

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

پاتوژنز IgA نفروپاتی

دکتر منوچهر امینی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

مثال

10 سال پیش:

- جوان 27 ساله
- با پرفشاری خون
- کراتینین سرم: 1/1 mg/dl
- هماچوری: RBC = 14-16
- آن زمان احتمال داده اند یک سنگ از حالب عبور کرده یا عفونت ادراری داشته

در زمان ویزیت فعلی:

پس از گذشت 10 سال:

• $Cr = 10$

• سونوگرافی کلیه ها کوچک

• بیمار آماده دیالیز شد

- در واقع هماچوری بیمار گلومرولی بوده است اما مورد توجه واقع نشده است
- ارتباط بین هماچوری و پرفشاری خون مورد توجه قرار نگرفته است.
- احتمالاً یک گلومرولوپاتی مزمن همانند IgA nephropathy بوده است.

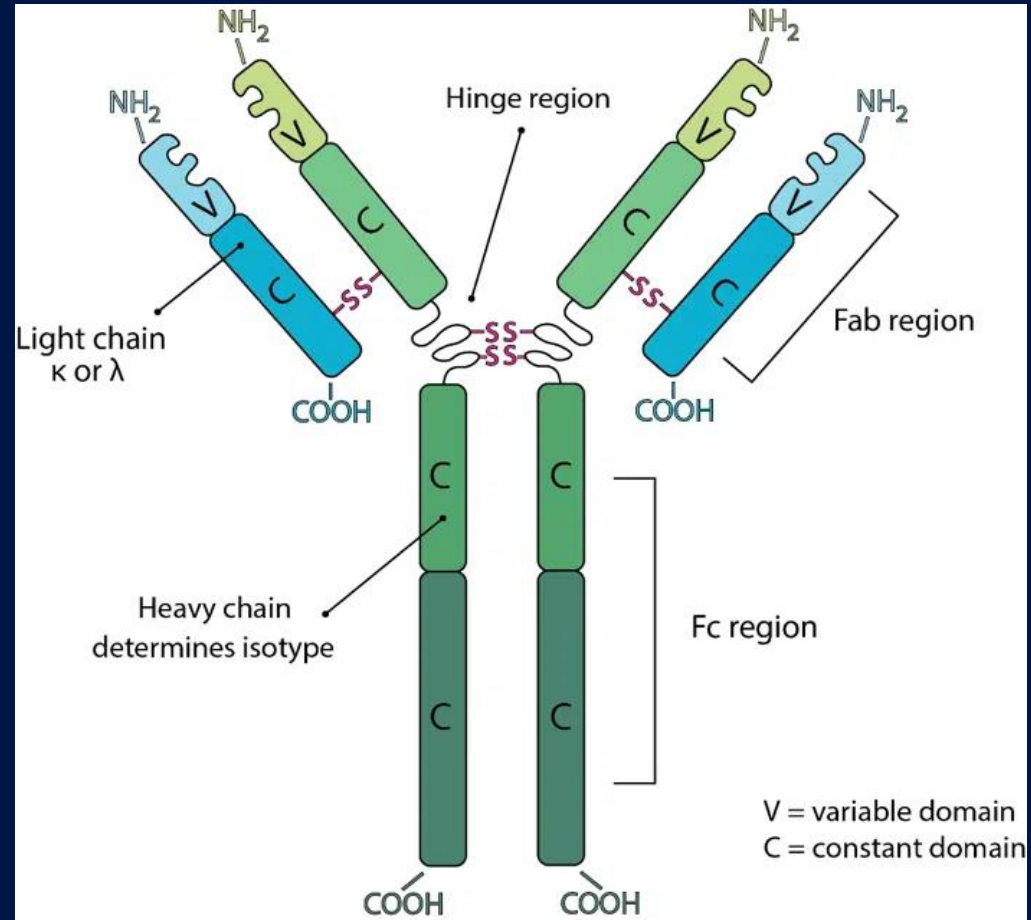
نفروپاتی IgA

- شایع ترین بیماری گلوMERولی
- نارسایی کلیه در بعضی بیماران علیرغم درمان
- رسیدن به مرحله پایانی 30 تا 40 درصد از بیماران در 20 سال
- پروتئینوری مداوم (بیش از 750 میلی گرم در روز) خطر بالای از دست دادن پیشرونده عملکرد کلیه
- امید به کشف درمان ایمن و مؤثرتر برای کند کردن سیر بیماری
- درک بهتر از پاتوفیزیولوژی IgAN در سال های اخیر
- فعال سازی سیستم کمپلمان، به ویژه از طریق لکتین و مسیرهای آلترناتیو

IgA

- محافظت در برابر سموم، ویروس ها و باکتری ها با:
- خنثی سازی مستقیم
- یا جلوگیری از اتصال به سطوح مخاطی

IgA Antibody



IgAN pathophysiology: kidney injury and the complement system

• یک فرآیند "چهار مرحله ای" "four-hit"
مرحله اول:

- زمینه های ژنتیکی و پاسخ خارج از حد نرمال ایمنی مخاط به محرک ها
- فعال شدن لنفوسیت های کلاس 1 و سایتوکاین ها
- افزایش تولید لنفوئید و یا پلاسما سل ها
- افزایش تولید (و افزایش حضور سیستمیک) "نوع مخاطی" IgA1
- با کمبود گالاکتوز (Gd IgA1) در ناحیه لولای hinge-region این آنتی بادی

- *IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy, Jonathan Barratt, kidney International (2023)*

گالاکتوز

- گالاکتوز: یک مونوساکارید مهم برای تولید انرژی و گلیکوزیلاسیون است.
- گلیکوزیلاسیون فرآیندی است که در آن یک کربوهیدرات به یک ماکرومولکول هدف، معمولاً پروتئین ها متصل می شود
- برخی از پروتئین ها به درستی تا نمی شوند مگر اینکه گلیکوزیله شوند.

