

Toll受体对半乳糖缺陷型IgA肾病影响机制研究进展

努尔加那提·努尔木哈买提, 陆晨*

新疆医科大学第一附属医院肾脏病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

IgA肾病是指肾小球系膜区以IgA或IgA沉积为主的一种原发性肾小球疾病。异常糖基化的IgA1分子, 主要是循环半乳糖缺陷的IgA1, 是IgA肾病系膜沉积和随后肾损伤的触发因素。近年来, 发现半乳糖缺陷的IgA1在IgA肾病的发展中具有极其重要的作用。目前驱动半乳糖缺陷的IgA1产生的致病机制尚未完全阐明。已知通过Toll样受-9的先天免疫激活参与Gd-IgA1的产生。一种增殖诱导配体和IL-6也可增强IgA肾病中半乳糖缺陷的IgA1的合成。半乳糖缺陷的IgA1在临床研究所提示其与疾病病理及进展之间的关系, 以提高读者对IgA肾病发病机制的理解, 本文为疾病研究提供新的思路。

关键词

IgA肾病, 半乳糖缺乏型IgA1, Toll样受体

Research Progress on the Mechanism of the Effect of Toll Receptor on Galactose Deficient IgA Nephropathy

Nuerjianati Nuermuhamaiti, Chen Lu*

Kidney Disease Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

IgA nephropathy is a primary glomerular disease characterized by IgA or IgA deposition in the mesangial region. Abnormally glycosylated deficient IgA1 molecules, mainly circulating galactose

*通讯作者。

文章引用: 努尔加那提·努尔木哈买提, 陆晨. Toll受体对半乳糖缺陷型IgA肾病影响机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20324-20328. DOI: 10.12677/acm.2023.13122861

deficient IgA1, are the trigger factors for IgA nephropathy deposition and subsequent renal injury. In recent years, it has been found that galactose deficient IgA1 plays an important role in the development of IgA nephropathy. At present, the pathogenic mechanism driving the production of galactose deficient IgA1 has not been fully elucidated. It is known that innate immune activation via Toll like receptor-9 is involved in the production of galactose deficient IgA1. A proliferation inducing ligand and IL-6 can also enhance the synthesis of glycosylated deficient IgA1 in IgA nephropathy. The relationship between glycosylated deficient IgA1 and disease pathology and progression in clinical research is suggested to improve readers' understanding of the pathogenesis of IgA nephropathy. This paper provides new ideas for disease research.

Keywords

IgA Nephropathy, Galactose Deficient IgA1, Toll Like Receptor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

1968年,法国病理学家 Jean Berger 博士和他的同事 Nicole Hinglais 博士(电子显微镜学家)最初将 IgA 肾病(IgAN)描述为一种具有肾小球“IgA-IgG 毛细血管间沉积”的肾病[1]。IgAN 起病隐匿,临床表现多样,可出现无症状性血尿和(或)蛋白尿、慢性肾炎综合征、肾病综合征,甚至是快速进展至肾衰竭。瑞典的一项队列研究显示, IgAN 患者的死亡率每 310 人年增加一例,预期寿命缩短 6 年[2] [3], 30%~40% 的 IgAN 患者在发病 20~30 年后会发展为终末期肾病[4] [5], 但 20% 的患者将保留肾功能, 如果不进行有效干预, IgAN 会导致肾功能不可逆的恶化, 从而导致劳动力的损失和巨大的社会负担[6]。

2. 分型

IgA 是人类中含量最丰富的抗体同种型, 约占人体总免疫球蛋白的三分之二。IgA 有 IgA1 和 IgA2 亚类, 其中 IgAN 患者肾小球沉积物中的 IgA 仅属于 IgA1 亚类, 二者的主要区别是 IgA1 分子铰链区含有 19 个氨基酸和 6 个潜在的 O 型糖基化位点; 而 IgA2 分子仅有 10 个氨基酸, 且没有 O 型糖基化位点[7]。从来源上, IgA1 主要存在于血清中, 约占血清中 IgA 的 85%, 主要为单体形式, 少量以 J 链多肽链接构成聚合物形式存在。IgA2 少部分存在于血清, 约占血清中 IgA 的 15%, 主要存在于外分泌液中, 以聚合物形式存在[8]。

3. 半乳糖缺乏型 IgAN1 致病机制

半乳糖缺陷的 IgA1 (Gd-IgA1)是指 IgA1 分子 O 型糖基化位点修饰存在明显的半乳糖缺失, 从而暴露出聚糖分子的结合位点, 故被自身抗体识别; IgAN 患者的循环 IgA1 水平升高, 伴有一些半乳糖缺乏的 O-聚糖, 即由末端 GalNAc 或唾液酸化 GalNAc 组成。虽然 IgA1 的糖基化发生改变, 但其他含 O-聚糖的糖蛋白的糖基化没有改变[9]。此外, Gd-IgA1 的血清水平升高是一种遗传特征[10] [11], 表明在 IgAN 的发病机制中存在遗传共同决定因素[12]。Suzuki [13] [14]等学者认为 IgAN 发病需要经过“四重打击”病理过程, 首先是 Gd-IgA1 异常增多, 然后特异性识别 Gd-IgA1 的抗糖基 IgG 抗体的参与, 再次是致病性免疫复合物的形成, 最后是这些难以清除的免疫复合物沉积在肾小球系膜并通过补体系统激活系膜细胞,

