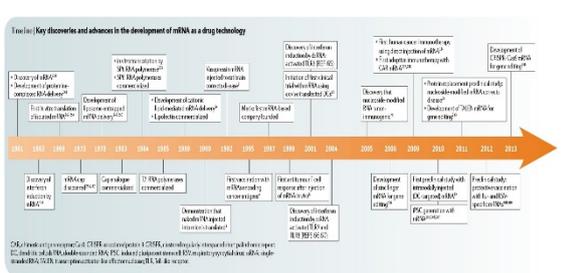
mRNA 疫苗和藥物使用身體合成蛋白的機轉，產生自己的藥用蛋白質



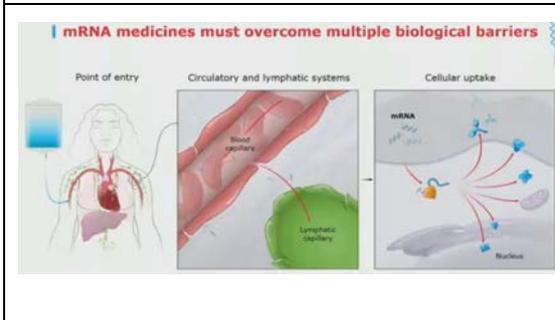
mRNA 有經典藥物三個屬性：可預測劑量依賴性效應、有限作用持續時間、可重複使用。



