

文章编号: 1004-0374(2010)12-1277-04

# 天然免疫分子在糖基化异常 IgA 致肾小球足细胞损伤中的免疫调节作用

李 晓, 周 同\*, 陈 楠

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

**摘 要:** IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)位居各类肾小球疾病之首, 是一组以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积为特征的免疫介导性肾小球疾病, 也是引起患者终末期肾衰竭最常见的病因之一。足细胞是继系膜细胞与 IgA 肾病关系的新近关注热点, 其系一类位于基底膜最外层的上皮细胞, 并是构成肾小球滤过屏障的核心成份。目前认为, 足细胞损伤及其生物学行为在 IgA 肾病等疾病起始进展乃至终末期肾衰中起关键作用。近年伴随着对上皮细胞尤其细胞转分化(EMT)现象在足细胞损伤机制中重要意义的认识, 人们注意到糖基化异常 IgA 在足细胞 EMT 发生中的诱发作用, 以及足细胞 EMT 过程中的生理调控机制与 IgA 肾病等肾小球疾病发生发展的关系。为此, 该文进一步基于足细胞的生物学特性以及免疫调节新的视角, 探讨天然免疫分子在糖基化异常 IgA 致足细胞损伤中的调控作用, 拟为进一步阐释 IgA 肾病发病机制及其相关研究乃至临床治疗提供新的思路。

**关键词:** 肾小球疾病; 足细胞; IgA; DC-SIGN; 免疫调节

中图分类号: R692.3

文献标识码: A

## The immune regulation effects of innate immune molecules on deglycosylated IgA induced glomerular podocytes injury

LI Xiao, ZHOU Tong\*, CHEN Nan

(Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** IgA nephropathy (IgAN), the most common primary glomerulonephritis worldwide, is one of the leading causes of end stage renal disease. The disease is characterized by depositions of IgA in the glomerular mesangium. Podocytes are highly differentiated cells that play a key role in maintaining the integrity of the glomerular filtration barrier. Recently, they have addressed the attention in the pathogenesis of IgA nephropathy following mesangial cells. Podocytes damage and their biological behavior may take part in the progression of renal diseases such as IgA nephropathy. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) has been recognized to play an important role in podocyte injury, while deglycosylated IgA1 may lead to podocyte EMT. However, the pathological modular mechanism of podocyte EMT and the relationship with the pathogenesis of IgA nephropathy are to be investigated. In this review, the immune regulating effects of innate immune molecules on deglycosylated IgA induced podocytes injury are discussed to further provide new insights in the pathogenesis and therapeutics in IgA nephropathy.

**Key words:** glomerular diseases; podocyte; IgA; DC-SIGN; immune-regulation

收稿日期: 2010-10-18; 修回日期: 2010-11-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(39970340; 30570865; 30770999); 上海市自然科学基金项目(02ZB14041; 034119916); 上海市重点学科建设基金(T0201)

\*通讯作者: E-mail: zhoutong-cn@hotmail.com; Tel: 021-64370045

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一组以IgA为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积为特征的原发性肾小球疾病<sup>[1,2]</sup>,该病约占我国原发性肾小球肾炎的37%~58%,在各类肾小球疾病中位居第一,也是引起终末期肾衰竭(ESRD)最常见的原因之一。IgA肾病常累及青壮年男性,且预后不佳,一般在诊断后5~25年内约有15%~40%的患者可进入ESRD而需接受肾脏替代治疗,这无疑给患者家庭以及社会带来沉重的负担。迄今IgA肾病发病机制尚未完全阐明,亦无特效的治疗方案。但大量证据表明异常IgA1的系膜区沉积,在该病发病及进展中均发挥重要作用<sup>[1,2]</sup>。因此进一步探讨IgA肾病发病机制,并为临床提供新的防治策略和干预靶点,仍是目前亟待解决的关键问题。

