

**ESTUDIO DE ANTICUERPOS ANTE PROTEÍNAS PODOCITARIAS ESENCIALES, EN NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS Y GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA**

**Investigadores principales**

Servicio de Nefrología. Hospital Fundación Alcorcón

Gema M<sup>a</sup> Fernández Juárez

Clara M<sup>a</sup> Cases Corona

Grupo de dianas terapéuticas y biomarcadores Hospital Ramon y Cajal

Laura Garcia Bermejo

**Investigadores colaboradores**

Servicio de Nefrología. Hospital Fundación Alcorcón

Amir Shabaka

Ana Tato Ribera

Eugenia Landaluce Triska

GLOSEN

Clara Carro.

Grupo de dianas terapéuticas y biomarcadores Hospital Ramón y Cajal

Patricia Alonso

Carolina Blanco

## INTRODUCCIÓN

Las Podocitopatías son enfermedades renales en las que el daño directo o indirecto sobre el podocito induce proteinuria y en la mayoría de los casos síndrome nefrótico. Su etiología, así como sus factores de riesgo, son muy diversos y su reconocimiento resulta fundamental para establecer el tratamiento óptimo. (1)

Los podocitos son células epiteliales muy diferenciadas y cuyos pedicelos se extienden para abrazar la membrana basal y las células endoteliales del glomérulo. Estos pedicelos están interdigitados por un citoesqueleto de actina extenso. El espacio entre los procesos de los pies adyacentes, mide aproximadamente de ~ 200 nm de diámetro, y está cubierto por el diafragma de hendidura trilaminar, que sirve como un filtro selectivo de tamaño de ~ 60 kDa. Estas estructuras son tremendamente complejas, aunque el papel de algunas de sus proteínas han demostrado ser esenciales para su correcto funcionamiento. Así, mutaciones en los genes que codifican algunas de estas proteínas, producen daño podocitario, caracterizado morfológicamente por fusión de los pedicelos, y clínicamente por síndrome nefrótico. Entre estas proteínas se encuentran algunas que forman parte de la hendidura (nefrina, podocina) y otras del citoesqueleto, como la actinina o la anilina. (1,2,3)

Como se ha indicado previamente, los mecanismos que dañan al podocito son diversos, entre ellos cabe destacar el inmunológico. Hace una década se describió la glicoproteína PLA2r como responsable del 70-80% de todas las nefropatías membranosas primarias (otra enfermedad podocitaria) (4). Desde entonces diversos antígenos han sido descritos como responsables de menores porcentajes de nefropatía membranosa primarias o secundarias: EXO-1, EXO-2 o THSD7A (5,6).

En el caso de otras podocitopatías primarias, como la nefropatía por cambios mínimos y focal y segmentaria, el mecanismo todavía no es conocido. Se ha especulado sobre la presencia de un factor circulante de permeabilidad que podría ser sintetizado por células T helper-2 u otros tales como citoquina-1 cardiotrofina-like, el receptor soluble del activador de plasminógeno (suPAR) y IgG CD40. La hipótesis de este factor circulante, se apoya en el hecho de que muchos pacientes sufren una recidiva inmediata tras el trasplante renal y que, en ambas entidades el hallazgo de depósitos tanto de inmunoglobulinas como de complemento en la biopsia renal es excepcional. (7,8)

Sin embargo, en modelos animales los anticuerpos anti-nefrina han demostrado dañar al podocito y producir una proteinuria masiva (9). En estudios clínicos posteriores se ha observado que niños con síndrome nefrótico congénito y deficiencia absoluta de nefrina pueden generar anticuerpos anti nefrina post trasplante, lo que se acompaña de proteinuria.

Con esta idea surgió el estudio de la doctora Weins (10) que incluía 62 pacientes (41 adultos y 21 niños) con enfermedad de cambios mínimos diagnosticada mediante biopsia renal. En el momento de actividad de la enfermedad, en 18 de estos pacientes se detectaron anticuerpos anti nefrina. Estos anticuerpos fueron disminuyendo paralelamente a la proteinuria, y desaparecieron cuando los pacientes alcanzaron remisión completa. Tras revisar las biopsias renales de estos pacientes, en todas las biopsias renales se confirmó la presencia de escasos depósitos de IgG, que hasta ahora se habían considerado inespecíficos y que se localizaban en la zona del diafragma de filtración, el mismo sitio donde se localiza la nefrina. Así mismo, los mismos autores comunicaron un caso con FSGS de origen inmunológico, con presencia de anticuerpos anti nefrina en el momento de actividad. Estos anticuerpos fueron disminuyendo hasta desaparecer cuando se alcanzó la remisión parcial y posteriormente completa. Estos resultados aún son preliminares, pendientes de publicación, y habría que confirmarlos.