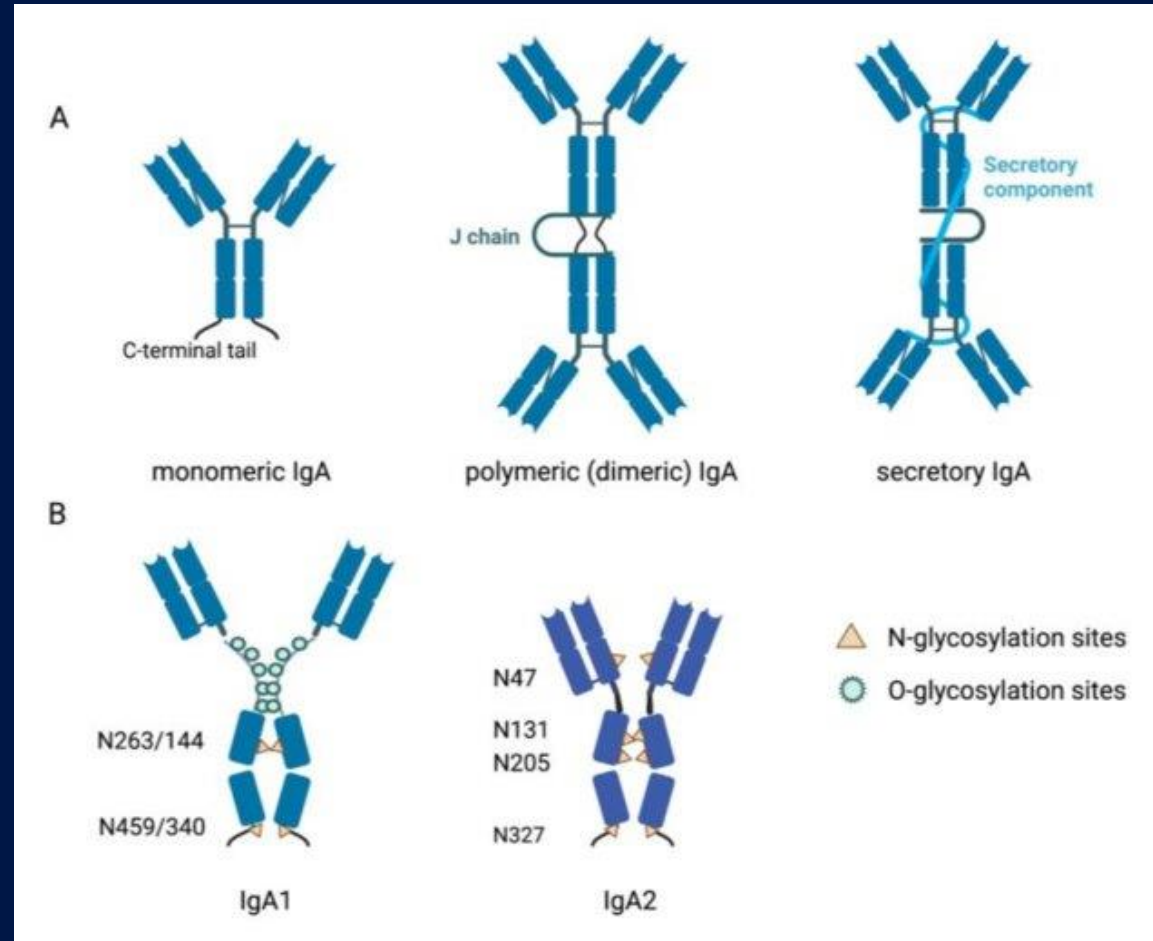
مرحله دوم

- Gd-IgA1 به عنوان یک آنتی ژن عمل می کند.
- شناسایی Gd-IgA1 (دارای کمبود گالاکتوز)
- تشکیل antiglycan IgA و اتوآنتی بادی های IgG

مرحله سوم

- Gd-IgA1 یک کمپلکس ایمنی IgA1 پلی مریک تشکیل می دهد (معمولا dimeric)
- با یا بدون آنتی بادی های آنتی گلیکان

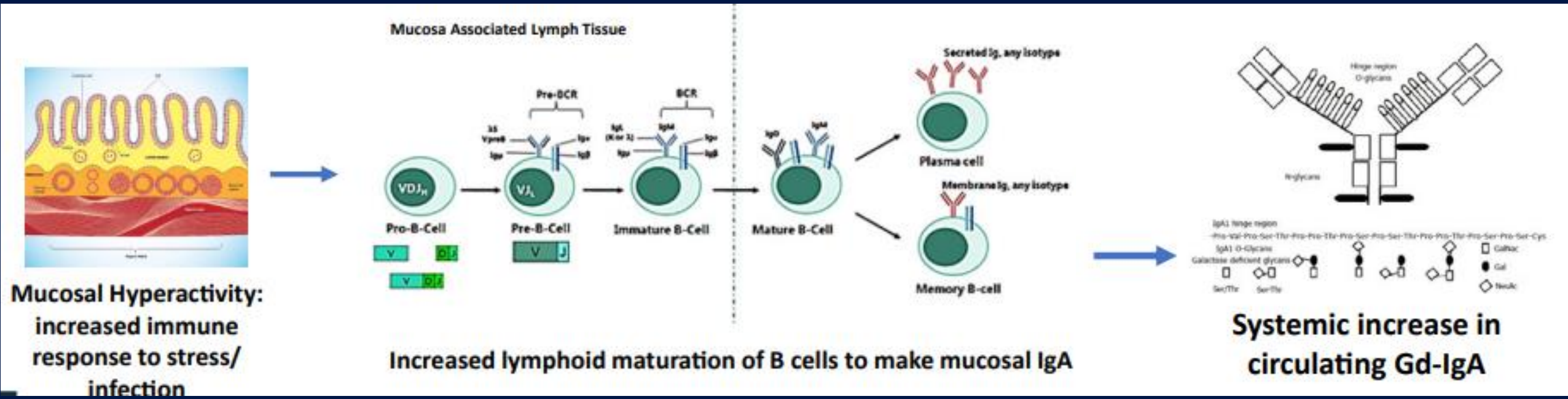
Dimeric IgA1 (polymerc)



مرحله چهارم

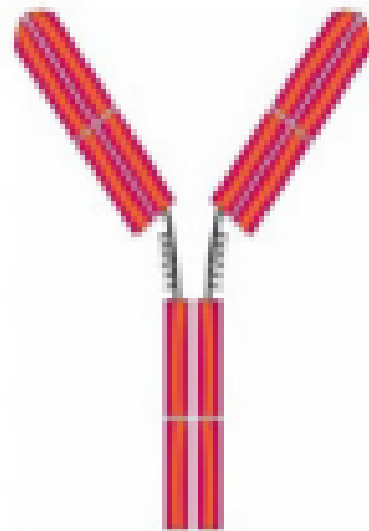
- رسوب این کمپلکس ها در مزانژیوم گلومرولی
- فعالیت تشکیلات کمپلمان (در بین دیگر مسیرهای آسیب زا)
- مشارکت در التهاب و اسکار کلیه
- کلیه ها به عنوان تماشاگران بی گناه آسیب می بینند

Hit 1: the generation (and increased systemic presence) of “mucosal type” poorly glycosylated galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1)



Hit 2

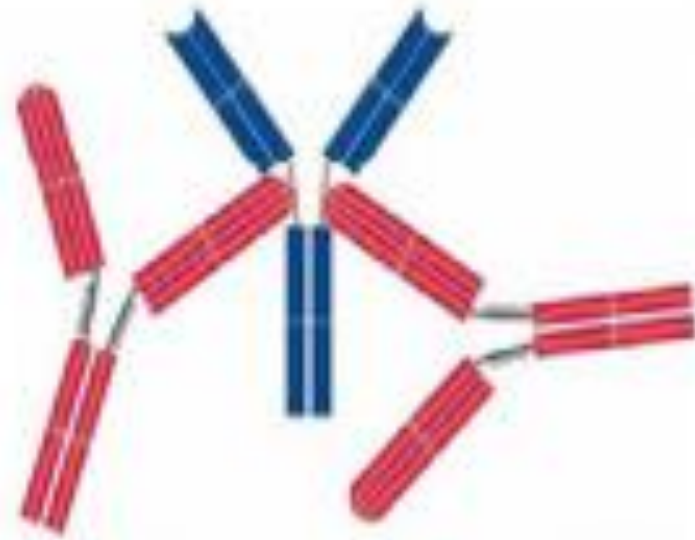
Increasing amounts antiglycan antibodies