## 1 IgA1分子糖基化异常是IgA肾病的启动因素

一般认为,IgA肾病发病与黏膜免疫尤其呼吸道、胃肠道或泌尿系感染有关,且患者自身存在免疫调节异常。近年进一步研究认为,IgA1分子糖基化异常是IgA肾病的启动因素<sup>[3]</sup>。作为以糖蛋白形式存在的IgA,系机体天然免疫防御系统中抵御病毒或细菌抗原的主要免疫球蛋白,其功能是防止大量微生物、药物及环境抗原对机体造成的损害。IgA包括IgA1和IgA2,它们均可以单体(mIgA)和多聚体(pIgA)的形式存在。其中IgA1分子的糖基化程度较高,同时含有O-糖链和N-糖链的糖基化位点。研究也发现,IgA1分子铰链区存在 $\beta$ -1,3-半乳糖和 $\alpha$ -2,6-唾液酸的缺失<sup>[4]</sup>。如上述,近年众多研究证实IgA1糖基化异常及系膜区沉积是IgA肾病的关键环节及主要病理特征<sup>[3,5]</sup>。表现为无论血清、扁桃体淋巴组织以及肾小球系膜区中,均存在糖基化异常的IgA1分子,且有着共同的特征即O-糖链的半乳糖缺陷。这类不完全的半乳糖糖基可通过自聚或形成免疫复合物沉积于系膜区,进而刺激系膜细胞增殖,分泌释放系膜基质、趋化因子、细胞因子及炎症介质等,导致肾小球炎症损伤或肾小球硬化。

有关IgA1肾内沉积及其致肾小球损伤的作用,目前认为主要通过以下四条<sup>[6,7]</sup>。(1)糖基化异常的IgA1易暴露其铰链区抗原决定簇,机体产生大量的抗IgA1抗体从而形成免疫复合物IgA1-IC;糖基化异常的IgA1易发生自我聚集形成非共价结合的多聚体pIgA。(2)异常糖基化的IgA1与肾小球系膜区特异性受体的结合力增加,促进异常IgA1在系膜区沉积。(3)IgA-IC与系膜细胞结合触发前者活化与增殖、细胞因子释放以及系膜基质分泌增多。(4)系膜

IgA可通过甘露糖结合凝集素(MBL)途径激活补体进而损伤肾小球,MBL可识别半乳糖基与多聚体pIgA发生结合。在上述基础上,人们致力于IgA1分子结构及糖基化异常与肾小球系膜细胞损伤关系等研究。近年越来越多的学者注意到IgA肾病发病及进展可能更取决于肾小球足细胞的损伤及其程度,并决定患者病变进展与转归的关键因素,然而迄今足细胞损伤机制尚不甚清楚。

## 2 足细胞转分化及其损伤与IgA肾病的关系

足细胞即肾小球脏层上皮细胞,是一类高度特异、终末分化、位于基底膜最外层的上皮细胞,其与基底膜、肾小球内皮细胞共同构成肾小球滤过屏障。足细胞是肾小球最易受损的细胞,其损伤在肾小球疾病起始与进展中的重要作用及其发生机制已引起高度关注。在此基础上,近年人们提出了“足细胞损伤”假说,认为无论何因引起的肾脏损害,其疾病的进展主要取决于是否存在足细胞损伤,若足细胞无明显损伤,则肾小球可重建自身结构并恢复功能;反之肾脏则因而进展为终末期肾衰<sup>[8]</sup>。最近又提出了“足细胞病”(podocytopathy)的新概念<sup>[9]</sup>,即以足细胞数量和/或密度减少、基底膜增厚、肾小球基质成分改变以及足突融合为特征的肾小球疾病。研究表明,足细胞受到理化毒性因子、血流动力学改变、血管活性物质及免疫复合物等因素影响而损伤,其损伤程度直接影响着肾小球硬化、肾纤维化和肾脏病变的进展<sup>[10,11]</sup>。如已发现,活动性IgA肾病患者尿中脱落的足细胞与疾病活动进展密切相关<sup>[12,13]</sup>。此外,肾脏病理损伤较重的IgA肾病患者尿中可持续出现足细胞,且足细胞排泄水平与蛋白尿程度呈正相关。由此可见足细胞在影响IgA肾病预后的肾小球硬化和蛋白尿形成中具有重要作用,并可能是IgA肾病发生发展的关键因素。因此,深入探讨足细胞损伤机制并进行有效干预,有望成为延缓IgA肾病进展的新策略。