Cabe preguntarse si en los pacientes en los que no se encontraron anticuerpos antinefrina, podrían existir otros anticuerpos dirigidos contra proteínas, que forman parte de la hendidura (podocina) o del citoesqueleto, (actinina), que sabemos son cruciales para mantener la estructura de la barrera de filtración.

## **HIPÓTESIS**

Los anticuerpos anti nefrina, podocina y actinina son responsables de la podocitopatía en la enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Estudiar la presencia de anticuerpos anti nefrina, podocina y actinina en el suero de pacientes con enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en situación de actividad.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

2. En pacientes en los que algunos de los anticuerpos hayan sido positivos, describir el título de los anticuerpos en pacientes con cambios mínimos y focal y segmentaria en situación de remisión parcial/completa.
3. Describir la evolución de los anticuerpos según la evolución clínica de los pacientes.
4. Estudiar la presencia de estos anticuerpos en tejido renal mediante técnicas de inmunohistoquímica.

## **POBLACIÓN A ESTUDIO**

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con síndrome nefrótico completo secundario a nefropatía por cambios mínimos o nefropatía focal y segmentaria de etiología probablemente inmunológica y diagnosticada por biopsia renal
- Primer o brotes sucesivos

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento inmunosupresor en los últimos 2 meses.
- Pacientes con formas secundarias de nefropatía por cambios mínimos (AINES, linfomas...) y con formas secundarias de nefropatía focal y segmentaria: genética, fármacos (palmidronato...) virus (VIH, SARs-CoV2...), obesidad, otras enfermedades renales...

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio constará de dos fases.

- Fase 1: en esta fase se estudiará el objetivo 1, sobre las muestras ya almacenadas en el Biobanco del Grupo Español de Patología Glomerular y muestras del procedentes del Biobanco del Departamento de Nefrología e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de la Universidad Técnica de Aquisgrán (RWTH Aachen), Alemania (Dr. Jürgen Floege, Dr. Marcus Moeller)
- Fase 2: Se estudiará la evolución de los anticuerpos prospectivamente en un grupo de pacientes (Objetivos 2,3,4). La realización de esta fase, estará supeditada a los hallazgos encontrados en la fase anterior, y por tanto solo se realizará si se han encontrado hallazgos positivos en las muestras

El estudio se realizará dentro del ámbito del grupo para el estudio de las enfermedades glomerulares (GLOSEN). Se trata de un grupo de trabajo colaborativo de la Sociedad Española de Nefrología, que tiene amplia experiencia en el estudio de enfermedades glomerulares, con múltiples publicaciones de alto impacto desde hace décadas. Para el primer objetivo cuenta también con la colaboración del Biobanco de la Universidad Técnica de Aquisgrán que ha confirmado la aportación de 50 muestras.

El biobanco GLOSEN recogerá de forma prospectiva muestras de sangre, orina y tejido renal de pacientes que se someten a biopsia renal. Actualmente dispone muestras 124 pacientes en total (60 con patología de cambios mínimos y 64 con focal y segmentaria).

En el biobanco no se recogen muestras secuencialmente. Para llevar a cabo la fase 2 del estudio, es necesario recoger muestras longitudinalmente, y se utilizarán las siguientes fuentes:

- Pacientes que hayan participado en la fase 1 y en los que haya detectado anticuerpos: Si el paciente está de acuerdo y firma el consentimiento informado, 6 meses más tarde, se extraerá una muestra de suero (10cc) y orina (10cc), indicando la situación clínica actual del paciente: remisión completa/parcial/síndrome nefrótico activo.
- Pacientes incidentes de cualquier centro GLOSEN, que estén en brote, que cumplan criterio de inclusión, tras firmar el consentimiento informado se solicitará una muestra de sangre (10 cc) y orina (10 cc) basal, al mes 1, mes 2, y partir aquí bimensualmente hasta que el paciente alcance remisión completa

Estas muestras quedarán almacenadas en el Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

El tejido renal para el estudio por inmunohistoquímica se obtendrá del bloque renal en parafina almacenado en el Biobanco GLOSEN.

