

ARTICOLI ORIGINALI

Genetica della nefropatia a depositi mesangiali di IgA



Elisa Delbarba¹, Bruno Pedroni¹, Nadia Dallera^{1,2}, Claudia Izzi^{2,3}, **Francesco Scolari**^{1,2}

(1) *Cattedra di Nefrologia, Università di Brescia;*

(2) *Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Montichiari;*

(3) *Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili, Brescia.*

Corrispondenza a: Francesco Scolari; Mail: francesco.scolari@unibs.it

Introduzione

La nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgAN) fu descritta per la prima volta nel 1968 da Berger e Hinglais. In un breve e rivoluzionario articolo, questi autori, impiegando la tecnica dell'immunofluorescenza su campioni biotici renali di 25 pazienti, descrissero una forma di glomerulonefrite proliferativa caratterizzata da depositi mesangiali di IgA [1]. Da allora, la diagnosi di questa glomerulonefrite, la più comune glomerulonefrite primitiva al mondo [2], si basa su questo criterio. La prevalenza nella popolazione generale è approssimativamente di 5-50/100.000, con alcune variazioni a seconda dell'area geografica: rende conto del 5% delle glomerulonefriti primitive negli USA, ma di più del 40% delle stesse in alcune aree dell'Asia e dell'Europa [3] (full text) [4]. Data la variabilità clinica e la necessità della biopsia renale per porre diagnosi, l'incidenza reale della malattia non è conosciuta; tuttavia, studi autoptici e biopsie seriate su reni trapiantati suggeriscono una prevalenza intorno all'1.3% [3] (full text) [4].

La IgAN può essere primitiva (idiopatica), secondaria ad infezione da HIV o da Schistosoma, oppure associata a malattie sistemiche quali morbo di Crohn, celiachia, spondilite anchilosante, cirrosi epatica [3] (full text). Tra i pazienti affetti da IgAN, la variabilità interindividuale della presentazione clinica, delle modalità di progressione e della risposta terapeutica, suggeriscono che tale diagnosi comprenda disordini eterogenei che non possono essere distinti sulla base della sola istologia. Ad oggi, tuttavia, non vi sono criteri clinici o istopatologici universalmente accettati che permettano di sotto-classificare la malattia o di predirne l'outcome.

Le manifestazioni della malattia includono: microematuria persistente o episodica (60-70%), macroematuria episodica (15-45%), sindrome nefrosica (5%) e, raramente, insufficienza renale acuta reversibile (3%). La malattia insorge in genere nella seconda o terza decade di vita e la maggior parte degli studi mostra una predominanza nel sesso maschile (2:1). Infezioni a carico delle mucose costituiscono eventi scatenanti o precipitanti l'andamento della malattia [2] [5].

Studi a lungo termine indicano che circa il 30% dei pazienti sviluppa insufficienza renale cronica terminale (ESRD) entro 20 anni dalla biopsia renale, e

un ulteriore 20% un progressivo peggioramento della funzione renale [6]. La malattia recidiva nel 30% dei casi nei pazienti sottoposti a trapianto da donatore vivente e nel 23% dei trapianti da donatore cadavere, ma questo non incide necessariamente sulla sopravvivenza del graft [7].

IgAN: studi clinici di aggregazione familiare

L'evidente variabilità di prevalenza nelle diverse etnie ha dato inizio alle ipotesi su un ruolo della genetica nella patogenesi della malattia. La IgAN è la glomerulonefrite più comune in Asia dove rende conto del 40% delle glomerulonefriti; è molto frequente anche tra i nativi americani Manitoba e Zuni e tra gli aborigeni australiani; è invece rara in popolazioni autoctone africane e del subcontinente indiano [3] (full text) [4] [8] [9] (full text) [10] [11] [12] [13]. L'aggregazione familiare è stata descritta diffusamente nel mondo, in coppie di fratelli, in famiglie ed in estesi pedigree appartenenti a popolazioni isolate geograficamente [14] (full text) [15]. Nel 1984, dati tratti dal registro UK delle glomerulonefriti hanno evidenziato come il 3.8% dei 290 pazienti affetti da IgAN presentavano una storia familiare di malattia renale [16]. Schena ha descritto anomalie urinarie in 61 su 269 familiari di primo grado asintomatici in 48 famiglie di pazienti affetti da IgAN [17]. Dal 1978 al 1992 sono state descritte 35 famiglie provenienti da Europa, Stati Uniti ed Asia nelle quali erano presenti almeno 2 membri affetti da IgAN diagnosticata bioticamente [14] (full text). In una revisione sistematica di biopsie renali di Brescia, la IgAN è stata diagnosticata in 185 pazienti, tra il 1972 e il 1997 [18]. Ventisei di questi pazienti (14%) appartenevano a 10 pedigree; lo screening nei membri delle famiglie ha portato a numerose diagnosi cliniche di glomerulonefrite.

Sono stati descritti numerosi nuclei familiari in cui erano presenti più casi di IgAN anche in Cina, Giappone e Turchia [14] (full text) [15]. Levy ha descritto i risultati derivanti da uno studio multicentrico francese che ha identificato 40 famiglie nelle quali erano presenti 2 o più membri affetti da IgAN diagnosticata bioticamente [19]. Questi dati indicano che la IgAN familiare è relativamente frequente, benché probabilmente sottodiagnosticata.

Nel 1985, Julian et al hanno descritto un grande pedigree originario del Kentucky nel quale erano pre-

senti 6 casi di IgAN che si sono rilevati essere discendenti di un antenato comune; altri 8 pazienti affetti da IgAN facevano parte di pedigree potenzialmente legati l'uno all'altro. Un'approfondita analisi genealogica ha mostrato come 53 pazienti su 96 affetti da IgAN (55%) con antenati originari del centro-est Kentucky avevano almeno un familiare con IgAN; il luogo di nascita di 37 di questi pazienti appartenenti ad un complesso pedigree si collocava in una regione all'estremo est del Kentucky. Questo raggruppamento familiare e geografico potrebbe essere spiegato con l'ipotesi di una mutazione "founder": le popolazioni dell'est Kentucky sono rimaste isolate e si sono "mescolate" poco con altre popolazioni, i primi progenitori arrivarono nel 18° secolo; è possibile che i pazienti affetti da IgAN condividano un allele di suscettibilità alla malattia trasmesso da uno o più antenati comuni [20].

Sono stati descritti altri estesi pedigree in gruppi etnici isolati. Nel 1987, è stata descritta una famiglia di aborigeni australiani composta da 4 generazioni nella quale era presente un'elevata incidenza di malattia renale [13]. Anche Hoy et al hanno descritto un'elevata incidenza di glomerulonefrite proliferativa mesangiale nelle tribù americane Zuni, isolate comunità originarie dell'Ovest del New Mexico negli Stati Uniti [21].

Nel 1992 sono stati descritti 3 ampi pedigree originari della Valsaviore, vallata in provincia di Brescia, nel Nord Italia [22]. La popolazione della Valsaviore possiede caratteristiche demografiche di "isolato genetico", quali, appunto, un parziale isolamento geografico, un basso tasso di immigrazione ed un elevato tasso di inbreeding (unioni tra consanguinei). In questa popolazione erano presenti numerosi soggetti affetti da glomerulonefrite; la glomerulonefrite più frequente era risultata essere l'IgAN. Gli individui affetti potevano essere connessi fra loro da parentele di primo/secondo grado, oppure condividere antenati comuni, lontani da 7 a 10 generazioni. Dopo le prime 12 diagnosi di IgAN in questa popolazione, ne sono state diagnosticate altre 2 nello stesso pedigree [18]. Non sono stati identificati fattori ambientali implicati nella patogenesi della malattia ed è da notare come 5 familiari affetti fossero nati lontano dalla Valsaviore. L'albero genealogico della popolazione della Valsaviore ha permesso di identificare un numero limitato di progenitori, tutti originari della Valsaviore. È stato osservato come i livelli di IgA sieriche fossero più simili tra fratelli che tra soggetti residenti nella stessa zona; inoltre i livelli risultavano essere più elevati negli affetti e nei familiari degli affetti, rispetto al resto della popolazione. Questo suggerisce che vi sia un "controllo" genetico sul livello di IgA sieriche, sebbene questo livello non sia implicato nella patogenesi della glomerulonefrite.

