

Nové biomarkery v diagnostike IgA nefropatie

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

Medirex, a. s., Košice

IgA nefropatia sa v súčasnosti považuje za autoimunitné ochorenie so špecifickým autoantigénom (galaktozyl-deficientné IgA1), špecifickými autoprotilátkami (IgG a IgA1), tvorbou imunokomplexov s ich následným ukladaním do mezangia a zápalovým poškodením glomerulov. Do patogenézy ochorenia zasahujú aj iní hráči vrátane genetiky, vonkajších faktorov a interakcie viacerých prítomných rizík. Nové poznatky sa postupne aplikujú v klinickej praxi, najmä v podobe stanovenia sérových biomarkerov u pacientov s IgA nefropatiou.

Kľúčové slová: IgA nefropatia, autoimunitné ochorenie, galaktozyl-deficientné IgA1, diagnostický marker

New diagnostic biomarkers in IgA nephropathy

IgA nephropathy has been clearly identified as an autoimmune disease with a unique autoantigen (galactose-deficient IgA1) specific autoantibodies (IgG and IgA1), and the formation of circulating immune complexes followed by their mesangial deposition and inflammatory damage of glomeruli. There are many other players involved into pathogenesis of the disease including genetics, environmental factors, and multiple hazards interaction. The application of that new knowledge is gradually spreading into clinical practice particularly in the form of serum biomarkers measurement in patients with IgA nephropathy.

Key words: IgA nephropathy, autoimmune disease, galactose-deficient IgA1, laboratory biomarker

NewsLab, 2016; roč. 7(2): 129–130

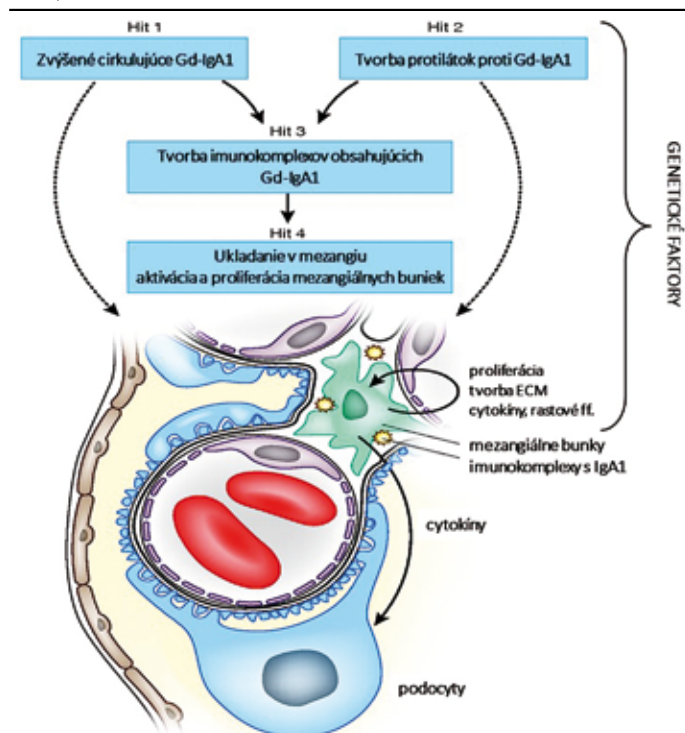
Úvod

IgA nefropatia (IgAN), po prvýkrát opísaná v roku 1968 ako Bergerova choroba, je celosvetovo najčastejšou primárnou glomerulonefritídou. U 20 – 40 % pacientov ochorenie v priebehu 20 rokov progreduje do chronického zlyhania obličiek. Na diagnózu je potrebná renálna biopsia s imunofluorescenčným vyšetrením, ktoré potvrdí prítomnosť depozitov komplexov IgA1 s IgG a zložkami komplementu v mezangiu glomerulov (1). Viac ako 50 % pacientov má zvýšené sérové koncentrácie IgA a cirkulujúcich imunokomplexov obsahujúcich IgA. Ochorenie sa prejavuje intermitentnou makroskopickou hematúriou a vo väčšine prípadov miernou proteinúriou (do 1 g/deň), ktoré slúžia aj ako indikátory aktivity ochorenia až do stanovenia diagnózy (2). Špecifické neinvazívne biomarkery sa pre toto ochorenie rutinne nepoužívajú.

Patogenéza

IgAN má známky autoimunitného ochorenia, v ktorom sú autoantigén aj autoprotilátka odvodené z rovnakej bunkovej línie (CD19+ B-lymfocyty). V centre viacerých patogenických faktorov stojí aberantná glykozylácia pántovej oblasti IgA1, ktorá je spôsobená väčšinou genetickými defektmi buniek produkujúcich IgA (3). Výsledkom sú polymérne molekuly IgA1 chudobné na galaktózu, ktoré sú rozpoznávané prirodzenými autoprotilátkami (oligoklonové IgG a možno aj IgA1) a u disponovaných jedincov vedú k tvorbe cirkulujúcich imunokomplexov. Tieto sa ukladajú v mezangiu glomerulov a ich unikátne chemické zloženie a trojrozmerná štruktúra spúšťajú kaskádu zápalových mediátorov ústiacu do poškodenia glomerulov (obrázok 1) (4).