## **METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO**

### Análisis sérico de los factores del complemento

Los estudios serán realizados por el grupo de biomarcadores y dianas terapéuticas del Instituto de Investigación Biomédica Ramón y Cajal liberado por la Dra. García Bermejo, que cuenta con larga experiencia en el análisis de nuevas proteínas. Dicho laboratorio cuenta con todo el equipo necesario. El análisis de los diferentes anticuerpos será realizado mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA) en los sueros de los pacientes con nefropatía por cambios mínimos y nefropatía focal y segmentaria.

Los estudios histológicos con inmunohistoquímica serán realizados por la Dra. Alonso, Nefropatóloga del Hospital Doce de Octubre.

### Tamaño de la muestra:

Fase 1. El Biobanco GLOSEN cuenta con muestra de suero y tejido renal almacenado de 124 pacientes en total (60 con patología de cambios mínimos y 64 con focal y segmentaria). Se adjunta compromiso de dicho biobanco para disponer de las muestras. Adicionalmente, se incluirán 50 muestras basales procedentes del Biobanco de la Universidad Técnica de Aquisgrán

Fase 2. Se pretende incluir 50 pacientes con nefropatía por cambios mínimos o focal y segmentaria con brote nefrótico, procedentes del Hospitales de la red GLOSEN, de acuerdo a los criterios de

inclusión, que estén de acuerdo en participar y a los que se les realizará seguimiento clínico y analítico. Como se ha comentado previamente a pesar de ser enfermedades raras, en el grupo GLOSEN participan la mayor parte de los hospitales españoles lo que asegura que se podrá obtener el tamaño muestral estimado.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos de cada centro participante se cumplimentarán en una base de datos, utilizando una hoja de cálculo de MS Excel. Posteriormente, para realizar el análisis y manejo de datos, se exportará al software estadístico SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS, 17.0, Chicago, IL). Las variables continuas serán expresadas como número de observaciones, media, desviación estándar, mediana, rango intercuartil y rango. Las variables categóricas serán expresadas como número de observaciones y porcentaje. El estudio de variables cuantitativas entre grupos se realizará mediante el test t Student para parámetros con distribución normal y con test no paramétricos para datos con distribución anormal. La correlación de Spearman se utilizará para analizar la correlación entre medidas paramétricas y no paramétricas. Las diferencias entre datos cualitativos se compararán empleando el test de Chi cuadrado.

Para medidas repetidas longitudinales, tales como la evolución de la proteinuria, creatinina sérica, eGFR o tasa de anticuerpos se usarán modelos mixtos lineales multivariantes. Estos modelos incluirán el tiempo, el tratamiento y su interacción como efecto fijo.

### **ASPECTO ÉTICOS Y LEGALES**

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para Estudios Clínicos y evaluación de fármacos en humanos, que figuran en la última versión de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil Octubre 2013, Anexo 2), revisada en las sucesivas asambleas mundiales, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Todos los pacientes adultos, así como los pacientes mayores de 12 años y los padres/tutores legales de los menores de 12 años, serán informados antes de iniciar el estudio de los objetivos, procedimientos e incomodidades relacionadas con los mismos, así como de los riesgos del estudio según una hoja de información.

En cualquier momento, el paciente podrá revocar el consentimiento informado para el tratamiento de sus datos personales, dirigiéndose directamente al investigador.

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal.

La confidencialidad de los datos personales obtenidos estará amparada, respetando en todo momento los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas, y lo establecido

por la legislación aplicable, básicamente Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), la Ley 41/2002 reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria y la Ley 14/1986 General de Sanidad.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos.

### **CRONOGRAMA DE TRABAJO**

- Elaboración del CRD electrónico. Enero-febrero 2021
- Trámite para el CEIM
- Recogida de muestras del Biobanco GLOSEN marzo 2021
- Realización de los ELISAs procedentes del Biobanco abril-septiembre 2021
- Recogida longitudinal de datos clínicos y laboratorios de pacientes incidentes. Marzo 2021-marzo 2022
- Realización de los ELISAs procedentes del estudio longitudinal. Abril-septiembre 2022
- Realización de inmunohistoquímicas en tejido renal. Octubre 2021-septiembre 2022
- Análisis estadístico de los resultados. Octubre -noviembre 2022
- Escritura del manuscrito y difusión de resultados Diciembre-marzo 2023