Nel 2006 è stato pubblicato un altro studio epidemiologico sulla prevalenza della IgAN ed altre glomerulonefriti in un'altra area della provincia di Brescia, la zona più settentrionale della Valtrompia [23]. È stato effettuato uno screening su 5.642 soggetti residenti;

l'attenzione è stata concentrata su 5 comuni nei quali l'isolamento geografico e culturale aveva generato una certa omogeneità nello stile di vita e nelle abitudini alimentari. Uno screening su tutta la popolazione mediante esame delle urine con dipstick e raccolta anamnestica è stato svolto in questi 5 comuni e sono stati identificati 47 pazienti con glomerulonefrite primitiva. Ben 43 dei 47 pazienti erano originari di soli 3 comuni (Collio, San Colombano e Bovegno); di questi 43 pazienti, 25 erano affetti da glomerulonefrite diagnosticata biopticamente (11 IgAN, 8 glomerulonefrite mesangioproliferativa senza depositi di IgA, 4 glomerulosclerosi focale segmentaria, 2 nefropatia membranosa) e 18 erano affetti da glomerulonefrite diagnosticata sulla base di criteri clinici (anomalie urinarie riconfermate in più esami successivi). Negli altri 2 comuni presi in esame (Pezzaze e Tavernole), la cui popolazione condivideva storia e stile di vita, sono state diagnosticate solo 5 glomerulonefriti primitive. Studi genealogici dettagliati hanno permesso di ricostruire 3 ampi pedigree dai quali è emerso come gli individui affetti, originari dei 3 comuni a più alta incidenza, condividessero un'unica coppia di progenitori comuni nati nel XVI-XVII secolo nello stesso comune dei pazienti affetti. A partire da questi dati, un'analisi genetica con markers autosomici ha evidenziato come nei comuni colpiti della Valtrompia vi fosse una minor eterogeneità genetica rispetto alla vicina città di Brescia. Questo dimostra che la popolazione della Valtrompia deriva da un piccolo nucleo di fondatori, presenta minor eterogeneità genetica ed un maggior inbreeding. I dati suggeriscono l'esistenza di un "effetto founder" con la verosimile trasmissione agli affetti di un comune allele o di più alleli di suscettibilità derivati da uno o più progenitori comuni.

Alcuni dati suggeriscono che l'IgAN sia molto più frequente di quanto fosse stato stimato in precedenza e che possa essere addirittura sotto-diagnosticata in quanto le manifestazioni nei familiari potrebbero essere subcliniche. Generalmente, le forme familiari di IgAN vengono diagnosticate più frequentemente in centri in cui il nefrologo è ben a conoscenza del fatto che la malattia possa essere ereditata. Se l'ematuria venisse considerata criterio diagnostico di IgAN in familiari di pazienti con diagnosi bioptica, la forma familiare della malattia rappresenterebbe il 10-15% di tutti i casi. Comunque, i criteri clinici quali età di insorgenza, età alla biopsia renale, entità della microematuria e della proteinuria ed episodi di macroematuria, non permettono di distinguere la forma familiare dalla forma sporadica. Anche l'istologia non permette di distinguere le due forme. Uno studio italiano del gruppo di Schena ha riportato una prognosi renale peggiore nella forma familiare [24] (full text). Tuttavia, questi dati non sono stati confermati in uno studio più ampio condotto sempre in Italia, che ha mostrato come modalità di presentazione ed outcome renale della malattia non siano differenti nelle forme sporadiche e familiari [25].

Le casistiche più ampie riportano casi di famiglie nelle quali alla IgAN si associano altre forme di ma-

lattia glomerulare, in particolare la glomerulonefrite mesangioproliferativa [14] (full text) [15] [22] [23]. L'aggregazione familiare di IgAN e di porpora di Schönlein Henoch è nota da tempo e potrebbe suggerire la presenza di un ulteriore sottogruppo [19]. Infine, numerose osservazioni hanno descritto anomalie nella membrana basale glomerulare in un sottogruppo di pazienti con IgAN sporadica o familiare. Questo suggerisce una sovrapposizione tra le varie forme di glomerulonefrite e la malattia a membrane basali sottili, tratto trasmesso secondo un modello autosomico dominante caratterizzato clinicamente da microematuria. Queste osservazioni possono essere attribuite ad una coaggregazione casuale di due nefropatie comuni. Alternativamente si potrebbe trattare di un sottogruppo di IgAN in ambito familiare in cui le anomalie strutturali della membrana basale promuovrebbero l'intrappolamento e la deposizione delle IgA [26].

Per quanto riguarda la genetica classica, sono state fatte diverse ipotesi sul tipo di ereditarietà in corso di IgAN familiare. La trasmissione autosomica recessiva sembrerebbe risultare la più improbabile. Molte famiglie presentano membri affetti in differenti generazioni del pedigree; inoltre non è stata evidenziata una maggior incidenza della malattia nei figli di genitori consanguinei. È stata presa in considerazione una trasmissione legata all'X, dato che la IgAN è più frequente nei maschi; tuttavia questa ipotesi si può escludere in quanto è stata osservata anche la trasmissione maschio-maschio. Una trasmissione autosomica dominante a penetranza completa è stata esclusa in quanto nei pedigree descritti vi sono numerosi esempi di quelli che dovrebbero essere carrier obbligati sani. La trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta sembrerebbe l'ipotesi più plausibile in quanto sarebbe un modello adatto a spiegare la maggior parte dei pedigree. Tale modello spiegherebbe la presenza di casi in molti bracci del pedigree e la ricorrenza della malattia in generazioni successive. La penetranza incompleta potrebbe giustificare la presenza di un altro fattore genetico o di un'esposizione ambientale. L'altro modello che spiegherebbe questo tipo di aggregazione familiare è l'ipotesi di una eziologia multifattoriale in cui l'effetto combinato di più geni e/o di fattori ambientali sia necessario allo sviluppo della malattia in ciascun individuo [14] (full text).

IgAN: studi di associazione su loci candidati

Nella maggior parte dei primi lavori relativi all'identificazione dei fattori genetici coinvolti nella patogenesi dell'IgAN, si è proceduto utilizzando studi di associazione su loci candidati. Tipicamente, gli studi di associazione paragonano la frequenza dei loci candidati sugli alleli nei casi e nei controlli. Tali studi si sono concentrati sulla presenza di linkage-disequilibrium tra il locus in esame ed il tratto considerato e sull'assunto che vi siano pochi alleli coinvolti nello sviluppo della malattia nella popolazione in esame. Gli studi di associazione richiedono dap-

prima un'indagine sulla patogenesi della malattia, dal momento che i loci candidati vengono selezionati sulla base di informazioni evinte dalla biologia tradizionale. Negli studi di associazione sulla IgAN, sono stati analizzati pazienti con malattia sporadica e i loci candidati sono stati selezionati in base all'ipotesi patogenetica proposta per lo sviluppo della malattia. Sono stati presi in considerazione: HLA, le regioni di switch immunoglobulinico, l'uteroglobina, il T-Cell receptor, il TNF α ed il sistema renina-angiotensina.