Hit 2: Anti-Gd-IgA1

Hit 3

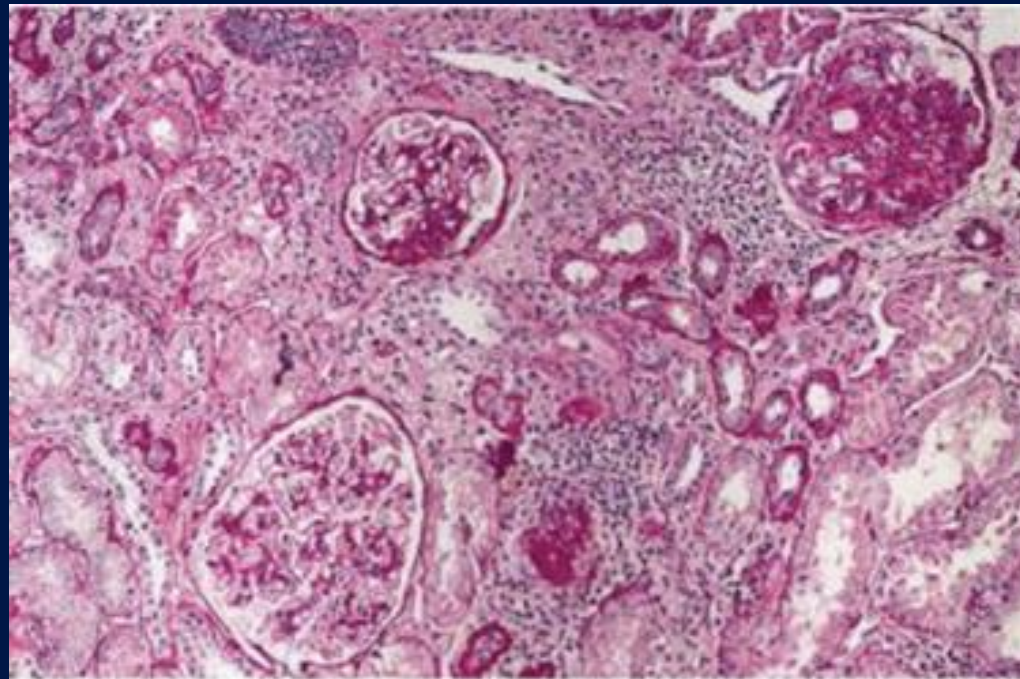
circulating immune complexes of GD-IgA and antiglycan antibody



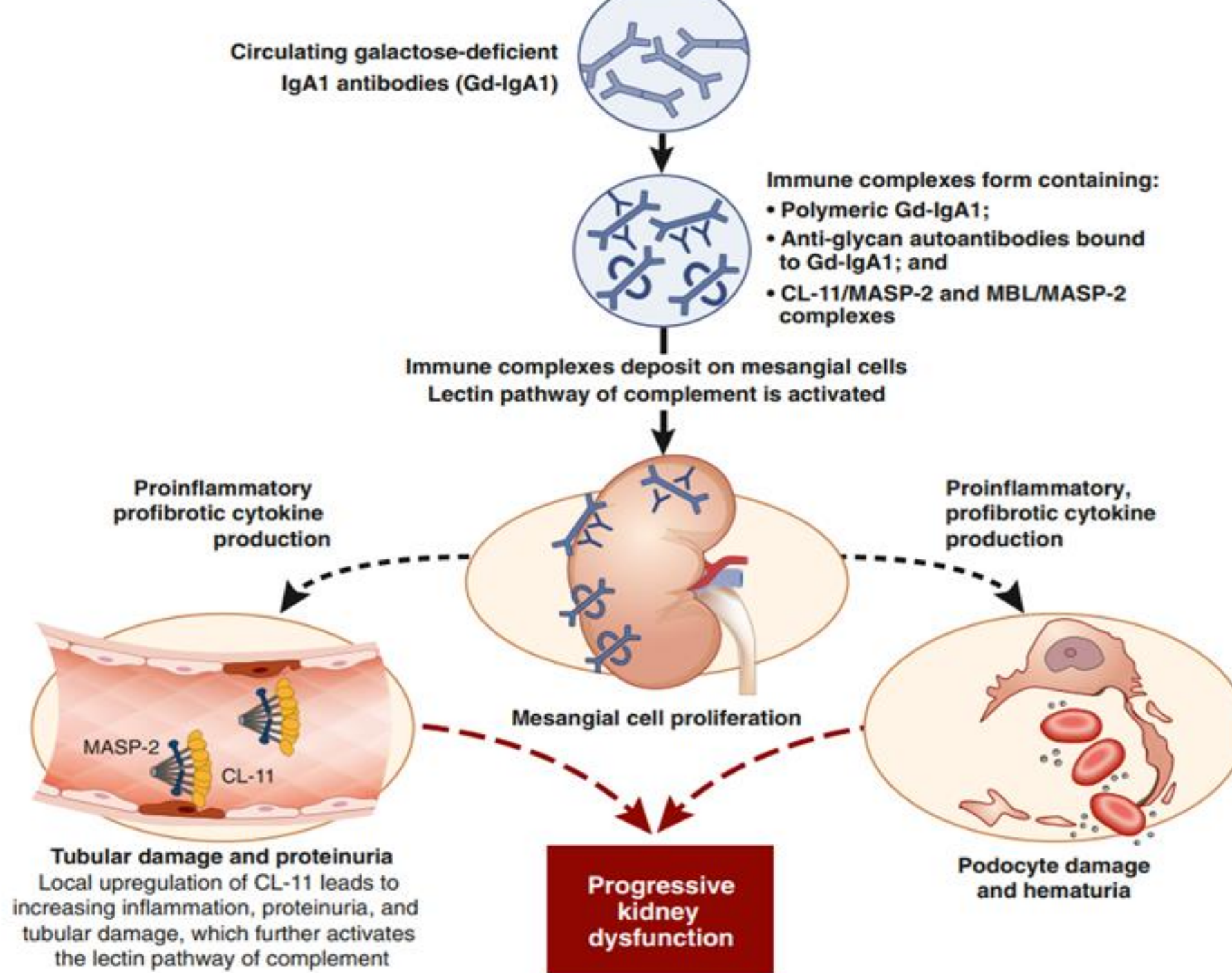
Hit 3: Anti- Gd-IgA1 - Gd-IgA1
complexes

Hit 4

Immune complexes deposit in glomerular mesangial areas



Inflammatory cytokines, cells and complement lead to glomerular and interstitial fibrosis

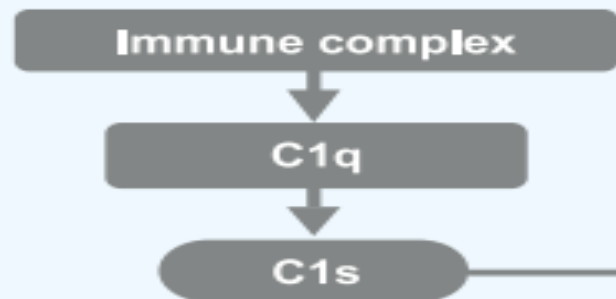


سیستم کمپلمان

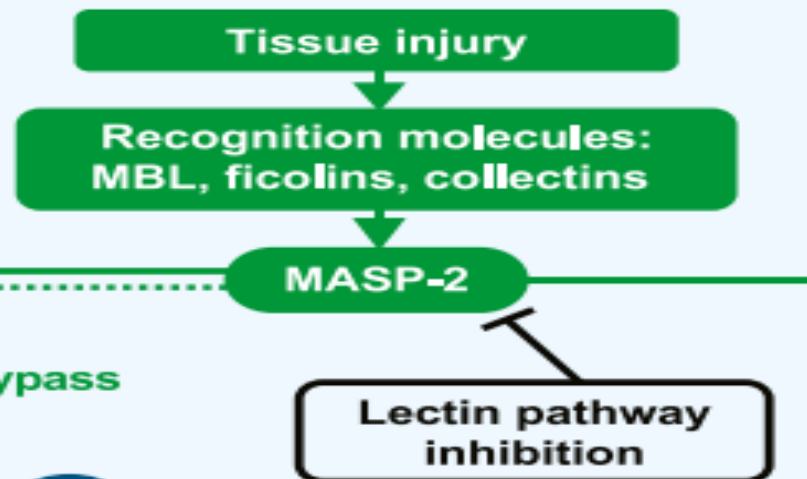
- از اجزاء اصلی ایمنی
- واسطه التهاب و فیبروز
- به صورت سیستمی و هم به صورت موضعی در اعضا