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. M. Arias, Hernando Nefrología Clínica. 4ª Edición. Editorial medica panamericana
2. Endlich, Karlhans; Kriz, Wilhelm; Witzgall, Ralph, Update in podocyte biology. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001;10(3):331-340.
3. Sophie Doublier, Vesa Ruotsalainen, Gennaro Salvidio, Enrico Lupia, Luigi Biancone, Pier Giulio Conaldi, Paula Reponen, Karl Tryggvason and Giovanni Camussi. Nephric Redistribution on Podocytes Is a Potential Mechanism for Proteinuria in Patients with Primary Acquired Nephrotic Syndrome. American Journal of Pathology, Vol. 158, No.5, May 2001.
4. Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A., David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med 2009;361:11-21.
5. Sanjeev Sethi, Benjamin J. Madden, Hanna Debiec, M. Cristine Charlesworth, LouAnn Gross, Aishwarya Ravindran, Amber M. Hummel, Ulrich Specks, Fernando C. Fervenza, and Pierre Ronco, Exostosin 1/Exostosin 2–Associated Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2019 Jun; 30(6): 1123–1136.
6. Nicola M. Tomas, Laurence H. Beck, Jr., Catherine Meyer-Schwesinger, Barbara Seitz-Polski, Hong Ma, Gunther Zahner, Guillaume Dolla, Elion Hoxha, Udo Helmchen, Anne-Sophie Dabert-Gay, Delphine Debayle, Michael Merchant, et al. Thrombospondin Type-1

Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med 2014;  
371:2277-2287

7. Jeroen K J Deegens, Jack F M Wetzels. Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial. Kidney International (2011) 80, 798–801
8. Nicola Lepori, Ladan Zand , Sanjeev Sethi , Gema Fernandez-Juarez , Fernando C Fervenza Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. Clin Kidn J, 2018
9. Kazuhiro Takeuchi, Shokichi Naito, Nagako Kawashima, Naoko Ishigaki, Takashi Sano, Kouju Kamata, Yasuo Takeuchi, New Anti-Nephrin Antibody Mediated Podocyte Injury Model Using a C57BL/6 Mouse Strain. Nephron Sep 30,2017. DOI: 10.1159/000479935
10. Astrid Weins. Minimal Change Disease: New insights for an old disease? Kidey week 2020.



## ANEXO 1

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria

##### **Información general**

Nos dirigimos a usted para explicarle que vamos a realizar un estudio en pacientes con enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Lea esta hoja con atención y no dude en consultar las dudas que le surjan.

##### **Participación voluntaria**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que en cualquier momento puede decidir que no participe o cambiar su decisión inicial y retirar el consentimiento. Estas decisiones no afectarán al trato médico que reciba.

##### **Descripción general del estudio y objetivos del mismo**

Usted tiene una enfermedad renal que causa una pérdida importante de proteínas por la orina, lo que puede producir acumulo de líquido en los tobillos, piernas, abdomen etc., y en muchas ocasiones requiere un tratamiento con corticoides a dosis elevadas.

La causa de esta enfermedad no está bien estudiada. Se sabe que se produce un daño en una zona del riñón denominada podocito, pero desconocemos cómo se produce este daño.

Actualmente se está estudiando la posibilidad de que existan anticuerpos frente a la nefrina, podocina y actinina, proteínas fundamentales en la estructura de la barrera podocitaria.

El objetivo de este estudio es estudiar la presencia de estos anticuerpos (anti nefrina, podocina y actinina) en el suero de pacientes con estas enfermedades y ver su evolución a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad.

##### **Procedimientos del Estudio**

En este estudio se incluirán pacientes con síndrome nefrótico (eliminación de proteínas en orina mayor de 3.5 g/día) por cambios mínimos o nefropatía focal y segmentaria diagnosticados por biopsia renal.

Se extraerán 10 cc de suero y 10 cc de orina extra en la analítica programada. En caso de presentar un brote activo de la enfermedad, se extraerá una muestra de sangre (10 cc) y orina (10cc) basal, al mes 1, mes 2, y partir aquí bimensualmente hasta que alcance remisión completa. Estas extracciones se harán coincidir con la analítica rutinaria.

Estas muestras quedarán almacenadas en el Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

##### **Beneficios que se esperan alcanzar**

Probablemente usted no obtendrá ningún beneficio directo de participar en el estudio, pero es posible que los resultados obtenidos sirvan para mejorar nuestro conocimiento sobre los requerimientos de agua en pacientes con su patología y ayudar a las tomas de decisiones futuras.

##### **Riesgos y complicaciones.**

Las determinaciones bioquímicas en sangre y orina necesarias para la realización del estudio, se obtendrán coincidiendo con una analítica que usted tenga prevista.