Obrázok 1. Predpokladaná patogenéza IgA nefropatie – mechanizmus viacerých úderov (Upravené podľa: Suzuki H, et al. *JASN*. 2011;22:1795–1803.)



Vysvetlivky: Hit 1 – 4 predstavujú tvorbu nefritogénnych cirkulujúcich imunokomplexov, ich depozíciu v mezangiu a aktiváciu zápalu s následným poškodením glomerulov (plné čiary). Alternatívna teória predpokladá priame ukladanie aberantne glykozylovaných IgA1 do mezangia a tvorbu imunokomplexov in situ (prerušované čiary).

Potenciálne nové diagnostické a prognostické markery

Zlatým štandardom diagnostiky aj posúdenia aktivity ochorenia je obličková biopsia, ktorú však mnohokrát nemožno vykonať pre riziká s ňou spojené a tiež z etických či sociálno-ekonomických dôvodov. Hľadajú sa preto novšie citlivé a neinvazívne markery, ktoré by boli prínosom pri terapeutických rozhodnutiach v každom štádiu IgAN. V roku 2007 Moldoveanu et al. vyvinuli sérologický test na kvantifikáciu **galaktozyl-deficientnej formy IgA1** (Gd-IgA1), ktorý bol založený na špecifickej väzbe slimačieho lektínu (*Helix aspersa*) s acetyl-galaktozaminom v pántovej oblasti IgA1. Autori zistili, že sérové hladiny Gd-IgA1 mali 77 % senzitivitu a 94 % špecificitu pri odlíšení pacientov s IgAN a zdravých jedincov (5). Metódu s použitím lektínu využívali viacerí autori v základnom aj klinickom výskume. Berthou et al. deklarovali, že koncentrácie Gd-IgA1 a imunokomplexov Gd-IgA1/IgG môžu mať prediktívnu hodnotu pri sledovaní progresie IgAN do štádia obličkového zlyhania (6). Iní autori sledovali sérové koncentrácie Gd-IgA1 a ich cirkulujúcich imunokomplexov ako neinvazívny marker na posúdenie aktivity ochorenia a našli ich dobrú koreláciu s hematúriou a proteinúriou (7). V súčasnosti sú dostupné ELISA testy využívajúce monoklonové protilátky proti Gd-IgA1, ktoré deklarujú väčšiu robustnosť a stabilitu v porovnaní s lektínovými metódami (8).

Iným študovaným markerom je **CD89, solubilný receptor pre IgA** (sCD89), exprimovaný na povrchu monocytov a makrofágov, ktorý v cirkulácii viaže imunokomplexy Gd-IgA1 – IgG alebo Gd-IgA1 – IgA. Tento trimolekulový komplex sa po väzbe s transferínovým receptorom (TfR) ukladá v mezangiu a prispieva k depozitom a zápalovému poškodeniu glomerulov. Uvoľňovanie sCD89 z povrchu cirkulujúcich myeloidných buniek nastáva na začiatku celého patogenetického procesu a mohlo by byť včasným indikátorom relapsu ochorenia po transplantácii (9).

Záver

Patologická glykozylácia IgA s tvorbou degalaktozovaných polymérnych molekúl IgA1 je jedným z kľúčových faktorov v patogenéze vzniku a progresie IgAN. Na klinickú manifestáciu nefritídy sú však potrebné ďalšie autoimunitné procesy modulované genetickými aj environmentálnymi

faktormi. Novšie neinvazívne biomarkery, ktoré sa priebežne validujú v klinických štúdiách, predstavujú sľubný neinvazívny prostriedok na identifikáciu rizikových jedincov, na diagnostiku ochorenia, sledovanie jeho aktivity a progresie v rôznych štádiách ochorenia.

Literatúra

1. Catrnan DC, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the renal Pathology Society [online]. *Kidney Int.* 2009;76(5):534–5. Available from: <<http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538%2815%2954011-8/pdf>>. Accessed April 21, 2015.
2. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3068–74.
3. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008;118:629–639.
4. Novak J, Tomana M, Matoušovic K, et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells [online]. *Kidney Int.* 2005;67(2):504–513. Available from: <<http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538%2815%2950485-7/pdf>>. Accessed April 21, 2015.
5. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels [online]. *Kidney Int.* 2007;71:1148–1154. Available from: <<http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538%2815%2952272-2/pdf>>. Accessed April 21, 2015.
6. Berthou F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1579–87.
7. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, et al. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:770–777.
8. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1315–1321.
9. Berthelot F, Robert T, Vuiblet V, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes [online]. *Kidney Int.* 2015;88:815–822. Available from: <<http://www.kidney-international.org/article/S2157-1716%2815%2932243-7/pdf>>. Accessed May 2, 2016.



MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

Medirex, a. s.
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
eva.durovcova@medirex.sk