使细胞过度增殖并过度分泌细胞外基质和炎症机制, 导致 IgAN 的病理改变和临床表现。

4. Toll 受体在半乳糖缺陷的 IgAN 致病机制

Toll 样受体(TLR)是先天免疫系统中的关键分子, 与 IgAN 的发病机制有关[15] [16]。TLR-9 是 I 型跨膜蛋白, 由胞外区, 跨膜区和胞内区组成。髓样分化因子 88(MyD88)是 TLR-9 和其他 TLRs 的衔接分子。TLR-9 外源性配体主要是非甲基化胞嘧啶 - 磷酸 - 鸟嘌呤二核苷酸序列(unmethylated CpG dinucleotides, CpG-DNA), 来源于细菌和病毒, 内源性配体有 CpG-染色体-IgG 复合物等, 主要来源于凋亡细胞[17]。由于 TLR-9 主要位于胞浆中, 因此配体需要经过内吞作用进入细胞内, 与胞内 TLR-9 结合, 激活 My88 依赖型信号通路, 从而活化免疫细胞, 发挥免疫作用。Suzuki [18]等人的实验中, 实验中向易感染 IgAN 的 ddY 小鼠模型注射配体 CpG-ODN, 出现系膜增生及细胞外基质扩张, 导致异常糖基化 IgAN 和 IgG-IgA IC 过度产生, 证明了 TLR-9 激活加重了易患 IgAN 的 ddY 小鼠的肾损伤。

5. 增殖诱导配体表达增加在 IgA 肾病中 IgA1 异常糖基化

增殖诱导配体(APRIL)是肿瘤坏死因子超家族(TNF)的成员, 是一种刺激 B 淋巴细胞增殖和 IgA 产生的细胞因子。APRIL 与另一个 TNF 超家族配体 B 细胞激活因子(BAFF)共享一些对 B 细胞发育重要的信号受体。IgAN 的全基因组关联研究揭示了一个包含 TNFSF13 基因的位点[19], 该基因编码 APRIL 配体, 该配体与 BAFF 具有高度同源性(48%) [20], 是 IgAN 的遗传易感位点。McCarthy 等人报告了一种过度表达 BAFF 的转基因小鼠, 该小鼠在存在共生菌群的情况下与人类 IgAN 高度相似。BAFF 过度表达后, 小鼠出现高循环水平的异常糖基化 IgA、gA 系膜沉积、血尿和蛋白尿[21] [22], 即 APRIL 的表达总是与 BAFF 的表达呈正相关。翟亚玲[23]等人的体外试验结果表明, APRIL 及淋巴细胞异常都可能导致 IgAN 中 Gd-IgA1 的升高, 因为 APRIL 增加了 IgAN 患者淋巴细胞中 Gd-IgA1 的生成。并且在 IgAN 患者临床特征的分析中发现, 血浆 APRIL 水平越高, 临床表现越严重(高蛋白尿和低 eGFR)。所以检测 APRIL 在 IgAN 诊断及预后中具有重要作用。

6. IL-6 诱导异常糖基化 IgA 的产生

根据研究显示[24] [25], IL-6 是影响 IgA1 糖基化中最活跃的细胞因子, 因为 IL-6 的上调介导了系膜细胞增殖和基质扩张, 并促进了肾脏中的炎性细胞浸润, 特别是活动性疾病期间, 尿液中检测到的 IL-6 量与之相关。Suzuki 等人的实验中向 ddY 小鼠注射 CpG ODN 可增强体外脾细胞产生 IL-6, 并且向脾细胞培养基中添加 IL-6 也可增加 IgA 的产生。此外, IL-6 增强了异常糖基化 IgA 的合成和 IgG-IgA IC 的形成, 并增加了 APRIL 的产生。这些发现表明 IL-6 可能是诱导 TLR-9 激活介导的肾源性 IgA 过度产生的主要分子之一。IL-6 及 APRIL 的刺激均可增强 IgA 和 Gd-IgA1 的产生, APRIL 和 IL-6 途径各自独立介导 TLR-9 诱导的 Gd-IgA1 的过度生成, 表明 APRIL 和 IL-6 协同及独立促进 Gd-IgA1 的生成。