##### **Voluntariedad de la participación y derecho de revocación**

Usted no tiene ninguna obligación de participar en estos estudios, y si así lo desea, su decisión no repercutirá en sus cuidados médicos.

Si posteriormente se arrepiente de esta cesión, puede revocar este consentimiento cuando quiera, sin tener que dar explicaciones sobre sus razones y, por supuesto, sin que este hecho vaya a repercutir en su atención y cuidado médico.

### **Confidencialidad**

Su identidad será disociada de la muestra mediante la adjudicación de un código por lo que la información de su muestra siempre estará disociada de su información personal. Se consultarán datos clínicos de su historia clínica. Los datos se custodiarán en un servidor del HUFA en un directorio protegido con contraseña

Sus datos personales se recogerán y tratarán de conformidad con el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 que entró en vigor el 25 de mayo de 2018; y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y derechos digitales. Sus datos personales se mantendrán estrictamente confidenciales y sólo tendrá acceso a ellos el equipo investigador. De acuerdo con esta normativa usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, limitar el tratamiento de los datos incorrectos y solicitar una copia de los datos o que se transfieran a un tercero (portabilidad). Para ello deberá ponerse en contacto con la Dra. Clara María Cases, de la unidad de Nefrología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón

### **Cesión y explotación de resultados**

Usted cede la muestra y sus datos clínicos para el fin anteriormente expuesto. Las muestras ni los datos serán utilizados para ningún otro fin, ni se comercializará con ellas.

**Si usted está de acuerdo en participar de forma voluntaria en este estudio debe rellenar el consentimiento informado que se adjunta a continuación.**

**Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo,.....  
(nombre y apellidos completados por el propio paciente)

- He leído la hoja de información al voluntario que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: (nombre del investigador):.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo revocar mi consentimiento:
  1. En cualquier momento
  2. Sin tener que dar explicaciones.
  3. Sin que esto repercuta en mi asistencia sanitaria.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente, en su caso firma del familiar o tutor legal:

Fecha: \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

Firma del investigador:

Fecha: \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

D. /D<sup>a</sup>: \_\_\_\_\_,

con DNI: \_\_\_\_\_

Revoco la decisión anteriormente tomada acerca de mi participación en este estudio, lo que comunico a todos los efectos previstos en la legislación vigente (Artº. 7, punto 3 del REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO (UE) 2016/679).

Nombre y Firma del paciente (en su caso) Nombre y Firma del representante

Fecha: \_\_\_\_\_

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ENTRE 12 – 18 AÑOS**

### **Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria**

#### **Introducción**

Nos dirigimos a ti para explicarte que vamos a realizar un estudio en pacientes con enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Lee por favor esta hoja con atención y no dudes en consultar las dudas que te surjan.

#### **Participación voluntaria**

Debes saber que tu participación en este estudio es voluntaria y que en cualquier momento tu padre/madre o representante legal pueden decidir que no participes o cambiar su decisión inicial y retirar el consentimiento en cualquier momento. Sin embargo, estas decisiones no afectarán al trato médico que recibas.

#### **Descripción general del estudio Objetivos del estudio**

Tienes una enfermedad renal que causa una pérdida importante de proteínas por la orina, que puede producir acumulo de líquido en los tobillos, piernas, abdomen, etc y en muchas ocasiones requiere un tratamiento con corticoides a dosis elevadas.

La causa de esta enfermedad no está bien estudiada. Se sabe que se produce un daño en una zona del riñón denominada podocito, pero desconocemos cómo se produce este daño.

Actualmente se está estudiando la posibilidad de que existan anticuerpos frente a la nefrina, podocina y actinina, proteínas fundamentales en la estructura de la barrera podocitaria.

El objetivo de este estudio es estudiar la presencia de estos anticuerpos (anti nefrina, podocina y actinina) en el suero de pacientes con estas enfermedades y ver su evolución a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad.

#### **Procedimientos del Estudio**

En este estudio se incluirán pacientes con síndrome nefrótico (eliminación de proteínas en orina mayor de 3.5 g/día) por cambios mínimos o nefropatía focal y segmentaria diagnosticados por biopsia renal.

Se extraerán 10 cc de suero y 10 cc de orina extra en la analítica programada. En caso de que estés con un brote activo una muestra de sangre (10 cc) y orina (10cc) basal, al mes 1, mes 2, y partir de aquí bimensualmente hasta que alcances remisión completa.

Estas muestras quedarán almacenadas en el Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Tu familiar o representante puede contactar siempre que quiera con tu médico de referencia para consultar las dudas que podáis tener.