Complement system activation in IgAN

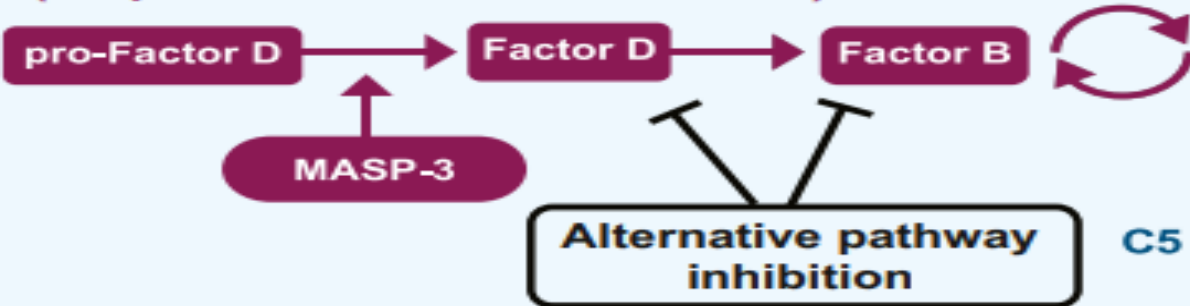
Classical pathway (Rarely involved in IgAN)



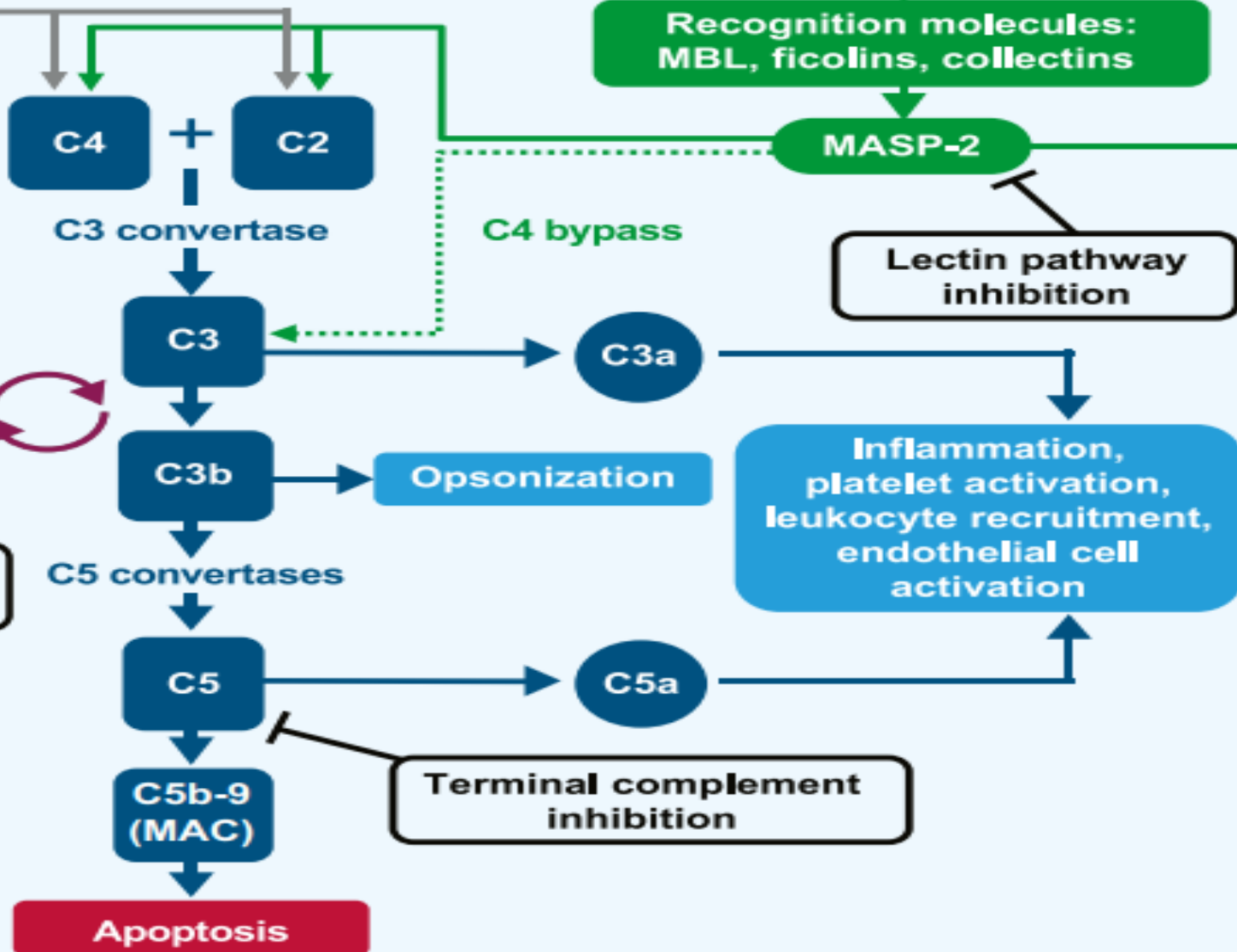
Lectin pathway (Glomerular deposition + fibrosis)



Alternative pathway (Amplification ± direct activation)



Terminal pathway (C5b-9)



