

Advances in Research on IgAN Gene Polymorphism under Multiple-Hits Theory

Chang Xu

Dalian Medical University, Dalian Liaoning
Email: xc0526dmu@163.com

Received: Mar. 11th, 2019; accepted: Mar. 26th, 2019; published: Apr. 3rd, 2019

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis in the world. Multiple hits such as heredity, immunity and glycosylated changes lead to deposition of IgA1 and its immune complexes in the mesangial area, and result in mesangial cell proliferation and glomerular damage. The clinical manifestations are diverse and often accompanied by hematuria, and some progress to end-stage renal disease. At present, the pathogenesis of IgAN is still unclear. With the continuous application of genome-wide linkage analysis (GWAS) in IgAN, the pathogenic role of genetic factors has received more and more attention. This article will review the genes discovered by GWAS and the research progress of these genes under the multiple-hits theory.

Keywords

IgA Nephropathy, Genome-Wide Linkage Analysis, Gene Polymorphism, Multiple-Hits Theory

多重打击学说下的IgAN基因多态性的研究进展

徐 畅

大连医科大学, 辽宁 大连
Email: xc0526dmu@163.com

收稿日期: 2019年3月11日; 录用日期: 2019年3月26日; 发布日期: 2019年4月3日

摘 要

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是全世界最常见的原发性肾小球疾病。遗传, 免疫, 糖基化改变等多重打击导致系膜区IgA1及其免疫复合物沉积, 造成系膜细胞的增殖及肾损伤。临床表现多样并多伴有血尿, 部分进展为终末期肾脏病。目前, IgAN的发病机制尚不清楚。随着全基因组连锁分析(GWAS)在IgAN

的不断应用, 遗传因素的致病作用受到越来越多的关注。本文将对GWAS发现的基因及这些基因在多重打击学说下的研究进展加以综述。

关键词

IgA肾病, 全基因组连锁分析, 基因多态性, 多重打击学说

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. IgA 肾病的多重打击学说

IgAN 作为一类常见的肾小球疾病, 占全世界原发性肾小球疾病的首位, 发病率在不同地区有所不同, 美国 IgAN 发病率约占原发性肾小球疾病的 12.1%, 中国 IgAN 的发病率约占原发性肾小球疾病的 37.8%。该病临床症状隐匿, 常为镜下血尿也可见肉眼血尿。在此疾病的进程中, 血清内多聚的半乳糖缺乏型 IgA1 (Galactosed-deficiency IgA1, Gd-IgA1) 发挥重要的作用。其中以 IgA1 为基础的多重打击的学说受到普遍认可, 即第一次打击, 血清内增多的 Gd-IgA1; 第二次打击, 针对 Gd-IgA1 铰链区的特异性免疫; 第三次打击, 免疫复合物的形成及补体和免疫细胞的参与; 最终造成第四次打击, 系膜细胞的增殖及肾小球滤过率的降低[1]。

2. IgA 肾病的基因多态性

IgA 肾病的遗传学证据

IgAN 的流行在不同地域和种族中表现出相当大的差异[2], 即亚洲人口发病最高, 非洲最低[3] [4] [5]。尽管每个国家的肾活检的指征和技术不同, 对地域和种族间差异存在一定影响, 但 IgAN 的遗传因素仍是导致地域和种族间差异的重要原因。此外, IgAN 存在一定的家族聚集性[6] [7]。在 IgAN 家族的研究中, 患者被分为散发性(只有一个家庭成员受影响); 疑似家族性(一名成员有活检证实的 IgAN, 其他人存在尿检异常); 家族性(至少两人有活检证实的 IgAN)。研究证明, 在欧洲超过 50% 的 IgAN 患者患有家族性或疑似家族性的 IgAN [8]。不仅如此, IgAN 患者的亲属比一般人群具有更高水平的 Gd-IgA1, 证明 IgA1 糖基化是一种遗传而非获得的特征[9]。家族性 IgAN 的较高患病率和较差的预后同样表明遗传因素参与 IgAN 的发展。