#### **Riesgos y Beneficios**

Es posible que los resultados obtenidos no ayuden en tu caso concreto, pero sirvan para mejorar nuestro conocimiento sobre esta patología y ayudar a la toma de decisiones futuras.

#### **Abandono del estudio**

Tu participación en este estudio es voluntaria y tienes el derecho de abandonar en cualquier momento sin penalización de ningún tipo ni pérdida de los beneficios a los que por otro lado tienes derecho. Si rechazas participar o eliges abandonar, en ningún momento afectará al resto de tus cuidados médicos.

#### **Aspectos económicos**

Ni el paciente ni el médico recibirán gratificación económica alguna por su participación en este estudio

**Confidencialidad**

Toda la información que obtengamos de las pruebas será tratada conforme a la ley que protege los datos personales. Los datos estarán identificados mediante un sistema de códigos de números y letras que solo tu médico podrá relacionar con tu historia clínica.

En cualquier momento tendrás el derecho a conocer todos tus datos personales recogidos.

Tus datos personales se recogerán y tratarán de conformidad con el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 que entró en vigor el 25 de mayo de 2018; y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y derechos digitales. Tus datos personales se mantendrán estrictamente confidenciales y sólo tendrá acceso a ellos el equipo investigador. De acuerdo con esta normativa usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, limitar el tratamiento de los datos incorrectos y solicitar una copia de los datos o que se transfieran a un tercero (portabilidad). Para ello tus padres deberán ponerse en contacto con la Dra. Clara María Cases, de la unidad de Nefrología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL REPRESENTANTE LEGAL**

### **TÍTULO: Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.**

#### **Introducción**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar a su hijo/a.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no, que su hijo/a participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **Participación voluntaria**

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir que su hijo/a no participe o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno de los beneficios de atención sanitaria a los que su hijo/a tiene derecho.

#### **Descripción general del estudio Objetivos del estudio**

Su hijo padece una glomerulonefritis por cambios mínimos o una glomerulonefritis focal y segmentaria diagnosticada tras una biopsia renal. Estas enfermedades causan una pérdida importante de proteínas por la orina, que puede producir acumulo de líquido en los tobillos, piernas, abdomen, etc. y en muchas ocasiones requiere un tratamiento con corticoides a dosis elevadas.

La causa de esta enfermedad no está bien estudiada. Se sabe que se produce un daño en una zona del riñón denominada podocito, pero desconocemos cómo se produce este daño. Actualmente se está estudiando la posibilidad de que existan anticuerpos frente a la nefrina, podocina y actinina, proteínas fundamentales en la estructura de la barrera podocitaria.

El objetivo de este estudio es estudiar la presencia de anticuerpos anti nefrina, podocina y actinina en el suero de pacientes con enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en situación de actividad, así como su evolución a lo largo de la evolución clínica de los pacientes.

#### **Procedimientos del Estudio**

Las determinaciones bioquímicas en sangre y orina necesarias para la realización del estudio, se obtendrán coincidiendo con una analítica que usted tenga prevista.

Se extraerán una muestra de sangre (10 cc) y orina (10cc) basal, al mes 1, mes 2, y partir aquí bimensualmente hasta la remisión completa.

Podrán contactar siempre que quieran con su médico de referencia para consultar las dudas que os puedan surgir.

#### **Riesgos y Beneficios**

Probablemente usted no obtendrá ningún beneficio directo de participar en el estudio, pero es posible que los resultados obtenidos sirvan para mejorar nuestro conocimiento sobre su patología y ayudar a las tomas de decisiones futuras.

#### **Abandono del estudio**

La participación de su hijo/a en este estudio es voluntaria y usted tiene el derecho de abandonar en cualquier momento sin penalización de ningún tipo ni pérdida de los beneficios a los que por otro lado tiene derecho. Si usted rechaza participar o elige abandonar, en ningún momento afectará al resto de sus cuidados médicos.

**Aspectos económicos**

Ni el paciente ni el médico recibirán gratificación económica alguna por su participación en este estudio.

