



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«Γενετική ανάλυση των πολυμορφισμών στο σύμπλεγμα γονιδίων της IL-1
στην IgA Νεφροπάθεια»**

υπό

ΙΩΑΝΝΑΣ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ

Νεφρολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2024

© 2024 ΙΩANNA ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ Καθηγητής Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	ΣΩΤΗΡΗΣ ΖΑΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Βασικών και Εφαρμοσμένων Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ Καθηγητής Ουρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ Καθηγητής Νευρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιωάννη Στεφανίδη για την ιδιαίτερη τιμή που μου έκανε να μου αναθέσει αυτή την διδακτορική διατριβή, τη συνεχή καθοδήγησή του, την πολύτιμη βοήθειά του σε όλα τα θέματα που αφορούσαν τη διεκπεραίωσή της, καθώς και την ενθάρρυνση που μου πρόσφερε.

Ευχαριστώ τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, τον Καθηγητή Παθολογίας-Ρευματολογίας Λάζαρο Σακκά, τον Καθηγητή Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων Ευθύμιο Δαρδιώτη, τον Καθηγητή Νεφρολογίας Θεόδωρο Ελευθεριάδη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Τομέα Βασικών και Εφαρμοσμένων Βιοϊατρικών Επιστημών Σωτήριο Ζαρογιάννη, τον Καθηγητή Ουρολογίας Βασίλειο Τζώρτζη και τον Καθηγητή Νευρολογίας Γεώργιο Χατζηγεωργίου.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ευθύμιο Δαρδιώτη, τη βιοχημικό Μαρία Δαρδιώτη και τη βιοχημικό Μαρία Τζιαστούδη για την πολύτιμη βοήθειά τους στο πρακτικό μέρος της διατριβής μου. Το Δημήτριο Ράπτη ειδικευόμενο ιατρό για τη τελική μορφή του κειμένου.

Ευχαριστώ το σύζυγό μου Γεώργιο Βολιώτη, Νεφρολόγο για την υπομονή του, τη διαρκή ενθάρρυνση και τη βοήθειά του σε πρακτικά ζητήματα σχετικά με την παρούσα διατριβή.

Τέλος ευχαριστώ τους γονείς μου και τον αδερφό μου για την ανεξάντλητη υποστήριξή τους.

Ιωάννα Α. Χρονοπούλου

Στη μνήμη του πατέρα μου...

Στην αγαπημένη μου κόρη...

Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη

- Chronopoulou I, Tziastoudi M, Pissas G, Dardiotis E, Dardioti M, Golfinopoulos S, Filippidis G, Mertens PR, Tsironi EE, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Interleukin Variants Are Associated with the Development and Progression of IgA Nephropathy: A Candidate-Gene Association Study and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023 Nov 15;24(22):16347. doi: 10.3390/ijms242216347. PMID: 38003536; PMCID: PMC10671103.
- Tziastoudi M, Chronopoulou I, Pissas G, Cholevas C, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Tumor Necrosis Factor- α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. Genes (Basel). 2023 Jul 21;14(7):1488. doi: 10.3390/genes14071488. PMID: 37510392; PMCID: PMC10378840.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνομα πατρός: Αναστάσιος

Ημερομηνία γέννησης:

Ιθαγένεια-υπηκοότητα: Ελληνική

Διεύθυνση κατοικίας:

Τηλέφωνα επικοινωνίας:

E-mail:

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμη με ένα παιδί

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης &
Πληροφόρησης Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1996-2002: Πτυχίο ιατρικής και χειρουργικής (“DOTTORE IN MEDICINA E CHIRURGIA”) - Πανεπιστημίο του Sassari Ιταλίας
- 2000-2002: Πτυχιακή εργασία με θέμα «Επικαιρότητα στη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου» (“Attualita nel trattamento del cancro gastrico” - Πανεπιστημίο του Sassari Ιταλίας

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά - TOEIC, Intermediate level
- Ιταλικά - άριστα