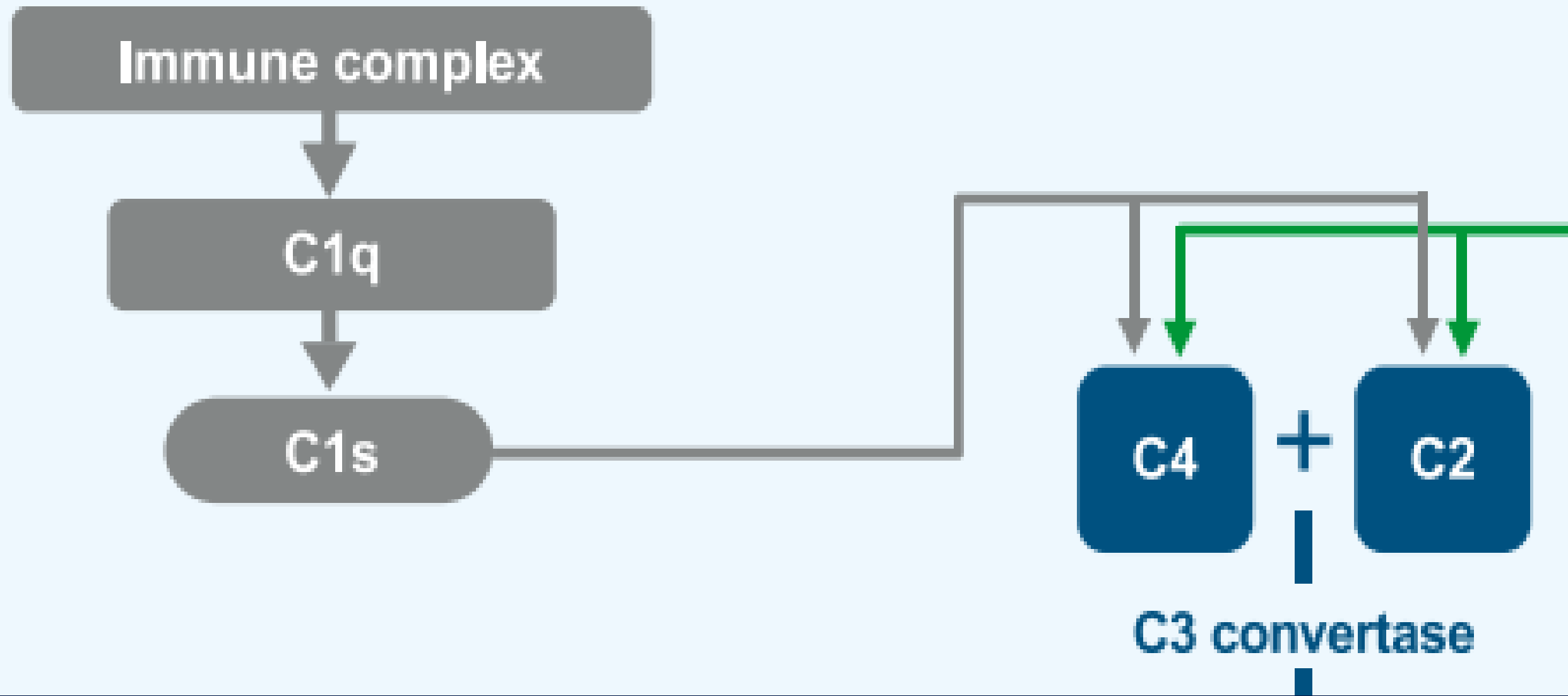
مسیر کلاسیک

در مسیر کلاسیک:

- اتصال مولکول C1q، به آنتی بادی های IgG یا IgM و یا به کمپلکس های ایمنی،
- شروع یک سری وقایع آبشاری با فعال کردن C2 و C4

Classical pathway

(Rarely involved in IgAN)



عدم شواهد مسیر کلاسیک در فعالیت کمپلمان

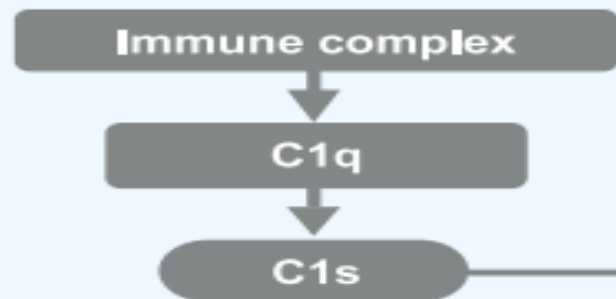
احتمال کم دخالت مسیر کلاسیک در تغییرات گلومرولی مشاهده شده در IgAN:

- مشاهده رسوب مزانژیال C1q در تعداد کمی (معمولاً 0% تا 20%) از بیماران IgAN
- اتصال قویتر C1q به IgG1 و IgG3 (نسبت به IgG2 یا IgG4)
- IgG2 زیرمجموعه غالب IgG در کمپلکس های ایمنی حاوی Gd-IgA1

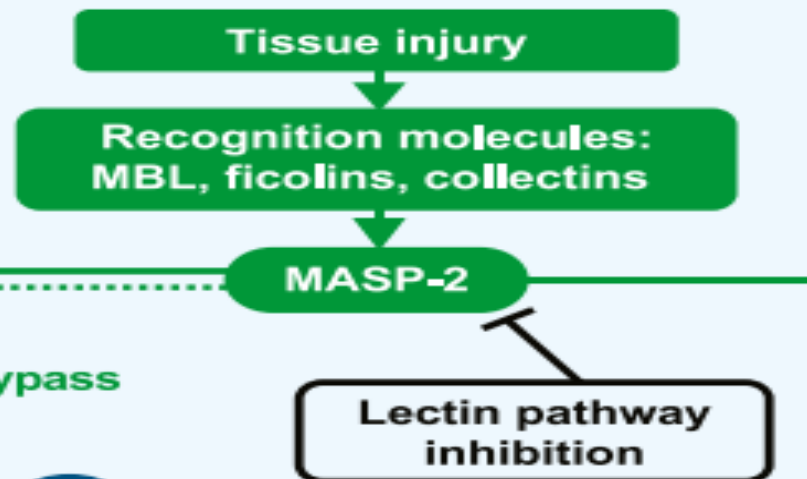
مسیر آترناتیو

Complement system activation in IgAN

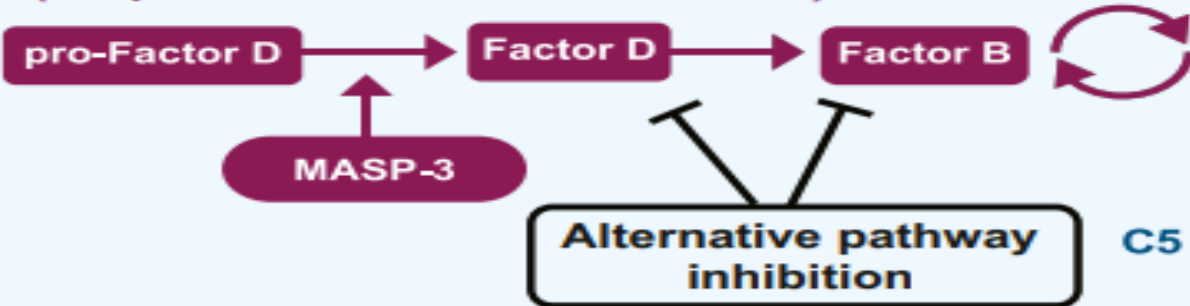
Classical pathway (Rarely involved in IgAN)