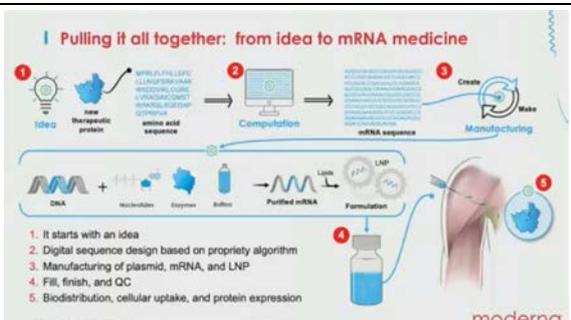
一個成熟 mRNA 平台可以解鎖滿足許多 mRNA 新藥開發



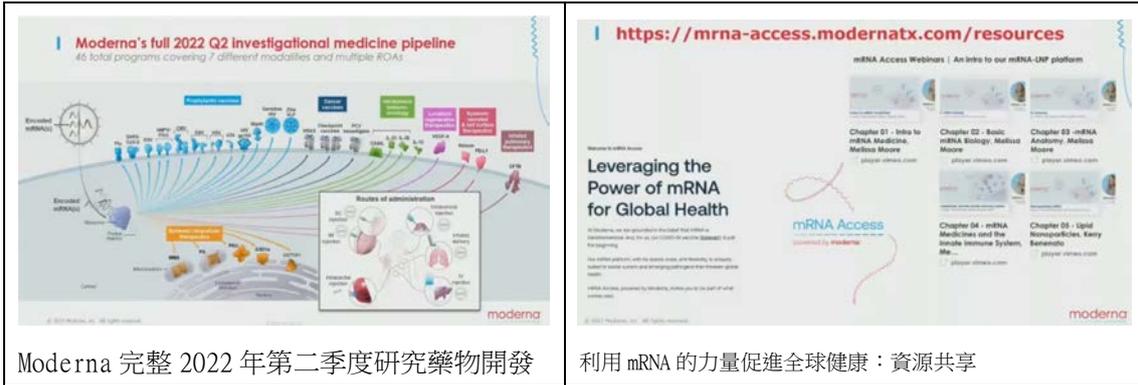
時間表 | mRNA 藥物技術發展的重大發現與進展



mRNA 藥物必須克服多重生物障礙：進入點、循環和淋巴系統以及細胞攝入

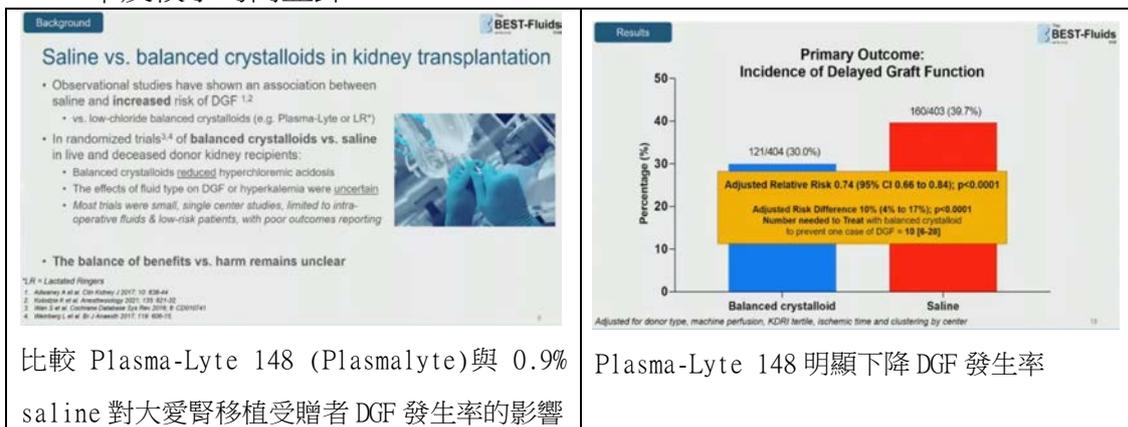


集思廣益：從創意到 mRNA 醫學



第三天(2022/11/5)參加 High-Impact Clinical Trials 是一年內最好的臨床試驗發表

(1)澳洲雪梨的 Prof. Michael Collins : The BEST-Fluids Trial: A Randomized Controlled Trial of Balanced Crystalloid Solution vs. Saline to Prevent Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation, 是前澳紐移植醫學會理事長 Steven J. Chadban 的同事, 他們觀察到延遲移植腎功能或腎功能不佳而需要透析是大愛腎移植常見併發症且預後較差。生理食鹽水(0.9%)NaCl 含量高的靜脈輸液廣泛運用於移植, 但可能會增加腎功能不佳的風險。BEST-Fluids 試驗的主要目的是比較平衡的低氯化物晶體 Plasma-Lyte 148 (Plasmalyte) 與 0.9%生理食鹽水對大愛腎移植受贈者 DGF 發生率的影響。結果 Plasma-Lyte 148 明顯下降 DGF 發生率及較小的高血鉀。



(2)高麗大學 Prof. Dae Cha: Effect of Isuzinaxib, Pan NOX Inhibitor in Patients With Type 2 Diabetes and CKD in a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Phase 2 Trial NADPH: 氧化酶 (NOX) 由不同的亞型 NOX1 至 5 以及 Duox 1 和 2 組成, 它們會引發糖尿病患者的糖尿病腎病(DN)。DN 患者中顯示 NOX5 的表達增加, 所以 NOX5 可能是開發中很重要治療藥物。在這短期研究中, Isuzinaxib 在 eGFR<45 明顯減少蛋白尿和 KIM-1, 但對

eGFR<45 腎功能無明顯改善但 KIM-1 明顯下降。

Isuzinaxib Mode of Action Mechanisms

NOXs-mediated ROS production triggers increased oxidative metabolism leading to inflammatory responses and proinflammatory factors.

ROS triggers kidney cells to secrete cytokines which potentiate activation of macrophages, that also contribute to DKD.

Pan-NOX inhibitor, attenuates most of NOX isoform, suggesting new therapeutic strategy against DKD.

Targeting NOX enzymes may lead to more effective inhibition of oxidative stress at early stage of ROS production.