Gli studi di associazione per loci candidati hanno fornito risultati contrastanti. Sebbene sia stata riportata un'associazione con gli antigeni di classe I e II HLA, non è stata identificata una relazione sicura e la maggior parte dei risultati non è stata replicata. I primi due esempi di IgAN in ambito familiare, rappresentati da due gemelli HLA identici, hanno suggerito un'ipotesi di linkage fra HLA e malattia [27] [28]. Successivamente, tuttavia, la maggior parte delle coppie di fratelli malati non è risultata essere HLA identica e nessun allele HLA si è dimostrato essere associato alla IgAN. In seguito, anche studi di associazione fra uteroglobina ed IgAN hanno fornito risultati contrastanti: lo stesso allele sembrava conferire protezione o rischio a seconda della popolazione in studio. Infine, il polimorfismo del sistema renina-angiotensina è stato associato in alcuni studi ad una IgAN a peggior prognosi [14] (full text) [15] [29] [30].

In generale, gli studi di associazione possono produrre risultati falsi positivi per una stratificazione non riconosciuta (situazioni in cui casi e controlli presentino un background genetico più o meno chiaramente diverso), e questo non si è verificato solo per la IgAN. Pertanto è necessario che vengano compiuti studi su coorti di pazienti molto ampie, ben fenotipizzate e confrontate con adeguati gruppi di controllo; inoltre coorti aggiuntive sono necessarie per riprodurre i risultati ottenuti. Con l'avvento delle tecniche di genotipizzazione ad alta densità, delle mappe aplotipiche del genoma umano e delle nuove tecniche analitiche per la gestione di un enorme quantità di dati, oggi gli studi di genome-wide association ottengono, come vedremo, un maggior successo.

Genome-Wide linkage scans per la IgAN

Le analisi di linkage in pedigree segreganti per la IgAN forniscono un approccio alternativo per lo studio del ruolo dei fattori genetici. Questo approccio rappresenta l'ideale per le forme familiari, in quanto la selezione del sottogruppo con la più forte predisposizione genetica permetterebbe di massimizzare le probabilità di identificare un singolo gene. L'analisi di linkage ha la capacità di identificare loci che abbiano grande impatto sul rischio di malattia.

Nel 2000 è stato pubblicato il primo studio di analisi di linkage genome-wide [31]. Sono stati studiati 30 gruppi familiari (24 italiani e 6 americani) che comprendevano 94 soggetti affetti, 48 membri non affetti e 21 soggetti con fenotipo sconosciuto. Tra gli individui affetti, 60 avevano una IgAN documentata isto-

logicamente (12 di essi presentavano, inoltre, insufficienza renale terminale), 29 ematuria/proteinuria persistente (16 con macroematuria episodica), e 5 insufficienza renale terminale da causa non nota. L'età media alla diagnosi era di 33 anni e il rapporto maschi femmine era di 1.5:1. Tutti i fenotipi erano assegnati prospettivamente prima della genotipizzazione. I casi di IgAN erano stati diagnosticati con biopsia renale ed erano state selezionate famiglie con almeno 2 individui affetti. I familiari venivano sottoposti ad indagine anamnestica, ad esame delle urine e a valutazione della funzione renale. I pazienti erano classificati come affetti nel caso in cui fosse stata diagnosticata IgAN alla biopsia renale, presentassero ematuria (≥ 5 globuli rossi per campo) o proteinuria ($\geq 3+$ al dipstick urinario) in almeno 3 occasioni, oppure presentassero insufficienza renale terminale da causa non nota. Dato che il picco di incidenza della malattia si verifica nella seconda e terza decade di vita, individui con più di 40 anni, con esame urine negativo ed anamnesi negativa venivano classificati come non affetti; individui non affetti con meno di 40 anni di età venivano considerati a fenotipo sconosciuto. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di linkage ai loci candidati con la regione HLA, né con il gene dell'uteroglobina, né con i geni della galattosiltransferasi, né con i loci immunoglobulinici; questo dimostra che questi loci, se ereditati, non rappresentavano un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo dell'IgAN nella popolazione in esame. Successivamente è stata compiuta un'analisi genome-wide per ricercare nuovi loci che avessero effetto sul rischio di sviluppo della malattia. Un segmento del cromosoma 6q22-23 ha mostrato evidenza significativa di linkage (LOD score di picco di 5.6); il 60% delle famiglie mostrava linkage con questo locus secondo un modello di ereditarietà autosomica dominante a ridotta penetranza. Tale locus sul cromosoma 6 è stato denominato IGAN1. Questo studio ha per la prima volta stabilito la presenza di un singolo gene con grande effetto sul rischio di sviluppo di IgAN, identificandone la posizione cromosomica. L'analisi di linkage ha ristretto la posizione di IGAN1 ad una regione di 6.5 cM, un segmento di genoma relativamente grande che contiene centinaia di geni. L'esame dei geni noti all'interno di tale regione non ha identificato candidati significativi, suggerendo che il gene responsabile potrà verosimilmente portare all'identificazione di un nuovo modello eziopatogenetico della IgAN.

L'eterogeneità genetica documentata nello studio di Gharavi ha suggerito che vi fossero mutazioni in altri loci responsabili per l'IgAN. In uno studio condotto su 26 famiglie affette da IgAN, Bisceglie et al. hanno suggerito la possibile presenza di altri due loci di suscettibilità, sul cromosoma 4q26-31 e sul cromosoma 17q12-22, rispettivamente [32] (full text). Paterson et al hanno studiato un grande nucleo familiare canadese con IgAN ed hanno definito un linkage sul cromosoma 2q36 con LOD score >3 [33] (full text). Nessuna evidenza di linkage per tutti i loci sopracitati venne, invece, documentata da uno studio svolto su 38

membri appartenenti ad una famiglia libanese in cui 16 individui erano affetti da IgAN [34] (full text).

La miglior validazione dei risultati di un'analisi di linkage consiste nell'identificazione dei geni causali di malattia, ma questo obiettivo non è stato raggiunto per nessuno dei loci mappati fino ad oggi. Le ragioni di questo insuccesso sono molteplici, fra cui la eterogeneità genetica riscontrata, che limita la possibilità di mappare in modo preciso l'intervallo di malattia e di identificare ulteriori famiglie in modo da restringere l'area genomica; in alternativa, si può invocare il possibile ruolo di alleli di suscettibilità non-codificanti (mutazioni o varianti strutturali del genoma localizzate a carico delle regioni introniche o del promotore) che usualmente sfuggono allo screening mutazionale, in genere confinato alle regioni esoniche. È possibile che l'impiego della metodica di Next Generation Sequencing possa offrire una valutazione più completa degli intervalli di linkage, facilitando l'identificazione di alleli di rischio. Una volta identificati, questi geni potrebbero delineare un meccanismo biologico e quindi fornire informazioni riguardo alla patogenesi della malattia sporadica. Inoltre, l'eterogeneità genetica nell'ambito della IgAN familiare non è sorprendente, in quanto vi è un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche e di outcome.