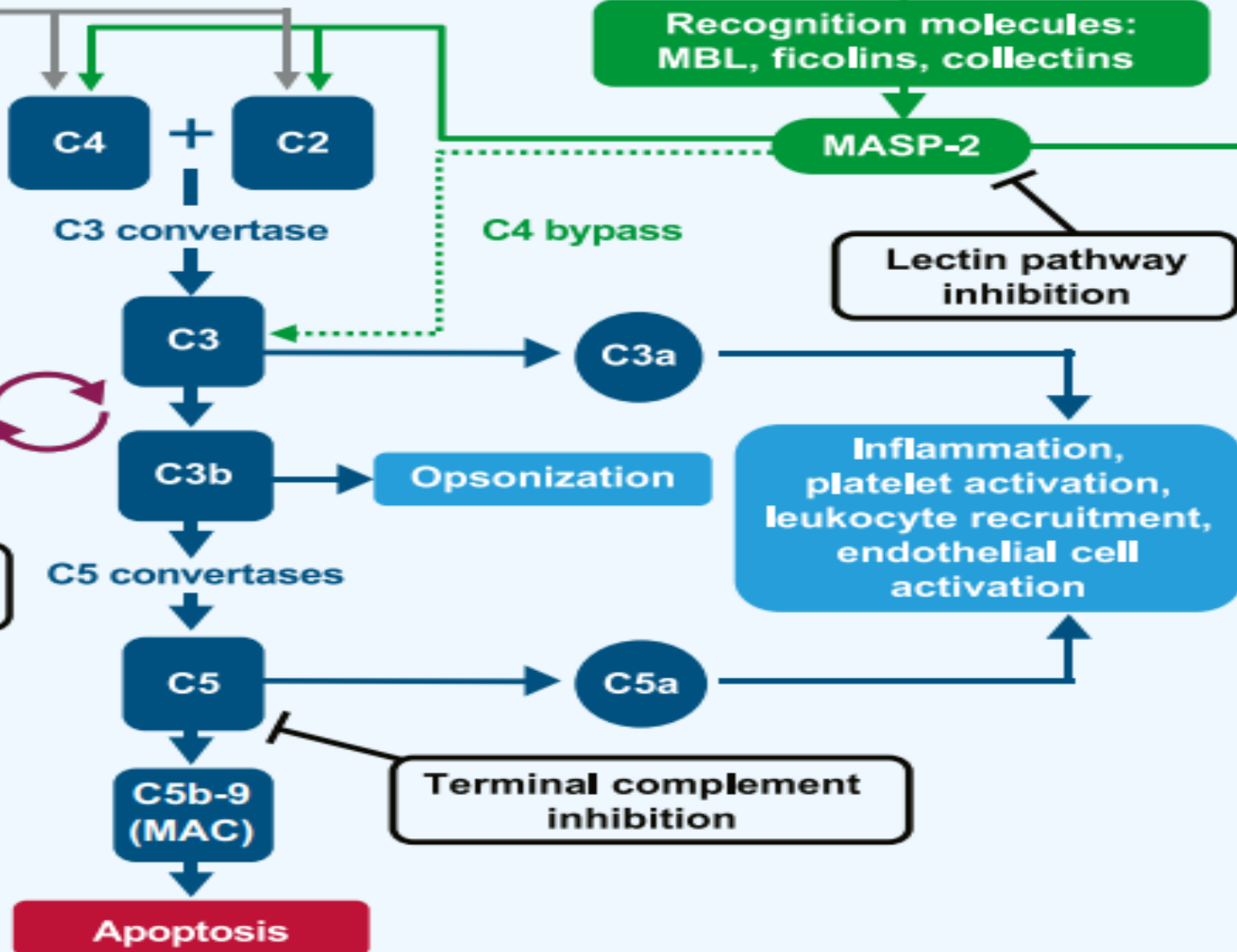
Lectin pathway (Glomerular deposition + fibrosis)



Alternative pathway (Amplification ± direct activation)



Terminal pathway (C5b-9)



(Amplification $\pm$ direct activation)



Apoptosis

شواهد مسیر آلترناتیو

- شواهد کلیدی حمایت از نقش مسیر آلترناتیو برای IgAN شامل وجود:
- فاکتور B، فاکتور H و پروتئین های مرتبط با فاکتور H در بیوپسی های کلیه است
- جلوگیری از غیرفعال کردن C3b (C3b فعال باقی می ماند)

مسیر آلترناتیو در فعالیت کمپلمان

- مشاهده فعالیت مسیر آلترناتیو به طور معمول در آسیب گلومرولی در IgAN
- حضور C3 فعال شده در بیشتر نمونه های بیوپسی کلیه، با یا بدون حضور MBL

مسیر آلترناتیو ادامه

پروپردین Properdin :

- رسوبات IgA1 در مزانژیوم، حاوی پروپردین ، یک جزء کلیدی از مسیر آلترناتیو
- به عنوان یک مولکول تشخیص الگو برای بافت های آسیب دیده
- تثبیت C3b که از قبل در مسیر کلاسیک یا لکتین تولید شده (C3b فعال باقی می ماند)

مسیر لکتین

در مسیر لکتین،

کربوهیدرات ها که بر سطح سلول های آسیب دیده و یا پاتوژن ها بیان می شوند به یکی از 6 مولکول تشخیص الگو pattern-recognition molecules متصل می گردند:

- لکتین متصل به منان (mannan-binding lectin (MBL)

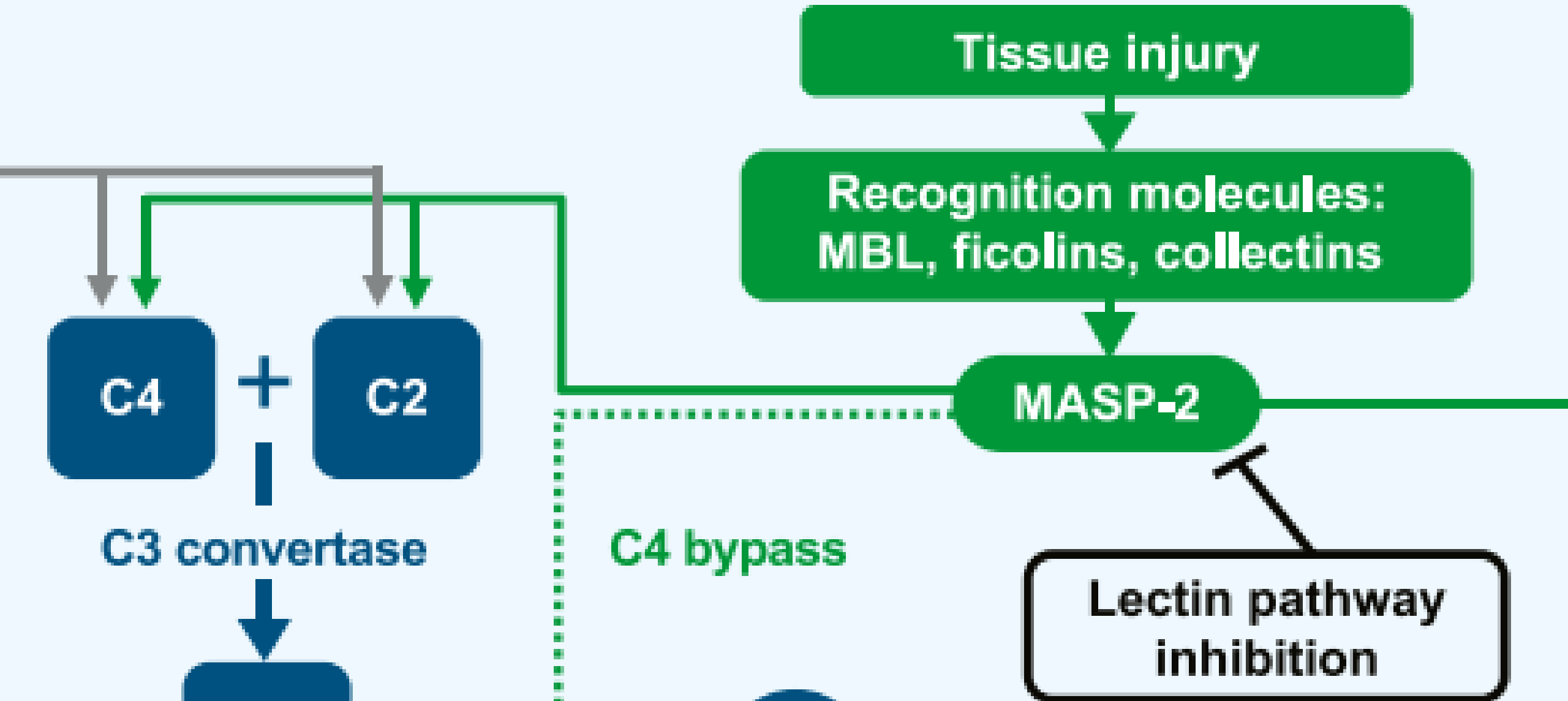
- کالکتین 10 و کالکتین 11،

- فیکولین 1 ، فیکولین 2 و فیکولین 3

- *IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy, Jonathan Barratt, kidney International (2023)*

Lectin pathway

(Glomerular deposition + fibrosis)



Pathogen-associated molecular patterns

PAMPs

- PAMPs are conserved molecular structures produced by microorganisms and recognized as foreign by the receptors of the innate immune system, referred to as pattern recognition receptors (PRRs).