Cholesterol. 2017, Vol. 8
Peer-Review Biology and Medicine 181, 2020

KIDNEY WEEK

Study Population

Inclusion Criteria

- Male/female subject, aged 18 to 80 years
- Clinical Diagnosis of type 2 diabetes and nephropathy
- UACR between 200 and 3000 mg/g
- 30 ≤ eGFR ≤ 90 mL/min/1.73m² using CKD-EPI
- HbA1c ≤ 10%
- Stable treatment at least 3 months with ACE inhibitor or ARB medication
- Stable anti-hyperglycemic treatment for at least 3 months

Study Design: Randomized, Double-blind, Parallel-Group Study (N=140)

Screening (n=200) → Screening Failure (n=100) → 1:1 Randomization (n=140) → Treatment (n=70) → Placebo (n=70) → Comparison (n=140)

Isuzinaxib(APX-115) 治療糖尿病腎病機轉

Isuzinaxib 治療糖尿病腎病之 protocol

Biomarkers Analysis

Mean Change Urine KIM-1

Day 1: Placebo (N=47) ~1.8, Isuzinaxib (N=43) ~1.8
Week 12: Placebo (N=47) ~2.2, Isuzinaxib (N=43) ~1.2

Kidney Injury Molecule (KIM-1) urine
48% significant difference compared to Placebo group (P=0.0128*)

Mean Change Urine 8-Isoprostane

Day 1: Placebo (N=48) ~1000, Isuzinaxib (N=47) ~1000
Week 12: Placebo (N=48) ~1100, Isuzinaxib (N=47) ~750

8-Isoprostane - oxidative stress marker.
23% difference compared to Placebo group (P=0.0938*)

*Statistical method: Mixed Model Repeated Measures Analysis

KIDNEY WEEK

Summary

- 140 patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease were randomized and treated with Isuzinaxib (N=68) 400mg or Placebo (N=72) for 12 weeks.
- Primary endpoint, mean change of UACR at Week 12 was -21% in Isuzinaxib group and -2.5% in Placebo group and not significant different.
- In patients with baseline eGFR <45, Isuzinaxib group exhibited a significantly reduced UACR -36%, compared to an 11% increase in the Placebo group (P=0.0197).
- KIM-1 was reduced significantly in Isuzinaxib group compared with the Placebo group (P=0.0128).
- In an ad-hoc analysis, Isuzinaxib drug compliance group showed a significant UACR (-31%, P=0.0165) and urine protein to creatinine ratio (-24%, P=0.045) reductions compared with Placebo group.
- Overall adverse events were balanced between groups. There was no clinically relevant safety finding with use of Isuzinaxib 400mg QD.

對腎功能無明顯改善但 KIM-1 明顯下降

Isuzinaxib 在 eGFR<45 明顯減少蛋白尿, KIM-1

(3)英國 University of Leicester 的 Prof. Jonathan Barratt 發表: Exploratory Results From the Phase 2 Study of Cemdisiran in Patients With IgA Nephropathy. Cemdisiran 是一種 N-acetylgalactosamine (GalNAc) RNAi 治療藥物,目前正在開發中,藉由抑制肝臟產生補體 5 (C5)蛋白來治療補體介導的疾病。本研究在 IgAN 病人使用 Cemdisiran 的安全性、耐受性、藥代動力學 (PK) 和藥效學(PD),以支持後期臨床試驗的劑量選擇。

Cemdisiran, an Investigational RNAi Therapeutic for Patients with IgAN

Mechanism of Action

Cemdisiran is a subcutaneously administered, investigational RNAi therapeutic that inhibits hepatic production of C5 and is in development for the treatment of complement-mediated diseases.

IG, C5 component of the complement pathway; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; RNAi, RNA interference.

Cemdisiran Phase 2 IgA Nephropathy Study Design

Randomized, Double-blind Study (NCT03841448)

Study Design: Randomized, Double-blind, Parallel-Group Study (N=144)

Screening (n=144) → Randomization (n=144) → Treatment (n=72) → Placebo (n=72) → Comparison (n=144)

Primary Endpoint: % change from baseline in 24-hr UPCR

Select Secondary Endpoints: % change from baseline in 24-hr LP, Change from baseline in UPCR as measured by spot urine, Incidence of AE_{SA}

Select Exploratory Endpoints: Change from baseline in eGFR, Change from baseline in renal damage and inflammation markers, Change from baseline in complement activity