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Μάιος – Ιούλιος 2002: παρακολούθηση εκπαιδευτικής και κλινικής δραστηριότητας στη χειρουργική κλινική του Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Δεκέμβριος 2002: χορήγηση από τη Ν. Α. Λάρισας, άδεια ασκήσεως Ιατρικού επαγγέλματος
- Μάρτιος 2003 - Ιούνιος 2004: Αγροτικός Ιατρός (Κέντρο Υγείας Φαρσάλων - Περ. Ιατρείο Αγ. Γεωργίου Λάρισας)
- Ιούλιος 2004- Απρίλιος 2005: Επιστημονικός συνεργάτης Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Π.Γ.Ν. Λάρισας
- 6/02/2005: Έναρξη διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: «Γενετική της IgA νεφροπάθειας»
- 20/05/2005-22/02/2007: Ειδικευόμενη παθολογικής στα πλαίσια απόκτησης ειδικότητας στη νεφρολογία- Παθολογική κλινική Γ. Ν. Καρδίτσας
- 31/08/2007-14/04/2012: Ειδίκευση στη νεφρολογία – Νεφρολογικό Κέντρο Π.Γ.Ν. Ρίου Πατρών
- 08/08/2012: Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας Νεφρολογίας
- 19/10/2012-18/10/2013: Επικουρική ιατρός σε θέση Νεφρολόγου με βαθμό Επιμελήτρια Β΄ στο Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Κατερίνης
- 09/12/2013-08/12/2014: Επικουρική ιατρός σε θέση Νεφρολόγου με βαθμό Επιμελήτρια Β΄ στο Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας
- 07/04/2015 –30/09/2016: Επικουρική ιατρός σε θέση Νεφρολόγου με βαθμό Επιμελήτρια Β΄ στο Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας
- 30-6-2016: Διορισμός σε θέση Νεφρολόγου με βαθμό Επιμελήτρια Β΄ στο Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας
- 11-09-2019: Εξέλιξη σε Επιμελήτρια Α΄
- 16-12-2019 Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνη της Μ.Τ.Ν. του Γ.Ν.Καρδίτσας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Kourti P, Zarogiannis S, Liakopoulos V, Hatzoglou C, Giannopoulou M, Chronopoulou I, Mertens PR, Potamianos S, Gourgoulialis K, Molyvdas PA, Stefanidis I. Effect of endothelin-1 on the transmesothelial resistance of isolated visceral sheep peritoneum. Adv Perit Dial. 2007;23:38-42. PMID: 17886600.
- Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, Chronopoulou I, Papavasiliou V, Atmatzidis E, Giannopoulou M, Eleftheriadis T, Simopoulou T, Karachalios T, Stefanidis I. Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. Clin Nephrol. 2008 Mar;69(3):207-12. doi: 10.5414/cnp69207. PMID: 18397720.
- Stefanidis I, Voliotis G, Papanikolaou V, Chronopoulou I, Eleftheriadis T, Kowald A, Zintzaras E, Tsezou A. Telomere Length in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients on Chronic Hemodialysis Is Related With Telomerase Activity and Treatment Duration. Artif Organs. 2015 Sep;39(9):756-64. doi: 10.1111/aor.12453. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894013.
- Tziastoudi M, Chronopoulou I, Pissas G, Cholevas C, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Tumor Necrosis Factor- α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. Genes (Basel). 2023 Jul 21;14(7):1488. doi: 10.3390/genes14071488. PMID: 37510392; PMCID: PMC10378840.
- Chronopoulou I, Tziastoudi M, Pissas G, Dardiotis E, Dardioti M, Golfopoulos S, Filippidis G, Mertens PR, Tsironi EE, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Interleukin Variants Are Associated with the Development and Progression of IgA Nephropathy: A Candidate-Gene Association Study and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023 Nov 15;24(22):16347. doi: 10.3390/ijms242216347. PMID: 38003536; PMCID: PMC10671103.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

- 2009: Εμπειρία από τη χρήση του Mycophenolate Mofetil στη θεραπεία της Ιδιοπαθούς Μεμβρανώδους Σπειραματονεφρίτιδας I. Χρονοπούλου, Π. Καλλιακμάνη, Γ. Βολιώτης, Ε. Παπαχρήστου, Κ. Φουρτούνας, Δ. Γούμενος-78^η Επιστημονική συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρίας, Θεσσαλονίκη
- 2010: Εμπειρία από τη χορήγηση του tacrolimus βραδείας αποδέσμευσης (Advagraf) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Γ. Βολιώτης, Ε. Σαββιδάκη, Θ. Μπίτα, Μ. Βαρδουλάκη, I. Χρονοπούλου, Π. Χονδρογιάννης, Ι.Μαρούλης, Δ. Καραβίας, Δ. Γούμενος -Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Κως 2010
- 2010: Θεραπεία της IgA νεφροπάθειας με βάση ενδείξεις που προκύπτουν από τη βαρύτητα των κλινικών και ιστολογικών ευρημάτων. Π. Καλλιακμάνη, Μ. Γερόλυμος, I. Χρονοπούλου, Θ. Μπίτα, Δ. Γούμενος - Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Κως 2010
- 2013: Δεσμευτικά του φωσφόρου και Χ.Ν.Ν.: Νεώτερες εξελίξεις. Χρονοπούλου Ιωάννα – 21^η Εκδήλωση Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας & Υπέρτασης: Βιολογικοί Δείκτες, Βιομόρια και Στοχευμένες Θεραπείες στη Νεφρολογία και στην Υπέρταση. Πάτρα 2013
- 2015: Μικροαλβουμινουρία: Δείκτης νεφροπάθειας ή και αγγειοπάθειας; Υπάρχουν παρεμβασεις . Προεδρείο: I.Χρονοπούλου. Τρίκαλα
- 2016:Επιλογές αντιυπερτασικών φαρμάκων στο ΣΔ ΙΙ και τη Διαβητική Νεφροπάθεια. Χρονοπούλου Ιωάννα: Νεφρολογικό συμπόσιο κεντρικής Ελλάδος Λάρισα.
- 2017:Σύγχρονες φαρμακευτικές παρεμβάσεις στη θεραπεία της Υπεργλυκαιμίας για την πρόληψη της Διαβητικής Νεφροπάθειας . Χρονοπούλου Ιωάννα – 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας & Υπέρτασης: Καρπενήσι
- 2017:Επίκτητη διαιτιραίνουσα δερματοπάθεια σε Χ.Ν.Ν Χρονοπούλου Ιωάννα – Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας. Λάρισα