PAMPs

- The term PAMPs was first introduced in 1989 by Janeway, proposing the pattern recognition theory (Janeway [1989](#)):
- To describe microbial components that are not found in multicellular hosts
- And whose recognition by innate immune receptors allows detection of nonself, i.e., infection

مسیر لکتین ادامه

مولکول های نامبرده:

تشکیل کمپلکس هایی با پروتئازهای سرین همراه MBL:

- MBL-associated serine proteases 1 (MASP-1)
- MBL-associated serine proteases 2 (MASP-2)

• فعال کردن C2 و C4

C3 convertase

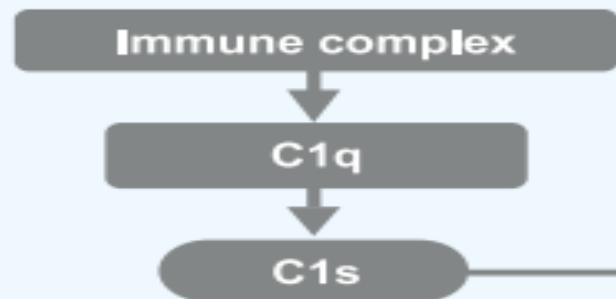
- در هر دو مسیر کلاسیک و لکتین:
- تولید C4b2b یا همان "C3 convertase" توسط ترکیب C2 و C4 فعال،
- شکستن C3 به اجزای فعال آن
- فعال کردن مستقیم C3 توسط MASP-2 (در غیاب C4 یا C2)

Membrane attack complex

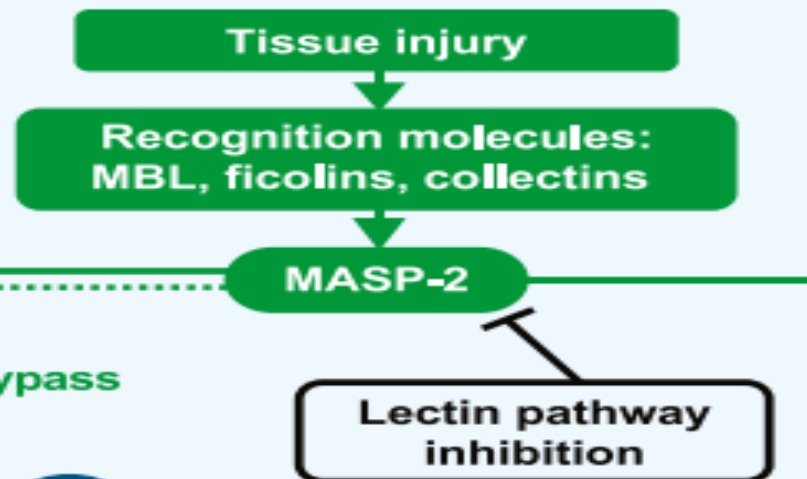
- با فعال شدن C3:
- هر 3 مسیر منجر به فعال سازی C5
- سپس اتصال C5b، 6، 7، 8، و 9،
- اجتماع "کمپلکس حمله غشایی" یعنی C5b-9 (membrane attack complex)

Complement system activation in IgAN

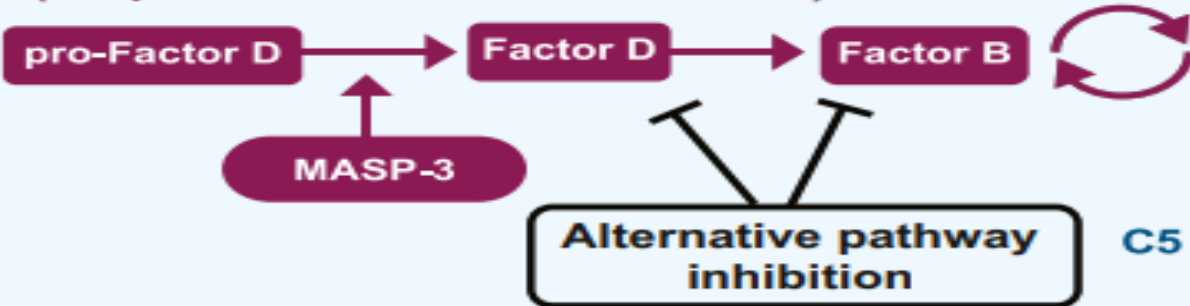
Classical pathway (Rarely involved in IgAN)



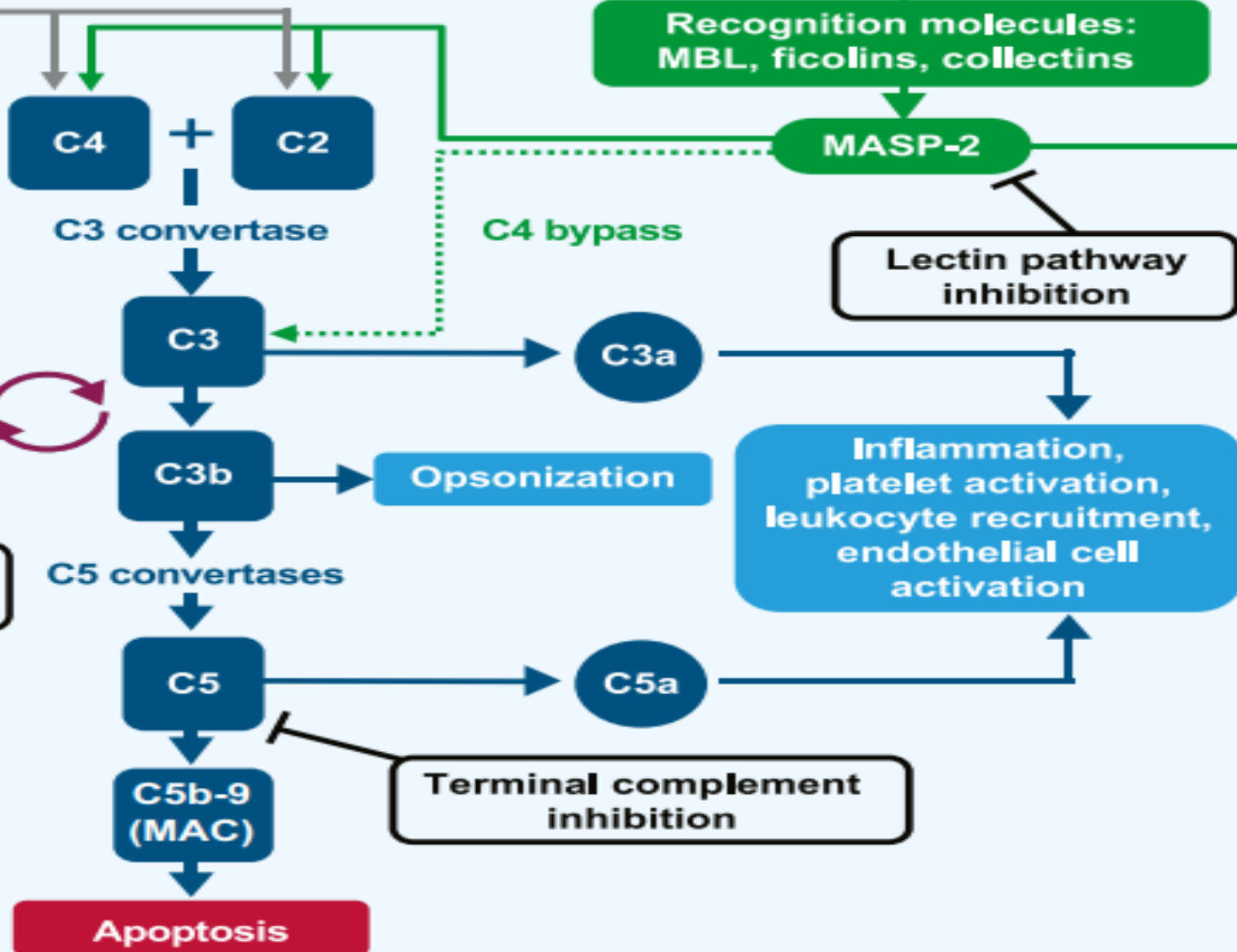
Lectin pathway (Glomerular deposition + fibrosis)