IgAN: studi di Associazione Genome-Wide

Unulteriore progresso nell'ambito delle conoscenze in merito alla genetica della IgAN è stato recentemente ottenuto mediante l'applicazione di studi di associazione genome-wide (GWAS) su ampie coorti di casi di IgAN e controlli. I GWAS costituiscono un approccio mirante a fornire un'esauritiva copertura su tutto il genoma, al fine di trovare varianti associate a suscettibilità di sviluppare malattia. Come per gli studi di linkage genome-wide, non vengono fatte ipotesi a priori sulla localizzazione della variante causale e sul ruolo biologico del gene. Sulla scorta di questo disegno, la maggior limitazione dei GWAS è che essi identificano solo varianti comuni di suscettibilità, e queste, ovviamente, presentano solo un modesto effetto. Tuttavia, un GWAS ben condotto può offrire ulteriori conoscenze prive di bias sulla biologia di una malattia umana che potrebbero essere clinicamente rilevanti, permettendo l'identificazione di nuovi pathways sconosciute, potenziali target di terapie farmacologiche innovative. Quello che è necessario per un GWAS informativo è la raccolta di casistiche molto numerose di pazienti sporadici affetti da IgAN ed controlli sani, confrontabili per età, sesso e provenienza geografica. Utilizzando i recenti progressi tecnologici (genotipizzazione ad alta densità che ha reso possibile l'analisi di diversi milioni di SNPs per screenare l'intero genoma), i recenti GWAS hanno permesso la scoperta di varianti comuni di suscettibilità a sviluppare IgAN. Ad oggi, 5 GWAS relativi alla IgAN sono stati pubblicati e, complessivamente, hanno portato alla identificazione di 15 loci di suscettibilità per malattia (Tabella 3).

Il primo GWAS, condotto da Feehally et al. in una coorte relativamente ristretta di pazienti europei composta da 431 casi e 4.980 controlli, identificò un'associazione tra IgAN e MHC, nello specifico sui loci HLA-B, DRB1, DQA, e DQB [35] (full text).

Il secondo GWAS venne condotto dal gruppo di Gharavi della Columbia University di New York, su una coorte cinese includente 1.194 casi e 902 controlli, per poi essere replicato in due coorti indipendenti, una di cinesi di etnia Han composta da 712 casi e 748 controlli e una italiana comprendente 1.238 casi e 1.172 controlli [36]. L'analisi combinata di queste coorti permise di identificare 5 loci di suscettibilità: 3 loci nella regione MHC (con il segnale più forte in corrispondenza del locus HLA *DQB1/DQA1/DRB1*), a suggerire pathways implicate nella processazione e presentazione dell'antigene; un locus sul cromosoma 1q32 contenente il cluster genico *Complement Factor H* (CFH), implicante una via metabolica coinvolta nella regolazione della attivazione della cascata della via alterna del complemento; un locus sul cromosoma 22 (*HORMAD2*), attivo nella regolazione della immunità mucosale, attraverso la regolazione dei livelli di IgA. Questi cinque loci individualmente erano in grado di spiegare solo circa il 5% della variazione di rischio di sviluppare la IgAN nelle popolazioni esaminate. Pertanto, una larga porzione di rischio di sviluppare la IgAN risultava inesplorata, e altri loci restavano da scoprire. Tuttavia, i loci identificati erano in grado di fornire nuovi elementi di conoscenza relativamente alla architettura genetica della IgAN, mediante l'identificazione di nuove pathways patogenetiche, che risultavano essere condivise con altre malattie autoimmuni, quali diabete mellito tipo 1, sclerosi multipla e malattie infiammatorie intestinali.

Un terzo GWAS, condotto da un gruppo cinese di Guangzhou in una coorte di 1.434 casi e 4.270 controlli, venne pubblicato nel 2012 [37]. Il risultato fu la replicazione di 4 dei loci precedentemente identificati da Gharavi e la scoperta di due nuove regioni sul cromosoma 17p13 e 8q23, contenenti rispettiva-

mente i geni *TNFSF13* (*Tumor Necrosis Factor ligand superfamily member 13*, codificante una proteinache ha un ruolo importante nello sviluppo delle cellule B) e *DEFA* (codificante una proteina, la defensina, che possiede naturali proprietà antimicrobiche, avente un ruolo nella immunità innata), anch'essi coinvolti nella regolazione della immunità mucosale. Lo studio confermava pertanto che polimorfismi genetici coinvolti nella risposta immune e nell'infiammazione fossero in grado di influenzare la suscettibilità a sviluppare IgAN.

Per meglio studiare il rischio imputabile agli alleli di suscettibilità precedentemente identificati, nel 2012 Kiryluk e Gharavi testarono in uno studio di replicazione l'associazione dei cinque loci in 8 nuove coorti indipendenti di origine asiatica, europea, ed afro-americana (N=4.789); successivamente eseguirono una meta-analisi impiegando tutti i dati genetico-molecolari disponibili relativi a 12 coorti (N=10.755), includendo anche il loro primo GWAS [38] (full text). Lo studio permise di replicare i 5 loci identificati dal primo studio del gruppo di Gharavi et al. [36] e di identificarne due nuovi, indipendenti, all'interno della regione HLA *DQB1-DRB1*. Sulla base della presenza di questi 7 SNPs, gli autori svilupparono uno score di rischio genetico per IgAN, procedendo successivamente a una analisi geo-spaziale del rischio genetico in 85 diverse popolazioni del mondo, analizzando cioè le differenze nella distribuzione degli alleli di suscettibilità a sviluppare IgAN nelle varie etnie. Nelle 85 diverse etnie studiate, lo score di rischio genetico dovuto ai 7 SNPs (in grado di spiegare circa il 5% del rischio globale di sviluppare IgAN) cresceva nettamente man mano che aumentava la distanza dall'Africa verso Est. In sostanza, la modalità di analisi geospaziale condotta nelle 85 diverse popolazioni mostrava che lo score di rischio genetico era correlato con il noto gradiente Est-Ovest della prevalenza di malattia, considerata la documentata maggior frequenza della IgAN nei paesi asiatici. Per ognuno di questi 7 loci, la frequenza degli alleli di rischio era più elevata nelle popolazioni asiatiche, più

Tabella 3. Nuovi loci di suscettibilità per IgAN segnalati nei GWAS

Ref.	Anno	Cr.	SNPs	Loci	Overlap per suscettibilità di malattia
Feehally [35]	2010	6p21	-	HLA-DR- HLA-DQ	↑RA, SS, AA, MG, FL, DM I, IgAd, IBD ↓SLE, SM, CU, EC
Gharavi [36]	2011	6p21 6p21 6p21 1p32 22q12	rs9275596 rs1883414 rs2071543 rs6677604 rs2412971	HLA-DR- HLA-DQ HLA-DPA1-DPB1-DPB2 TAP1-PSMB9 CFHR3-CFHR1 del HORMAD2	" ↑DMS, aHUS, HUS, AMD ↑DM I, ↓MC
Yu [37]	2012	8p23 17p13	rs2738048 rs3803800	DEFA TNFSF13	"
Kiryluk [38]	2012	6p21 6p21	rs9275224 rs2856717	HLA-DR- HLA-DQ HLA-DR- HLA-DQ	"
Kiryluk [39]	2014	1p13 6p21 8p23 9q34 16p11 16p11	rs17019602 rs7763262 rs10086568 rs4077515 rs11150612 rs11574637	VAV3 HLA-DR- HLA-DQ DEFA CARD9 ITGAM-ITGAX ITGAM-ITGAX	" ↑IBD ↓SLE ↓SLE

DMS: Degenerazione Maculare Senile; AR: Artrite Reumatoide; SS: Sclerosi Sistemica; AA: Alopecia Areata; MG: Morbo di Graves; FL: Linfoma Follicolare; DM I: Diabete Mellito tipo I; IgAd: deficit di IgA; IBD: Inflammatory Bowel Diseases; SM: sclerosi multipla; CU: colite ulcerosa; EC: epatocarcinoma; aHUS: atypical Haemolytic Syndrome; CD: Malattia di Crohn.

bassa in quelle africane e intermedia in quelle europee. In accordo con questo dato, gli autori documentarono una co-variazione del rischio genetico di sviluppare IgAN con l'incidenza e la prevalenza di insufficienza renale terminale (ESRD) secondaria ad IgAN nei pazienti americani di origine asiatica, caucasica ed afro-americana.