- 2019 : Ημερίδα με θέμα «ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ» Χρονοπούλου Ιωάννα – Χρόνια Νεφρική Νόσος – αίτια – έκβαση
- 2019: ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ anti- TNF ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ Χρονοπούλου Ιωάννα – Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας. Λάρισα
- 2020:ΘΕΡΑΠΕΙΑ anti- TNF ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ Χρονοπούλου Ιωάννα 2^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΟΛΥΘΕΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ, ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΚΠΕΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Μθήματα στα πλαίσια του ΠΜΣ « Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη νεφρολογική φροντίδα»
 - ο Θέμα : Καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σε Νεφρολογικές Μονάδες
 - ο Ακαδημαϊκό έτος 2018-2019
 - ο Θέμα : Καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σε Νεφρολογικές Μονάδες
 - ο Ακαδημαϊκό έτος 2019-2020
 - ο Θέμα : Καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σε Νεφρολογικές Μονάδες
 - ο Ακαδημαϊκό έτος 2020-2021
 - ο Θέμα : Καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σε Νεφρολογικές Μονάδες
 - ο Ακαδημαϊκό έτος 2021-2022
 - ο Θέμα : Καταστάσεις έκτακτης ανάγκης σε Νεφρολογικές Μονάδες
 - ο Ακαδημαϊκό έτος 2022-2023
- Οργανωτική επιτροπή:
 - ο 2017: Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος 8-10 /12 Λάρισα
 - ο 2018: Νεφρολογικό Συμπόσιο – 07-09/12 Λάρισα
 - ο 2019: Νεφρολογικό Συμπόσιο – 06-08/12 Λάρισα

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

- 2007: Telomeres and telomerase activity in end stage renal disease Voliotis G, Tsezou A, Giannopoulou M, Dovas S, Chronopoulou I, Liakopoulos V, Zarogiannis S, Stefanidis I - ASN Renal Week, San Francisco, Η.Π.Α.
- 22-26/05/2009: Corticosteroids vs corticosteroids and cyclosporine in adult Minimal Change Disease. A single center prospective study Dimitrios Goumenos, Pantelitsa Kalliakmani, Evangelos Papachristou, Katerina Bibi, Ioanna Chronopoulou, Eirini Savidaki, Jannis Vlachogiannis – World Congress of Nephrology, Μιλάνο, Ιταλία
- 26-28/05/2009: Treatment of IgA nephropathy based on the severity of clinical and histological features. Preliminary results. Gerolymos Miltiadis, Kalliakmani Pantelitsa, Chronopoulou Ioanna, Papachristou Evangelos, Goumenos Dimitrios, Vlachogiannis Jannis WCN Satellite Symposium on IgA Nephropathy. Brescia Logo Maggiore, Italy.
- 25-28/06/2010: Association between the interleukin-1 β gene (IL1B) C-511T polymorphism and the risk of progressive IgA nephropathy. Ioanna Chronopoulou, Efthimios Dardiotis, Maria Dardioti, Georgios Voliotis, Vasilios Liakopoulos, Christos Syrganis, Pantelis Vakianis, Konstantinos Siamopoulos, Dorothea Papadopoulou, Dimitrios Goumenos, Georgios Hadjigeorgiou, Ioannis Stefanidis. XLVII ERA-EDTA CONGRESS 2010 MUNICH
- 20-22/10/2022: International Congress Of Cardiology. Απλασία κάτω κοίλης φλέβας .Ευμορφία Λαδοπούλου, Παναγιώτης Ζάχος, Νίκος Μηλαράς, Αικατερίνη Μπόλη, Λαμπρινή Πούλιου, Δήμητρα Μαρίτσα, Σωτήριος Μητσίαδης, Βασιλική Ζίωγα, Νικόλαος Τζιώλας, Ευθύμιος Μπράχος, Ιωάννα Χρονοπούλου, Κωνσταντίνος Τσατίρης. ATHENS