如上述,足细胞的特殊结构与上皮细胞生物学特性,使其在包括IgA肾病等多种肾小球疾病的发生与发展中起着关键作用。近年伴随着对上皮细胞尤其转分化(EMT)病生理机制在生命现象中重要性的认识,人们注意到EMT现象不仅是胚胎发育中的一个基本过程,同时也是损伤修复、器官纤维化以及恶性上皮肿瘤发生的基础<sup>[14]</sup>。因此进一步了解EMT的调控机制,对阐释相关疾病的病生理机制及寻找新的关键靶分子均具有十分重要的意义。自2008年首次证实足细胞的EMT现象<sup>[15]</sup>,EMT在足细胞损

伤机制中的生理作用引起人们进一步的关注<sup>[16-19]</sup>。现知在胚胎发育过程中, 足细胞和肾小管上皮细胞具有相同的发育起源, 均由后肾间充质细胞向上皮细胞转分化而来。足细胞在各种病理因素刺激下, 伴随着EMT发生, 足细胞标记蛋白和骨架蛋白nephrin、podocin、ZO-1、P-cadherin等出现下调或缺失, 间充质细胞标记desmin、FSP-1、collagen1、fibronectin等表达上调, 以及转分化重要调节基因Snail和整合素相关激酶(ILK)表达增强<sup>[16-18]</sup>。在此基础上, 足细胞功能异常、足突融合、基底膜损伤以至蛋白尿出现。从这个意义上来说, 足细胞EMT是足细胞损伤病生理机制中的中心环节, 而糖基化异常IgA1对足细胞EMT的发生及过程中的作用由此成为人们关注的热点。

### 3 足细胞转分化与天然免疫分子DC-SIGN表达

目前认为, 足细胞EMT的发生系沉积于系膜区的IgA1分子激活系膜细胞, 并通过后者与足细胞间相互作用所诱发<sup>[7, 15-19]</sup>。但根据新近发现推测除了上述途径以外, 可能还存在IgA1分子直接作用足细胞而引发EMT过程。如在HIV相关性肾病中, 许多研究证实了足细胞在该肾病发病机制中的重要作用, 且足细胞类似作用也发生于丙型肝炎病毒等所致的肾脏损害。另据2010年Mikulak等<sup>[20]</sup>首先报道, 足细胞在HIV相关性肾病中可表达属树突状细胞(DC)标志的天然免疫分子DC-SIGN, 且证实DC-SIGN是足细胞处理内化HIV-1病毒抗原的靶受体(该病毒抗原gp120糖蛋白中含有与IgA分子相似的寡糖基团), 由此发现了足细胞也具有类似DC处理和调节病原体及免疫逃逸的作用。现认为在免疫系统中, 通过DC-SIGN等C型凝集素结合寡糖, 可实现并调节病原体-宿主间的相互接触和作用。2010年的研究又发现上述DC-SIGN分子也可与IgA糖链基团靶向结合, 参与调节黏膜局部天然免疫防御<sup>[21]</sup>。为此, 进一步推测和表明足细胞由EMT表型转换可表达DC-SIGN, 且均可与含相同寡糖基团(亦称分子模式基团)的IgA以及HIV-1病毒等糖蛋白抗原结合, 并可能发挥DC样细胞免疫调节功能。在此基础上, 除揭示足细胞生物学特性和EMT调控机制的复杂性, 也不排除如上述IgA分子类似HIV-1病毒通过DC-SIGN直接作用于足细胞的可能性。鉴于DC-SIGN具有独特的免疫调节功能, 其可在足细胞表达并具相应的调节作用, 上述EMT调控理论可能预示着足细胞在其损伤机制中并非仅处于受害者角色, 因此对于足细胞DC-SIGN的表达调节及其与

