

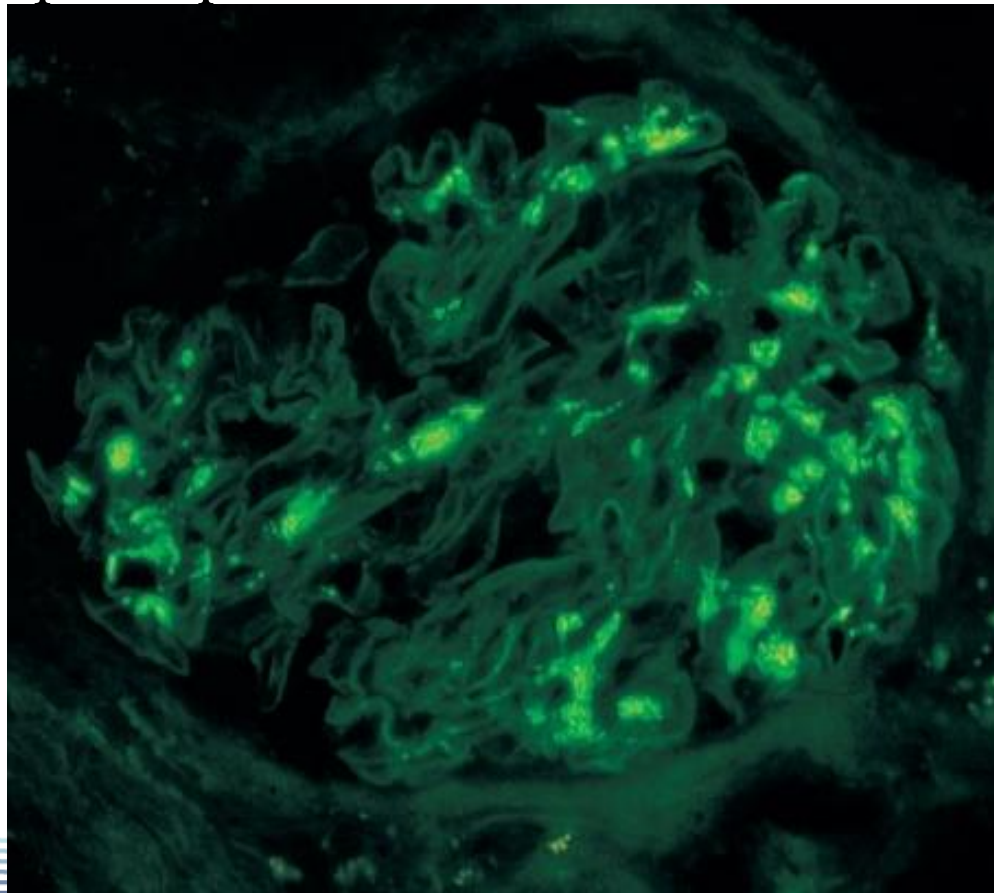


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Inmunofisiopatogenia de la
Nefropatía por IgA

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

La nefropatía por IgA es,
hasta la fecha,
una nefropatía que se define desde la inmunofluorescencia



NEFROPATÍA POR IgA Y LA SIMPLEZA

Es probable que este **simple** abordaje es el que **simplemente** complique y complejice su análisis, dado por el **simple** hallazgo de presentar preponderantemente depósitos de IgA por la IF.

De esta forma, se probablemente se **simplifique** agrupando un importante número de cuadros histológicos similares pero con vías fisiopatológicas que **simplemente** no tienen nada que ver entre sí,

y en consecuencia, con cuadros clínicos, enfoques terapéuticos y pronósticos **simplemente** diferentes.

Es la glomerulonefritis primaria más frecuente.

Sin embargo, los depósitos de IgA pueden también verse en el 3 a 16% de biopsias renales de individuos sin evidencias de enfermedad renal.

Estos casos no presentan rasgos clínicos de nefritis, si bien histológicamente son compatibles con Nefropatía por IgA.

NEFROPATÍA POR IgA

RASGOS CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS
PROPIOS

PATOGENIA

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Variaciones en:

Cuadro clínico

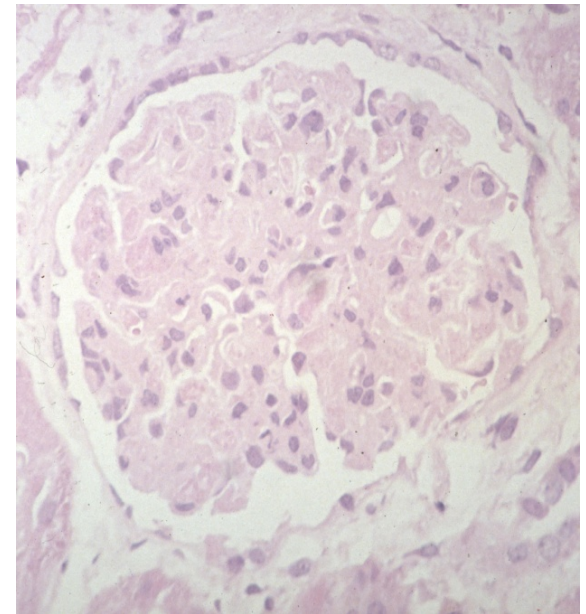
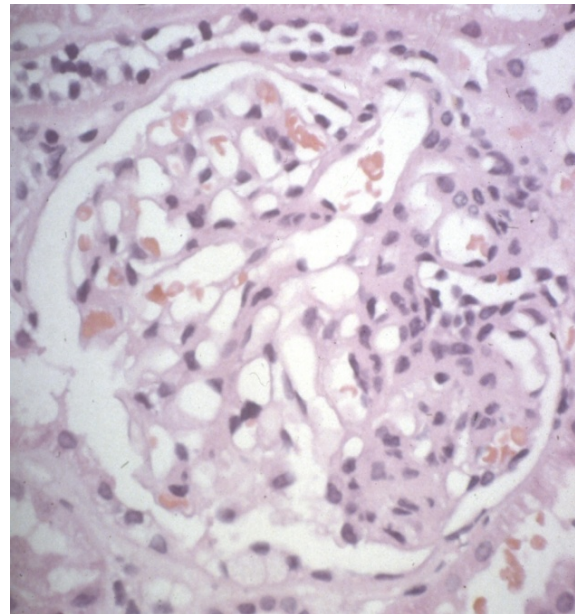
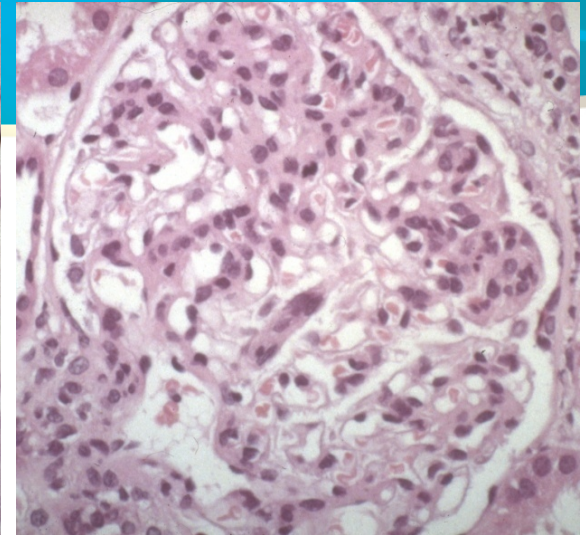
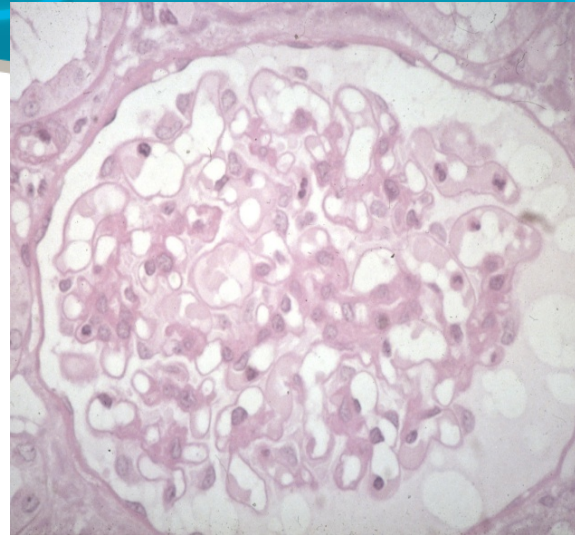
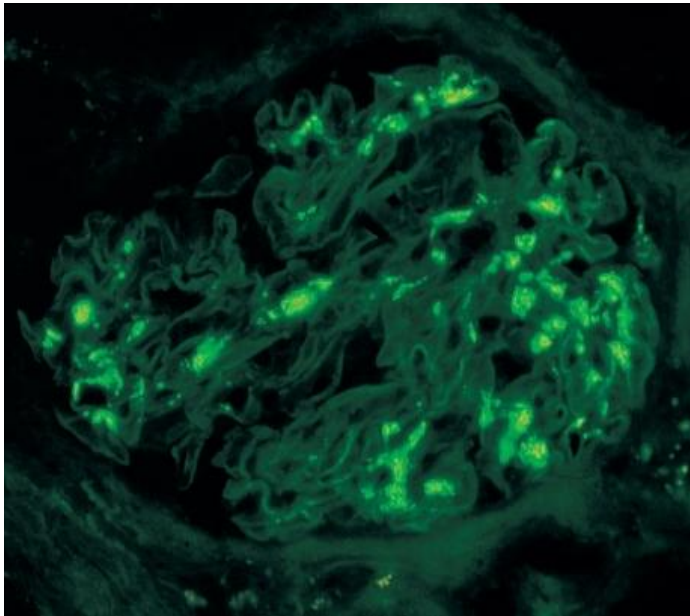
Variantes patológicas

Recurrencia en el trasplante

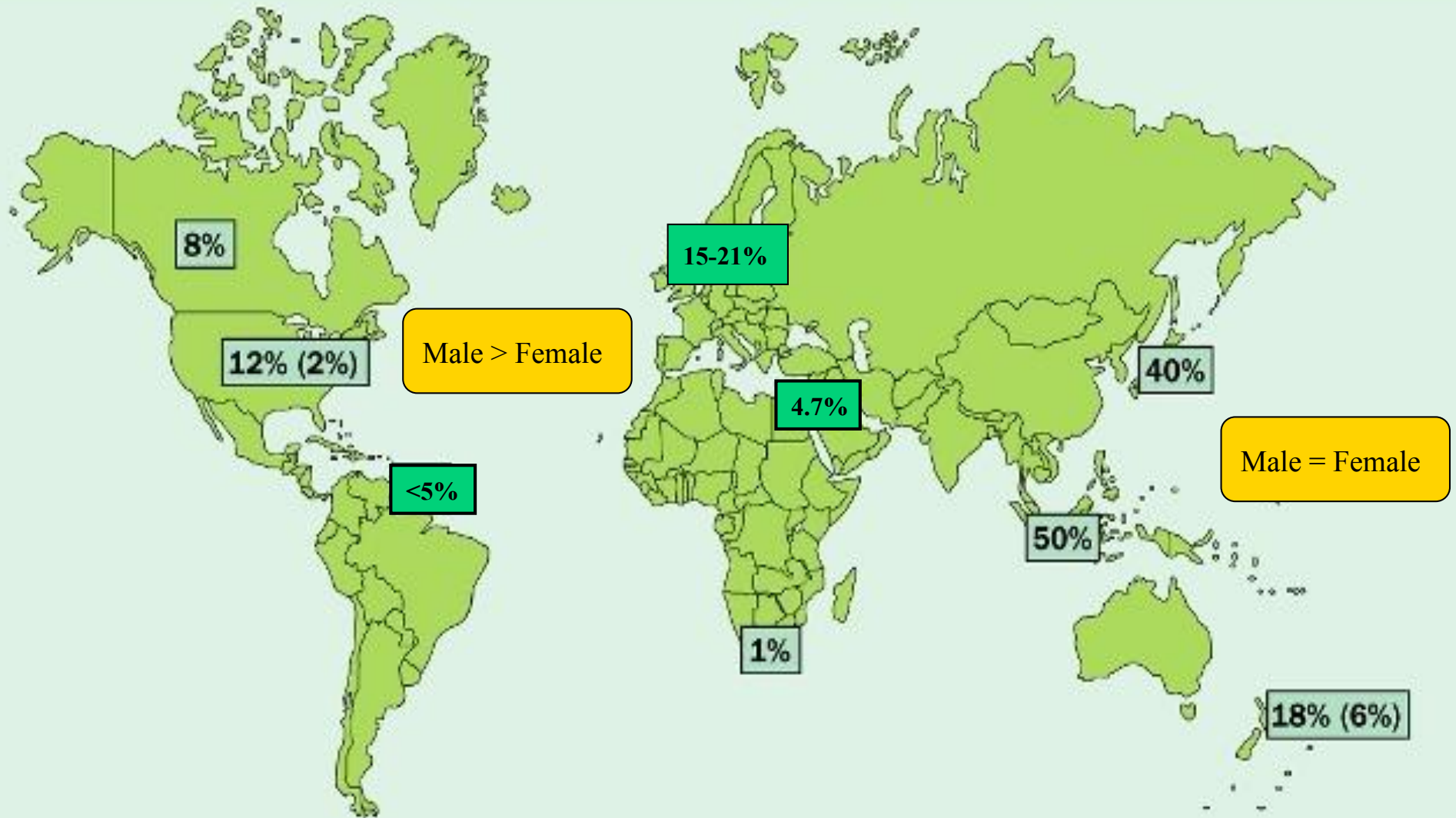
Prevalencias geográficas

Prevalencias de género

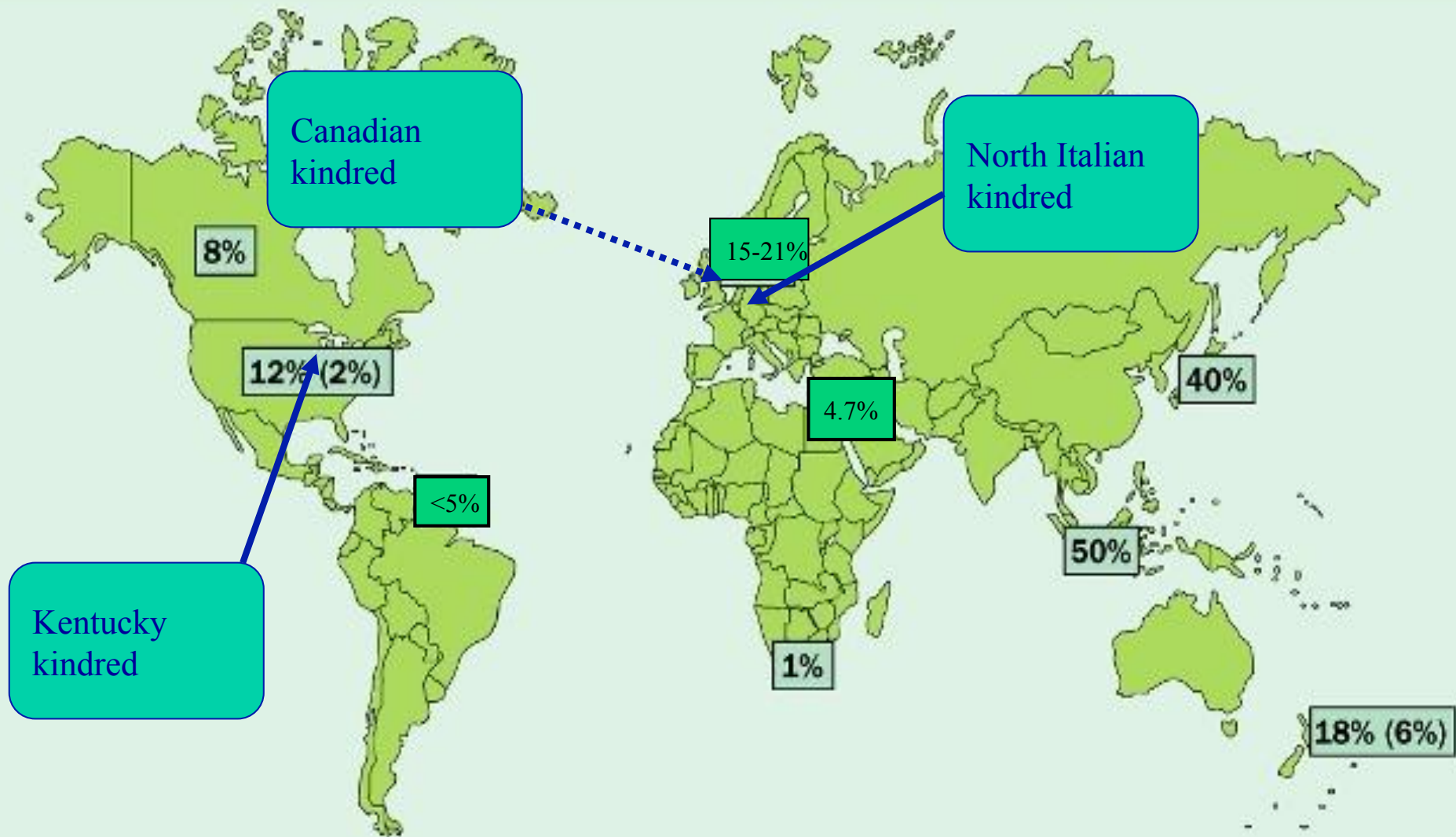
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



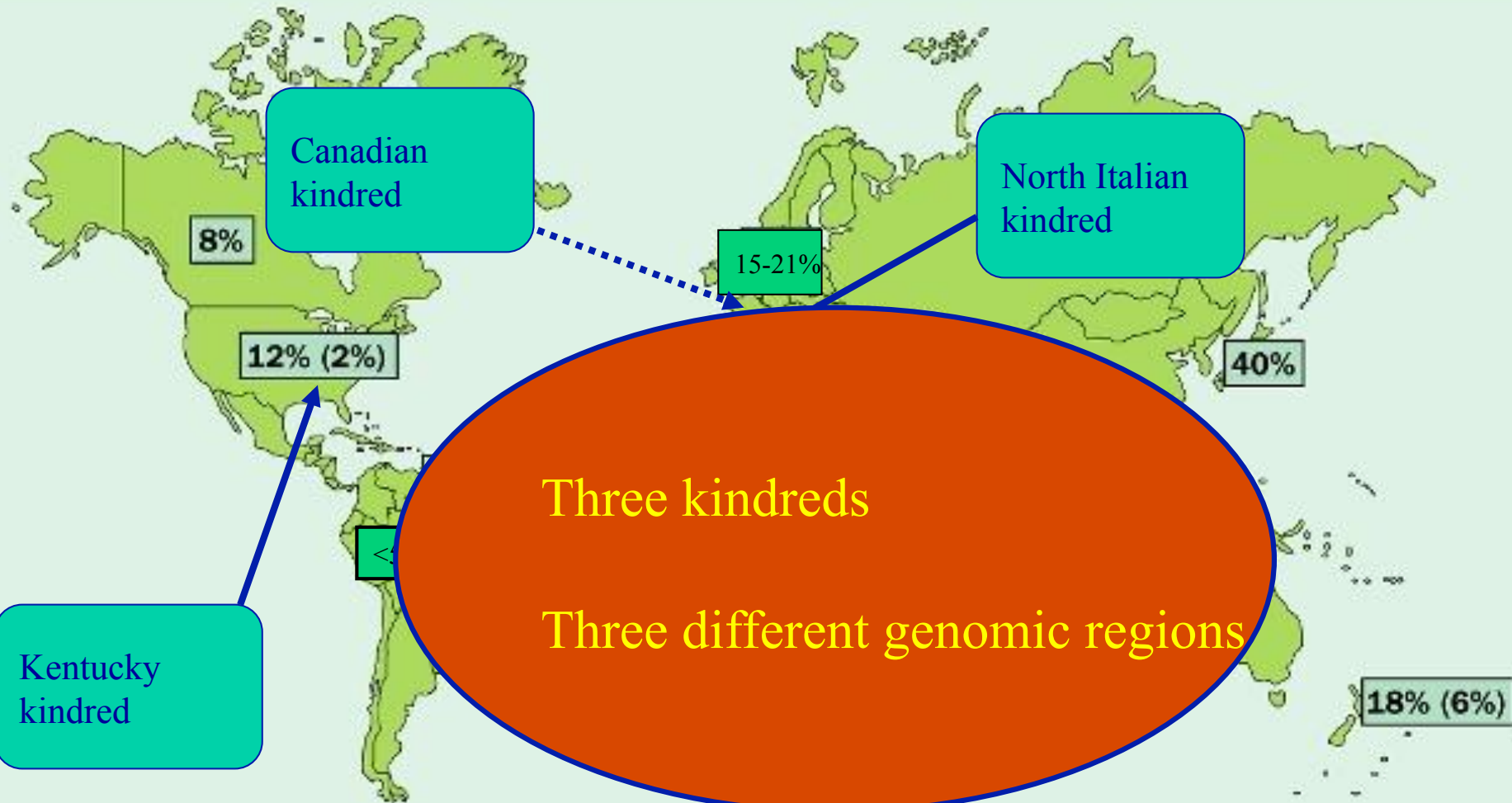
Geographical variations in the prevalence of IgA nephropathy