**«Γενετική ανάλυση των πολυμορφισμών στο σύμπλεγμα γονιδίων της
IL-1 στην IgA Νεφροπάθεια»**

υπό

ΙΩΑΝΝΑ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ

Νεφρολόγου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Στεφανίδης, (Επιβλέπων), Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάζαρος Σακκάς Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Ευθύμιος Δαρδιώτης Καθηγητής Νευρολογίας και Αισθητηρίων Οργάνων Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	16
Summary	18
1.1 IgA νεφροπάθεια	21
1.1.1. Ορισμός	21
1.1.2. Επιδημιολογία	21
1.1.3. Παθογένεια.....	23
1.1.4. Κλινική εικόνα	27
1.1.5. Διάγνωση-ιστολογία.....	31
1.1.6. Εξέλιξη- θεραπεία	37
1.2. Ο ρόλος των κυτταροκινών στη παθογένεια της IgA νεφροπάθειας	46
1.2.1. Κυτταροκίνες-κλειδιά στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας.	46
1.2.2. Ο ρόλος της IL-1B στην IgA νεφροπάθεια	48
1.3. Πολυμορφισμοί της IL 1B και η IgA νεφροπάθεια	52
1.3.1. Ορισμοί.....	52
1.3.2. Πολυμορφισμοί της IL-1B και IgA νεφροπάθεια	53
1.4. Ο ρόλος του TNF-α στην IgA νεφροπάθεια	55
2.1 Σκοπός.....	57
2.2. Μεθοδολογία.....	58
2.2.1 Μελέτη γενετικής συσχέτισης	58
2.2.1.1 Ασθενείς	58
2.2.1.2 Απομόνωση DNA	59
2.2.1.3 Προσδιορισμός ποιότητας και συγκέντρωσης του DNA	62
2.2.1.4 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR: Polymerase Chain Reaction)	63
2.2.1.5 Ανάλυση δεδομένων	75

2.2.2 Μετα-ανάλυση.....	77
2.2.2.1 Προσδιορισμός και επιλογή σχετικών μελετών.....	77
2.2.2.2 Άντληση στοιχείων.....	78
2.2.2.3 Σύνθεση και Ανάλυση δεδομένων	78
2.3. Αποτελέσματα	80
2.3.1 Ανάλυση γενετικής συσχέτισης	80
2.3.1.1 Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών.....	80
2.3.1.2 Κίνδυνος ανάπτυξης και εξέλιξης της IgA νεφροπάθειας	83
2.3.1.3 Ανάλυση ανισορροπίας γενετικής σύνδεσης (linkage disequilibrium , LD)	85
2.3.1.4 Ανάλυση απλοτύπων	86
2.3.2 Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης	88
2.3.2.1 Χαρακτηριστικά Μελέτης	88
2.4. Συζήτηση	95
2.5. Συμπεράσματα	101
2.6. Βιβλιογραφία	102

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η IgA νεφροπάθεια είναι η πιο κοινή πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα και μία από τις κύριες αιτίες νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις ανεπτυγμένες χώρες. Η εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι απόλυτα ασυμπτωματική, να εμφανιστεί με μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία έως και μακροσκοπική αιματουρία με ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Στη παθοφυσιολογία της IgA νεφροπάθειας βασικό ρόλο φάνηκε να έχουν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1, κεντρικός μεσολαβητής στο καταρράκτη της φλεγμονής.

Η ιντερλευκίνη-1 εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων και στην παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας σε διάφορες σπειραματοπάθειες. Στη περίπτωση της IgA νεφροπάθειας υπάρχει σημαντική έκφραση ιντερλευκίνης-1 στο σπείραμα η οποία μπορεί να είναι δείκτης της ενεργοποίησης μεσαγγειακών κυττάρων ως απάντηση στα νεφριτογόνα ανοσοσυμπλέγματα. Πειραματικές ενδείξεις δείχνουν ότι η ιντερλευκίνη-1 προερχόμενη από μεσαγγειακά κύτταρα στην IgA νεφροπάθεια μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση σωληνωριακής βλάβης και διάμεσης ίνωσης και τα δύο στενά συνδεδεμένα με την εξέλιξη της νόσου. Στοιχεία από παλαιότερες μελέτες υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της IL1B και του γονιδίου της IL1RN και αυξημένο επιπολασμό της IgA νεφροπάθειας στα παιδιά. Υποστηρίζεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ εμφάνισης της πρωτεϊνουρίας στην IgA νεφροπάθεια και της IL1A, ενώ η IL1B συνδέεται με την εξάλειψη των ποδοκυττάρων προσεκβολών.