IgA1致足细胞损伤之间存在何种关系, 值得进行深入探讨。

### 4 DC-SIGN免疫调节与足细胞损伤

DC-SIGN(DC-specific ICAM-3-grabbing non integrin)系C型凝集素家族主要成员。作为具有模式识别受体和黏附分子功能的天然免疫分子, DC-SIGN在诱导针对病原体或自身糖抗原的免疫应答中, 通过对话调节Toll样受体, 在DC诱发的免疫反应中起着正负调控作用<sup>[22-27]</sup>。研究资料显示, DC-SIGN不仅可与含病原体相关分子模式基团(PAMP)的HIV-1等多种病原微生物或癌抗原结合, 介导病原体或肿瘤免疫逃逸, 还可通过与血管内皮细胞表面含PAMP的黏附分子ICAM-2结合, 介导DC炎症迁移成熟及淋巴组织转运; 且在此过程中又通过与T细胞表面ICAM-3形成免疫突触, 连接DC与初始T细胞接触诱导后者活化应答<sup>[23, 26]</sup>。此外DC-SIGN也能介导DC与中性粒细胞、单核细胞等相互作用, 调控局部固有免疫和适应性免疫反应<sup>[22-27]</sup>。现证实, 上述DC-SIGN具有的免疫识别、细胞黏附及免疫正负调控等功能与其糖识别特性有关。通过分子中凝集素糖识别域识别含甘露糖的糖结构物, 还能识别且高亲和力结合于含岩藻糖等多糖结构的糖配体<sup>[28, 29]</sup>, 从而可结合含PAMP糖基团的多种病原微生物, 以及自身抗原或细胞表面分子等。DC-SIGN分子间糖识别依赖特性, 赋予其糖生物学意义上的复杂功能, 并作为天然免疫分子介导基础在DC的感染性疾病、炎症性疾病等正负免疫调节中, 发挥了不可或缺的主导作用<sup>[22-25, 27]</sup>。新近Ilyas等<sup>[30]</sup>报道, 高糖中甘露糖和岩藻糖可通过与DC-SIGN结合而影响人体免疫系统功能, 并易患炎症性疾病, 这为DC-SIGN的免疫调节作用进一步提供了佐证。

由上述意义并结合足细胞表达的DC-SIGN新功能的发现, 同时根据肾小管上皮细胞由EMT表达DC-SIGN, 并具有刺激初始T细胞增殖分化的作用<sup>[31]</sup>。进一步推测足细胞作为关键内在因素, 其在肾小球损伤中可能并非仅为无辜受损者, 同时可能由EMT调控机制而作为主动参与者, 足细胞表型的改变最终影响到其滤过屏障的功能<sup>[16]</sup>, 并在局部防御或损伤修复失衡情况下, 积极参与了肾小球损伤及其病理生理过程<sup>[15-19]</sup>, 因而可能也是包括其自身损伤的肾小球损伤机制中一个不可或缺的中心环节。此外作为DC标志且起关键调控作用的DC-SIGN, 推测其在足细胞表达可能如同调控DC也同

样对前者具有免疫调节作用。聚焦天然免疫分子DC-SIGN调节功能,可成为探讨足细胞损伤及IgA肾病发病机制的一个新途径和切入点,也可成为IgA肾病免疫干预调节的新靶点<sup>[25,31]</sup>。