IgAN 病人使用 Cemdisiran 的機轉

IgAN 病人使用 Cemdisiran 的研究計畫設計

Cemdisiran Treatment Resulted in a Rapid and Sustained Decrease in C5 Protein Level and Complement Activity Compared with Placebo (Exploratory Endpoints)

Mean C5 Protein Level (mg/dL)

Week 0: Both groups ~100
Week 2: Cemdisiran ~50, Placebo ~100
Week 28: Cemdisiran ~50, Placebo ~100

Percent Change from Baseline in Complement Activity (CCP)

Week 0: Both groups ~0%
Week 2: Cemdisiran ~-30%, Placebo ~0%
Week 28: Cemdisiran ~-30%, Placebo ~0%

Summary

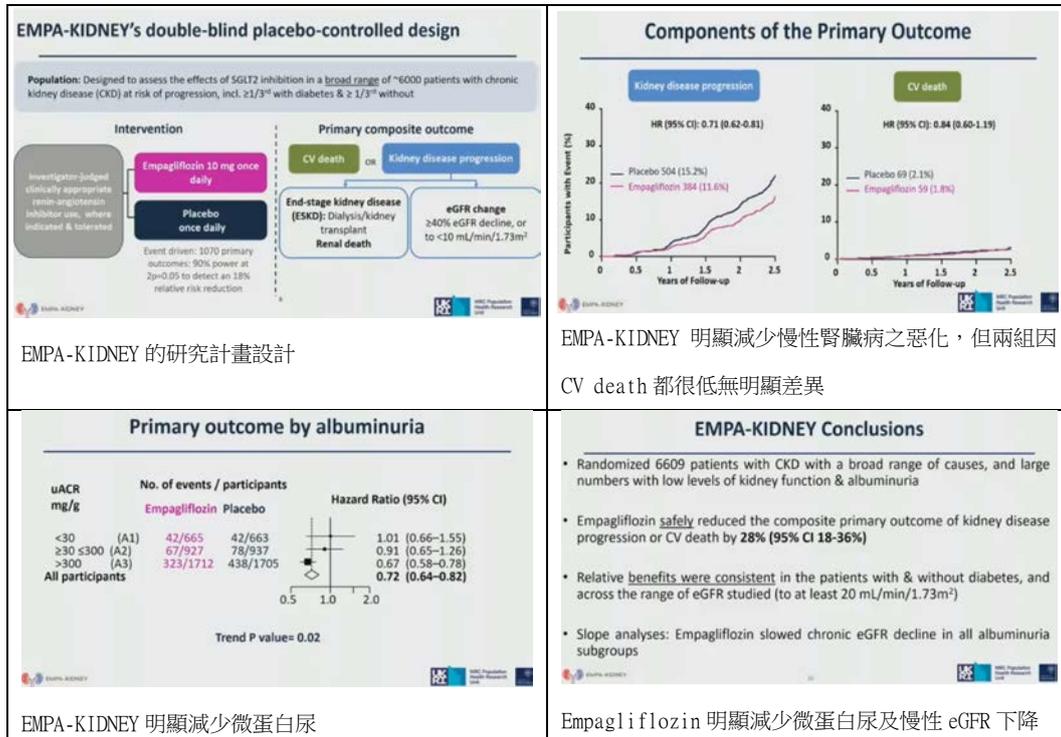
- As previously presented, monthly subcutaneous doses of cemdisiran led to a clinically meaningful reduction from baseline in 24-hour UPCR observed at Week 32 relative to placebo
- Improvements were consistent across the pre-defined subgroups
- Circulating C5 levels were robustly lowered with cemdisiran treatment compared with placebo, with the timing of the pharmacodynamic effect consistent with the Week 8 onset of effect observed in the spot urine data
- Cemdisiran resulted in a rapid and sustained decrease in complement activity (CCP) compared with placebo
- Early analyses of the eGFR trend suggest slower decline in eGFR in cemdisiran-treated participants as compared with placebo
- While not a validated surrogate endpoint in IgAN, hematuria also showed a trend towards improvement with cemdisiran compared with placebo
- Cemdisiran was generally well tolerated in patients with IgAN; the most common AE was injection site reactions which were generally mild and transient
- These data support further evaluation of cemdisiran as a potential therapy in IgAN