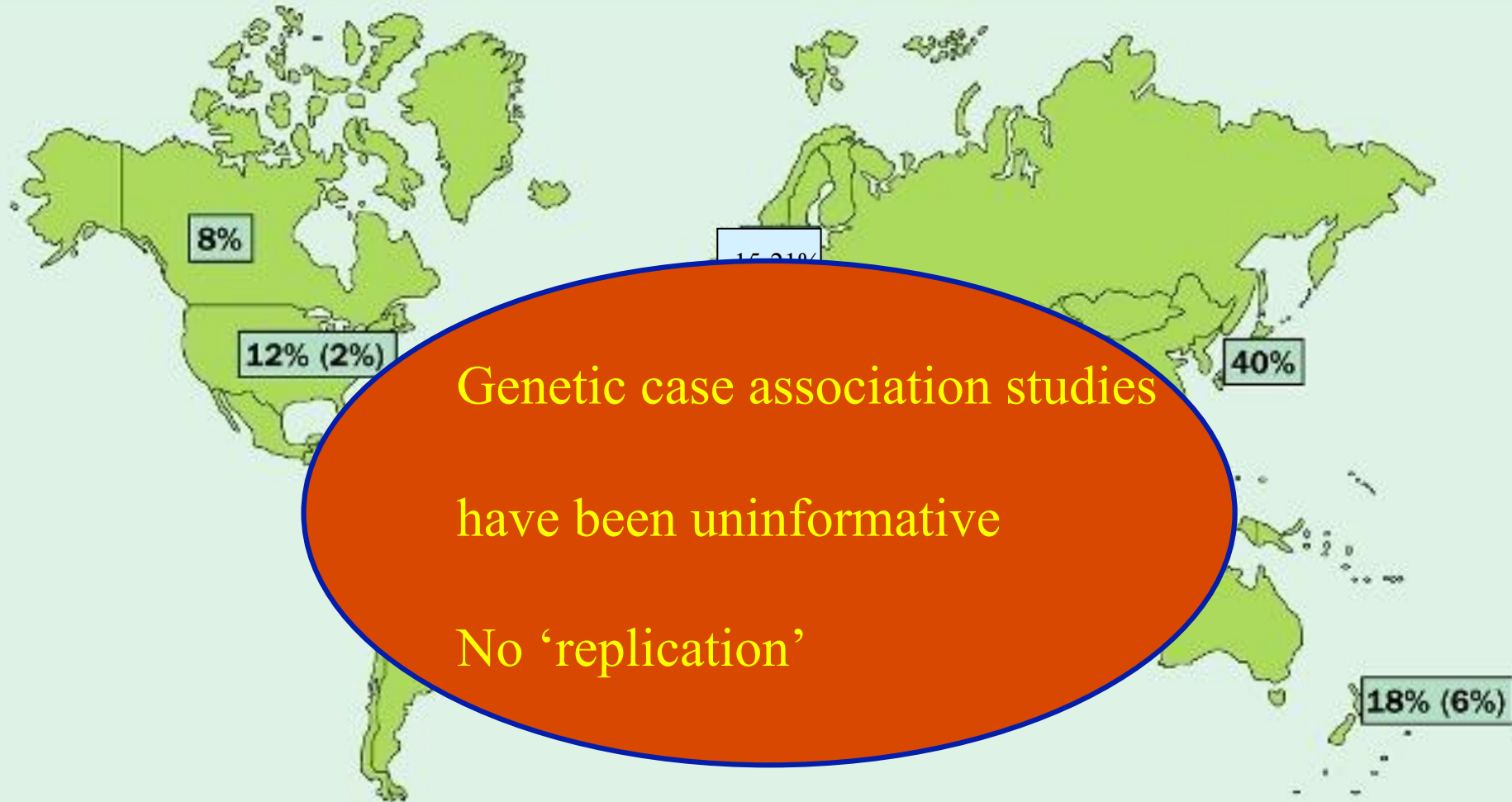
Geographical variations in the prevalence of IgA nephropathy



Geographical variations in the prevalence of IgA nephropathy



Geographical variations in the prevalence of IgA nephropathy

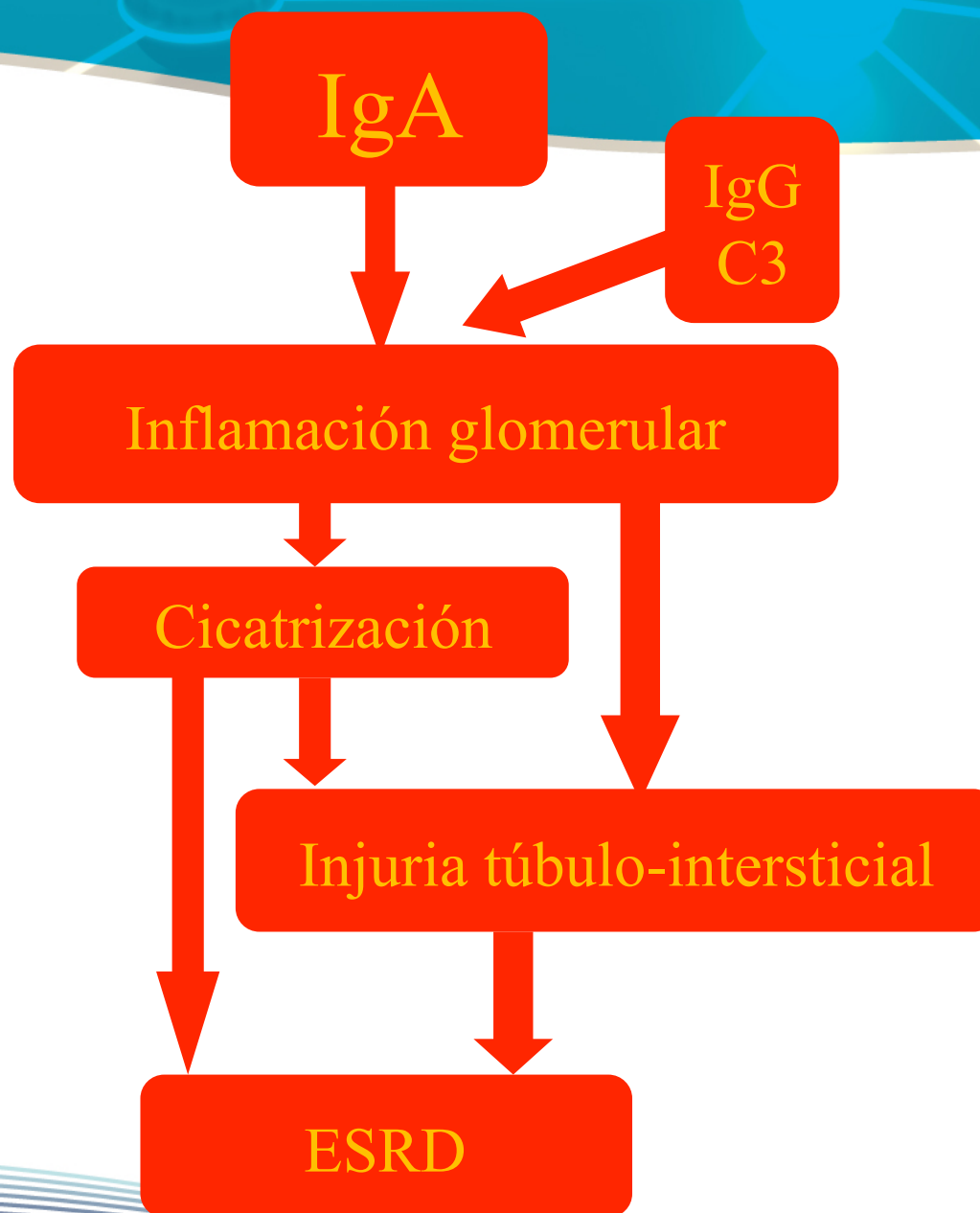


NEFROPATÍA POR IgA

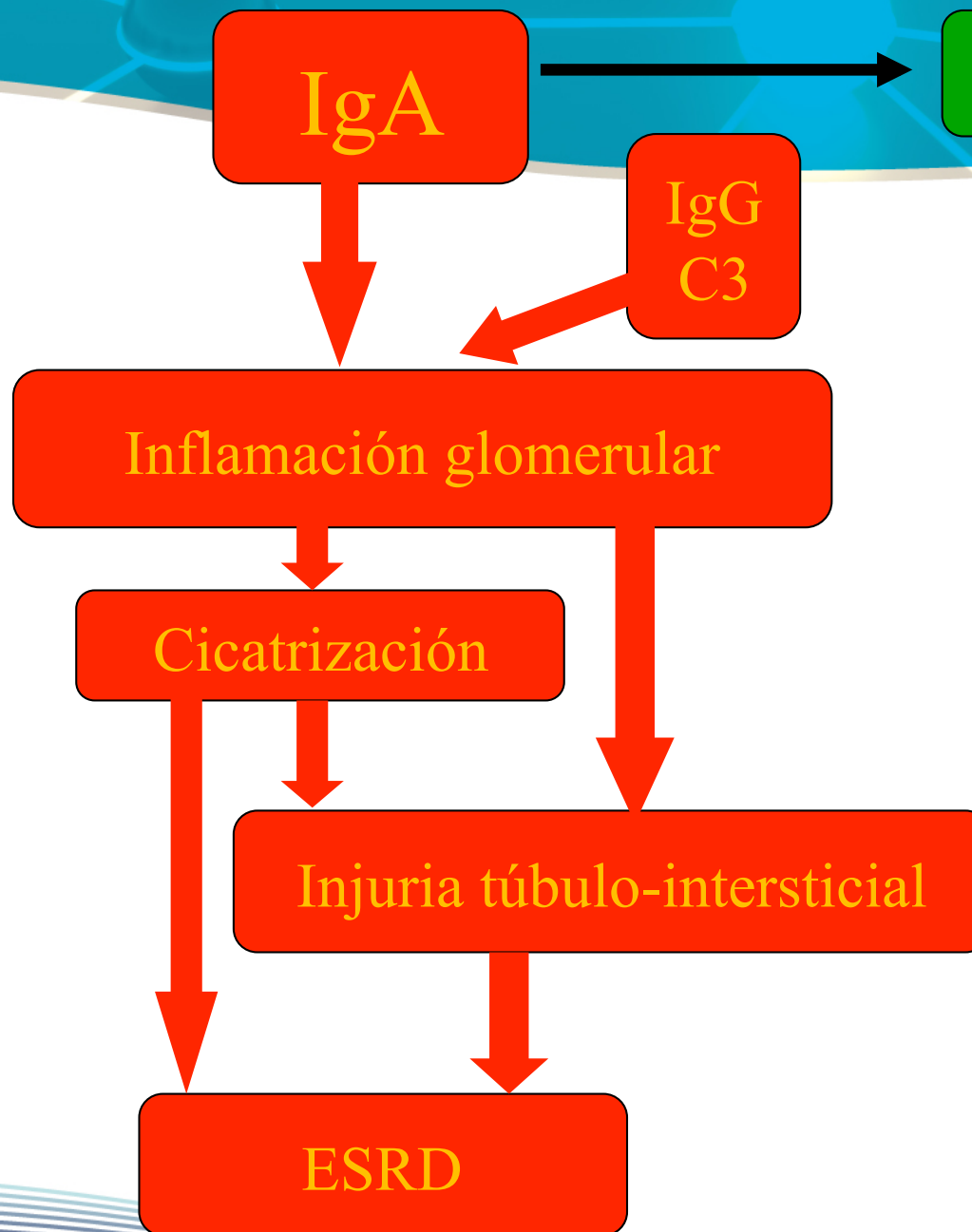
No existe evidencia de que la Nefropatía por IgA sea una enfermedad sola

No hay pruebas de que la Nefropatía por IgA sea la misma enfermedad en distintas partes del mundo

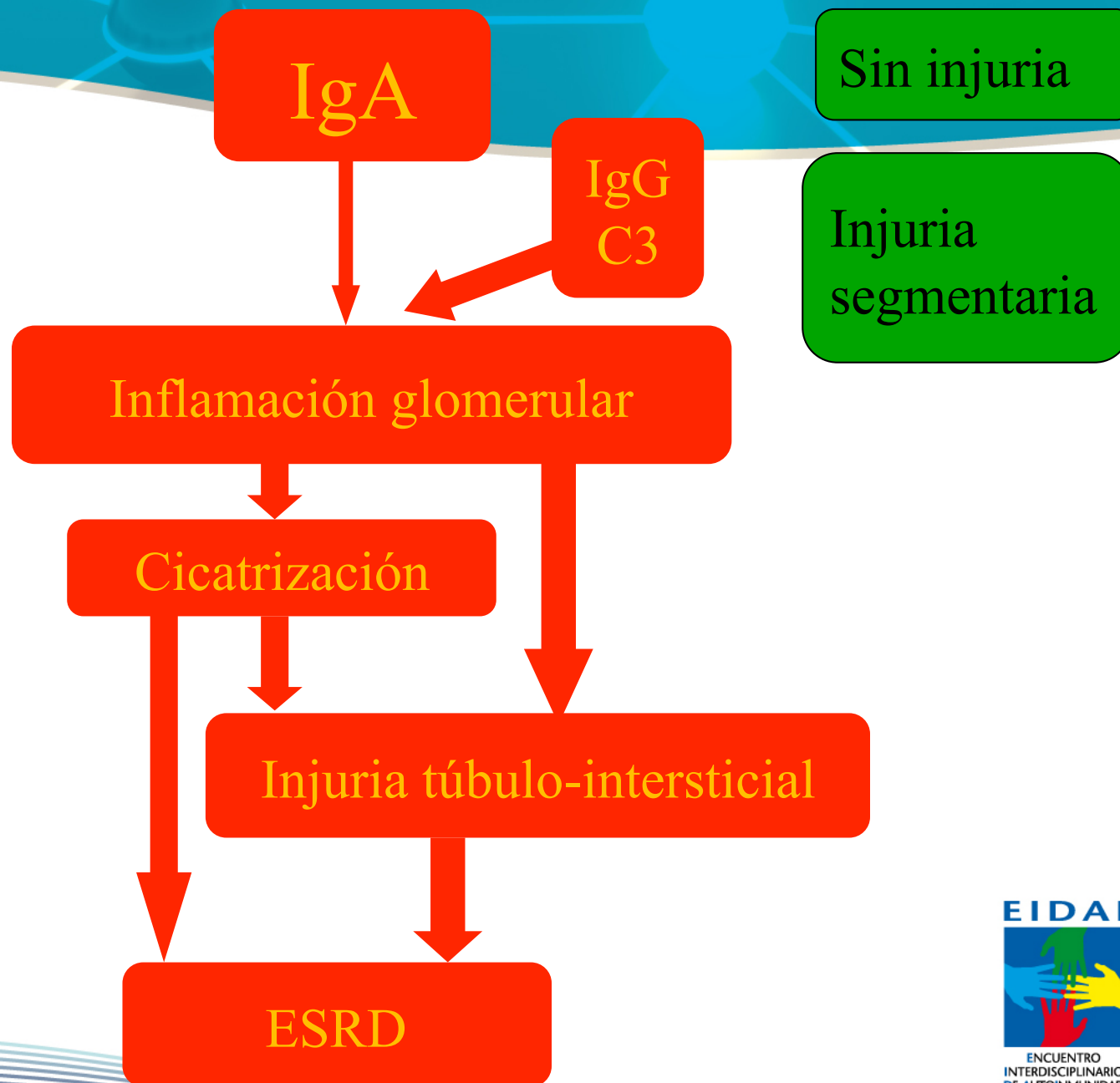
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



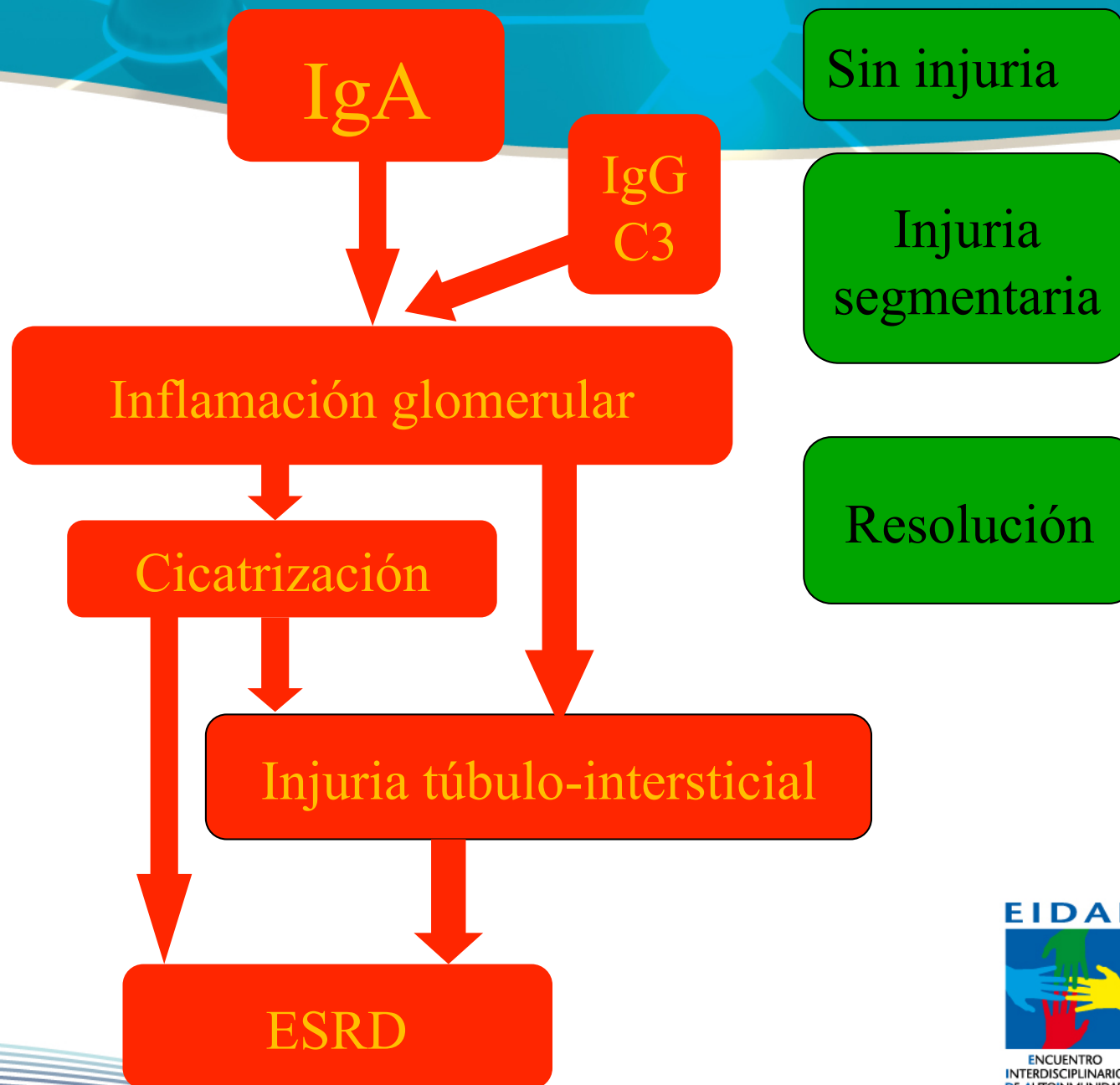
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