### [参 考 文 献]

- [1] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 2002, 347(10): 738-48
- [2] Julian BA, Novak J. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(2): 171-9
- [3] Allen A, Bailey EM, Barratt J, et al. Analysis of IgA1 O-Glycans in IgA nephropathy by fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(8): 1763-71
- [4] Gastaldi D, Paradisi L, Baiocchi C, et al. Mass spectrometry analysis of IgA1 hinge region in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol*, 2007, 20(6): 689-95
- [5] Tomino Y, Ohmuro H, Takahashi Y, et al. Binding capacity of serum IgA to jacalin in patients with IgA nephropathy using jacalin-coated microplates. *Nephron*, 1995, 70(3): 329-33
- [6] Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(3): 622-34
- [7] Oortwijn BD, Roos A, Royle L, et al. Differential Glycosylation of Polymeric and Monomeric IgA: A Possible Role in Glomerular Inflammation in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(12): 3529-39
- [8] Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int*, 2007, 71(12): 1205-14
- [9] Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(2): 201-16
- [10] Kim YH, Goyal M, Kurnit D, et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int*, 2001, 60(3): 957-68
- [11] Ichikawa I, Ma J, Motojima M, et al. Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, 14(3): 205-10
- [12] Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2002, 61(4): 1475-85
- [13] Hama M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(2): 231-8
- [14] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [15] Li Y, Tan X, Dai C, et al. Inhibition of integrin-linked kinase attenuates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(9): 1907-18
- [16] Liu YH. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2): 212-22
- [17] Wang C, Liu X, Ye Z, et al. Mesangial medium with IgA1 from IgA nephropathy inhibits nephrin expression in mouse podocytes. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 561-7
- [18] Ye ZC, Wang C, Tang Y, et al. Serum IgA1 from patients with IgA nephropathy up-regulates integrin-linked kinase synthesis and inhibits adhesive capacity in podocytes through indirect pathways. *Clin Invest Med*, 2009, 32(1): E20-7
- [19] Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H, et al. Increase of Integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am J Transplant*, 2008, 8(7): 1550-6
- [20] Mikulak J, Teichberg S, Arora S, et al. DC-specific ICAM-3-Grabbing Nonintegrin mediates internalization of HIV-1 into human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(3): F664-73
- [21] Baumann J, Park CG, Mantis NJ. Recognition of secretory IgA by DC-SIGN: Implications for immune surveillance in the intestine. *Immunol Lett*, 2010, 131(1): 59-66
- [22] van Vliet SJ, García-Vallejo JJ, van Kooyk Y. Dendritic cells and C-type lectin receptors: coupling innate to adaptive immune responses. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(7): 580-7
- [23] den Dunnen J, Gringhuis SI, Geijtenbeek TB. Innate signaling by the C-type lectin DC-SIGN dictates immune responses. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(7): 1149-57
- [24] Svajger U, Anderlüh M, Jeras M, et al. C-type lectin DC-SIGN: An adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity. *Cell Signal*, 2010, 22(10): 1397-405
- [25] Zhou T, Chen Y, Hao L, et al. DC-SIGN and immunoregulation. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(4): 279-83
- [26] Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, et al. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF- $\kappa$ B. *Immunity*, 2007, 26(5): 605-16
- [27] Gluba A, Banach M, Hannam S, et al. The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(4): 224-35
- [28] Erbacher A, Gieseke F, Handgretinger R, et al. Dendritic cells: functional aspects of glycosylation and lectins. *Hum Immunol*, 2009, 70(5): 308-12
- [29] Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1253-63
- [30] Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: A potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*, 2010, doi:10.1016/j.imbio.2010.06.002
- [31] Zhou T, Li X, Zou J, et al. Effect of DC-SIGN on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis. *Front Biosci*, 2009, 14: 2935-43
- [32] 陈静, 周同, 蔡敏超, 等. 肾脏免疫区室化与肾小管间质损伤. *生命科学*, 2010, 22(3): 278-83
- [33] 蔡敏超, 邹杰, 周同. 肾小管上皮细胞在肾损伤局部微环境中的免疫调节作用. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(6): 716-20
- [34] Gluhovschi G, Gluhovschi C, Bob F, et al. Immune processes at the level of the nephron. The immune system and its compartmentalization. *Centr Eur J Immunol*, 2009, 34(3): 192-206