**Confidencialidad**

Su identidad será disociada de la muestra mediante la adjudicación de un código por lo que la información de su muestra siempre estará disociada de su información personal. Se consultarán datos clínicos de su historia clínica. Los datos se custodiarán en un servidor del HUFA en un directorio protegido con contraseña

Sus datos personales se recogerán y tratarán de conformidad con el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 que entró en vigor el 25 de mayo de 2018; y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y derechos digitales. Sus datos personales se mantendrán estrictamente confidenciales y sólo tendrá acceso a ellos el equipo investigador. De acuerdo con esta normativa usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, limitar el tratamiento de los datos incorrectos y solicitar una copia de los datos o que se transfieran a un tercero (portabilidad). Para ello deberá ponerse en contacto con la Dra. Clara María Cases, de la unidad de Nefrología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón

**Cesión y explotación de resultados**

Usted cede la muestra y sus datos clínicos para el fin anteriormente expuesto. Las muestras ni los datos serán utilizados para ningún otro fin, ni se comercializará con ellas.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL MAYOR DE 12 AÑOS**

**Título del estudio: Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria**

Yo.....con DNI/Pasaporte.....  
(Nombre y apellidos del menor)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador)

\_\_\_\_\_  
Comprendo que la participación y que mi decisión de participación en este estudio no repercutirá en mis cuidados médicos  
Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que ello llegue a afectar a la asistencia a la que tengo derecho

En\_\_\_\_, a\_\_\_\_de\_\_\_\_de \_\_\_\_

Firma del paciente mayor de 12 años    Firma del investigador



**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE**

**Título del estudio: Estudio de anticuerpos ante proteínas podocitarias esenciales, en nefropatía por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria**

Yo.....con DNI/Pasaporte.....

(Nombre y apellidos)

en calidad de .....

(relación con el participante, padre madre o tutor)

de.....

(Nombre del participante)

-- He leído la hoja de información que se me ha entregado

-- He podido hacer preguntas sobre el estudio

-- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido

-- He hablado con: (nombre del investigador)

-----

-- Comprendo que la participación de mi hijo/hija es voluntaria y que mi decisión de participación en este estudio no repercutirá en sus cuidados médicos

-- En mi presencia se le ha dado a mi hijo/hija toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. está de acuerdo en participar y presto mi conformidad con que participe en el estudio

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que ello llegue a afectar a la asistencia a la que mi hijo tiene derecho

En\_\_\_\_, a\_\_\_\_de\_\_\_\_de \_\_\_\_

Firma del representante

Firma del investigador

**DERECHO DE REVOCACIÓN**

D/Dª : \_ revoco la decisión anteriormente tomada acerca de la participación en el estudio de anticuerpos anti nefrina en Nefropatía por Cambios Mínimos y Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

D/Dª \_\_\_\_\_

D/Dª \_\_\_\_\_

D/Dª \_\_\_\_\_

(padre/madre/responsable)

(paciente, en su caso)

## **CONSENTIMIENTO BIOBANCO**

### **SOLICITUD DE INFORMACIÓN:**

Deseo ser informado sobre la intervención que se va a realizar: Sí  No

Deseo que la información le sea proporcionada a

---

Usted va a ser sometido a una intervención/extracción en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Este documento tiene como objeto solicitar su autorización para donar muestras de líquidos biológicos y/o parte del excedente (material que sobra) de la muestra biológica obtenida en dicha intervención/extracción y que no sea necesaria para el diagnóstico, al Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. La finalidad de dicha donación es utilizar dichas muestras en investigación biomédica.

El Biobanco del HUFA es un Biobanco hospitalario cuyo objetivo es apoyar a la investigación biomédica, almacenando en condiciones óptimas muestras biológicas (tejidos, sangre, líquido cefalorraquídeo etc.) de pacientes con diferentes enfermedades y controles sanos. Las muestras podrán ser cedidas a otros grupos de investigación bajo acuerdos de colaboración y siempre para la investigación biomédica supervisados por Comités Científicos y de Ética acreditados.

El consentimiento que ahora presta no supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que se aprovecharía la extracción/intervención para obtener el material que va a ser almacenado en el biobanco y poder realizar con él proyectos de investigación biomédica.

La finalidad de la investigación es mejorar nuestro conocimiento de las enfermedades. Para poder investigar es necesario contar con el máximo posible de muestras biológicas, por lo que su colaboración al donar la suya es muy importante. Donar para la investigación biomédica permite avanzar en el conocimiento médico y, por tanto, mejorar la calidad de vida del conjunto de la sociedad. Dado el carácter voluntario y libre de la cooperación que se le solicita, su negativa a participar no condicionará la calidad de la asistencia que usted va a recibir. Asimismo esta colaboración es gratuita, por lo que renuncia, tal como marca la ley, a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los beneficios que se derivasen, directa o indirectamente de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras. Estas muestras no podrán ser utilizadas con ánimo de lucro y su donación no supone gastos extras para usted.