IgA NEPHROPATHY

No exist
enferme

na

No esperen

un solo o simple mecanismo patogénico

que cause depósitos de IgA

No ha
enferme

na

mesangial y posterior injuria

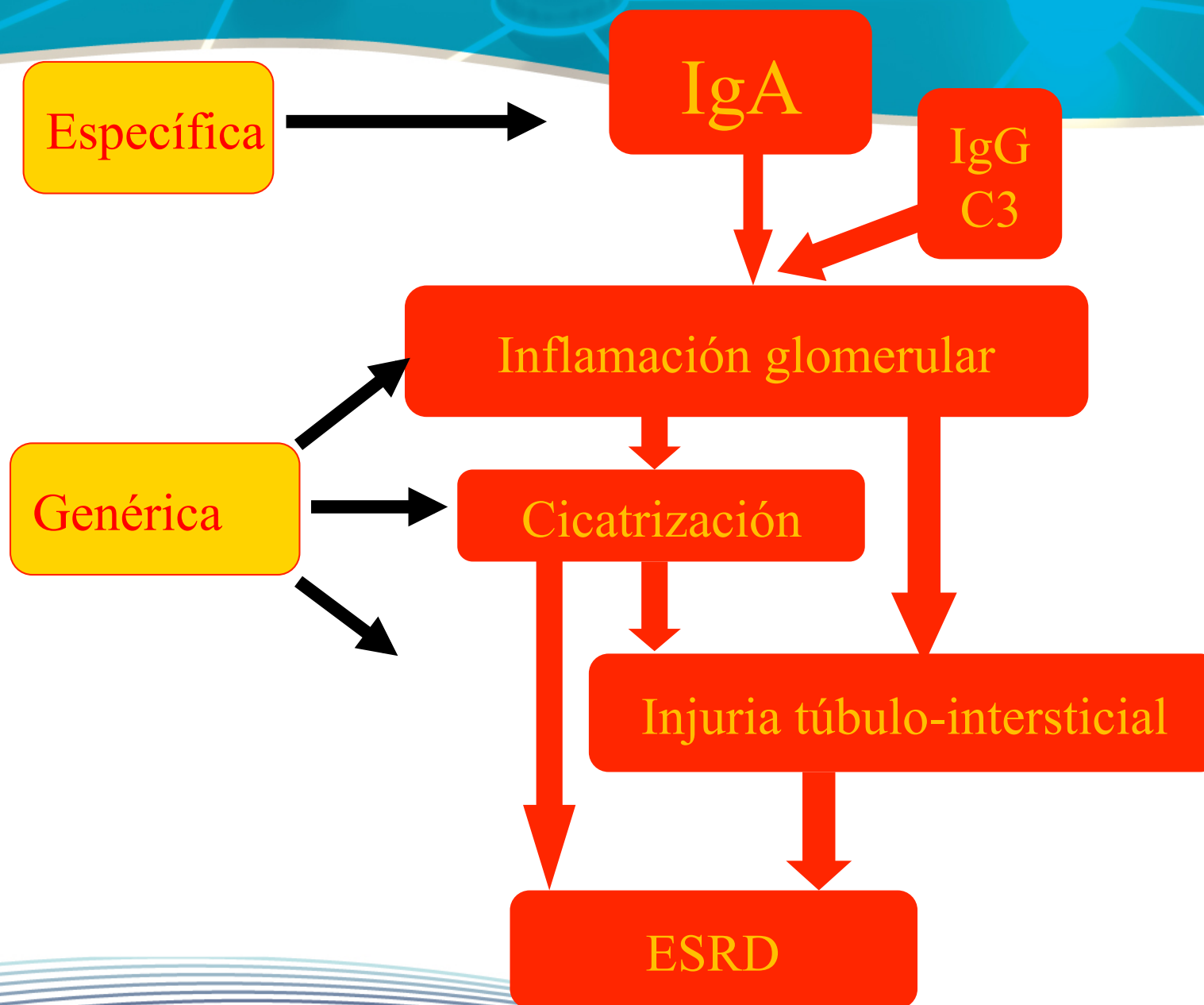


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

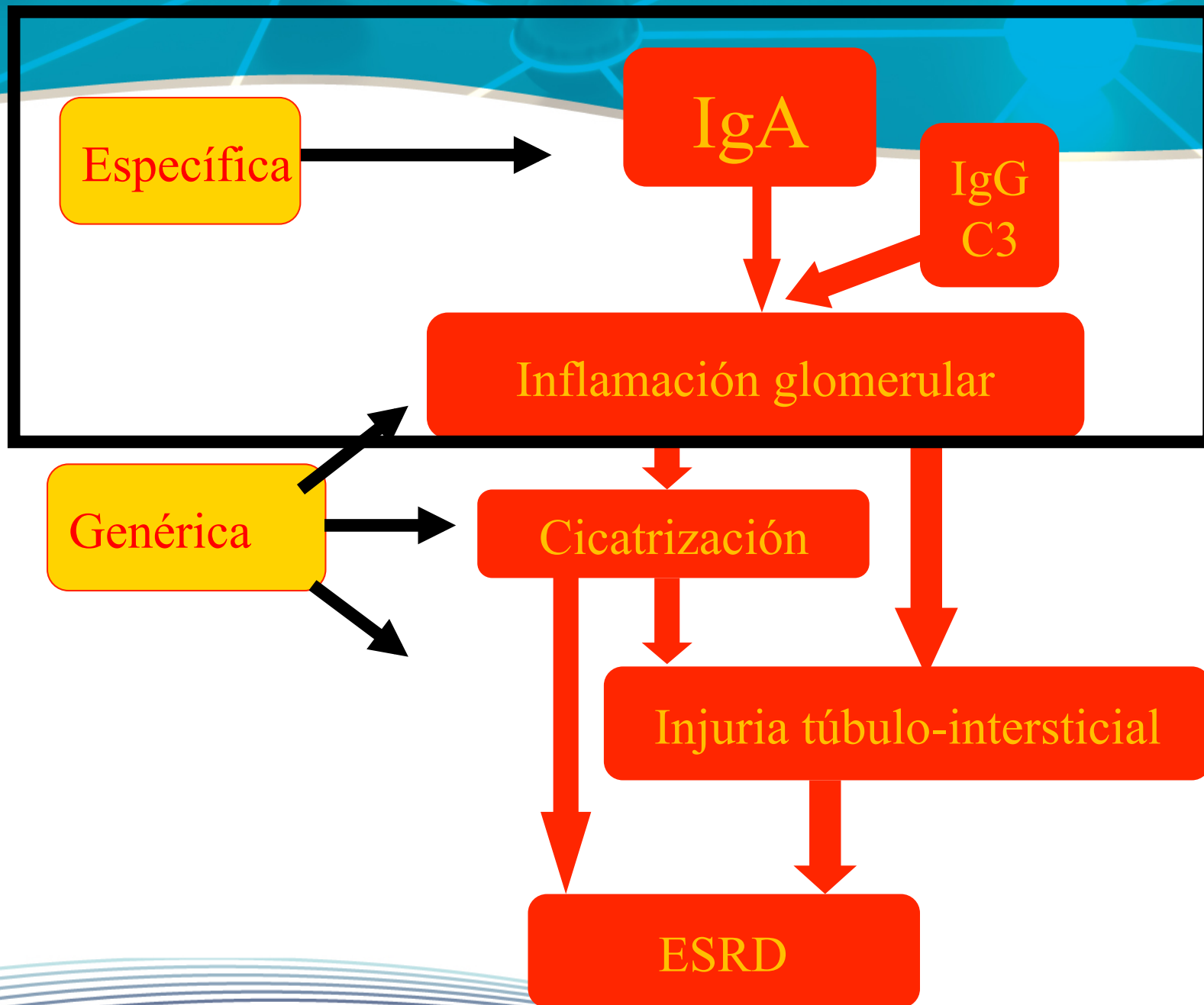
Teoría de los 2 golpes: *two-hit hypothesis*



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

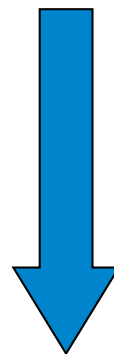


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

IgA patogénica



Cuántos diferentes
receptores
mesangiales de IgA
existen ?

Depósito

Mecanismos
efectores

RIÑÓN

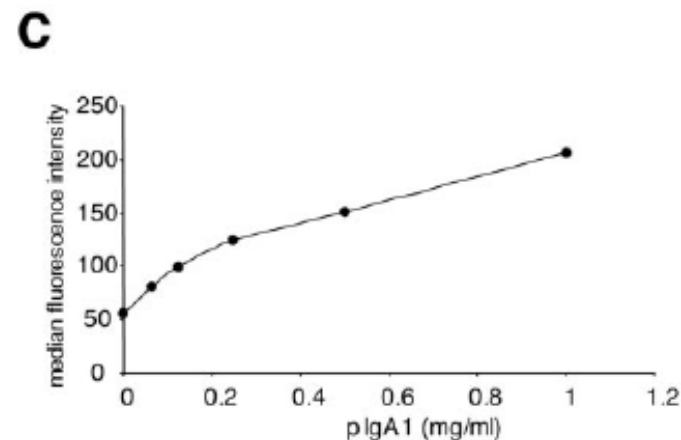
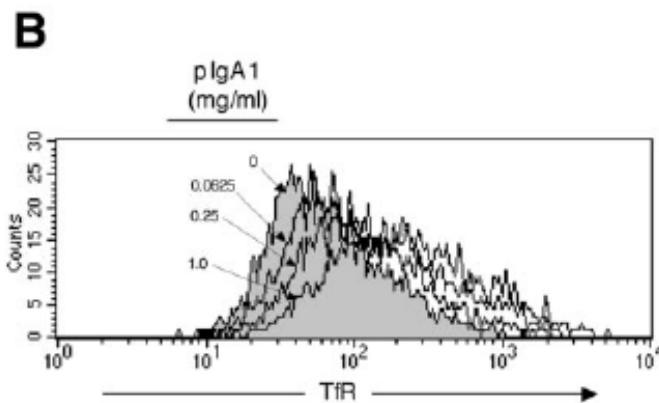
CD 71

Engagement of Transferrin Receptor by Polymeric IgA1: Evidence for a Positive Feedback Loop Involving Increased Receptor Expression and Mesangial Cell Proliferation in IgA Nephropathy

Ivan C. Moura,* Michelle Arcos-Fajardo,* Abdelaziz Gdoura,* Valérie Leroy,*[†] Charlotte Sadaka,* Nizar Mahlaoui,* Yves Lepelletier,[‡] François Vrtovsnik,[§] Elie Haddad,*[†] Marc Benhamou,* and Renato C. Monteiro*

*INSERM U699, Bichat Medical School, [†]Pediatric Nephrology, Robert Debré Hospital, [‡]CNRS UMR8147, Necker Hospital, and [§]Department of Nephrology, Bichat Hospital, Paris, France

J Am Soc Nephrol 16: 2667–2676, 2005



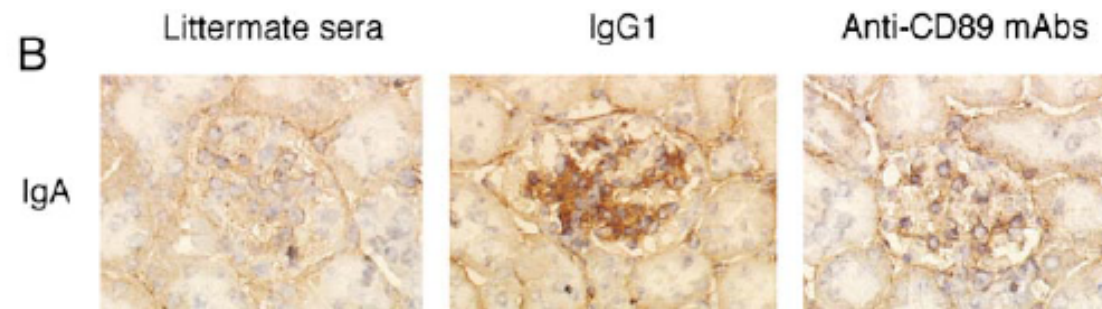
CD 89

Fc α Receptor (CD89) Mediates the Development of Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy (Berger's Disease): Evidence for Pathogenic Soluble Receptor-IgA Complexes in Patients and CD89 Transgenic Mice

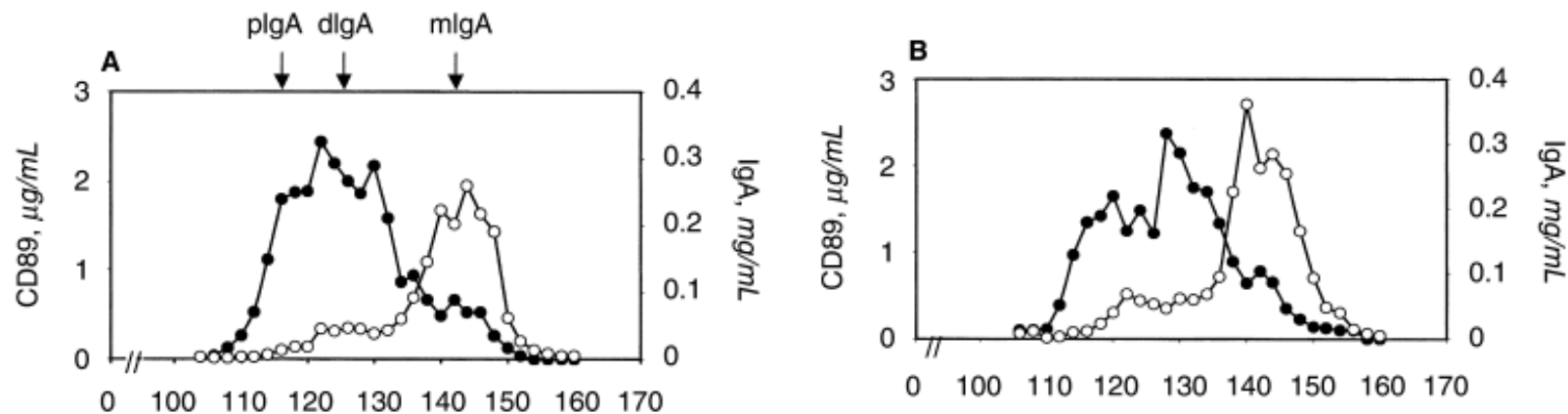
By Pierre Launay,* Béatrice Grossetête,* Michelle Arcos-Fajardo,*
Emmanuelle Gaudin,* Sonia P. Torres,* Lucie Beaudoin,*
Natacha Patey-Mariaud de Serre,[‡] Agnès Lehuen,*
and Renato C. Monteiro*

J. Exp. Med. © The Rockefeller University Press • 01
Volume 191, Number 11, June 5, 2000 1999–2009

From the *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U25 and the [‡]Department of Pathology, Necker Hospital, Paris 75743, France



CD 89

*Kidney International, Vol. 63 (2003), pp. 514-521*CELL BIOLOGY – IMMUNOLOGY – PATHOLOGYComplexes of IgA with Fc α RI/CD89 are not specific for primary IgA nephropathy**PAUL J.M. VAN DER BOOG, JOHAN W. DE FIJTER, CEES VAN KOOTEN, RUTGER VAN DER HOLST, ANNEKE VAN SEGGELEN, LEENDERT A. VAN ES, and MOHAMED R. DAHA***Department of Nephrology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands*

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Clearance reducido
CD 89----CD 71
Myeloid Fc α RI
Receptor binding Fc of IgA

IgA patogénica

Favorece la formación de
Complejos inmunes,
agregados macromoleculares

Favorece interacciones
con la matriz mesangial

Favorece interacciones
con receptores locales

Depósito

Mecanismos
efectores

RIÑÓN

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Clearance reducido
CD 89----CD 71
Myeloid Fc α RI
Receptor binding Fc of IgA

Clearance hepático reducido
ASGPR
asialoglycoprotein receptor

IgA patogénica

Favorece la formación de
Complejos inmunes,
agregados macromoleculares

Favorece interacciones
con la matriz mesangial

Favorece interacciones
con receptores locales

Depósito

Mecanismos
efectores

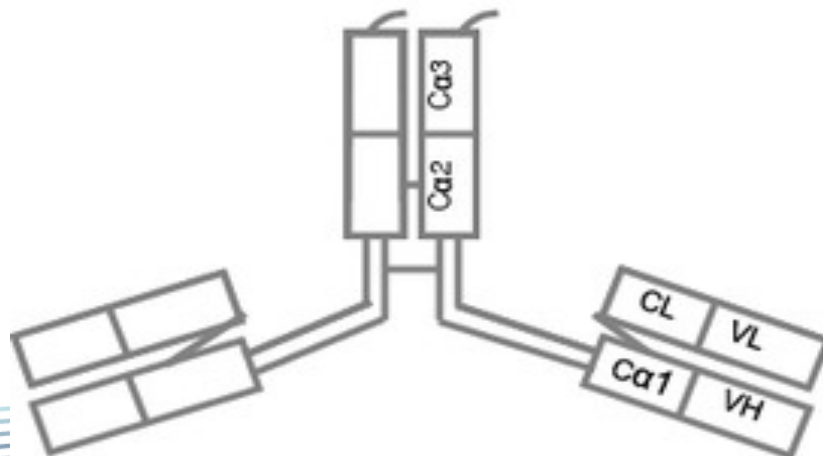
RIÑÓN

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

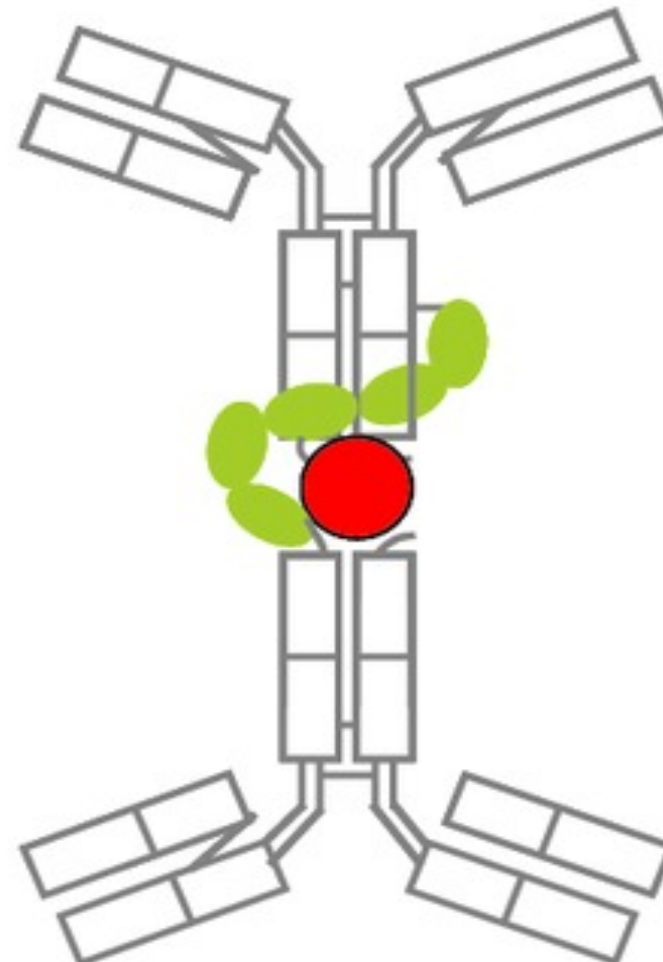
Hay 2 isotipos de IgA: IgA1 and IgA2

La IgA1 y la IgA2 se diferencian por el tipo de glicosilación

IgA1 monomer



IgA2 dimer



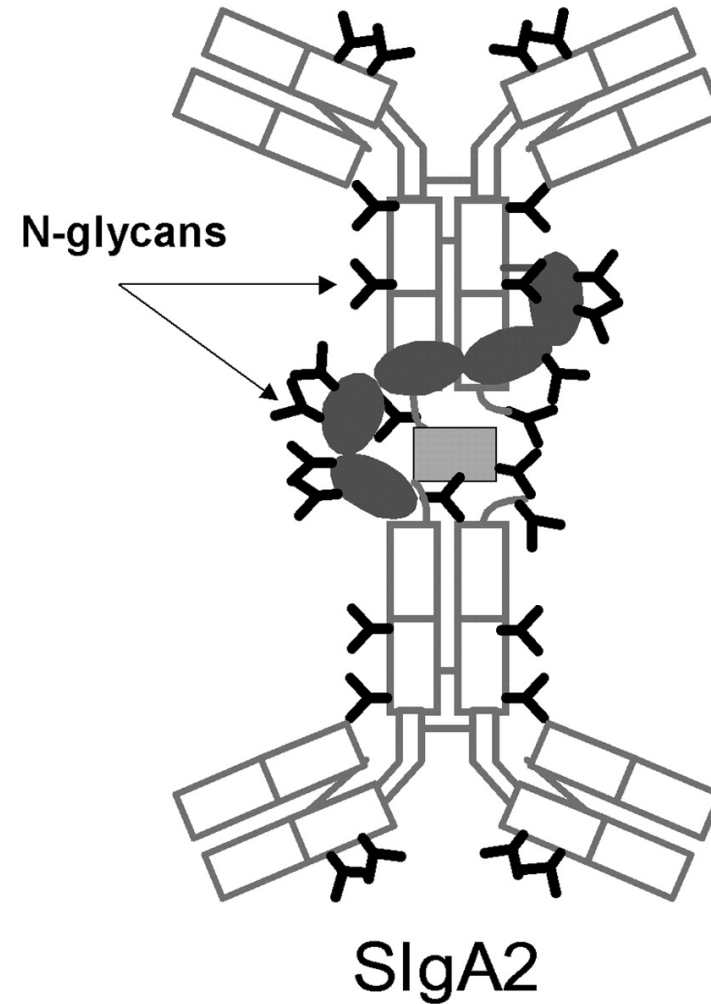
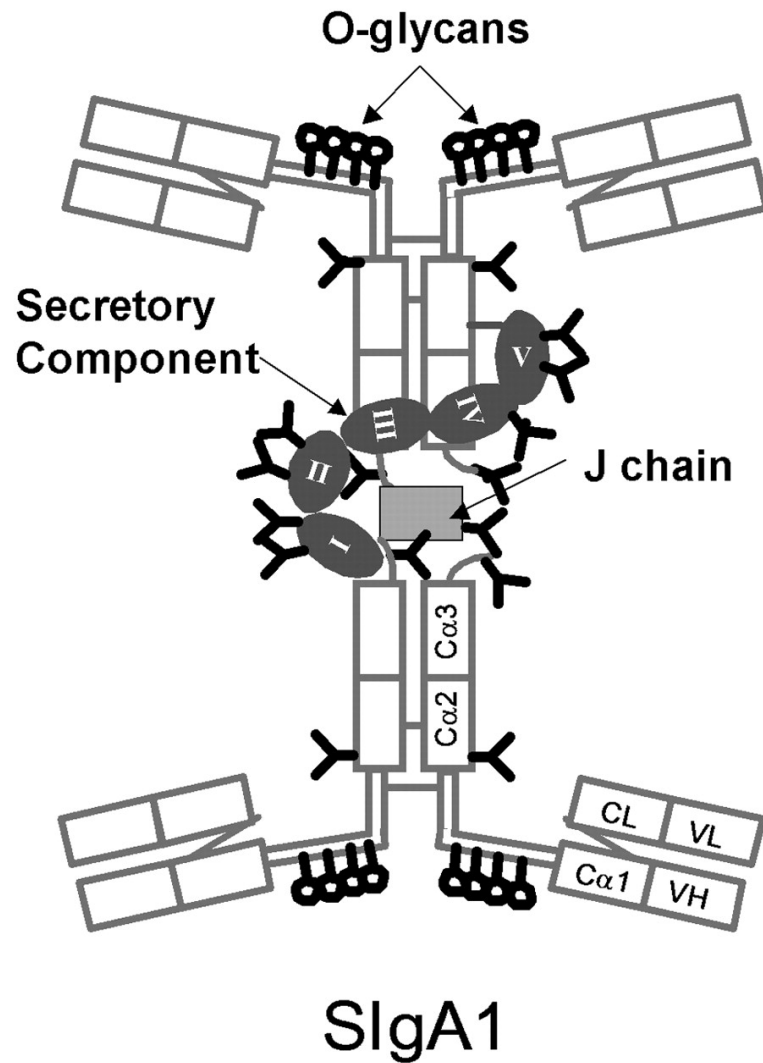
De acuerdo a su origen, la IgA será:

Secretora (mucosas) IgA1, IgA2 *diméricas*

Sistémica (médula ósea) IgA1, IgA2 *monoméricas*

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Representaciones de IgA1 and IgA2 secretoras diméricas humanas



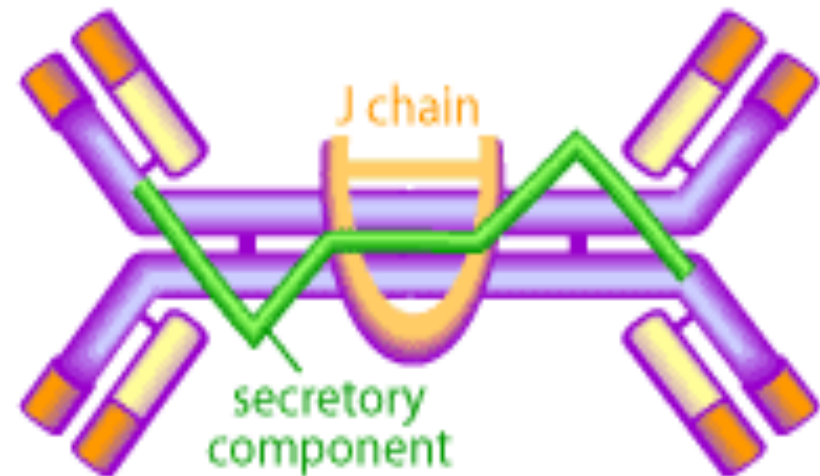
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

La IgA secretora es un complejo multipolipeptídico compuesto por:

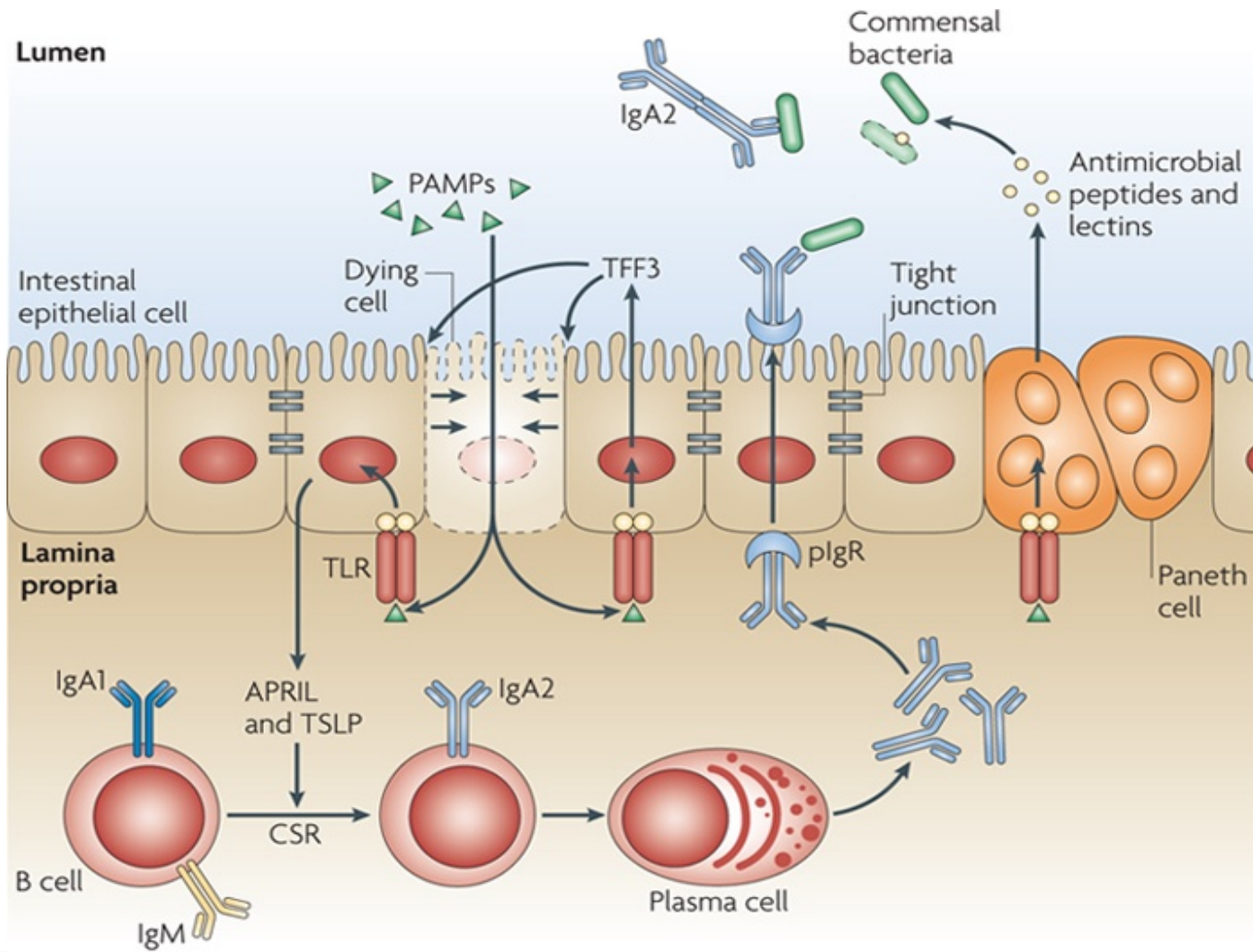
Un componente secretorio

unido en forma covalente a

una IgA dimérica (A1 o A2) con cadena J.

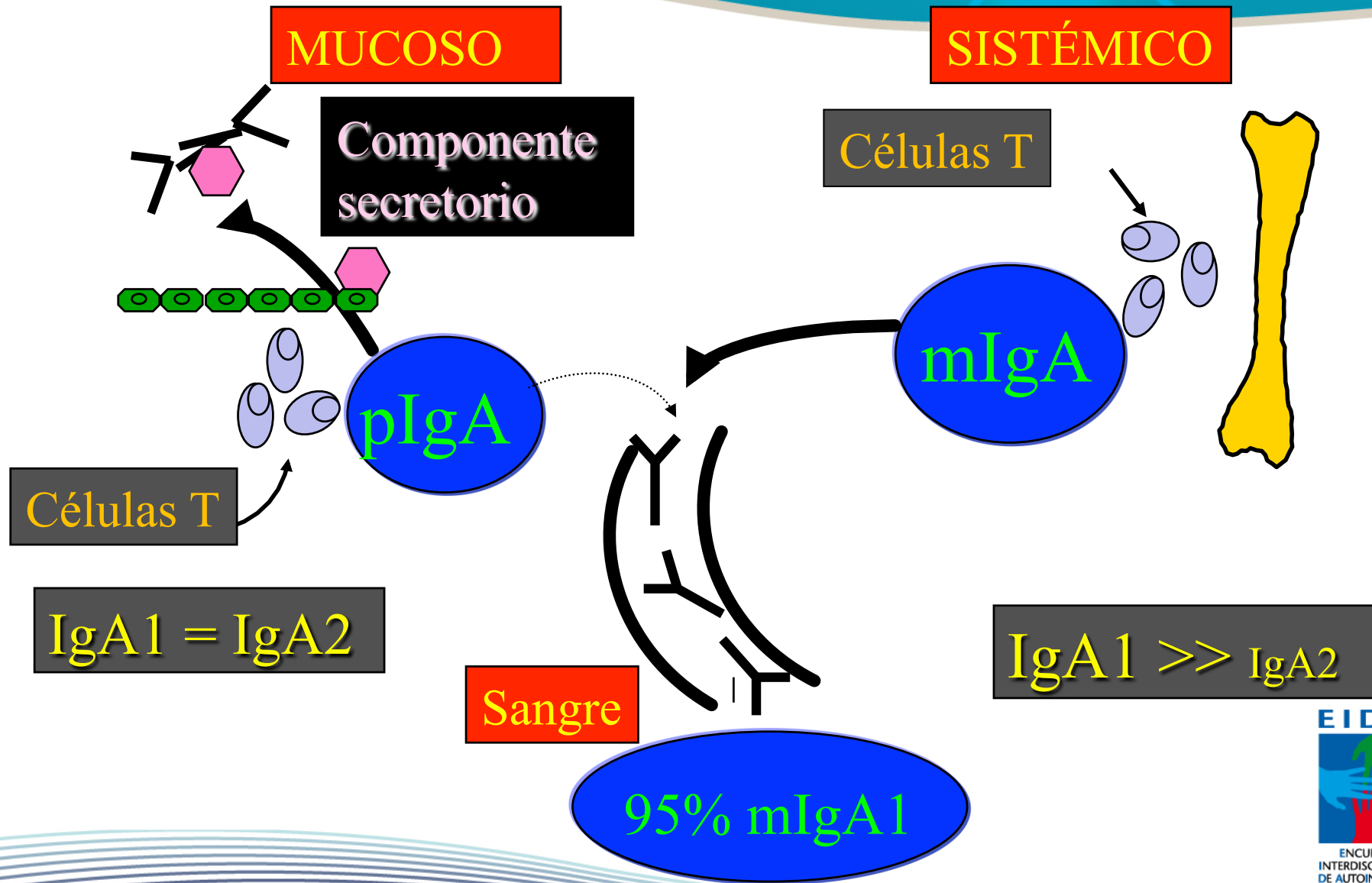


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

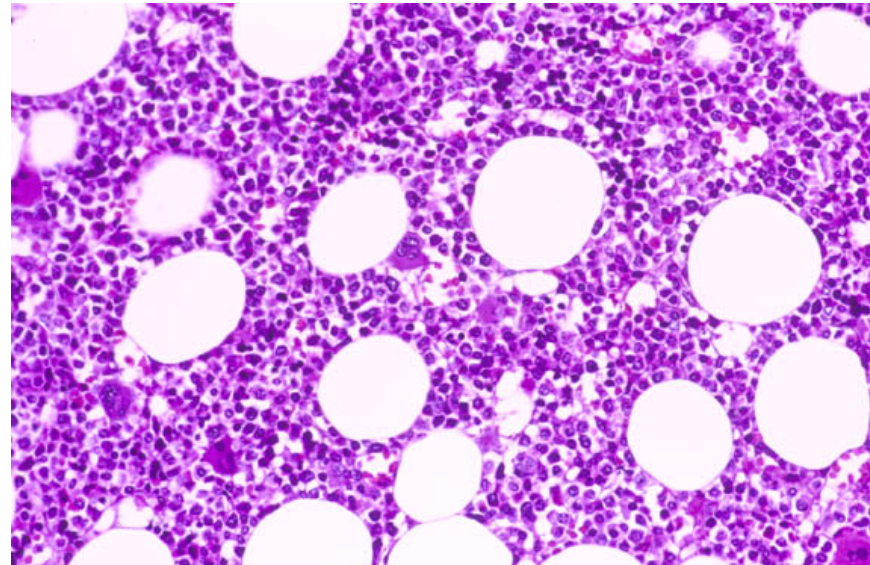
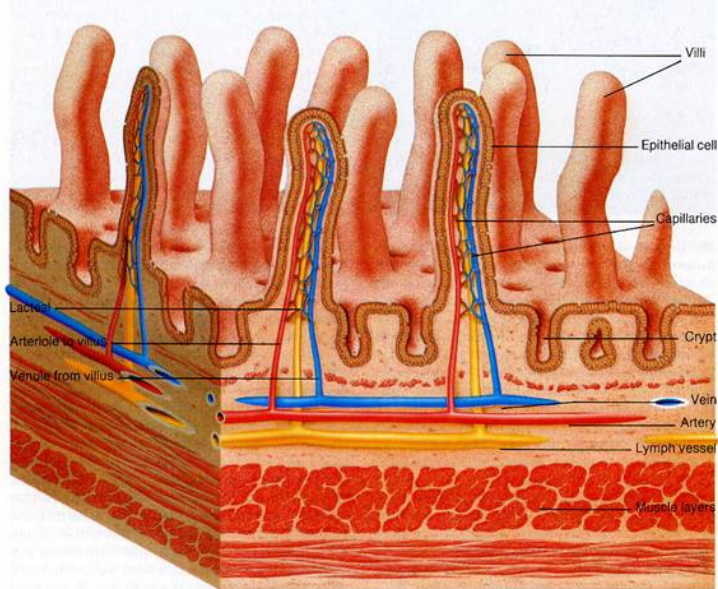
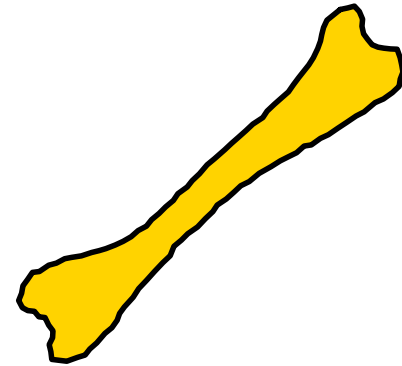


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Sistemas humanos de IgA



Eje mucoso – medular



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

En la nefropatía por IgA

La IgA mesangial es:

Polimérica

IgA1

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Cuál es el origen de la pIgA1 mesangial ?

Es anormal el control de la pIgA1?

Por qué la pIgA1 se deposita en el riñón?

Por qué la pIgA1 induce injuria ?

Los estudios en animales

No existen modelos animales en mamíferos no-primates...

Que posean IgA1 símil humanos

Que presenten un clearance de IgA símil humanos

Que controlen la producción de IgA símil humanos

Los estudios en animales

Informativos sobre:

Eventos que prosiguen al depósito de IgA

Menos informativo sobre:

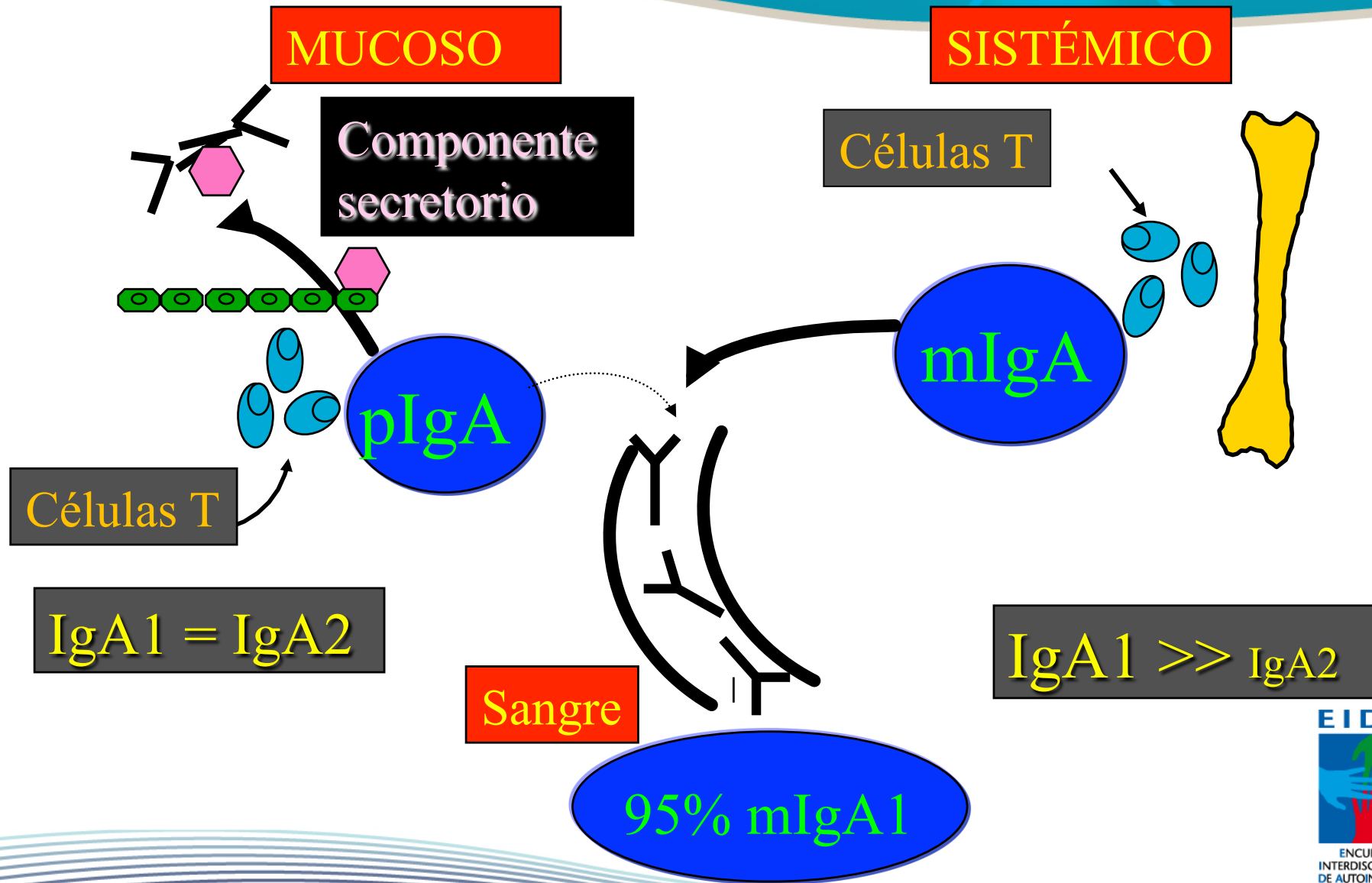
“¿Por qué la pIgA1 humana se deposita en el mesangio humano?”