Φαίνεται λοιπόν ισχυρός ρόλος των γονιδίων του συμπλέγματος της ιντερλευκίνης-1 στην παθογένεια και την εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας. Προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των γονιδίων του συμπλέγματος της ιντερλευκίνης-1 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη γενετικής συσχέτισης στην οποία εξετάστηκαν οι γονότυποι για δύο μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς, ο C-899T στο γονίδιο ιντερλευκίνης-1α (IL1A, rs1800587) και ο C-511T στο γονίδιο ιντερλευκίνης-1β (IL1B, rs16944). Επίσης εξετάστηκε ένας πεντα-αλληλιακός πολυμορφισμός ποικίλου αριθμού 86bp διαδοχικές επαναλήψεις (VNTR * 1- * 5) στο ιντρόνιο 2 του γονιδίου του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL1RN). Η

μελέτη γενετικής συσχέτισης περιελάμβανε 121 Καυκάσιους ασθενείς με σποραδική ιστολογικά διαγνωσμένη IgAN και 246 υγιείς μάρτυρες που δεν διέφεραν όσον αφορά την ηλικία και το φύλο. Εμμένουσα πρωτεϊνουρία (>2 g/24 h) ή/και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού > 1.5 mg/dL) ορίστηκε ως προοδευτική νόσος ($n = 67$) έναντι μη προοδευτικής ($n = 54$) IgAN. Η συσχέτιση αυτών των παραλλαγών με τον κίνδυνο εμφάνισης IgAN και τον κίνδυνο ανάπτυξης προοδευτικής IgAN εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τον γενικευμένο λόγο αναλογιών (OR_G). Πραγματοποιήθηκαν επίσης ανάλυση ανισορροπίας σύνδεσης και ανάλυση απλοτύπων.

Για να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος των ιντερλευκινών στην εμφάνιση και την εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων μελετών γενετικής συσχέτισης που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών που εδράζονται σε γονίδια ιντερλευκινών και της IgA νεφροπάθειας. Στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 15 μελέτες που διερευνούσαν τη συσχέτιση μεταξύ 14 παραλλαγών ιντερλευκινών που φιλοξενούνται σε οκτώ διαφορετικά γονίδια και της IgAN. Το OR_G χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των παραλλαγών ιντερλευκινών και της IgAN χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

Η παρούσα μελέτη γενετικής συσχέτισης αποκάλυψε συσχέτιση του πολυμορφισμού IL1B C-511T (rs16944) με την προοδευτική IgAN ($p = 0.041$; $OR_G = 2.11$ (1.09–4.07)). Στην ανάλυση απλοτύπων, προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα για τους απλότυπους C-C-1 ($p = 0.005$; $OR = 0.456$ (0.261-0.797)) και C-T-2 ($p = 0.003$; $OR = 4.208$ (1.545-11.50)).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της μελέτης γενετικής συσχέτισης και της μετα-ανάλυσης, οι πολυμορφισμοί της IL1B (rs1143627 και rs16944), της IL1RN (rs928940, rs439154 και rs315951) και της IL10 (rs1800871) συσχετίστηκαν με την IgAN. Συμπερασματικά, πολυμορφισμοί και απλότυποι στα γονίδια IL1B, IL1RN και IL10 μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της IgAN.

Summary

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is one of the leading causes of end-stage renal disease in developed countries. These can range from no apparent symptoms, such as the presence of asymptomatic hematuria and proteinuria, to gross hematuria accompanied by a rapid decline in kidney function. In the pathophysiology of IgAN a crucial role has been shown for inflammatory cytokines including interleukin-1 (IL-1), a potent mediator with a central role in the inflammatory cascade.

Interleukin-1 is involved in mesangial cell proliferation and extracellular matrix production in various glomerulopathies. In cases with IgAN, there is significant glomerular interleukin-1 expression which may be linked to mesangial cell activation in response to nephritogenic immune complexes. Moreover, experimental evidence suggests that in IgAN, interleukin 1 released by mesangial cells could potentially play a role in the development of tubular damage and interstitial fibrosis, both of which are closely associated with the progression of the disease. There are findings that indicate an association between the IL1B and IL1RN genes and heightened vulnerability to IgAN in children. Additionally, a connection between the emergence of proteinuria in IgAN and IL1A has been postulated, while IL1B is linked to podocyte foot process effacement.

It is reasonable, therefore, to propose that the interleukin 1 gene cluster might have a role in the development and progression of IgA nephropathy. In order to clarify the role of the interleukin-1 complex genes, a genetic association study was performed in which the genotypes for two single-nucleotide polymorphisms, C-899T in the interleukin-1_α gene (IL1A; rs1800587) and C-511T in the interleukin-1_β gene (IL1B; rs16944) were studied. Also one penta-allelic polymorphism with variable numbers of an 86 bp tandem repeat (VNTR *1–*5) in intron 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN). The case-control study consisted of 121 unrelated Caucasians with sporadic, histologically diagnosed IgAN and of 246 age- and sex-matched healthy controls. Persistent proteinuria (>2g/24h) and/or impaired kidney function (serum creatinine>1.5mg/dl) defined progressive (n=67) vs. non-progressive (n=54) IgAN cases. The association of these variants with the susceptibility of IgAN and the development of progressive IgAN (healthy status, IgAN, progressive IgAN) was tested using

the generalized odds ratio (OR_G) metric. Linkage disequilibrium and haplotype analysis were also performed.