3. IgA 肾病的基因多态性

3.1. 第一次打击血清内增多的 Gd-IgA1

IgA1 糖基修饰相关基因——ST6GAL1

IgAN 中, 系膜区以 Gd-IgA1 沉积为主, 其半乳糖的缺乏与其糖基修饰过程密切相关。先前研究证明, IgA1 糖基化过程中的 C1GalT1 及其分子伴侣 Cosmc 可促进半乳糖与 IgA1 铰链区糖基链上的 N-乙酰半乳糖胺相连[10]。且 IgAN 时, 常存在编码 Cosmc 的基因改变和 Cosmc 的表达降低, 从而引起半乳糖不能连接于 IgA1 铰链区。故编码 C1GalT1 及其分子伴侣 Cosmc 的基因在 IgAN 的发病机制中发挥重要作用[11]。

近年进一步对汉族人进行的四阶段 GWAS, 鉴定出新的糖基修饰关键基因: ST6GAL1 (3q27.3) [12]。

ST6GAL1 编码 ST6- β -半乳糖酰胺 α -2,6-唾液酸转移酶, 主要负责 IgA1 铰链区半乳糖的唾液酸化。当 Gd-IgA1 唾液酸化增加, 可通过以下方式导致 IgAN 的发病: 1) 唾液酸的负电荷使 Gd-IgA1 更具阴离子性, 使 IgA1 及免疫复合物在带正电的系膜区沉积增多; 2) 负电荷的大分子唾液酸引起 IgA1 三级结构、铰链区静电排斥和空间位阻的改变[13], 抗原性增强从而不断堆积, 使 Gd-IgA1 易沉积于系膜区; 3) ST6GAL1 编码的蛋白作为甘油 - 甲基转移酶家族成员, 可形成细胞表面糖原决定簇和分化抗原, 并通过催化 TNFR1 死亡受体唾液酸化调节巨噬细胞凋亡[12]。使得巨噬细胞处理 Gd-IgA1 能力下降, 导致其异常沉积。

3.2. 第二次打击针对 Gd-IgA1 铰链区的特异性免疫

IgAN 前驱感染相关基因——TNFSF13, HORMAD2, DEFA

IgAN 前驱感染的粘膜病原体与 IgA1 间相互作用被认为是 IgAN 第一次和第二次打击的诱因。在感染期间, 宿主通过模式识别受体结合并检测病原体; 随后宿主启动第一道防线, 包括细胞因子表达的诱导, 抗微生物蛋白的分泌, 以及免疫细胞的募集或活化, 以抵抗感染。目前已被检测的 GWAS 基因常与负责微生物免疫的粘膜异常有关[14] [15]。

如, 肿瘤坏死因子超家族 13 (TNFSF13) 基因可编码增殖诱导配体 (APRIL), 一种肿瘤坏死因子配体, 它与粘膜感染的反应和肠道相关粘膜淋巴组织产生的 IgA 有关。TNFSF13 基因变异风险增高与血清中 Gd-IgA 水平增加密切相关[16]。研究显示小鼠 TNFSF13 的失活可导致血清 Gd-IgA1 水平显著降低, 且高水平的 TNFSF13 与肾移植后 IgA 肾病的复发存在联系[17]。

除 TNFSF13 的作用之外, IgAN 的 GWAS 中的另一信号存在于 22q12.2 上的 HORMAD2。它包括关键基因: myotubularin 相关蛋白 3 (MTMR3); 含 HORMA 结构域蛋白 2 (HORMAD2); 白血病抑制因子 (LIF); 和 Oncostatin M (OSM)。LIF 和 OSM 是 IL-6 相关细胞因子, 体外研究表明, IL-6 家族细胞因子可以增强 Gd-IgA1 的产生[18]。尽管 MTMR3 和 HORMAD2 的功能尚不清楚, 但这些基因的 SNP 可在其他免疫疾病如扁桃体炎和炎症性肠病 (IBD) 中被发现, 这表明这些基因可能通过粘膜免疫增加 IgAN 风险[19]。