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

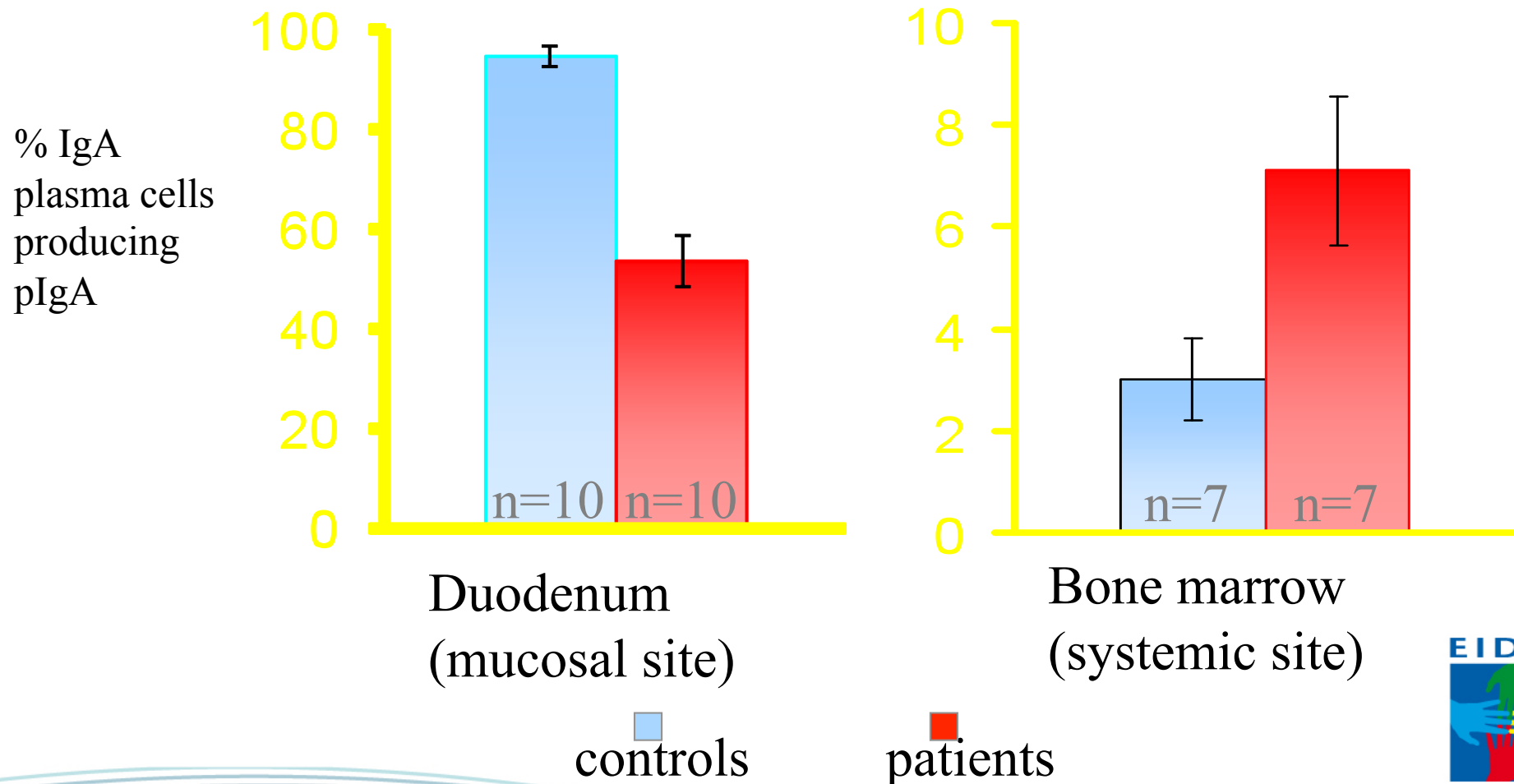
Investigaciones sobre la nefropatía por IgA en humanos

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Sistemas humanos de IgA



MISPLACED IgA PRODUCTION IN IgA NEPHROPATHY

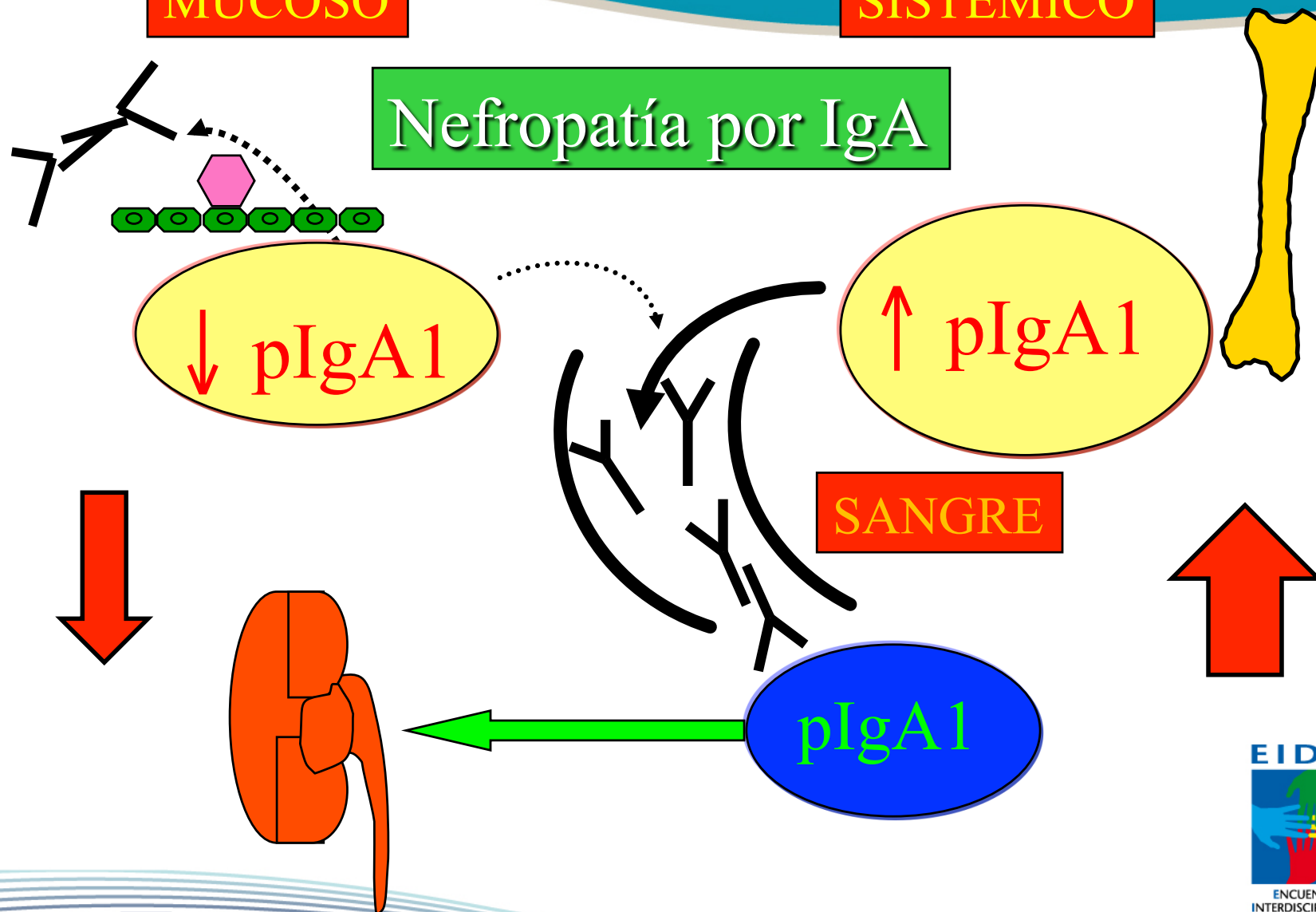


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

MUCOSO

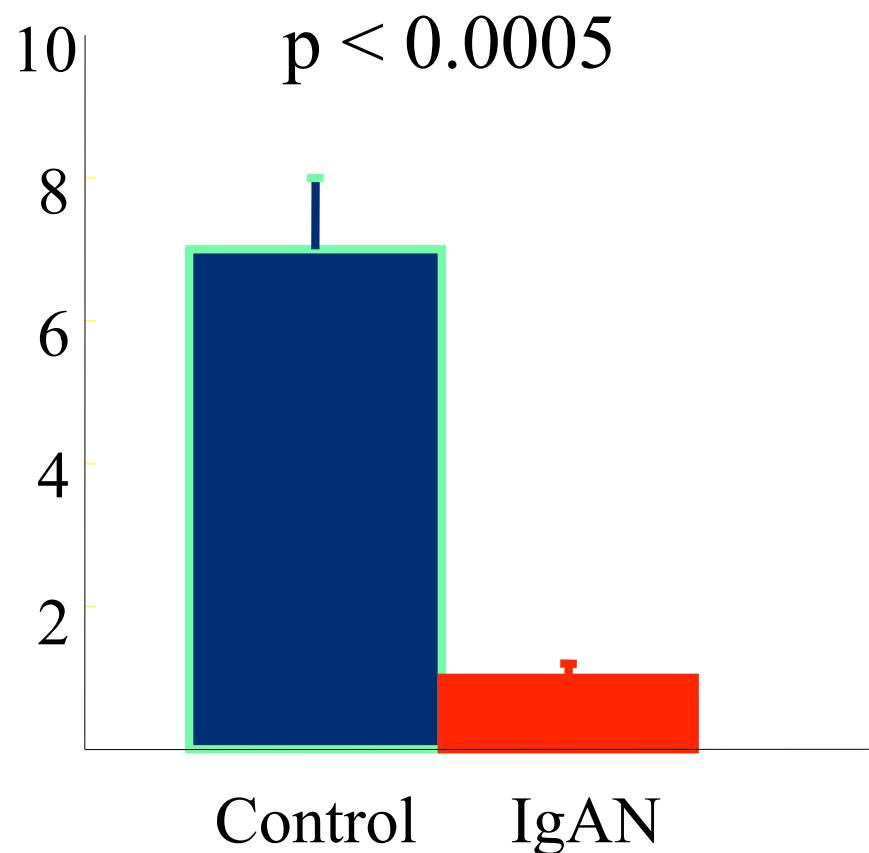
SISTÉMICO

Nefropatía por IgA

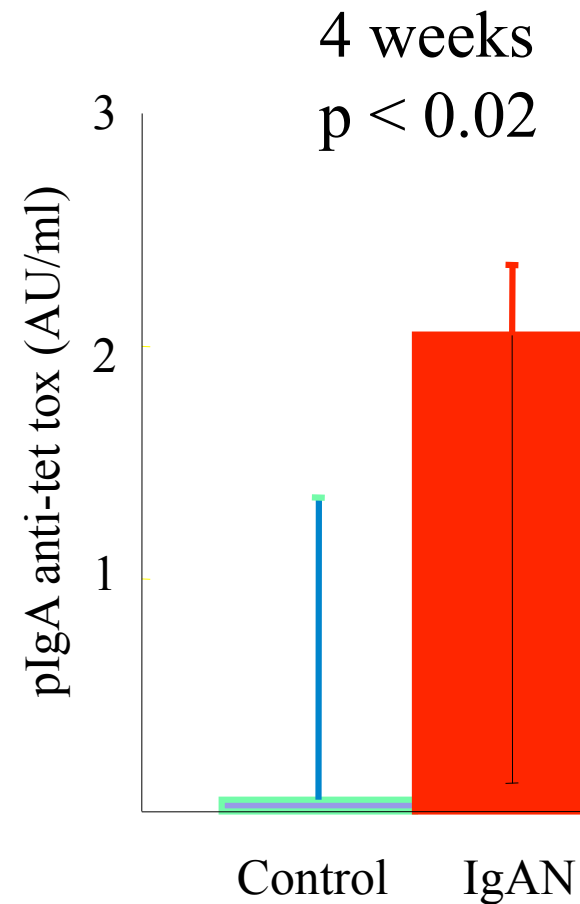
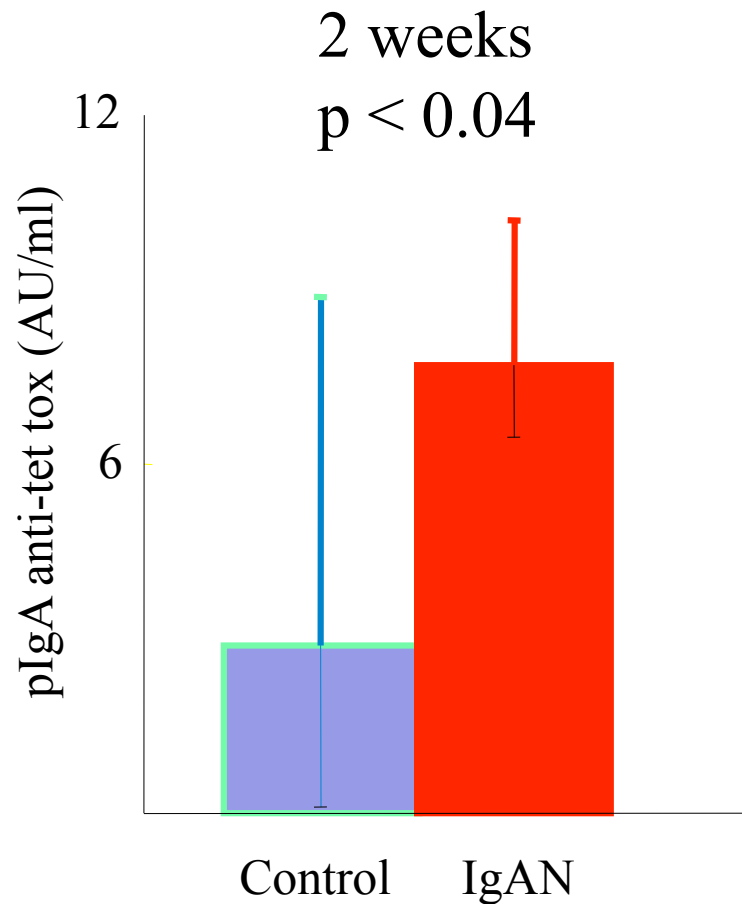


Mucosal IgA antibody response to mucosal immunisation

Mucosal IgA
anti-cholera toxin
(fold increase
over baseline)