In order to clarify the role of interleukins in the development and progression of IgA nephropathy, we synthesized the results of all available GAS which examine the association between variants located in interleukin genes and IgAN. We included in the meta-analysis 15 studies investigating association between 14 interleukin variants harbored in 8 different genes and IgAN. OR_G was used to evaluate the association between interleukin variants and IgAN using random effects models.

The present case-control study revealed association of IL1B C-511T (rs16944) with the progression of IgAN [$p=0.041$; $OR_G=2.11$ (1.09-4.07)]. On haplotype analysis, significant results were derived for the haplotypes C-C-1 [$p=0.005$; $OR=0.456$ (0.261~0.797)] and C-T-2 [$p=0.003$; $OR=4.208$ (1.545-11.50)].

Regarding association and meta-analysis results, variants in IL1B (rs1143627, rs16944), IL1RN (rs928940, rs439154 and rs315951) and IL10 (rs1800871) were associated with IgAN. In conclusion genetic variants and haplotypes in the IL1B, IL1RN and IL10 genes might contribute to an increased risk for development and progression of IgAN.

1. Γενικό Μέρος

1.1 IgA νεφροπάθεια

1.1.1. Ορισμός

Η IgA νεφροπάθεια είναι μία μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από διάχυτες μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA ανοσοσφαιρίνης. Ως νοσολογική οντότητα αναγνωρίστηκε όταν τεχνικές ανοσοφθορισμού άρχισαν να χρησιμοποιούνται στη μελέτη των νεφρικών βιοψιών. Για πρώτη φορά περιγραφικό το 1968 από ένα Γάλλο παθολόγο τον Jean Berger (γι' αυτό επίσης ονομάζεται νόσος του Berger). Αν και το πιο συχνό κλινικό εύρημα είναι η μακροσκοπική αιματουρία, η απουσία της δεν αποκλείει τη διάγνωση. Η IgA είναι η μοναδική σπειραματοπάθεια που διαγιγνώσκεται από την εναπόθεση IgA παρά οποιοδήποτε άλλων μορφολογικών αλλοιώσεων στη νεφρική βιοψία. Πρόκειται για τη πιο συχνή σπειραματοπάθεια στις περισσότερες Δυτικές και Ασιατικές χώρες εκεί όπου η νεφρική βιοψία χρησιμοποιείται ευρέως. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ο όρος “καλοήθης υποτροπιάζουσα αιματουρία” πλέον όμως είναι γνωστό ότι η IgA νεφροπάθεια είναι μια σημαντική αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου .

1.1.2 Επιδημιολογία

Τα μέχρι τώρα δεδομένα για την επιδημιολογία της νόσου προέρχονται από χώρες όπου η βιοψία νεφρού έχει καθιερωθεί ως διαγνωστικό εργαλείο και δείχνουν σημαντική γεωγραφική κατανομή. Για παράδειγμα στη Ν. Αμερική η IgA είναι συχνότερη στους καυκάσιους (ευρωπαϊκής καταγωγής) παρά στους αфро-αμερικανούς. Είναι επίσης εξαιρετικά σπάνια στους νέγρους της Ν. Αφρικής. Στη Ν. Ζηλανδία η IgA νεφροπάθεια απαντάται πολύ σπανιότερα στους πολυνήσιους απ' ότι στους καυκάσιους (ευρωπαϊκής

καταγωγής) αν και οι πολυνήσιοι έχουν αυξημένη επίπτωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου άλλης αιτιολογίας.

Η εκτιμώμενη συχνότητα της IgA νεφροπάθειας επηρεάζεται από την τάση κάθε γεωγραφικής περιοχής για την διερεύνηση της αιματοουρίας. Στις χώρες με ενεργά προγράμματα εξέτασης των ούρων σε μορφή ρουτίνας θα προκύψουν αρκετά άτομα με παθολογικά ευρήματα στα ούρα αλλά η IgA νεφροπάθεια θα διαγνωστεί μόνο στις περιπτώσεις που θα γίνει βιοψία νεφρού. Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών που βασίστηκε σε βιοψίες νεφρού σε διάφορες χώρες εκτιμά τη συχνότητα της νόσου περίπου 2,5 ανά 100.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό (McGrogan et al. 2011). Σε μία Ιαπωνική μελέτη με βιοψίες νεφρού σε παιδιά που βασίστηκαν σε ευρεία προγράμματα ανίχνευσης η συχνότητα της νόσου ήταν οχταπλάσια σε σχέση με αντίστοιχη αμερικανική μελέτη όπου η νεφρική βιοψία γινόταν ύστερα από κλινικό ενδιαφέρον χωρίς πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου (4,5 έναντι 0,57 ανά 100,000 / έτος) (Sehic et al. 1997, Utsunomiya et al. 2003).