Inoltre, sorprendentemente, lo score di rischio genetico suggeriva anche un insospettato gradiente verso Nord in Europa. Poiché la IgAN è tradizionalmente considerata una malattia del bacino del Mediterraneo, un aumento del rischio genetico procedendo da Sud a Nord in Europa era inaspettato. Tuttavia questa predisposizione genetica maggiore nel Nord Europa è stata indirettamente validata verificando i dati dei registri di dialisi dei paesi del Nord Europa, che hanno mostrato un incremento, prima sconosciuto, dei casi di ESRD secondari ad IgAN rispetto ai paesi del Sud Europa. Questo gradiente Sud-Nord in Europa era ulteriormente confermato dai dati provenienti da un isolato genetico del Nord Italia (Valtrompia, Brescia) caratterizzato da una elevata frequenza di IgAN, dove era identificabile lo score di rischio genetico più alto della penisola, confrontabile con quello dei paesi del Nord Europa. Nel loro insieme, questi dati suggeriscono fortemente che la variazione nel rischio genetico di sviluppare la IgAN spiega parzialmente la variazione geoepidemiologica della malattia, confermando il noto gradiente Est-Ovest e rivelando una associazione fra la prevalenza di ESRD secondaria ad IgAN e la latitudine in Europa, analogamente a quanto si verifica per la sclerosi multipla ed il diabete di tipo 1. La maggior limitazione del modello geospaziale di Kyrlyuk e Gharaviè riconducibile ad un' inadeguata copertura di certe aree geografiche; per quanto riguarda il gradiente Sud-Nord in Europa, sono inoltre necessarie conferme sui dati di prevalenza della IgAN ottenute da altre fonti, quali i registri di biopsie renali.

Riassumendo, i tre maggiori GWAS sulla IgAN avevano mostrato un forte contributo del locus MHC nel determinare il rischio di sviluppare la malattia; oltre a questo locus, gli studi avevano identificato 4 addizionali loci di suscettibilità non-HLA (il cromosoma 1q32, contenente il cluster CFH; il cromosoma 8p23, contenente il cluster genico *DEFA*, codificante α -defensina; il cromosoma 17p13, contenente *TNFSF13*; il cromosoma 22, contenente *HORMAD2*). Cumulativamente, questi 9 loci sono responsabili di circa il 5% del rischio di sviluppare IgAN. In aggiunta, la variazione nella frequenza degli alleli di rischio è in grado di spiegare una quota sostanziale della variazione osservata nei vari gruppi etnici per quanto riguarda la prevalenza di malattia, con gli alleli di rischio che mostrano una maggior frequenza negli asiatici rispetto agli europei.

Questi dati, tuttavia, suggerivano la possibile esistenza di ulteriori loci di suscettibilità a sviluppare la malattia. Per questa ragione, il gruppo collaborativo della Columbia ha realizzato un nuovo GWAS di di-

mensioni maggiori rispetto a quelli precedenti, analizzando una coorte iniziale ("discovery") ed una coorte di replicazione, composte da soggetti di origine europea ed asiatica, comprendenti 20.612 individui (7.658 casi e 12.954 controlli) [39]. Oltre ad aver replicato i 9 loci descritti nei precedenti GWAS, comprendenti i loci sul cromosoma 6p21 (HLA-DQ-HLA-DR, TAP1-PSMB8 and HLA-DP), sul cromosoma 1q32 (CFHR3-CFHR1), sul cromosoma 8p23 (DEFA), sul cromosoma 17p13 (TNFSF13) e sul cromosoma 22q12 (HORMAD2), sono stati identificati sei nuovi segnali, di cui 4 in tre nuovi loci (ITGAM-ITGAX sul cromosoma 16p11, implicato nella adesione e migrazione dei leucociti e nella fagocitosi complemento-mediata da parte di monociti e macrofagi ed associato allo sviluppo di lupus sistemico eritematoso; CARD9, sul cromosoma 9q34, implicato nella attivazione di nuclear factor NF- κ B nei macrofagi, che conferisce un aumentato rischio di colite ulcerosa e malattia di Crohn; VAV3, sul cromosoma 1p13, implicato nello sviluppo dei linfociti B e T e nel processo di presentazione dell'antigene) e due nuovi segnali indipendenti in regioni precedentemente note, rispettivamente HLA-DQB1 e DEFA.

Questi 15 alleli di rischio indipendenti, valutati complessivamente, influenzavano l'età di esordio della malattia: emergeva infatti una associazione altamente significativa tra punteggio di rischio genetico ed età alla diagnosi; l'allele di rischio rs7763262 sul locus HLA-DR-HLA-DQ risultava il più fortemente associato all'età alla diagnosi e al rischio di progressione verso l'ESRD.

I loci identificati codificano per geni implicati in meccanismi critici per lo sviluppo della IgAN: il mantenimento della barriera mucosa intestinale, la sintesi di IgA a livello delle mucose, la modulazione del segnale tramite NF- κ B, la difesa nei confronti di patogeni intracellulari e l'attivazione del complemento. Il dato innovativo è che la maggior parte di questi loci sono direttamente associati a rischio di sviluppare malattia infiammatoria intestinale (HLA-DQ, HLA-DR, CARD9 and HORMAD2), o al mantenimento della integrità della barriera epiteliale intestinale e alla risposta a vari patogeni di origine mucosale (DEFA, TNFSF13, VAV3, ITGAM-ITGAX and PSMB8).

Nell'insieme, questi dati sembrano suggerire che la IgAN sia una malattia infiammatoria a genesi autoimmune che coinvolge o forse addirittura ha origine nell'intestino. Lo studio ha inoltre mostrato che la frequenza dei 15 fattori di rischio genetici identificati rispecchiano la diversa distribuzione della frequenza della IgAN nelle varie aree del mondo. Si è confermato che i loci di suscettibilità a sviluppare IgAN erano infatti più frequenti nelle popolazioni asiatiche, che presentano la più alta incidenza di malattia, e meno frequenti nelle popolazioni africane, che hanno la più bassa incidenza. Questo dato ha suggerito in modo robusto che il distintivo pattern geografico degli alleli di rischio della IgAN potesse essere

stato modellato da un adattamento all'ambiente locale.

Al fine di meglio definire i potenziali fattori ambientali in grado di spiegare un tale processo di adattamento, gli autori hanno effettuato un'analisi di associazione dello score di rischio genetico di sviluppare IgAN con alcune variabili ecologiche presenti nelle popolazioni arruolate nello studio, riflettenti il clima locale, il carico patogeno, e fattori dietetici. È emersa una forte associazione positiva fra lo score di rischio genetico per IgAN e la diversità dei patogeni locali (virus, batteri, protozoi, elminti); la correlazione più forte si è rivelata essere quella riguardante la diversità dei vermi parassiti (elminti), che spesso infestano l'intestino. L'aumentata incidenza di IgAN in alcune aree geografiche, quindi, potrebbe essere la conseguenza indesiderata di un adattamento protettivo all'invasione mucosale da parte di vermi intestinali.