Systemic pIgA antibody response to systemic immunisation



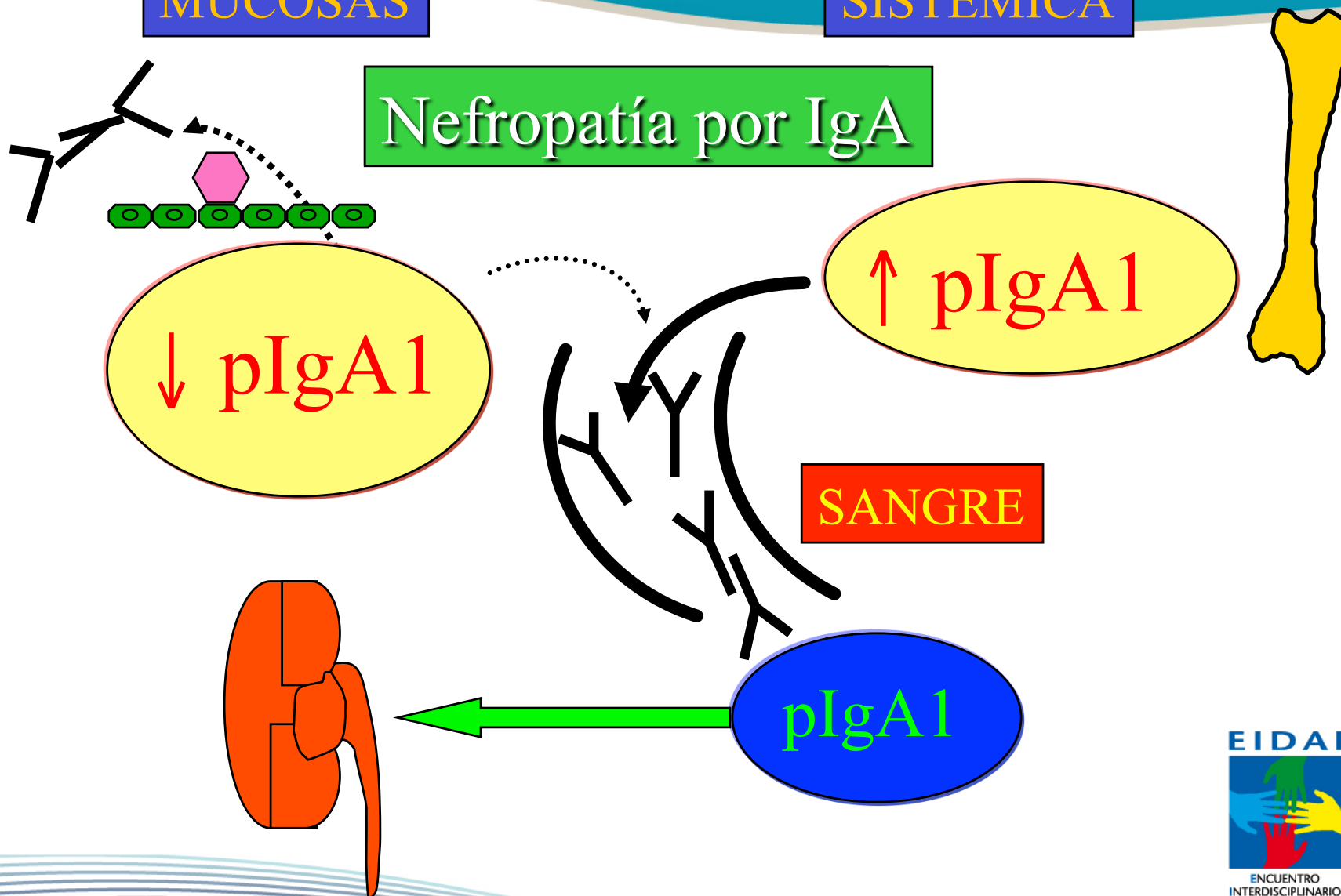
Median & IQR

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

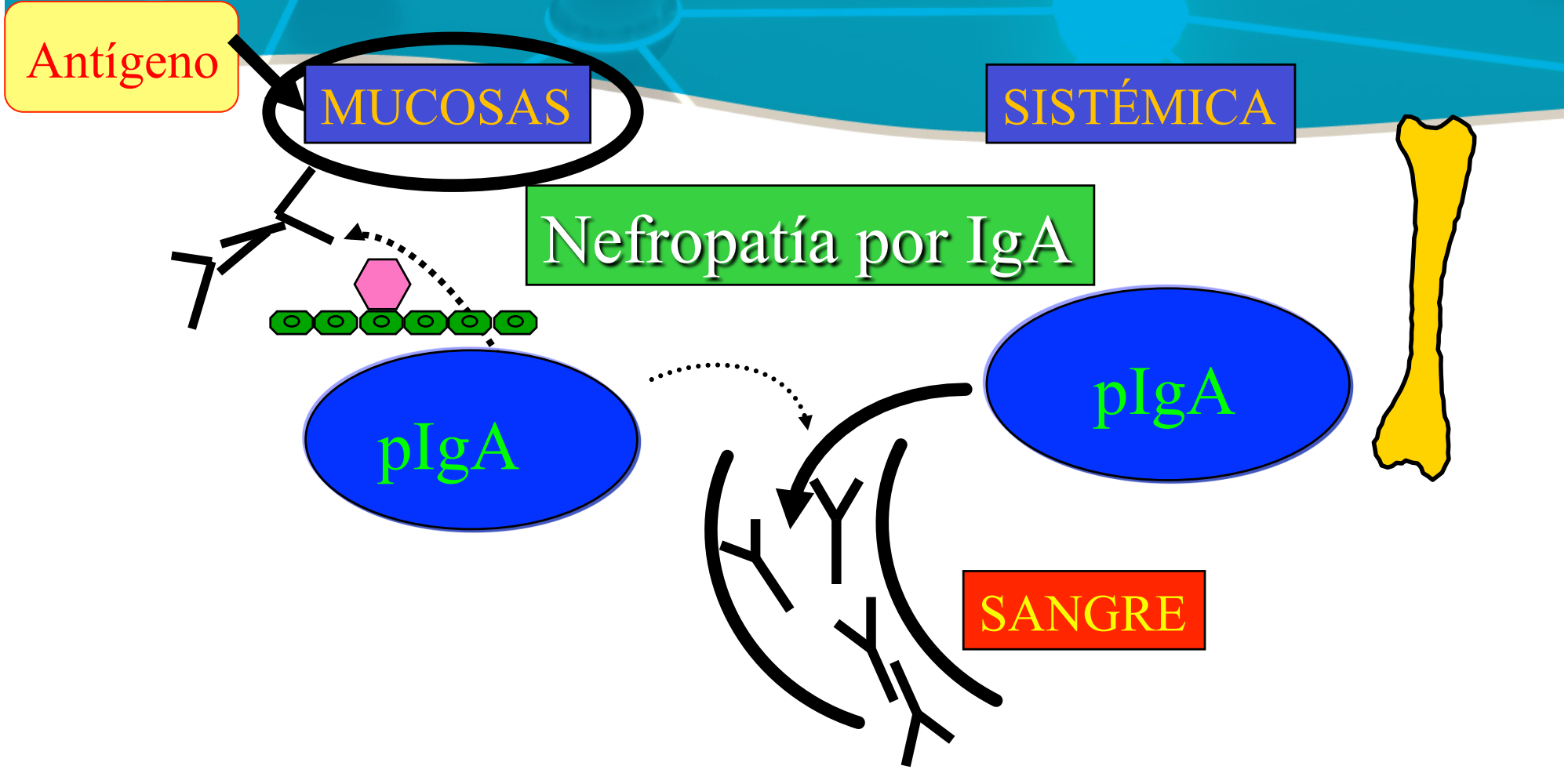
MUCOSAS

SISTÉMICA

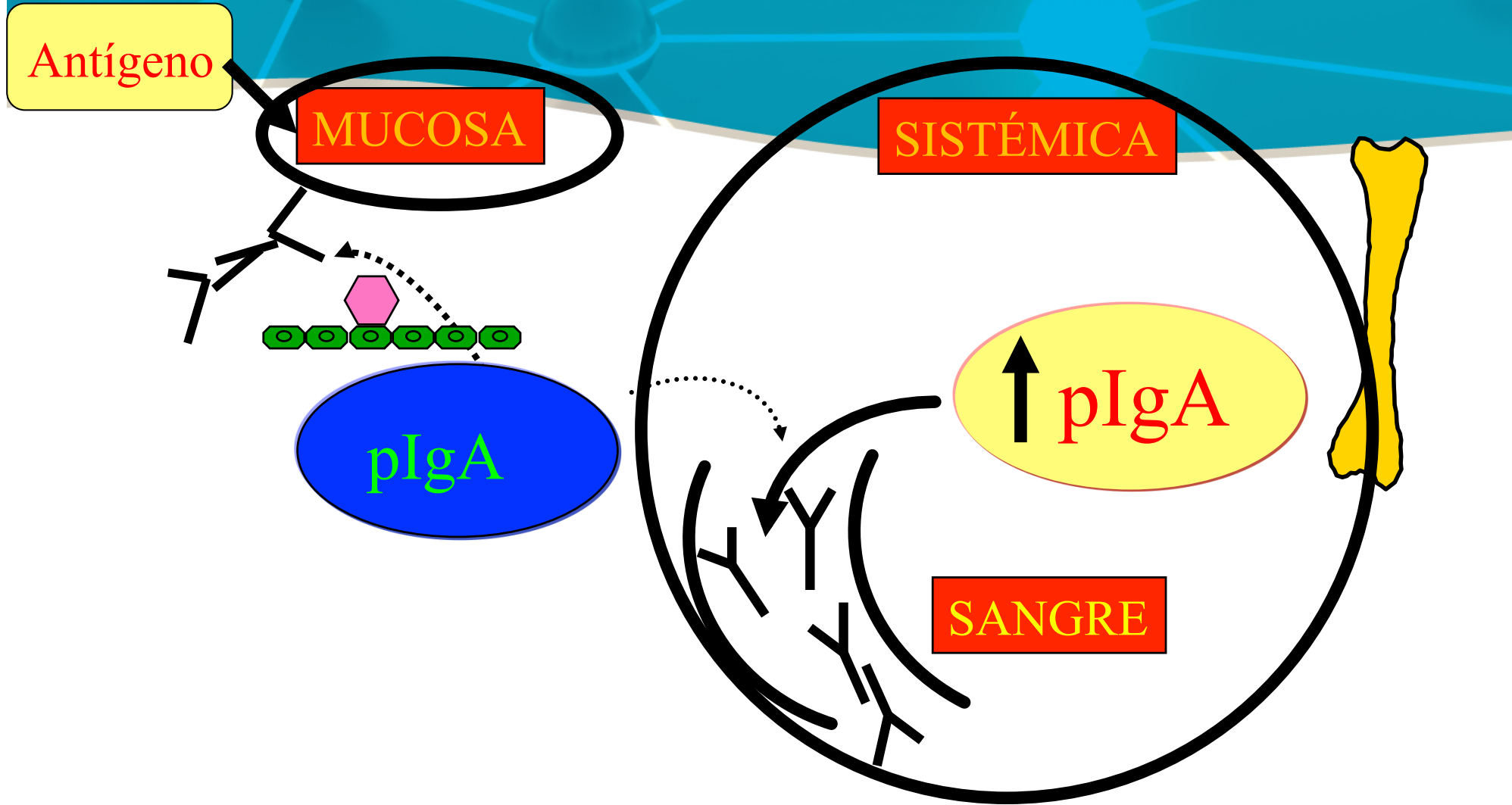
Nefropatía por IgA



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



Nefropatía por IgA:

Respuesta mucosa pobre en número e intensidad

Respuesta medular alta en número e intensidad

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Existe un shift de producción de la IgA1
de la mucosa a la médula ósea?

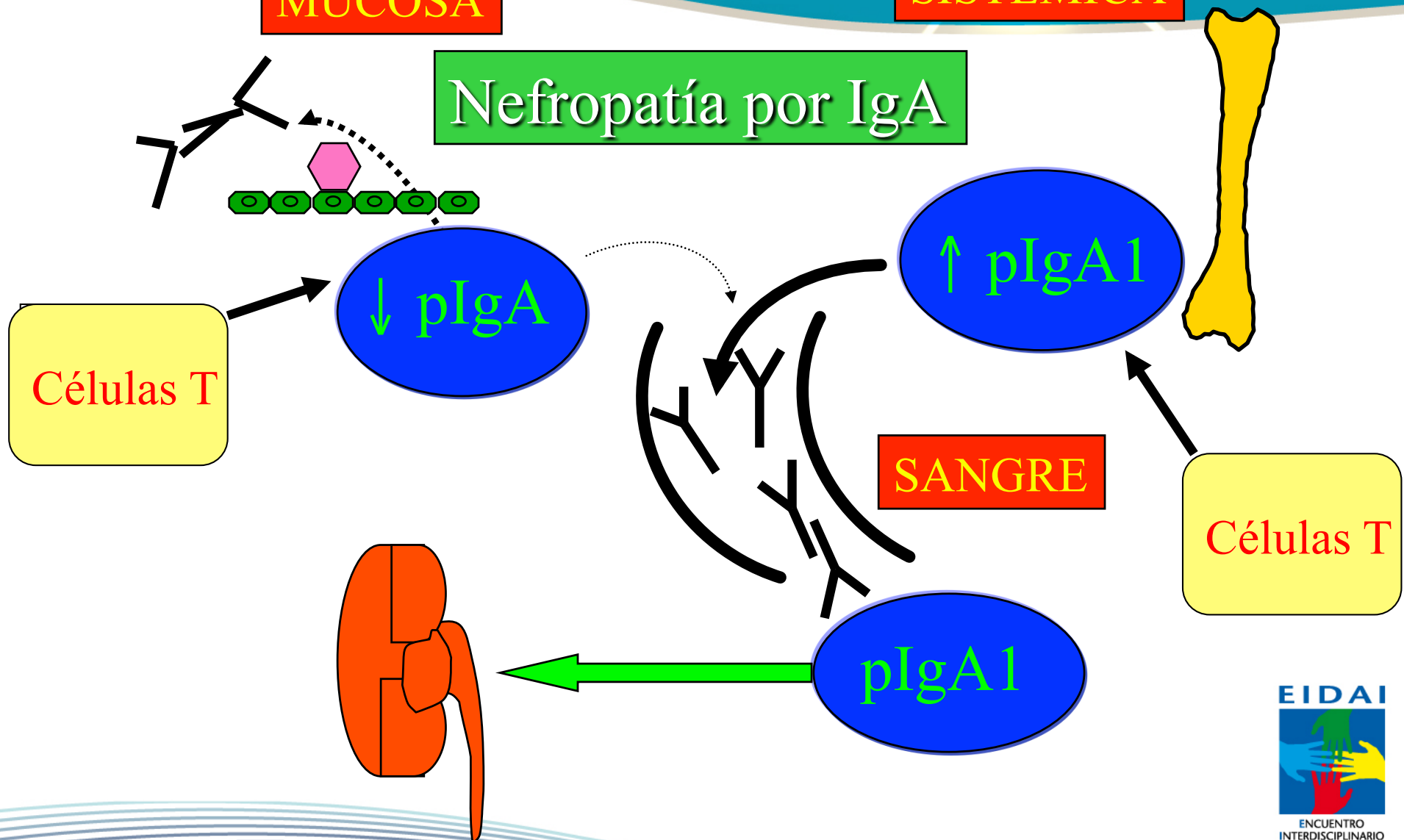
Hay un eje mucosa-médula ósea alterado?

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

MUCOSA

SISTÉMICA

Nefropatía por IgA

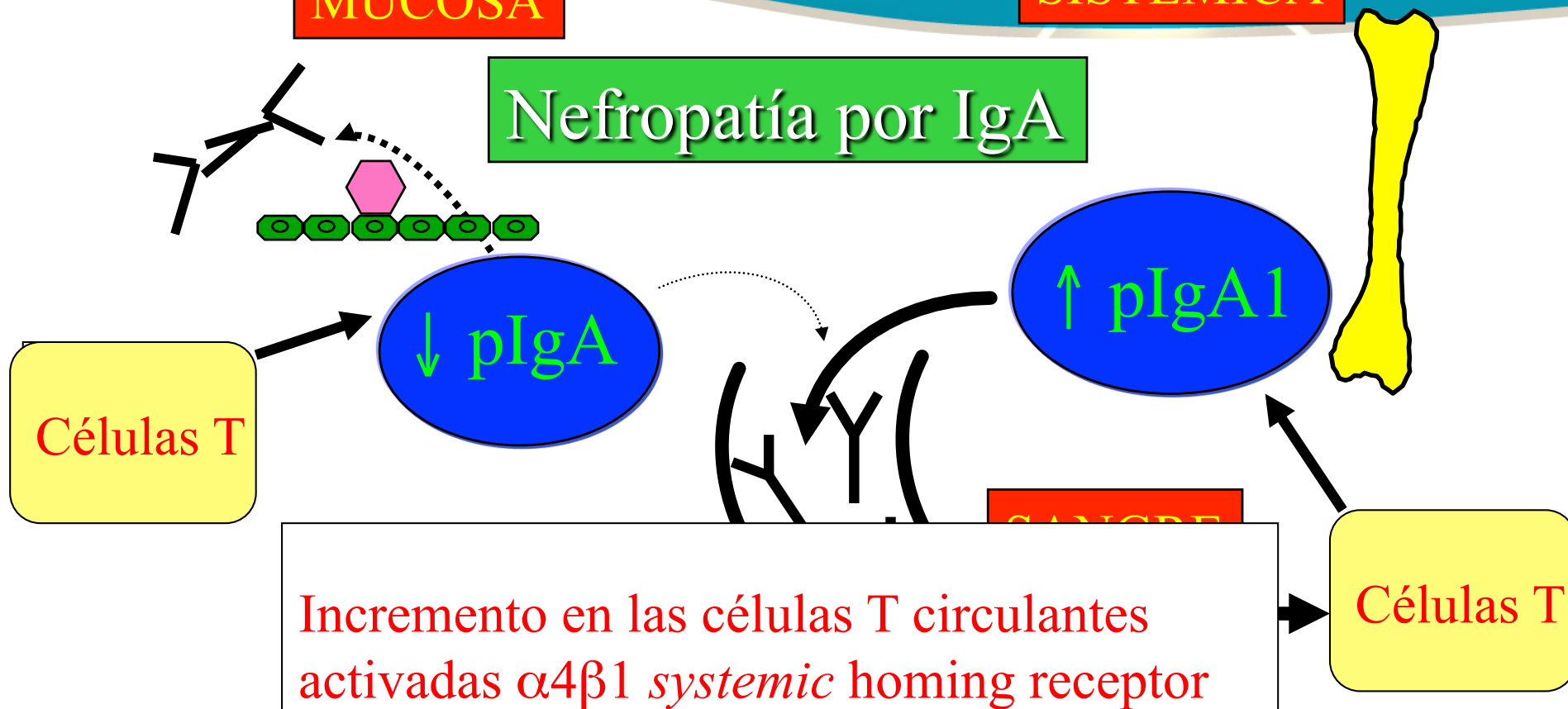


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

MUCOSA

SISTÉMICA

Nefropatía por IgA



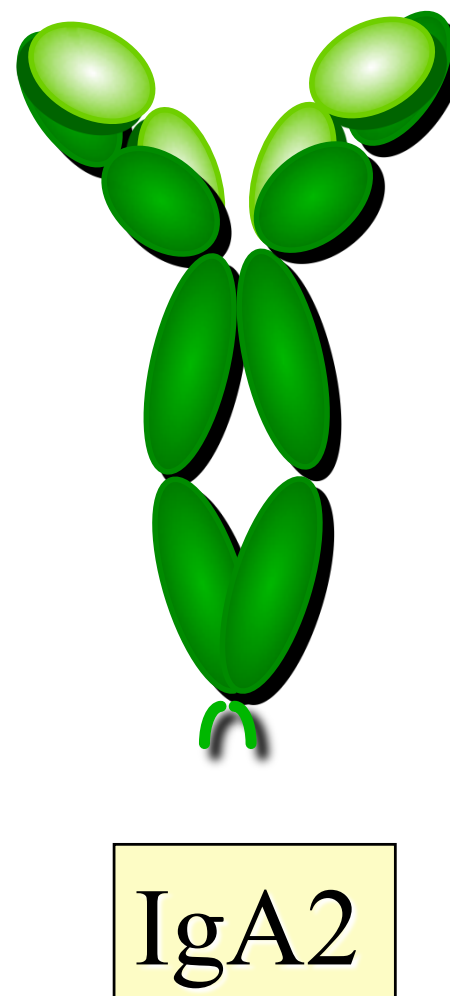
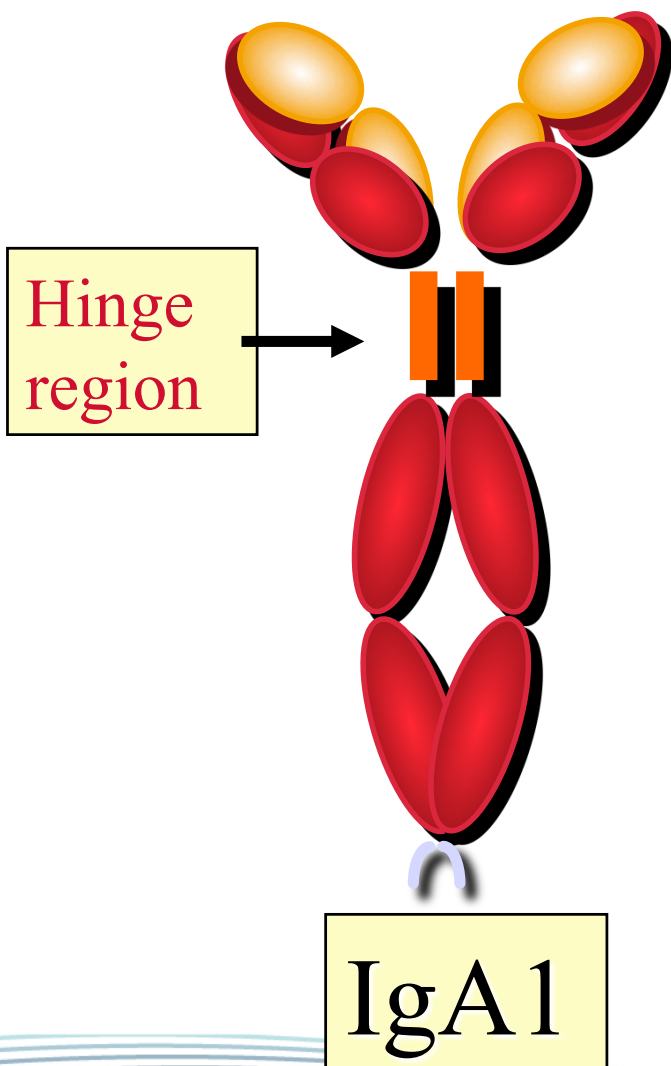
Incremento en las células T circulantes activadas $\alpha 4 \beta 1$ systemic homing receptor

Batra A et al. NDT 2007; 22: 2540

II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

¿Es la IgA1 estructuralmente anormal?

Subclases de IgA humanas



Glicosilación de la IgA

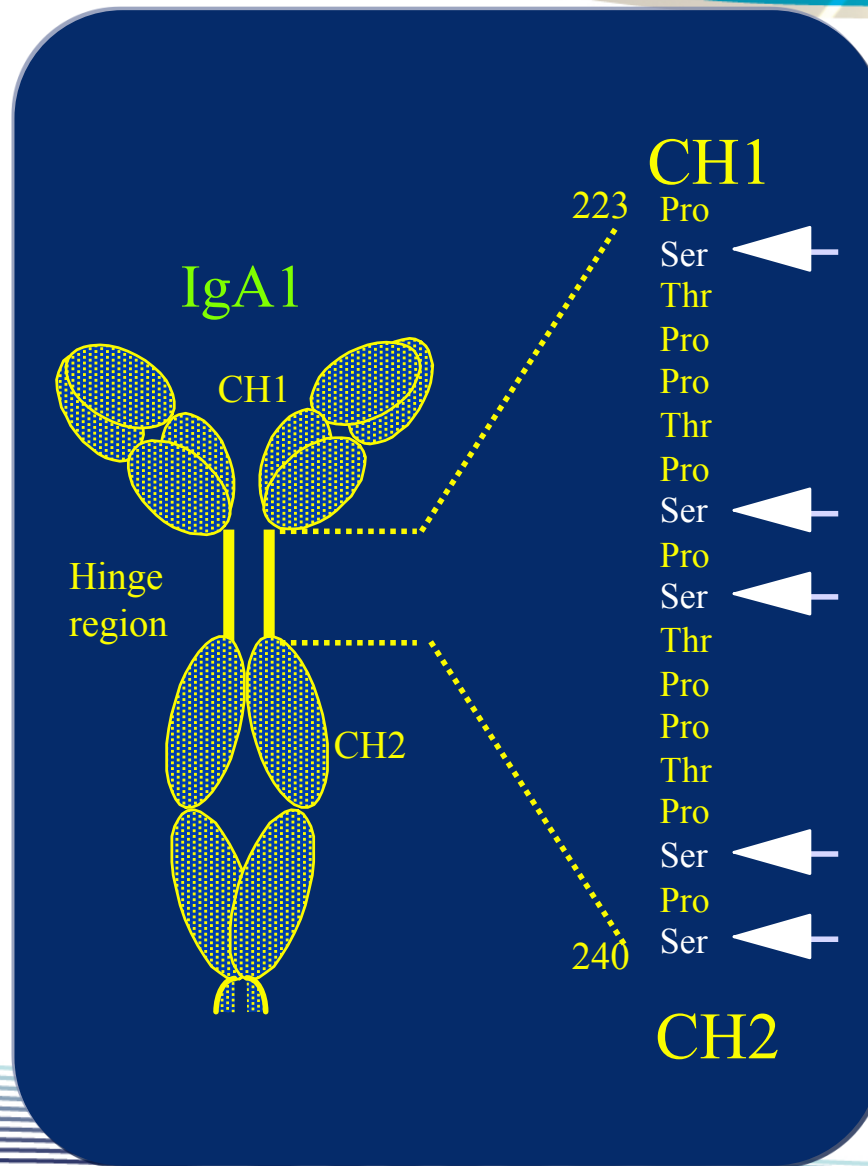
N-linked

- azúcares complejos unidos a los aminoácidos
- común

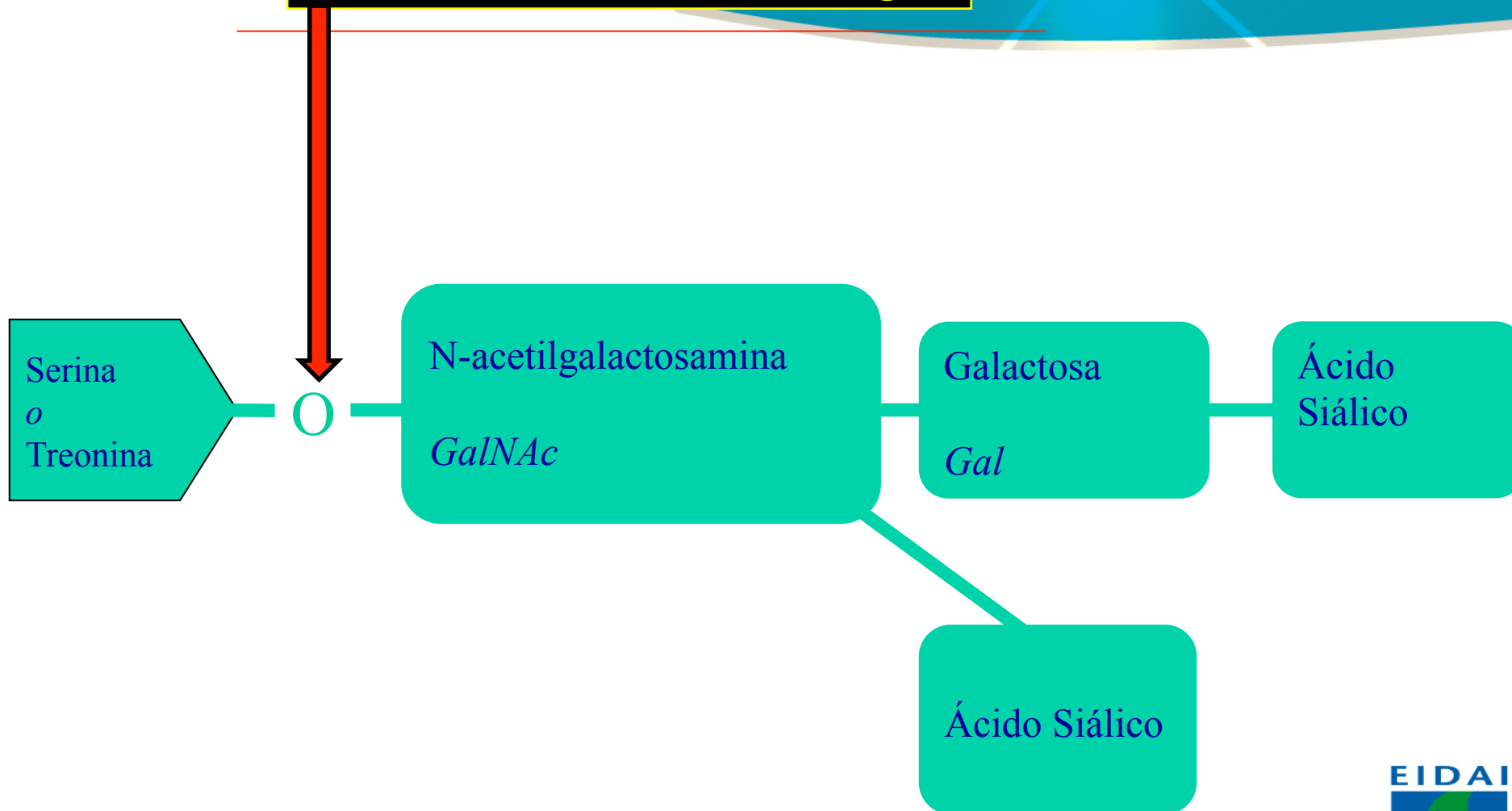
O-linked

- azúcares simples unidos a la Ser o Tre
- rara en proteínas séricas – IgA1, IgD
- común en proteínas de membrana