Alternative pathway (Amplification ± direct activation)



Terminal pathway (C5b-9)



Membrane attack complex

- شدت رنگ آمیزی گلومرولی برای C5b-9 ارتباط دارد با:
 - هیپرسلولاریتی گلومرولی، گلومرولواسکلروز،
 - التهاب بین بافتی، فیبروز بینابینی، آتروفی توبولی،
 - و پیشرفت بیماری

مسیر لکتین

فعال شدن مسیر لکتین در آسیب گلومرولی در IgAN:

- با نشان دادن مداوم رسوب گلومرولی MBL در بیوپسی های کلیه

مسیر لکتین

- رسوب IgA مزانژیال از بیماران مبتلا به IgAN که دارای MBL مثبت هستند معمولاً شامل سایر اجزای مسیر لکتین است از جمله:
- پروتئین های MASP-1، MASP-2،
- C4d
- و پروتئین متصل به C4

مسیر لکتین

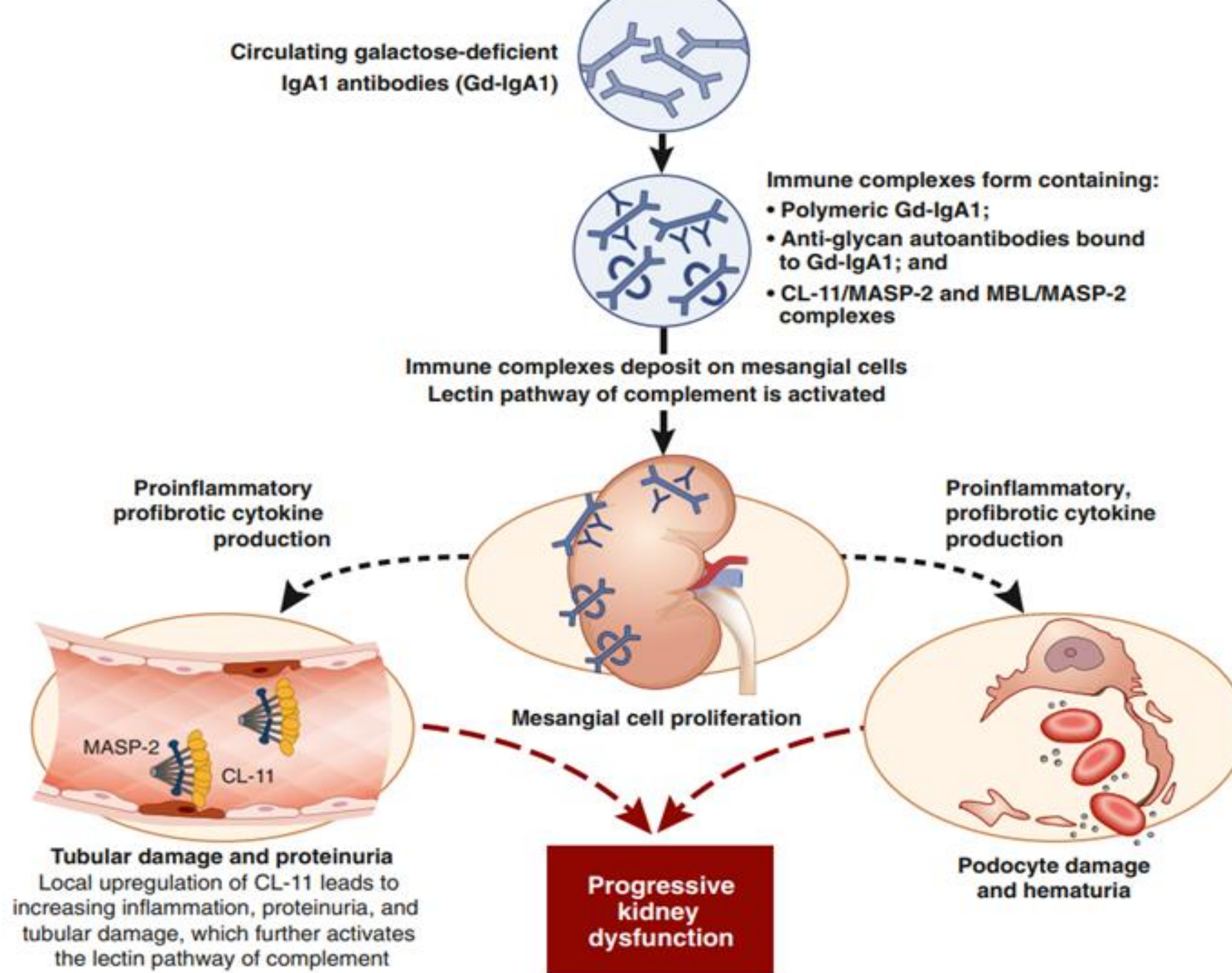
- شاهد دیگر بر حمایت از فعال شدن مسیر لکتین در آسیب گلومرولی:
- رسوب C4d در گلومرول ها
- مسیر آلترناتیو شامل شکستن C4 نیست

مسیر لکتین

- در مقایسه با بیماران با گلومرول های MBL منفی:
- بیماران دارای گلومرول های MBL مثبت، جوان تر هستند
- IgAN پیشرونده با سرعت بیشتری دارند

مسیر لکتین و فیروز توبولی بینابینی

- مسیر لکتین می تواند در فیروز توبولو اینتر استیشیل سهمیم باشد
- کمپلکس های کالکتین-11 / MASP-2 واسطه های کلیدی این فرآیند هستند
- در انسان، کالکتین-11 در سراسر بدن بیان می شود
- کالکتین-11 در کلیه بیان بالاتری نسبت به سایر مولکول های تشخیص الگو دارد.



- سپاس از توجه شما