L'infezione da elminti è stata una fonte importante di morbilità e mortalità nella storia umana, e ancora oggi si verifica nel 25% della popolazione mondiale, con il più alto carico globale di infezioni da elminti terreno-trasmessa (geo-elmintiasi) in Asia, ove contribuisce in modo significativo alla mortalità pediatrica. A ulteriore sostegno di questa ipotesi, la schistosomiasi, una comune infezione elmintica, costituisce una causa da tempo nota di IgAN secondaria. D'altra parte è noto che interazioni ospite-patogeno hanno esercitato un'influenza critica sull'architettura genetica delle malattie infiammatorie intestinali (IBD). In accordo con questi dati, i loci di suscettibilità alla IgAN sembrano essere o direttamente associati con il rischio di IBD o codificano per proteine coinvolte nel mantenimento della barriera mucosale intestinale o nella regolazione della risposta immunitaria mucosale.

In conclusione, i risultati di questo ultimo studio coordinato dalla Columbia collegano chiaramente patologie infiammatorie della mucosa intestinale, incluse le IBD, con il rischio di IgAN, e possono spiegare perché queste due malattie si verificano contemporaneamente più spesso di quanto previsto dal caso. Questi dati sono inoltre coerenti con l'osservazione clinica che le infezioni delle mucose spesso innescano episodi di nefrite acuta in corso di IgAN, e con

il ruolo chiave delle IgA nella difesa a livello della superficie mucosale.

Aver identificato un legame della IgAN con un agente patogeno potrebbe, in futuro, rivelarsi molto utile, ed esaminare le pathways che si attivano per contrastare le infezioni da elminti potrebbe suggerire nuove vie in grado di testare efficaci modalità per curare la IgAN.

La conclusione di questi GWAS sulla IgAN ha permesso di rivedere l'eziopatogenesi della IgAN, che è stata rivalutata alla luce di tali scoperte.

Eziopatogenesi della IgAN: ipotesi multi-hit alla luce degli studi di Associazione Genome-Wide

Nel 1999, Tomana e al. suggerirono che il deficit di Gal nella regione cerniera delle IgA1 esitava nella generazione di determinanti antigeniche contenenti residui GalNac che venivano successivamente riconosciuti da anticorpi naturali IgG. Lo studio indicava per la prima volta che complessi IgA1 non-galattosilata (Gd-IgA1) -IgG anti-glicano erano implicati nella patogenesi della IgAN [40]. Nella scorsa decade, numerose ricerche hanno ampliato le nostre conoscenze, permettendo di definire la IgAN come malattia autoimmune, caratterizzata da un processo patogenetico *multi-hit* [3] (full text) [39] [41] [42] [43] [44] (full text) [45] (full text) (Figura 1).

HIT1: aumento delle IgA1 circolanti degalattosilate

Dal punto di vista patogenetico, di primaria importanza è il pattern di glicosilazione delle IgA: la composizione delle catene laterali di carboidrati (O-glicani) nelle IgA1 sieriche normali è variabile, ma le forme prevalenti includono il disaccaride GalNac-galattosio nelle sue forme mono e di-sialilate. Nello specifico, invece, i pazienti affetti da IgAN presentano una frazione di IgA1 circolanti caratterizzata da un deficit di galattosio in uno o più dei 6 O-glicani della regione cerniera; ciò fa sì che esse esponano GalNac o GalNac sialilato nella regione terminale. Recentemente è stato dimostrato che anche le IgA1 sieriche normali possono contenere alcuni O-glicani non galattosilati a livello di Thr 233 e Thr 236 [3] (full text), e a fare la differenza è il dato quantitativo. Una

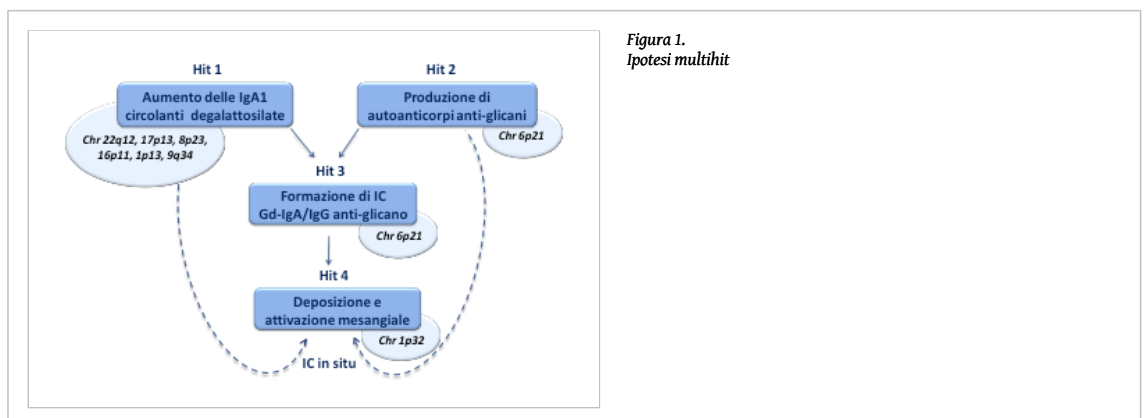


Figura 1.
Ipotesi multihit

lectina GalNAc specifica, l'agglutinina *Helix Haspersa*, viene frequentemente utilizzata nelle analisi ELISA per misurare la quantità di Gd-IgA1 dopo trattamento con neuroaminidasi, al fine di rimuovere molecole di acido sialico terminali [41]. Le IgA1 circolanti sono prodotte principalmente dal midollo osseo, e le IgA1 glicosilate in modo aberrante sono probabilmente sintetizzate in risposta ad un'infezione delle mucose da parte di comuni agenti microbici o alimentari. Questo può scaturire da una disregolazione nella risposta dell'immunità innata tramite i Toll-like receptors [46] (full text). L'analisi delle cellule secernenti IgA1 mostra che l'aberrante O-glicosilazione scaturisce da anomalie riguardanti la glicosiltransferasi coinvolta nella modificazione post-traslaionale delle IgA1; inoltre il livello di Gd-IgA1 secrete correla con la ridotta espressione e attività di core-1 β 1,3-galattosiltransferasi (C1GalT1), che aggiunge galattosio a GalNAc, nonché con la maggiore espressione e attività di α -N-acetilgalattosamide α -2,6-sialotransferasi 2 (ST6GalNAc-II), che aggiunge acido sialico a GalNAc [47] (full text).

Tornando ai risultati ottenuti grazie ai GWAS, molti dei loci di suscettibilità identificati sembrano esercitare la loro influenza in questa prima fase eziopatogenetica. Due geni codificanti per citochine correlate all'IL-6 localizzati sul cromosoma 22q, LIF e OSM, sono implicati nell'immunità e infiammazione mucosale, potenziando la de-galattosilazione delle IgA1 secrete dalle plasmacellule di pazienti affetti da IgAN [43]. L'allele di rischio per IgAN in questo locus, è protettivo nei confronti del morbo di Crohn [48] ed è associato ad aumento delle IgA sieriche [36]. Il cromosoma 17, invece, contiene il gene TNFSF13, che codifica per un ligando inducente proliferazione (APRIL). Questa molecola, che può essere indotta dalla proliferazione batterica intestinale, è coinvolta nella generazione T-indipendente di plasmacellule secernenti IgA, così come nello switch IgA1-IgA2. I livelli sierici di APRIL sono elevati in alcuni pazienti affetti da IgAN e la variante 17p23 è stata implicata nell'aumento delle IgA sieriche totali [36]. Un'altra regione implicata nell'immunità mucosale è sita sul cromosoma 8 e presenta il cluster genico DEFA codificante per le difensine, piccoli peptidi secreti sulla superficie mucosa con capacità chemiotattiche e microbicide. Le α -difensine 1, 3 e 4 sono sintetizzate dai neutrofili, mentre le difensine 5 e 6 sono costitutivamente rilasciate dalle cellule di Paneth nel lume intestinale [39]. Così come per DEFA, anche i loci ITGAM-ITGAX e VAV3 codificano per proteine coinvolte nel mantenimento della barriera mucosa intestinale o nella regolazione della risposta immunitaria intestinale. ITGAM e ITGAX codificano per le integrine α M e α X espresse dalle cellule dendritiche intestinali che mantengono il bilancio tra infiammazione e tolleranza, inoltre costituiscono le componenti del recettore del complemento di tipo 3 e 4 (CR3 e CR4). L'infezione da schistosoma inibisce specificamente la stimolazione dei T CD4+ da parte delle cellule dendritiche ITGAM+ [39] [49] (full text). Nello studio di Kiryluk [39] l'associazione emersa tra la frequenza degli alleli