DEFA 基因簇编码防御素家族, 是先天性和适应性免疫中的重要效应分子。人类防御素家族分为 α 和 β 。 α -防御素主要在中性粒细胞和肠道的细胞中表达, 参与维持肠粘膜屏障并调节粘膜免疫应答[20]。研究发现, DEFA 基因的总拷贝数变异 (包括 DEFA1A3, DEFA3) 与 IgAN 的易感性和进展强烈相关[21]。在 IgAN 患者的血清和尿液样品中, DEFA1A3 在中性粒细胞表达的蛋白质产物, 中性粒细胞肽 1-3 (HNP1-3) 的表达增加。同样当正常个体受脂多糖刺激时, 来自健康的中性粒细胞产生的 HNP1-3 比 IgAN 患者产生的 HNP1-3 更多。这些结果表明在 IgAN 患者中 DEFA1A3 的表达或功能存在缺陷[22]。

总之, 这些遗传证据表明宿主和肠道病原体之间的相互作用在 IgAN 中发挥重要作用。二者的相互作用激活黏膜免疫系统, 并促进特异性免疫过度活化, 产生异常的 Gd-IgA1。

3.3. 第三次打击免疫复合物的形成及补体和免疫细胞的参与

IgAN 患者的 Gd-IgA1 与其特异性抗体形成免疫复合物后, 沉积于系膜区。沉积的免疫复合物常激活补体和免疫细胞, 造成系膜细胞的损伤。血清中常可见补体 C3 和备解素, 并经常检测到 C4 或 C4d、甘露糖结合凝集素、和末端补体复合物 (C5b-C9), 而 C1q 通常不存在。这些发现表明补体的替代途径和凝集素途径在 IgAN 中起到重要作用[11]。

IgAN 免疫激活相关基因——CFHR, TNFSF13, ITGAX-ITGAM, VAV3 和 CARD9

IgAN 的 GWAS 分析显示在 1q32 染色体处存在另一个信号, 这一区域包含补体因子 H (CFH) 和相关的 CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 和 CFHR5 基因。CFH 蛋白作为补体激活抑制剂, 具有多种功能, 包括: 竞争因子 B 结合位点, 阻碍 C3 转化酶的形成, 促进 C3 转化酶的解离, 支持 C3b 蛋白水解切割[23]。