7. 结语

尽管多项研究表明, Gd-IgA1 及其自身抗体作为一种特异性的生物标志物, 其诊断准确性较为可靠, 然而在肾脏病人中, 特别是免疫性疾病所引起的肾脏疾病患者中, 这些标志物的诊断特异度并不高, 并且由于分析肾小球 IgA1 的糖基化需要复杂的程序, 目前尚无复制性研究报道。所以进一步了解 TLR-9 促进异常糖基化 IgA 的机制及 TLR-9 激活 APRIL 和 IL-6 的过量产生, 有助于寻找更加可靠的无创性标志物以辅助诊断 IgAN。这些分子的血清水平确实具有评估 IgAN 预后和疾病活动性的临床诊断潜力, 独立于肾活检的信息。以及通过一些标志物对其治疗效果及转归进行判断。同时, 在采用生物标志物进行诊断时, 排除一些已知的免疫相关的肾脏疾病, 可提高诊断的准确率。

参考文献

- [1] Berger, J. and Hinglais, N. (1968) [Intercapillary Deposits of IgA-IgG]. *Journal of Urology and Nephrology*, **74**, 694-695.
- [2] Jarrick, S., et al. (2019) Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 866-876. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018101017>
- [3] Rajasekaran, A., Julian, B.A. and Rizk, D.V. (2021) IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **361**, 176-194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
- [4] McGrogan, A., Franssen, C.F. and de Vries, C.S. (2011) The Incidence of Primary Glomerulonephritis Worldwide: A Systematic Review of the Literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 414-430. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>
- [5] Woo, K.T., et al. (2010) Global Evolutionary Trend of the Prevalence of Primary Glomerulonephritis over the Past Three Decades. *Nephron Clinical Practice*, **116**, c337-c346. <https://doi.org/10.1159/000319594>
- [6] Floege, J. and Amann, K. (2016) Primary Glomerulonephritides. *The Lancet*, **387**, 2036-2048. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00272-5)
- [7] 商华. IgA 肾病免疫发病机制研究新进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(20): 60-63, 105.
- [8] 邓振领, 王悦. IgA 肾病患者肾小球系膜区沉积的 IgA1 来源的研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(2): 146-148.
- [9] Suzuki, H., et al. (2014) Cytokines Alter IgA1 O-Glycosylation by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 5330-5339. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.512277>
- [10] Gharavi, A.G., et al. (2008) Aberrant IgA1 Glycosylation Is Inherited in Familial and Sporadic IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1008-1014. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007091052>
- [11] Xing, Y., et al. (2020) C1GALT1 Expression Is Associated with Galactosylation of IgA1 in Peripheral B Lymphocyte in Immunoglobulin a Nephropathy. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1675-5>
- [12] Wang, Y., et al. (2021) Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 545-552. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060823>
- [13] Takahata, A., et al. (2020) Crucial Role of AIM/CD5L in the Development of Glomerular Inflammation in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 2013-2024. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019100987>
- [14] Suzuki, H., et al. (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>
- [15] Brown, G.J., et al. (2022) TLR7 Gain-of-Function Genetic Variation Causes Human Lupus. *Nature*, **605**, 349-356. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z>
- [16] Zachova, K., et al. (2022) Galactose-Deficient IgA1 B Cells in the Circulation of IgA Nephropathy Patients Carry Preferentially Lambda Light Chains and Mucosal Homing Receptors. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 908-917. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021081086>
- [17] Takeda, K. and Akira, S. (2004) TLR Signaling Pathways. *Seminars in Immunology*, **16**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2003.10.003>
- [18] Makita, Y., et al. (2020) TLR9 Activation Induces Aberrant IgA Glycosylation via APRIL- and IL-6-Mediated Pathways in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **97**, 340-349. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.022>
- [19] Yu, X.Q., et al. (2011) A Genome-Wide Association Study in Han Chinese Identifies Multiple Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nature Genetics*, **44**, 178-182. <https://doi.org/10.1038/ng.1047>
- [20] Schneider, P., et al. (1999) BAFF, a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Family, Stimulates B Cell Growth. *Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1747-1756. <https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1747>
- [21] McCarthy, D.D., et al. (2011) Mice Overexpressing BAFF Develop a Commensal Flora-Dependent, IgA-Associated Nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 3991-4002. <https://doi.org/10.1172/JCI45563>
- [22] Takahara, M., et al. (2019) A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) Induced Hyper-Production of IgA from Tonsillar Mononuclear Cells in Patients with IgA Nephropathy. *Cellular Immunology*, **341**, Article ID: 103925. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103925>
- [23] Zhai, Y.L., et al. (2016) Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine*, **95**, e3099. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003099>
- [24] Schmitt, R., et al. (2014) The Combined Role of Galactose-Deficient IgA1 and Streptococcal IgA-Binding M Protein in Inducing IL-6 and C3 Secretion from Human Mesangial Cells: Implications for IgA Nephropathy. *The Journal of*

Immunology, **193**, 317-326. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302249>

- [25] Groza, Y., *et al.* (2022) IL-6 and Its Role in IgA Nephropathy Development. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **66**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.04.001>