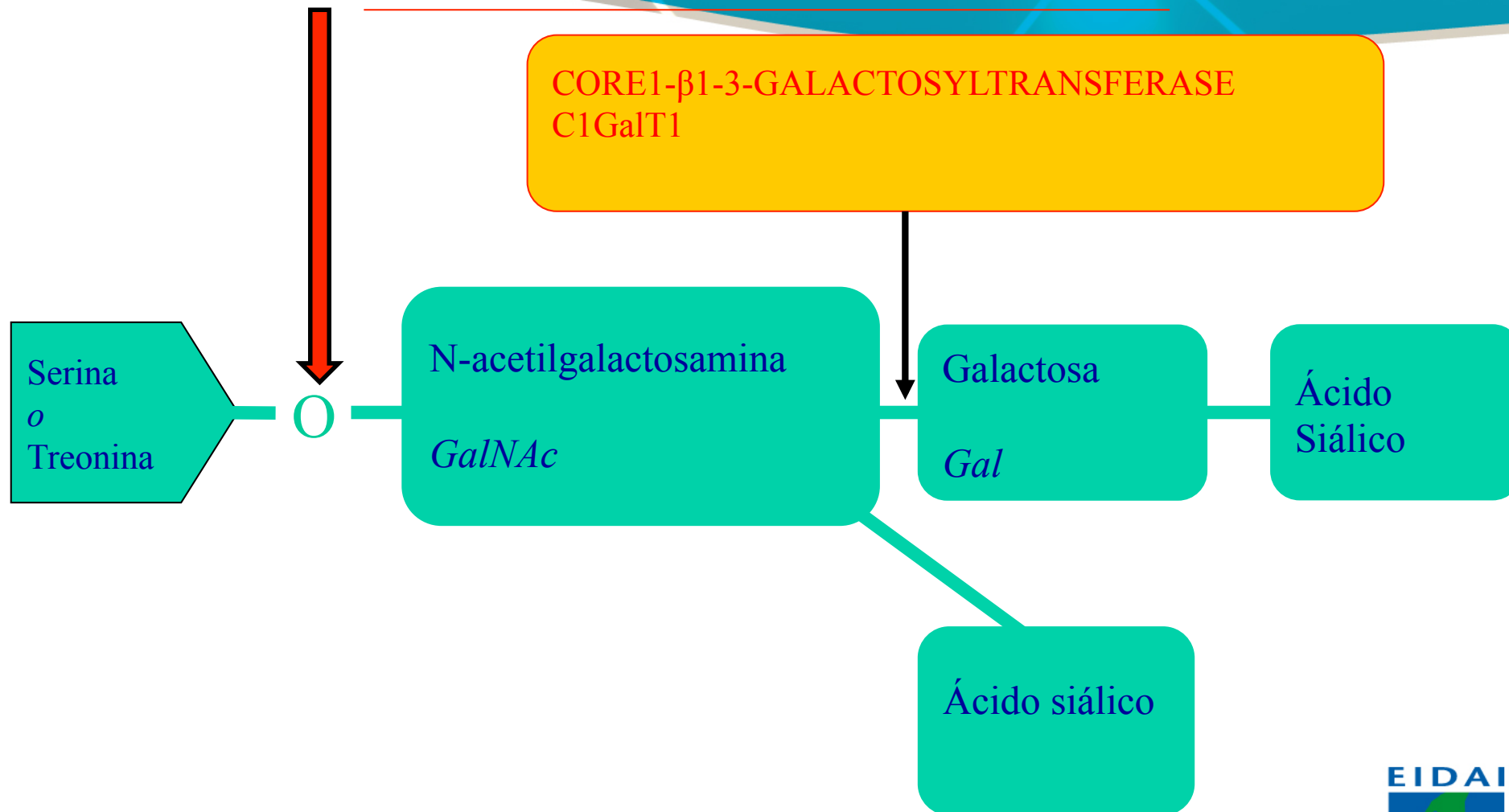
O - Glicosilación de la IgA



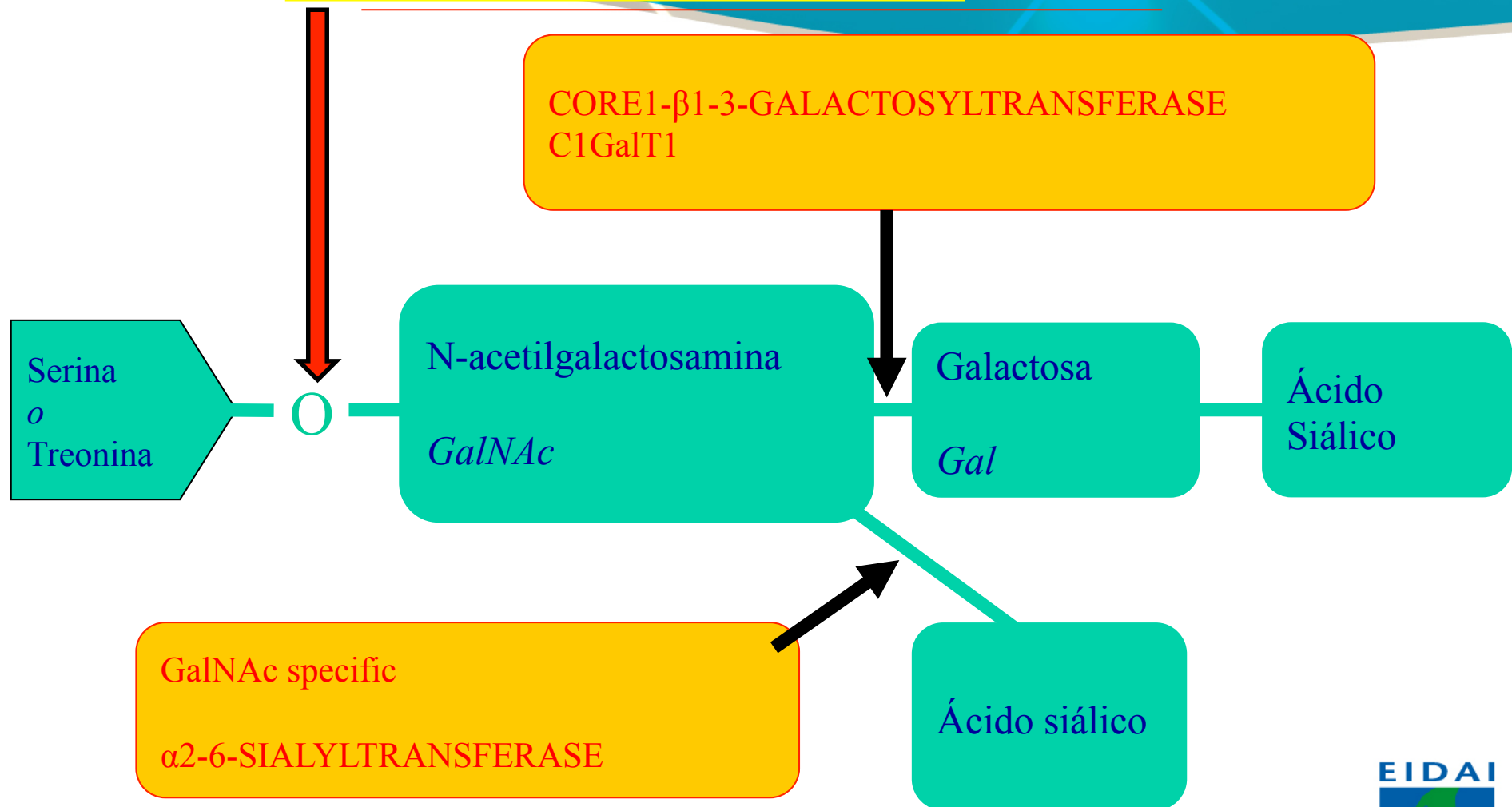
O-Glicosilación de la IgA



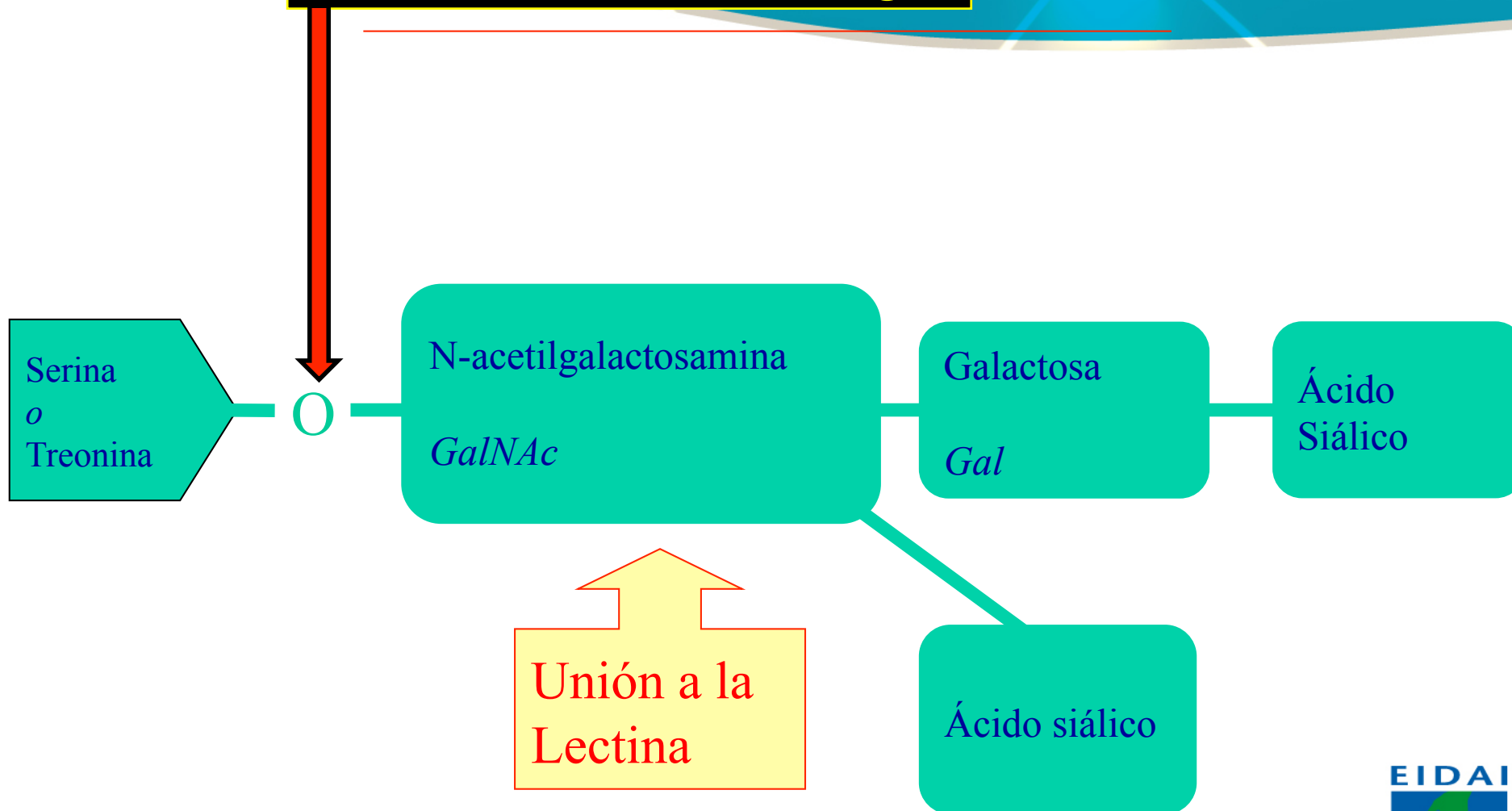
O-Glicosilación de la IgA



O-Glicosilación de la IgA

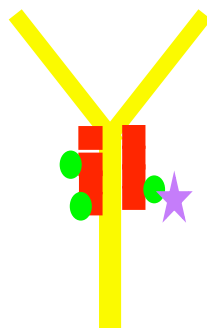
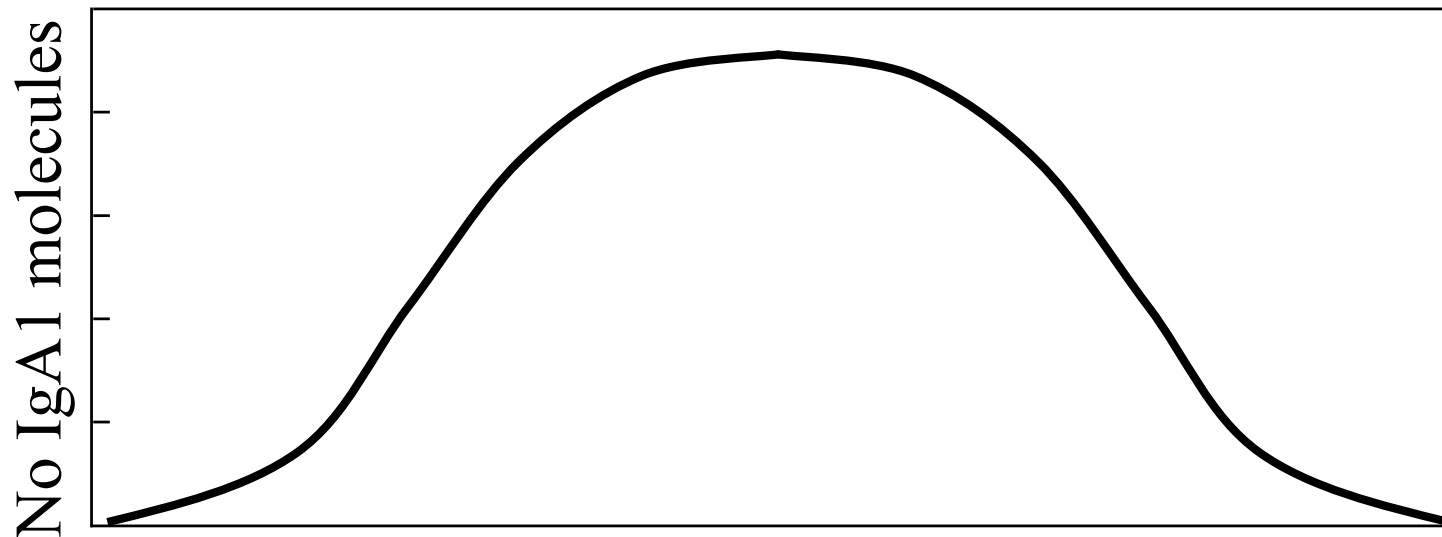


O-Glicosilación de la IgA

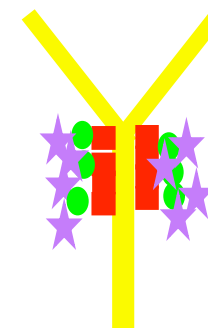


O-glycoforms of IgA1

Distribution in serum



O-glycosylation →

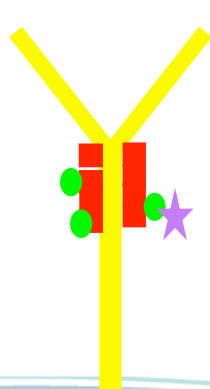
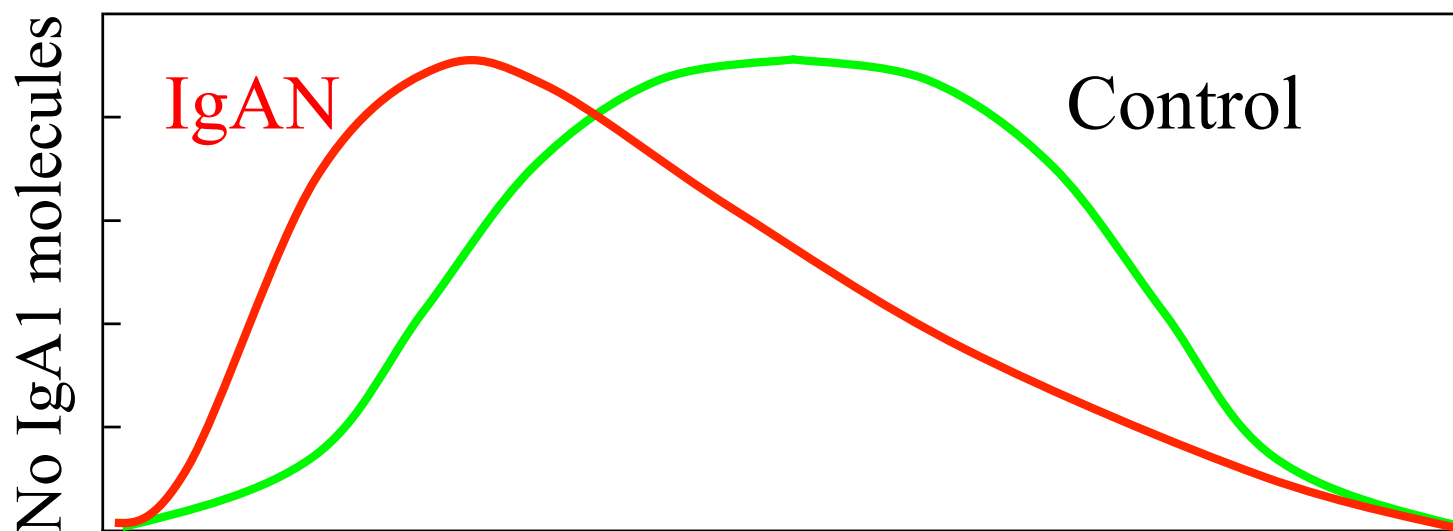


Existe una reducida O-glicosilación de la región bisagra de la IgA1 en la nefropatía por IgA

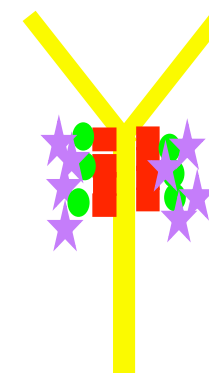
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