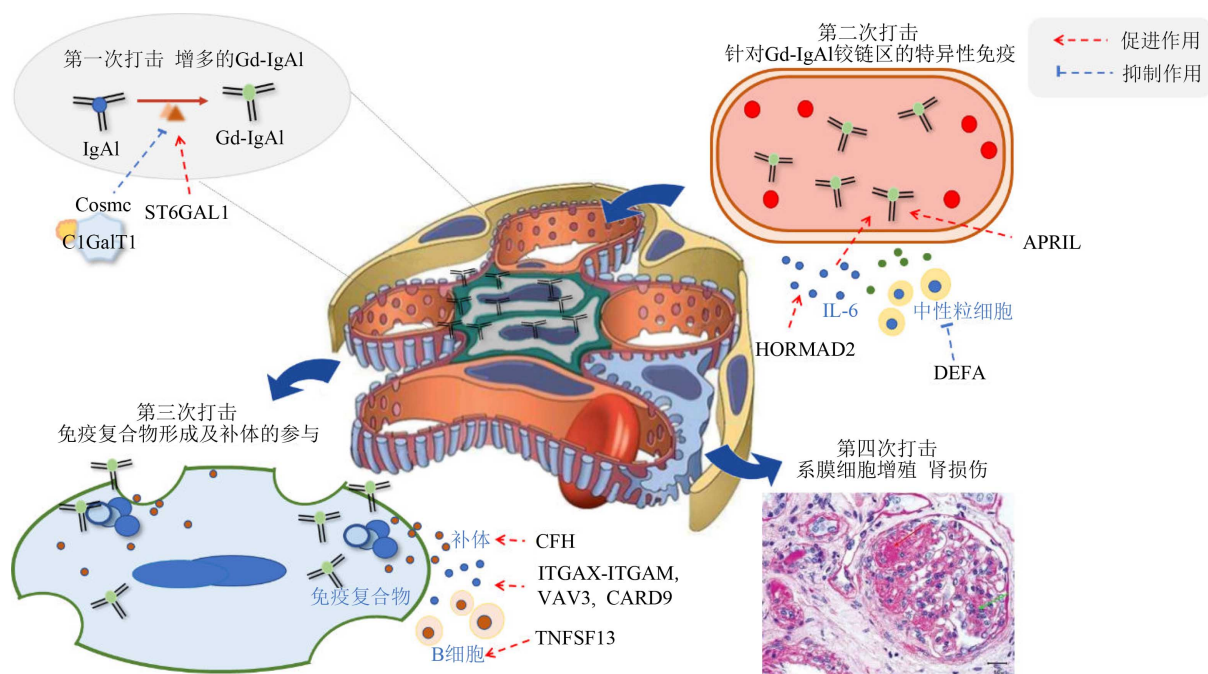
这段染色体区域中最显著的 SNP 是 rs6677604 [24]。其 A 等位基因具有保护作用，并编码 CFHR3-1D。CFHR3-1D 可导致 CFHR1-3 缺失[25]。早期的研究发现，CFH 的等位基因 CFHR1 和 CFHR3 基因，作为替代补体途径中两个关键的 CFH 相关参与者，在 IgAN 中常共同缺失[12]。

通过对 IgAN 家庭进行两阶段全基因组连锁分析，发现 TNFSF13 同样参与 IgAN 肾病免疫激活过程[26]。TNFSF13 编码的增殖诱导配体(APRIL)，可与 TNF 受体家族的细胞表面受体识别，对 B 细胞发育起到关键作用，促进产生分泌 IgA 的浆细胞，完成 IgA1 至 IgA2 类转换[27]。这些结果表明 TNFSF13 可能与 IgAN 中 IgA1 的产生和粘膜免疫有关。

Kirylyuk 等在 IgAN 中发现 ITGAM-ITGAX, VAV3 和 CARD9 新的全基因组关联[15]。这三个区域内的最显著的 SNP 分别为 rs11574637, rs11150612, rs17019602。ITGAX-ITGAM 编码白细胞特异性整合素，参与白细胞粘附，迁移，单核细胞和巨噬细胞补体包被，吞噬细胞凋亡。VAV3 编码鸟嘌呤核苷酸交换因子，其对 B 和 T 淋巴细胞发育和抗原呈递十分重要。CARD9 编码含有半胱天冬酶募集结构域的蛋白，是一种促进巨噬细胞中核因子 NF- κ B 活化的衔接蛋白。可见这三个基因可从不同方面促进 IgAN 系膜区炎症反应。

3.4. 第四次打击系膜细胞的增殖及肾小球滤过率的降低

系膜细胞的炎症反应在 IgAN 肾损伤中起重要作用。Gd-IgA1 及其免疫复合物可刺激系膜增生和并促进局部产生细胞因子和趋化因子，如 IL-6 和转化生长因子。此外，HLA-DRB1 基因多态性与系膜增生性 IgA 肾病相关，DRB1-09 和 DRB1-11 类型可增加系膜增生性 IgA 肾病的风险，并且与患者肾小球肾炎严重程度有关[28]。不仅如此，IgAN 中存在白细胞募集和肾小球及肾小管间质的纤维化来加重炎症反应，导致系膜细胞进一步增殖[1]。