di rischio nelle diverse aree geografiche e la presenza di elminti, suggerisce che l'aumento di incidenza di IgAN in alcune aree potrebbe rappresentare la conseguenza di un adattamento protettivo all'invasione mucosa da parte di parassiti locali. VAV3 è un gene importante per l'attivazione della via NF- κ B nei B-linfociti, in un processo che porta, di nuovo, alla stimolazione della sintesi di IgA; le proteine codificate da VAV3 sono, altresì, coinvolte nella differenziazione degli enterociti e nella prevenzione di ulcerazioni della mucosa intestinale [50] (full text). Come VAV3, anche CARD9 promuove l'attivazione di NF- κ B e l'allele di rischio rs4077515 aumenta il rischio di sviluppo di malattie infiammatorie croniche intestinali [39].

HIT 2: sintesi di auto-anticorpi anti Gd-IgA1

Le Gd-IgA1 vengono quindi riconosciute da anticorpi IgG anti-glicano tramite epitopi contenenti GalNAc sugli O-glicani de-galattosilati presenti nella regione cerniera delle IgA. Questi autoanticorpi presentano una insolita caratteristica strutturale, in particolare una serina al posto che una alanina occupa la posizione 3 a livello della regione 3 determinante la complementarietà (CDR3), a livello della regione variabile delle catene pesanti [38] [38] (full text). L'origine degli anticorpi anti-glicano non è del tutto chiara. Alcuni virus e batteri esprimono GalNAc sulla superficie delle loro cellule; un'infezione potrebbe facilitare la sintesi di anticorpi anti-glicano che cross-reagiscono con le IgA1 carenti in galattosio. Ben 5 loci di suscettibilità sono stati segnalati nei GWAS all'interno del complesso MHC, coinvolti nella processazione dell'antigene. Questa regione è altamente associata al rischio di sviluppo di molte patologie autoimmuni (Tabella 3). I geni TAP1-TAP2-PSMB8 e PSMB9 sono geni interferon-regulated coinvolti nella processazione dell'antigene nel citosol e la successiva presentazione sulla superficie cellulare in associazione alle molecole MHC-1 [36] [38] (full text) [39].

HIT 3: formazione di immunocomplessi Gd-IgA/IgG anti-glicano

La formazione di immunocomplessi Gd-IgA/IgG anti-glicano è critica per lo sviluppo di nefrotossicità. Questi immunocomplessi, infatti, sono relativamente grandi (>800kD) e non riuscendo ad entrare nello spazio di Disse per raggiungere il recettore della asialoglicoproteina (ASGP-R) sugli epatociti, la normale via catabolica delle IgA1 circolanti, entrano nel circolo renale. Il sito preferenziale di precipitazione risulta essere il mesangio, data la collocazione peculiare tra l'endotelio fenestrato dei capillari e la membrana basale glomerulare [51]. Gli alleli di rischio MHC sono probabilmente coinvolti anche in questo step influenzando l'efficienza di presentazione dell'antigene, il riconoscimento, la processazione e la conseguente attivazione di B-linfociti auto-reattivi.

Tabella 1. Studi di aggregazione familiare della IgAN

Ref.	Anno	N. pazienti*	Altri ritrovamenti Istologici	Etnia (provenienza geografica)	Modalità di trasmissione supposta
Julian [20]	1985	35	-	Caucasica (eastern Kentucky)	AD**
O'Connell [13]	1987	17	Mes.GN, DM	Aborigena (Australia)	X-linked R
Hoy [21]	1989	67	FSGS, MPGN, IgM, DM	Indiana (Zuni) (New Mexico)	AD
Scolari [22]	1992	39	MPGN, FSGS, IgM	Caucasica (Valsaviore, Brescia)	AD
Izzi [23]	2006	43	Mes.Prol. GN, MN, FSGS	Caucasica (Valtrompia, Brescia)	AD
Lavigne [54]	2010	11	-	Caucasica (southeastern Kentucky)	AD

* Dimostrazione istologica o evidenza clinica di malattia;

**Autosomica Dominante.

HIT 4: deposizione mesangiale degli immunocomplessi e attivazione della proliferazione cellulare

Gli immunocomplessi contenenti IgA1 esibiscono un'alta affinità per le componenti della matrice extracellulare (fibronectina e collagene di tipo IV) e legano preferenzialmente cellule mesangiali attivate, sulle quali è espresso un peculiare recettore della transferrina (CD71). Esiste una prova rilevante del ruolo del recettore della transferrina (CD71) per quanto concerne il legame con gli immunocomplessi contenenti IgA1 e la mediazione dell'induzione della proliferazione delle cellule mesangiali umane [52] (full text) è stato dimostrato in vitro che Immunocomplessi costituiti da IgA1 de-galattosilate inducono le cellule mesangiali umane in coltura a proliferare, a secernere matrice extracellulare, e a rilasciare fattori umorali come il TNF α , l'IL-6, e il TGF β . Questi fattori possono, a loro volta, alterare l'espressione genica podocitaria e la permeabilità glomerulare [53] (full text) [54]. Al contrario, le IgA1 de-galattosilate libere o gli immunocomplessi relativamente piccoli (<800 kD) non possiedono nessun effetto sulla proliferazione cellulare. Gli immunocomplessi contenenti IgA1 possono attivare il complemento tramite la via alterna o la via della lectina. Il pattern di glicosilazione delle IgA1 e il peso molecolare degli immunocomplessi rivestono un ruolo importante nel condizionare la capacità dell'IgA1 di attivare la via alterna

del complemento. In accordo a quanto detto, nei campioni bioptici renali il C3 è spesso rilevabile, mentre i componenti della via classica, come il C1q, sono tipicamente assenti. I portatori di una comune delezione che comprende i vicini geni CFHR1 e CFHR3 presentano un rischio diminuito del 30% di sviluppare IgAN. CFHR1 e CFHR3 sembrano competere con CFH per il legame con il C3b, fattore chiave nei processifinali della via del complemento; la perdita di entrambi potrebbe accrescere l'azione inibitoria di CFH e quindi proteggere dall'infiammazione locale [36].

Conclusione e approcci futuri

Grazie agli sviluppi tecnologici nell'ambito della genetica molecolare molti passi avanti sono stati fatti nella caratterizzazione della IgAN. I GWAS hanno permesso di identificare molteplici loci di suscettibilità per la malattia e, di conseguenza, hanno gettato nuova luce sulla patogenesi dell'IgAN, svelando la stretta connessione con molteplici patologie autoimmuni. Nondimeno, questi studi hanno reso possibile la correlazione dello score di rischio genetico di sviluppare IgAN con l'aspetto geo-epidemiologico della malattia. L'approccio genomico integrato avrà come obiettivo l'approfondimento dei meccanismi eziopatogenetici, e potrà suggerire nuovi potenziali target terapeutici.