O-glycoforms of IgA1

Distribution in serum



O-glycosylation →

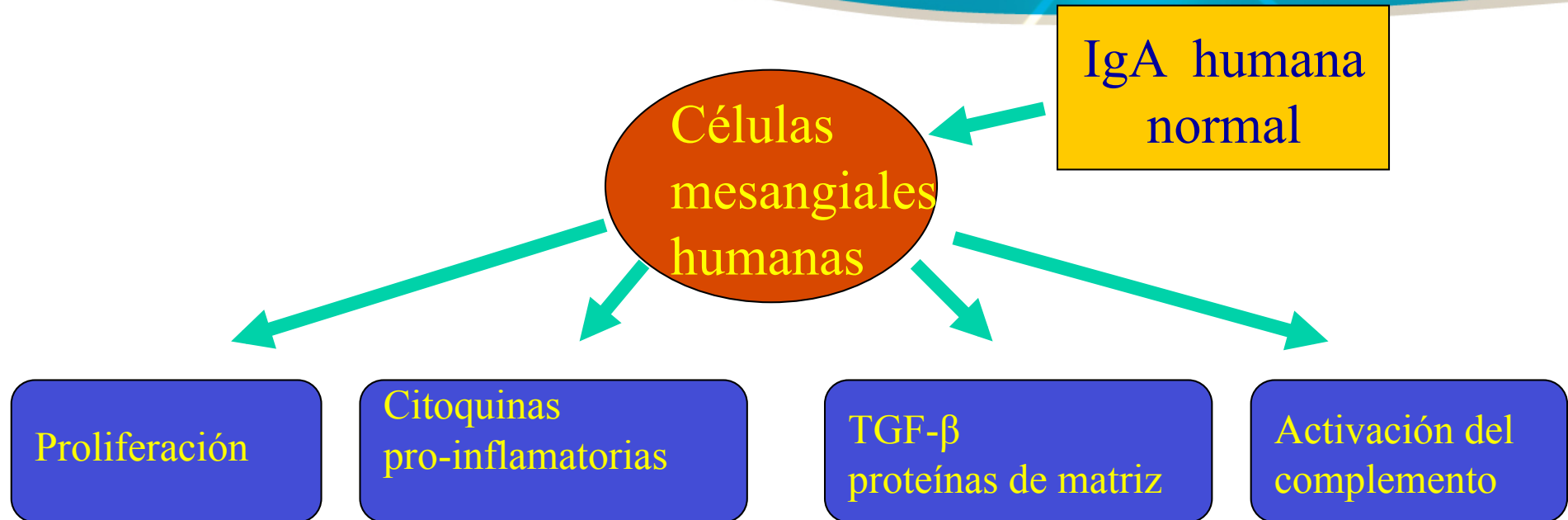


Feehally J

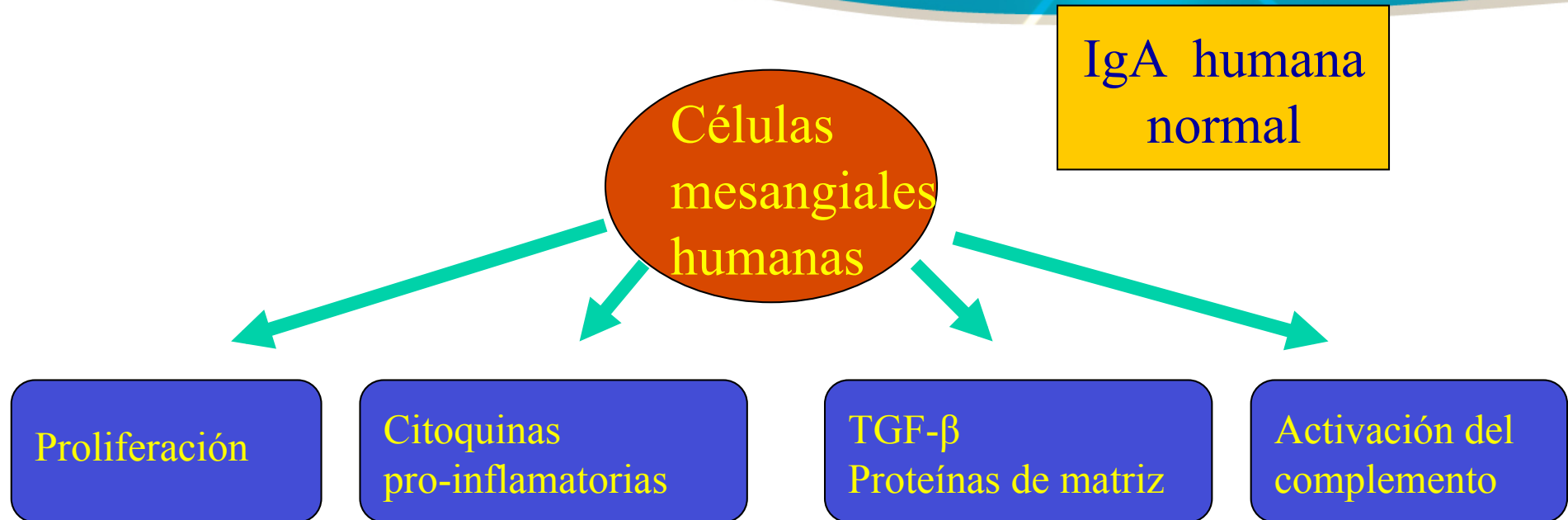
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Las alteraciones en la O-glicosilación de la región bisagra de la IgA1 modifican sus interacciones con el mesangio?

Interacciones de la IgA1 con células mesangiales



Interacciones de la IgA1 con células mesangiales

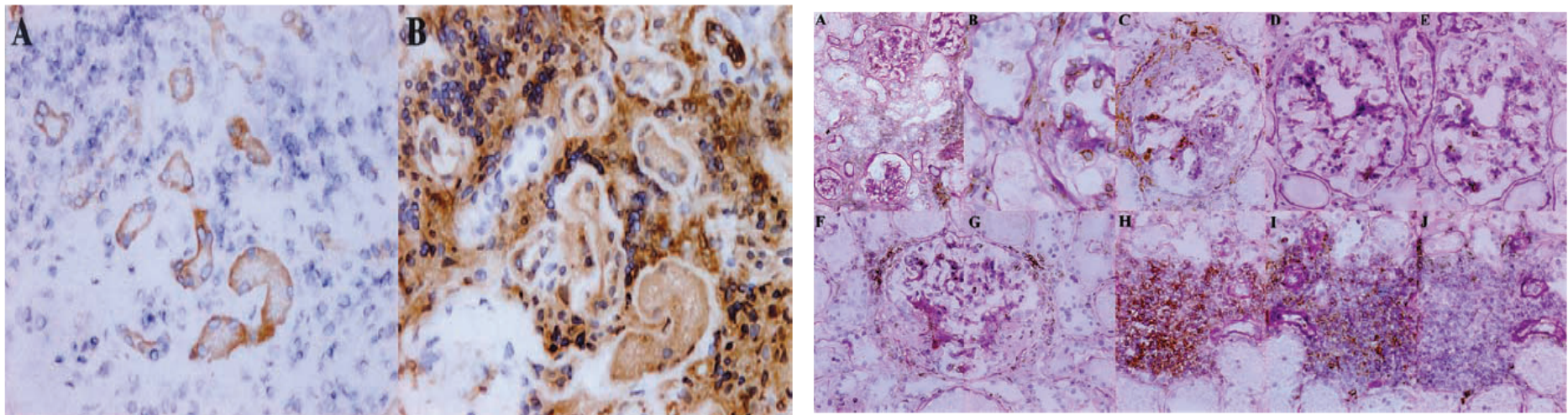


¿Estas respuestas están anormalmente facilitadas por IgA patogénica?

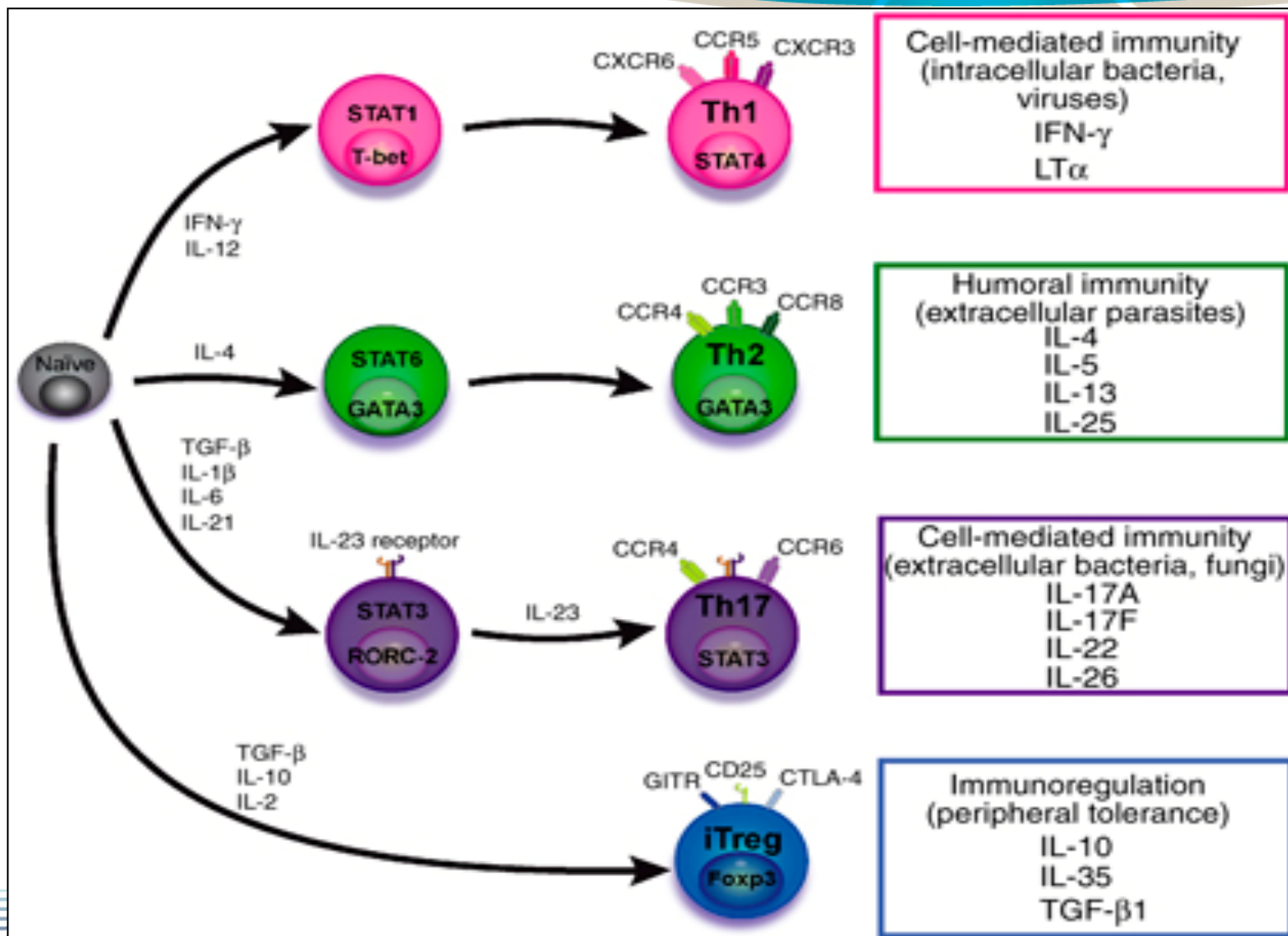
Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 888–896

Clinical significance of costimulatory molecules CD80/CD86 expression in IgA nephropathy

QIONG WU, KIICHIRO JINDE, MASAYUKI ENDOH, and HIDETO SAKAI



II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



HIPOTESIS DE LA PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA POR IgA

Eje mucosa-medular alterado ? Alteración en las células T



Producción aumentada de pIgA1 en la médula ósea

HIPOTESIS DE LA PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA POR IgA

Eje mucosa-medular alterado ? Alteración en las células T



Producción aumentada de pIgA1 en la médula ósea



Anormal O-glicosilación de pIgA1 sérica

HIPOTESIS DE LA PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA POR IgA

Eje mucosa-medular alterado ? Alteración en las células T

Producción aumentada de pIgA1 en la médula ósea

Anormal O-glicosilación de pIgA1 sérica

Generación de IgG específicos para IgA1
Pobrementemente galactosilada

HIPOTESIS DE LA PATOGENIA DE LA NEFROPATÍA POR IgA

Eje mucosa-medular alterado ? Alteración en las células T

Producción aumentada de pIgA1 en la médula ósea

Anormal O-glicosilación de pIgA1 sérica

Generación de IgG específicos para IgA1
Pobremente galactosilada

Depósito mesangial de pIgA1

Injuria glomerular

NEFROPATÍA POR IgA

No existe evidencia de que la Nefropatía por IgA sea una enfermedad sola

No hay pruebas de que la Nefropatía por IgA sea la misma enfermedad en distintas partes del mundo

IgA NEPHROPATHY

No exist
enferm

No ha
enferme

No esperen
un solo o simple mecanismo patogénico
que cause depósitos de IgA
mesangial y posterior injuria

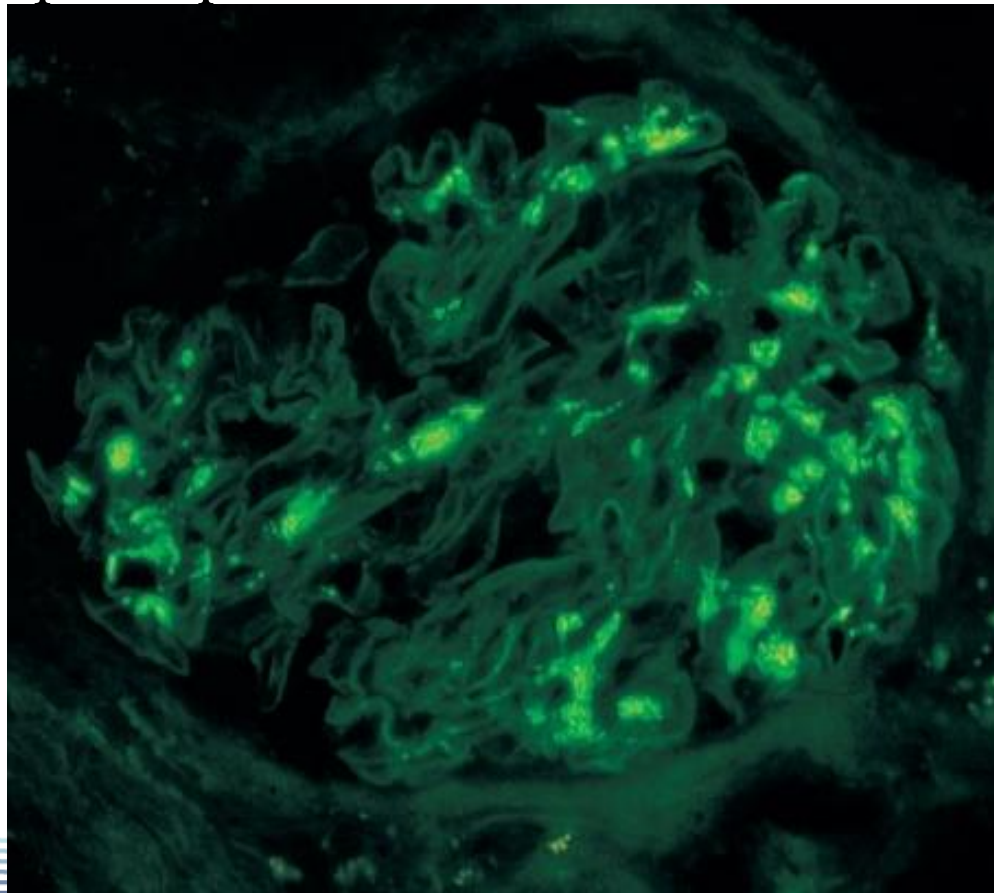
II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

Teoría de los 2 golpes: *two-hit hypothesis*

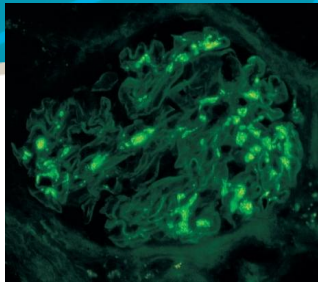


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD

La nefropatía por IgA es,
hasta la fecha,
una nefropatía que se define desde la inmunofluorescencia

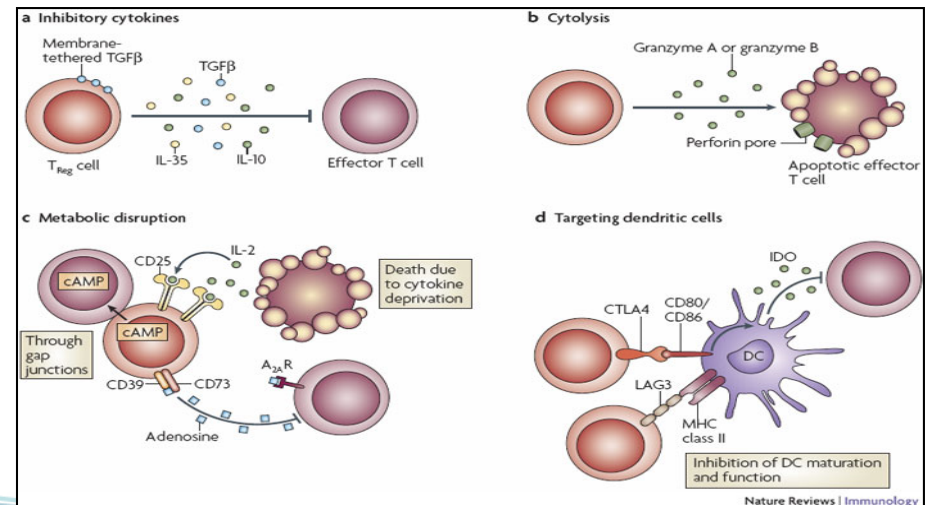
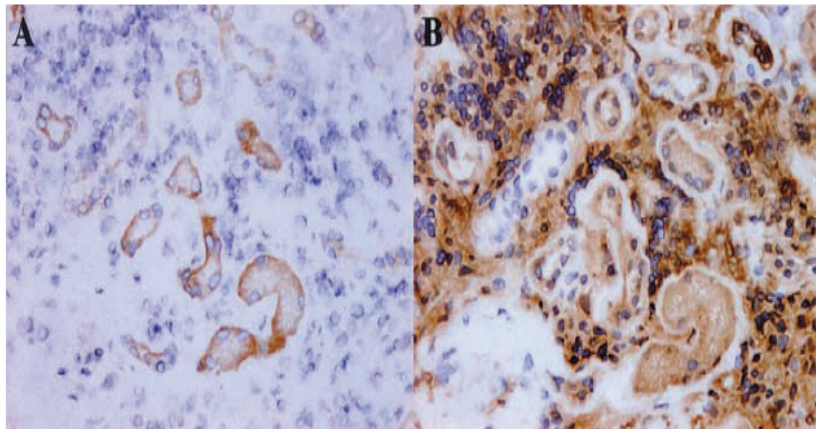
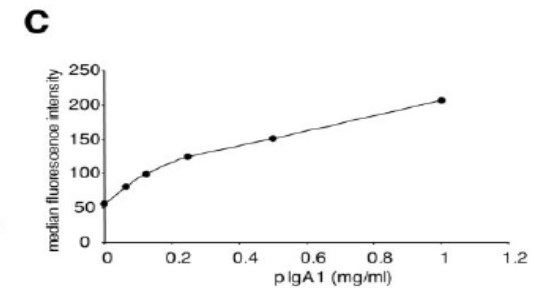
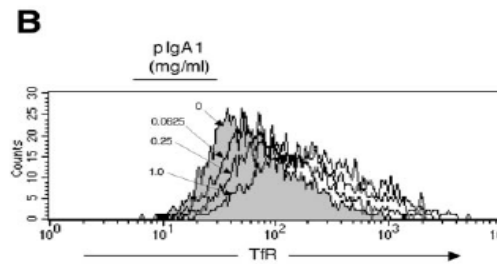
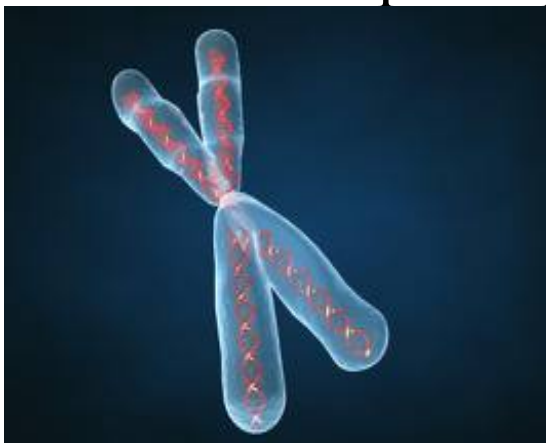


II JORNADAS INTERDISCIPLINARIAS DE AUTOINMUNIDAD



La nefropatía por IgA debería **simplemente** ser, desde la fecha,

una nefropatía que se defina no sólo desde la inmunofluorescencia



MUCHAS GRACIAS