Por todo lo anterior, y en cumplimiento de lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; así como en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos para el funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y el tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, se le pide su consentimiento para:

Almacenar por un tiempo indefinido las muestras cedidas junto con los datos clínicos y analíticos de su enfermedad, para que puedan ser utilizadas gratuitamente en futuros estudios de investigación relacionados con su enfermedad.

Los datos personales que se recojan sobre usted serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, que desarrolla dicha Ley. Se garantiza por tanto, el mantenimiento de la confidencialidad de la información obtenida, a la que sólo podrán acceder los profesionales relacionados con la investigación para la cual se utilicen las muestras, quienes deberán guardar confidencialidad respecto de los mismos. Los resultados obtenidos podrán ser comunicados a través de las vías usuales utilizadas para la comunicación científica (congresos, reuniones científicas o publicaciones científicas). En proyectos internacionales sus datos podrían transferirse a países que no proporcionen un nivel similar de protección de los datos que la legislación española. Si este fuera el caso sólo se cedería la muestra en forma anonimizada y cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación española.

En caso de necesitarse muestra o datos adicionales se podría contactar con usted, pudiendo elegir si desea seguir colaborando y en qué medida, sólo si las investigaciones proporcionan datos que pudieran ser tanto clínica como genéticamente relevantes para usted o su familia, le serán comunicados, si así usted lo quiere y lo consigna en la casilla que aparece al final de esta hoja.

La muestra formará parte del biobanco del HUFA. Podrá ejercer el derecho de oposición, de rectificación y de cancelación de sus datos, así como, el derecho de solicitar la retirada, destrucción o anonimización de las muestras y/o los datos. Para ello deberá ponerse en contacto con nosotros, a través de la dirección de correo electrónico: [biobanco@fhacorcon.es](mailto:biobanco@fhacorcon.es), o bien acudiendo personalmente al Hospital, Biobanco- HUFA. La revocación no afectará en ningún caso a los datos obtenidos en investigaciones previas, es decir, no podrá tener efectos retroactivos.

En los casos de donaciones de menores de edad se garantiza que el donante tendrá acceso a la información en igualdad de condiciones que el resto de donantes cuando alcance la mayoría de edad.

El Biobanco tendrá a su disposición la información sobre los proyectos en los que se utilice su muestra. En caso de cierre del Biobanco, la información estará disponible en el Registro Nacional de Biobancos.

USO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
MEDIANTE SU INCORPORACIÓN AL BIOBANCO HUFA

- CONSENTIMIENTO INFORMADO -

COMPRENDO que la decisión de donar muestras biológicas para su inclusión en el Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón es completamente voluntaria, gratuita y que soy libre de autorizar la misma.

DECLARO bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información adjunta, en relación con el consentimiento informado para esta donación, y he comprendido su significado, tras haberlo comentado con el profesional sanitario responsable y haber resuelto cualquier duda.

COMPRENDO que soy libre de retirar mi consentimiento cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes o futuros.

AUTORIZO la donación de tejido u otras muestras biológicas y de los datos clínicos asociados, con la finalidad definida en este documento, al Biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

AUTORIZO el acceso a mi historia clínica por parte del personal autorizado del Biobanco para la ampliación de los datos clínicos asociados a las muestras cedidas, para proyectos de investigación solicitados al biobanco HUFA y aceptados por los Comités de Ética de la Investigación competentes, y otros datos de utilidad..

NO AUTORIZO el que las muestras sean utilizadas en proyectos de investigación relacionados con (describa cuáles)

---

---

AUTORIZO ser contactado para recibir información sobre los resultados del estudio en el caso que estos sean relevantes para mi salud o la de mi grupo familiar:

Quiero ser informado

No quiero ser informado, aunque acepto que pueda informarse a mis familiares.

No quiero ser informado en ningún caso.

De este documento se expiden tres ejemplares: uno para el interesado, otro será conservado en el Biobanco y el tercero en el centro donde se obtuvo la muestra.

(Espacio para incluir las restricciones que desee en el uso de sus muestras):

En ..... ,a..... de..... de 20.....

Firma del donante/familiar y/o representante legal Firma del profesional autorizado

Sr./Sra. .... Dr./Dra. ....

Datos donante/familiar/ representante

legal.....

DNI:.....Parentesco:.....Tfno./s, de

contacto.....

Dirección: ..... Código Postal:.....

Población:.....

Fecha y firma

---