Τα δημοσιευμένα δεδομένα από νεκροψίες και δωρητές νεφρού υποστηρίζουν ότι υπάρχει μεγαλύτερος επιπολασμός της IgA νεφροπάθειας στις χώρες της Ανατολής και του Ασιατικού Ειρηνικού. Η λανθάνουσα IgA εναπόθεση ανιχνεύεται στο 1,3% των βιοψιών θυμάτων από τραυματισμό στη Φιλανδία σε σύγκριση με το 15,6% των δωρητών οργάνων στην Ιαπωνία (Suzuki et al. 2003, Varis et al. 1993), γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαφορά της επίπτωσης δεν μπορεί να οφειλόταν απλώς στη διαφορετική πρακτική της χρήσης βιοψίας. Αυτά τα ευρήματα παρουσιάζουν παρόμοιες μεταβολές σε σχέση με το γεωγραφικό επιπολασμό γενετικής ευαισθησίας σύμφωνα με παγκόσμιες μελέτες ανίχνευσης συσχετίσεων του γονιδιώματος (Kiryuk et al. 2012, Rodrigues et al. 2017).

Συγκεντρωτικά αποτελέσματα από μελέτες κοόρτης της European Validation Study of the Oxford Classification of IgA Nephropathy (VALIGA) και από τη Βόρεια Αμερική δείχνουν ποσοστά νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή μείωση του eGFR στο μισό κατά 27% στα 10 έτη (Barbour et al. 2016). Υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στην εξέλιξη της νόσου, ωστόσο αυτές είναι δύσκολο να επαληθευθούν δεδομένο της μη ενιαίας πρακτικής στη χρήση της βιοψίας νεφρού. Σε μία ομάδα 669 ασθενών, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα

άτομα Ασιατικής καταγωγής του Ειρηνικού έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Barbour et al. 2013).

Η νεφρίτιδα της πορφύρας Henoch-Schonlein (HSP) χαρακτηρίζεται επίσης από μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA, αλλά διαφοροποιείται από την IgA νεφροπάθεια λόγω των εξωνεφρικών εκδηλώσεων. Είναι συχνότερη στα παιδιά και διαγιγνώσκεται με βάση τα κλινικά ευρήματα χωρίς συνήθως να γίνεται βιοψία νεφρού. Παθολογικά ευρήματα από τα ούρα εμφανίζονται παροδικά κατά την οξεία φάση, όμως μόνο σε εμμένουσα συμπτωματολογία γίνεται βιοψία νεφρού για αυτό η συχνότητα της νεφρίτιδας της πορφύρας Henoch-Schonlein είναι σαφώς υποεκτιμώμενη και δεν υπάρχουν δεδομένα για την γεωγραφική της κατανομή.

Παθολογικά ευρήματα από τις αναλύσεις των ούρων απαντώνται συχνότερα σε συγγενείς ασθενών με IgA νεφροπάθεια αν και μόνο σε μερικά γενεαλογικά δέντρα έχει βρεθεί IgA νεφροπάθεια να επανεμφανίζεται. Ένα τέτοιο μεγάλο γενεαλογικό δέντρο έχει βρεθεί στο Kentucky και κάποιες μεγάλες οικογένειες στην Ιταλία και τον Καναδά. Παρά ταύτα πάνω από το 90% των περιπτώσεων IgA νεφροπάθειας φαίνεται να είναι σποραδικές. Σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις συγγενούς IgA νεφροπάθειας διαφορετικές περιοχές του γονιδιώματος φαίνονται να εμπλέκονται στην ευαισθησία της νόσου υπογραμμίζοντας έτσι τον πολυγονιδιακό χαρακτήρα της. Η έρευνα των περιοχών αυτών του γονιδιώματος δεν κατόρθωσε να ενοχοποιήσει συγκεκριμένα γονίδια για την εκδήλωση της νόσου (Hsu SI. 2008).

1.1.3 Παθογένεια

Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών που πέρασαν από το 1968 όπου για πρώτη φορά περιγράφηκε η IgA νεφροπάθεια μέχρι σήμερα έχουν γίνει μεγάλα βήματα για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου χωρίς όμως να έχει πλήρως διευκρινιστεί ο τρόπος δημιουργίας των χαρακτηριστικών μεσαγγειακών εναποθέσεων της IgA