使用 Cemdisiran 的補體系統馬上減少

使用 Cemdisiran 的補體系統減少活化及減 eGFR 下降及蛋白尿

(4)美國 University of Oxford 的 Prof. William Herrington 發表:

Empagliflozin in Patients With CKD. EMPA-KIDNEY 明顯減少慢性腎臟病之惡化及微蛋白尿，但兩組因 CV death 都很低無明顯差異，顯示安全性。



在中午前聆聽加州大學舊金山分校 Prof. Kathleen Liu 主持的：Current and Future Approaches to the Diagnostic Assessment and Management of AKI in Patients with Cirrhosis

使用 KDIGO 分類系統對肝硬化患者的 AKI 進行診斷和分期。肝硬化患者 AKI 的鑑別診斷與其他患者人群（腎前性、腎內性和腎後性原因）大致相似，但還包括肝硬化患者特有的功能性原因：第一型肝腎症候群（現稱為 HRS-AKI）預後很差。HRS-AKI 的治療通常包括停止利尿劑和靜脈輸注射白蛋白擴張血液容積。在擴張血液容積治療無效的一些病例中，給予靜脈血管收縮劑治療，一些證據表明這種方法可以改善一些 HRS-AKI 患者的腎功能。然而，這種方法並沒有持續改善臨床結果，並且過去文獻中會出現與血液容積超負荷和組織缺血相關的不良事件。本研討會回顧了目前支持推薦的肝硬化患者 AKI 診斷方法和 HRS-AKI 治療的證據，並考慮瞭如何改進醫療照護標準。

州費城可以鼓勵年輕總醫師，甚至住院醫師投稿參與。這是一個非常棒的學術盛會。

2. 目前本科有參與許多國際的藥物臨床試驗，因為都是 2-4 位名額，很難進入作者排名，未來可以參加競爭型的藥物臨床試驗，鼓勵 IgAN、Membranous nephropathy、lupus nephritis 病人參與國際研究合作，才能慢慢建立本院腎小球腎炎治療的國際地位。
3. 在臨床研究上，醫院有很多的臨床資料，但預後追蹤及併發症上，無法延續。臨床資訊科提供去個資資料，需清理擷取臨床資料及確認資料是否正確。目前擬好本科大的 IRB 計畫，希望包括 HD、PD、CKD (有腎臟醫學會登錄系統)，其他 renal transplant、rare diseases，希望也均能簽署 IRB，藉由資料庫建立可做長期研究的基礎。長期資料庫建立將有長期預後的追蹤資料，可以不斷有臨床研究的產出。
4. 在基礎研究上，是本科較弱的一環，希望藉由京都大學腎臟科柳田素子教授及順天堂大學鈴木佑介教授，在腎小球腎炎上能有基礎的研究合作！京都大學腎臟科柳田素子教授研究很廣，除 tertiary lymphoid tissue 在腎小球腎炎研究外，希望明年能派黃士婷醫師前往進修，在行前需有基礎訓練，可能請研究部蕭自宏博士實驗室先作 bench 訓練及學習，如果可以最好能作一些腎小球或血液 single cell isolation 的技術，希望她能和柳田教授他們作單細胞 RNA 測序 (scRNA-seq) 之研究且長期合作。順天堂大學鈴木佑介教授，希望我們可以作 IgAN 的 Biomarkers 國際驗證，他是日本腎臟醫學會理事長，明年希望派蔡尚峰去順天堂大學進修，並參與他未來腎小球腎炎的研究計畫。
5. 在幹細胞基礎研究上，京都大學長船健二教授很希望能協助我們，但是需要一個長期規劃，本科需確認發展目標及正確的途徑。職需先物色有能力肯花時間和精力的年青醫師長期培養，希望合併博士班及進修一起進行。作為未來腎臟科基礎醫學發展的種子。

五、 附錄

1. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/>

2. Resources of Moderna:

<https://mrna-access.modernatx.com/resources>.