IgA 肾病以肾小球系膜区 IgA1 沉积为特点，在 Gd-IgA1，免疫系统激活和系膜细胞增殖的多重打击下引起肾损伤。其中多种基因在 IgAN 发病的多重打击机制中发挥不同作用。

Figure 1. IgAN gene and its functional mechanism
图 1. Iga 肾病基因及其功能机制

4. 总结

多重打击下基因的变化参与 Gd-IgA1 聚集, Gd-IgA1 及其免疫复合物沉积和免疫反应(见图 1 Iga 肾病基因及其功能机制), 包括微生物抗原, IgG 或 IgA 的复合物, 以及系膜细胞外基质蛋白等多种分子。这些含 Gd-IgA1 的复合物刺激系膜细胞增殖, 并引起随后的免疫反应, 包括补体的激活和炎症反应的放大, 最终造成系膜细胞增殖及肾损伤。虽然 GWAS 已发现许多易感位点[29], 但各个基因的精确机制仍不了解, 且几种潜在的信号分子, 包括转谷氨酰胺酶 2 和 CD71 等[30]参与免疫复合物的形成沉积仍需要进一步调查。基因组数据的整合与新遗传分析技术的应用, 将明确 IgAN 临床表型和遗传因素间的关系, 更好地了解个体间变异的潜在因素, 对长期预后和治疗提出新的解决方案。

参考文献

- [1] Rodrigues, J.C., Haas, M. and Reich, H.N. (2017) IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 677-686. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>
- [2] Schena, F.P. and Nistor, I. (2018) Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*, **38**, 435-442. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.013>
- [3] Shin, H.S., Cho, D.H., Kang, S.K., et al. (2017) Patterns of Renal Disease in South Korea: A 20-Year Review of a Single-Center Renal Biopsy Database. *Renal Failure*, **39**, 540-546. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1348955>
- [4] Garnier, A.S., Duveau, A., Demiselle, J., et al. (2018) Early Post-Transplant Serum IgA Level Is Associated with IgA Nephropathy Recurrence after Kidney Transplantation. *PLoS ONE*, **13**, e0196101.
- [5] Barrera-Herrera, L.E., Lopez Panqueva, R.D.P., Florez Vargas, A.A., et al. (2017) The Spectrum of Glomerular Disease between the Years 2003 and 2015 in Columbia: A Review of 12,613 Cases. *Revista Española de Patología*, **50**, 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.07.006>
- [6] Paterson, A.D., Liu, X.Q., Wang, K., et al. (2007) Genome-Wide Linkage Scan of a Large Family with IgA Nephropathy Localizes a Novel Susceptibility Locus to Chromosome 2q36. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2408-2415. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020241>
- [7] Cox, S.N., Pesce, F., El-Sayed Moustafa, J.S., et al. (2017) Multiple Rare Genetic Variants Co-Segregating with Familial IgA Nephropathy All Act within a Single Immune-Related Network. *Journal of Internal Medicine*, **281**, 189-205. <https://doi.org/10.1111/joim.12565>
- [8] Schena, F.P., Cerullo, G., Rossini, M., et al. (2002) Increased Risk of End-Stage Renal Disease in Familial IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 453-460.
- [9] Lomax-Browne, H.J., Visconti, A., Pusey, C.D., et al. (2017) IgA1 Glycosylation Is Heritable in Healthy Twins. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 64-68. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016020184>
- [10] 黄海, 列才华, 梁兰青, 等. C1GALT1 基因变异与 IgA 肾病遗传易感性的相关性研究[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(5): 268-271.
- [11] Wyatt, R.J. and Julian, B.A. (2013) IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **368**, 2402-2414. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1206793>
- [12] Li, M., Foo, J.N., Wang, J.Q., et al. (2015) Identification of New Susceptibility Loci for IgA Nephropathy in Han Chinese. *Nature Communications*, **6**, 7270.
- [13] Leung, J.C., Tang, S.C., Lam, M.F., et al. (2001) Charge-Dependent Binding of Polymeric IgA1 to Human Mesangial Cells in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **59**, 277-285. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00489.x>
- [14] Feehally, J., Farrall, M., Boland, A., et al. (2010) HLA Has Strongest Association with IgA Nephropathy in Genome-Wide Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 1791-1797. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010076>
- [15] Kiryluk, K., Li, Y., Scolari, F., et al. (2014) Discovery of New Risk Loci for IgA Nephropathy Implicates Genes Involved in Immunity against Intestinal Pathogens. *Nature Genetics*, **46**, 1187-1196. <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
- [16] Kiryluk, K., Novak, J. and Gharavi, A.G. (2013) Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy: Recent Insight from Genetic Studies. *Annual Review of Medicine*, **64**, 339-356.
- [17] Jo, H.A., Han, S.S., Lee, S., et al. (2019) The Association of Tumor Necrosis Factor Superfamily 13 with Recurrence of Immunoglobulin A Nephropathy in Living Related Kidney Transplantation. *BMC Nephrology*, **20**, 33. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1222-4>