Tabella 2. Analisi di linkage per IgAN su famiglie

Ref.	Anno	N° famiglie; pazienti	Locus	LOD score	Gene
Gharavi [31]	2000	30	6q22-23	5.6	-
Bisceglia [32]	2006	22	4q26-31; 17q12-22	1.83; 2.56	-
Paterson [33]	2007	1; 21	2q36	3.46	-
Karnib [34]	2007	1; 38	-	-	-

Bibliografia

- [1] Berger J, Hinglais N [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *Journal d'urologie et de nephrologie* 1968 Sep;74(9):694-5
- [2] D'Amico G The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *The Quarterly journal of medicine* 1987 Sep;64(245):709-27
- [3] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Oct;22(10):1795-803 (full text)
- [4] Julian BA, Waldo FB, Rifai A et al. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? *The American journal of medicine* 1988 Jan;84(1):129-32
- [5] D'Amico G Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Seminars in nephrology* 2004 May;24(3):179-96
- [6] Schena FP A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *The American journal of medicine* 1990 Aug;89(2):209-15
- [7] Floege J Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Seminars in nephrology* 2004 May;24(3):287-91
- [8] Casiro OG, Stanwick RS, Walker RD et al. The prevalence of IgA nephropathy in Manitoba Native Indian children. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 1988 Sep-Oct;79(5):308-10
- [9] Hall YN, Fuentes EF, Chertow GM et al. Race/ethnicity and disease severity in IgA nephropathy. *BMC nephrology* 2004 Sep 2;5:10 (full text)
- [10] Hoy WE, Smith SM, Hughson MD et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis in southwestern American Indians. *Transplantation proceedings* 1989 Dec;21(6):3909-12
- [11] Smith SM, Harford AM IgA nephropathy in renal allografts: increased frequency in Native American patients. *Renal failure* 1995 Jul;17(4):449-56
- [12] Hughson MD, Megill DM, Smith SM et al. Mesangiopathic glomerulonephritis in Zuni (New Mexico) Indians. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1989 Feb;113(2):148-57
- [13] O'Connell PJ, Ibels LS, Thomas MA et al. Familial IgA nephropathy: a study of renal disease in an Australian aboriginal family. *Australian and New Zealand journal of medicine* 1987 Feb;17(1):27-33
- [14] Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP et al. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney international* 2000 May;57(5):1818-35 (full text)
- [15] Scolari F Inherited forms of IgA nephropathy. *Journal of nephrology* 2003 Mar-Apr;16(2):317-20
- [16] Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA et al. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *The Quarterly journal of medicine* 1992 Aug;84(304):619-27
- [17] Schena FP Immunogenetic aspects of primary IgA nephropathy. *Kidney international* 1995 Dec;48(6):1998-2013
- [18] Scolari F, Amoroso A, Savoldi S et al. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999 May;33(5):857-65
- [19] Levy M Multiplex families in IgA nephropathy. *Contributions to nephrology* 1993;104:46-53
- [20] Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *The New England journal of medicine* 1985 Jan 24;312(4):202-8
- [21] Hoy WE, Hughson MD, Smith SM et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis in southwestern American Indians. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1993 May;21(5):486-96
- [22] Scolari F, Amoroso A, Savoldi S et al. Familial occurrence of primary glomerulonephritis: evidence for a role of genetic factors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1992;7(7):587-96
- [23] Izzi C, Sanna-Cherchi S, Prati E et al. Familial aggregation of primary glomerulonephritis in an Italian population isolate: Valtrompia study. *Kidney international* 2006 Mar;69(6):1033-40
- [24] Schena FP, Cerullo G, Rossini M et al. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Feb;13(2):453-60 (full text)
- [25] Izzi C, Ravani P, Torres D et al. IgA nephropathy: the presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 May;47(5):761-9
- [26] Frascá GM, Soverini L, Gharavi AG et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *Journal of nephrology* 2004 Nov-Dec;17(6):778-85
- [27] Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Fuller T et al. IGA nephropathy in HLA-identical siblings. *Transplantation* 1978 Dec;26(6):430-3
- [28] Sabatier JC, Ducret F, Colon S et al. [Intercapillary glomerulonephritis with IgA deposits in 2 HLA identical brothers]. *Journal d'urologie et de nephrologie* 1978 Sep;84(9):672-5
- [29] Kiryluk K, Julian BA, Wyatt RJ et al. Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010 Nov;25(11):2257-68
- [30] Beerman I, Scolari F, Gharavi A. IgA nephropathy. In: Elsevier, editor. *Genetic Diseases of the Kidney*. Burlington; Lifton-Sornlo-Giebish-Seldin; 2009. p. 749-769.
- [31] Gharavi AG, Yan Y, Scolari F et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nature genetics* 2000 Nov;26(3):354-7
- [32] Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *American journal of human genetics* 2006 Dec;79(6):1130-4 (full text)
- [33] Paterson AD, Liu XQ, Wang K et al. 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 : JASN* 2007 Aug;18(8):2408-15 (full text)
- [34] Karnib HH, Sanna-Cherchi S, Zalloua PA et al. Characterization of a large Lebanese family segregating IgA nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Mar;22(3):772-7 (full text)
- [35] Feehally J, Farrall M, Boland A et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Oct;21(10):1791-7 (full text)

- [36] Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature genetics* 2011 Mar 13;43(4):321-7
- [37] Yu XQ, Li M, Zhang H et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature genetics* 2011 Dec 25;44(2):178-82
- [38] Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS genetics* 2012;8(6):e1002765 (full text)
- [39] Kiryluk K, Li Y, Scolari F et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nature genetics* 2014 Nov;46(11):1187-96
- [40] Tomana M, Novak J, Julian BA et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *The Journal of clinical investigation* 1999 Jul;104(1):73-81
- [41] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney international* 2007 Jun;71(11):1148-54
- [42] Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *The Journal of clinical investigation* 2009 Jun;119(6):1668-77
- [43] Novak J, Renfrow MB, Gharavi AG et al. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013 May;22(3):287-94
- [44] Schena FP, Cerullo G, Torres DD et al. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: a family-based association study. *European journal of human genetics* : *EJHG* 2006 Apr;14(4):488-96 (full text)
- [45] Camilla R, Suzuki H, Daprà V et al. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : *CJASN* 2011 Aug;6(8):1903-11 (full text)
- [46] Suzuki H, Suzuki Y, Narita I et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2008 Dec;19(12):2384-95 (full text)
- [47] Suzuki H, Raska M, Yamada K et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *The Journal of biological chemistry* 2014 Feb 21;289(8):5330-9 (full text)
- [48] Franke A, McGovern DP, Barrett JC et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics* 2010 Dec;42(12):1118-25
- [49] Ferragine CE, Walls CD, Davies SJ et al. Modulation of innate antigen-presenting cell function by pre-patent schistosome infection. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;7(3):e2136 (full text)
- [50] Liu JY, Seno H, Miletic AV et al. Vav proteins are necessary for correct differentiation of mouse cecal and colonic enterocytes. *Journal of cell science* 2009 Feb 1;122(Pt 3):324-34 (full text)
- [51] Sterzel RB, Lovett DH, Stein HD et al. The mesangium and glomerulonephritis. *Klinische Wochenschrift* 1982 Sep 15;60(18):1077-94
- [52] Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2005 Sep;16(9):2667-76 (full text)
- [53] Lai KN, Leung JC, Chan LY et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Jan;24(1):62-72 (full text)
- [54] Lavigne KA, Woodford SY, Barker CV et al. Familial IgA nephropathy in southeastern Kentucky. *Clinical nephrology* 2010 Feb;73(2):115-21