- [18] Silver, J.S. and Hunter, C.A. (2010) gp130 at the Nexus of Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, **88**, 1145-1156. <https://doi.org/10.1189/jlb.0410217>
- [19] Knoppers, B.M., Zawati, M.H. and Senecal, K. (2015) Return of Genetic Testing Results in the Era of Whole-Genome Sequencing. *Nature Reviews Genetics*, **16**, 553-559. <https://doi.org/10.1038/nrg3960>
- [20] Chu, H., Pazgier, M., Jung, G., et al. (2012) Human Alpha-Defensin 6 Promotes Mucosal Innate Immunity through Self-Assembled Peptide Nanonets. *Science*, **337**, 477-481. <https://doi.org/10.1126/science.1218831>
- [21] Ai, Z., Li, M., Liu, W., et al. (2016) Low Alpha-Defensin Gene Copy Number Increases the Risk for IgA Nephropathy and Renal Dysfunction. *Science Translational Medicine*, **8**, 345ra388.
- [22] Qi, Y.Y., Zhou, X.J., Cheng, F.J., et al. (2016) Elevated Plasma Alpha-Defensins (HNP1-3) Levels Correlated with IgA1 Glycosylation and Susceptibility to IgA Nephropathy. *Disease Markers*, **2016**, 8123138.
- [23] Goicoechea de Jorge, E., Caesar, J.J., Malik, T.H., et al. (2013) Dimerization of Complement Factor H-Related Proteins Modulates Complement Activation *in Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 4685-4690. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219260110>
- [24] Gharavi, A.G., Kiryluk, K., Choi, M., et al. (2011) Genome-Wide Association Study Identifies Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nature Genetics*, **43**, 321-327. <https://doi.org/10.1038/ng.787>
- [25] Zipfel, P.F. (2009) Complement and Immune Defense: From Innate Immunity to Human Diseases. *Immunology Letters*, **126**, 1-7.
- [26] Bisceglia, L., Cerullo, G., Forabosco, P., et al. (2006) Genetic Heterogeneity in Italian Families with IgA Nephropathy: Suggestive Linkage for Two Novel IgA Nephropathy Loci. *American Journal of Human Genetics*, **79**, 1130-1134. <https://doi.org/10.1086/510135>
- [27] Shimojima, Y., Kishida, D. and Sekijima, Y. (2017) Increased BAFF and APRIL Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *Cytokine*, **99**, 305-309.
- [28] 赖寒, 甘华. 系膜增生性 IgA 肾病患者 HLA-DRB1 基因分型的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(11): 1528-1531.
- [29] 李明, 余学清. IgA 肾病全基因组关联分析研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 220-222.
- [30] Berthelot, L., Papista, C., Maciel, T.T., et al. (2012) Transglutaminase Is Essential for IgA Nephropathy Development Acting through IgA Receptors. *The Journal of Experimental Medicine*, **209**, 793-806. <https://doi.org/10.1084/jem.20112005>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org