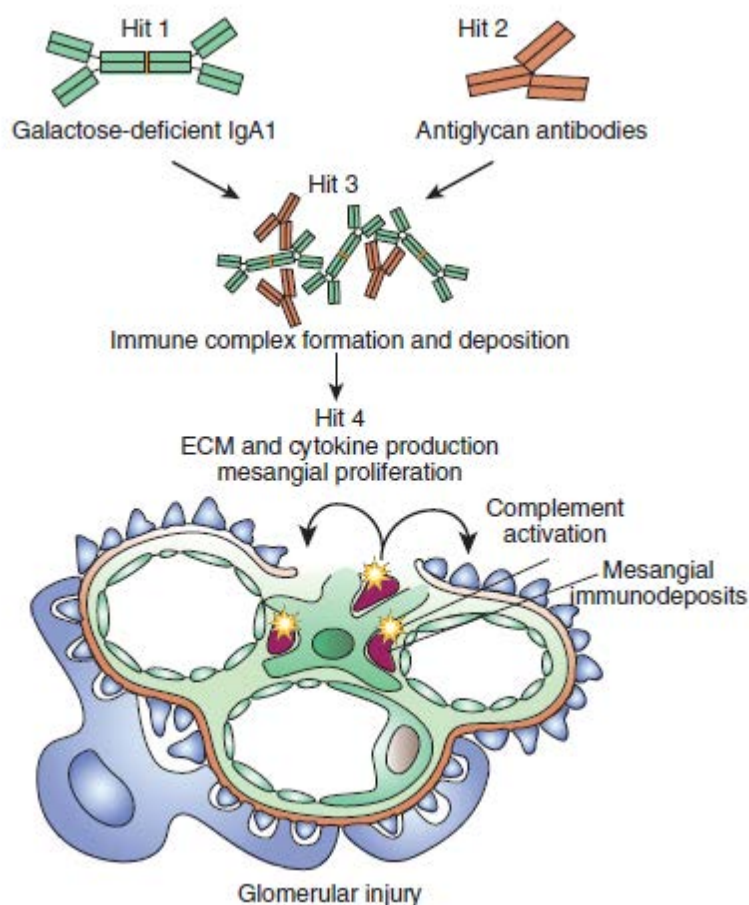
ανοσοσφαιρίνης. Το ένα τρίτο των ασθενών με IgA νεφροπάθεια εμφανίζουν υψηλά επίπεδα IgA ανοσοσφαιρίνης στον ορό χωρίς όμως αυτό να είναι ευαίσθητο και ειδικό για τη νόσο. Επίσης, η παρουσία υψηλών επιπέδων IgA στον ορό όπως συμβαίνει σε IgA μυέλωμα, δεν αρκεί από μόνη της για την εμφάνιση μεσαγγειακών εναποθέσεων και τη εγκατάσταση IgA νεφροπάθειας (Novak et al. 2008). Επίσης δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις αντιγόνου ιικού, βακτηριακού ή τροφικού στο ορό ή στις μεσαγγειακές εναποθέσεις εναντίον του οποίου θα μπορούσε να στρέφεται η IgA ανοσοσφαιρίνη (van den Wall Bake AW et al. 1993).

Η IgA στο νεφρικό μεσαγγείο, μπορεί να εναποτίθεται από κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν IgA. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από την υψηλή επίπτωση της IgA νεφροπάθειας σε λήπτες νεφρικών μοσχεύματων που εμφανίζουν IgA νεφροπάθεια και αντίστοιχα και από την εξαφάνιση των εναποθέσεων από δότες νεφρών που είχαν IgA νεφροπάθεια όταν αυτά μεταμοσχεύονται σε λήπτες χωρίς την νόσο. Επιπλέον, η ανατομική μορφολογία των εναποθέσεων στο μεσαγγείο δηλώνουν πως πιθανόν τα κυκλοφορούντα συμπλέγματα IgA είναι υπεύθυνα για τη νόσο.

Τα επίπεδα της IgA στον ορό είναι αυξημένα σε περίπου μισούς από τους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, αλλά αυτό δεν φαίνεται να παίζει κάποιον ρόλο για την παθογένεια της νόσου, αφού υψηλά επίπεδα IgA παρατηρούνται και σε άλλες νόσους όπως στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας που δεν σχετίζονται με την IgA νεφροπάθεια (D'Agati and Appel, 1997). Παρόλα αυτά, η IgA πιθανόν να συγκεντρώνεται και να εναποτίθεται λόγω κάποιας συστηματικής ανωμαλίας παρά κάποιας βλάβης στην νεφρική κάθε αυτή λειτουργία.

Η νεφροπάθεια IgA χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή εναπόθεση παθολογικής πολυμερισμένης IgA1 (pIgA1), τον εκφυλισμό των μεσαγγειακών κυττάρων, την αυξημένη παραγωγή εξωκυτταρίας ουσίας (matrix) και την διήθηση από μακροφάγα, μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα (Brenner and Rector, 2000). Η αιτία της εναπόθεσης των ανοσοσυμπλεγμάτων αυτών είναι άγνωστη (Hahn et al. 2009). Η ανοσοπαθογένεση αυτής της νόσου περιγράφεται ως διαδικασία πολλαπλών χτυπημάτων <multi-hit process> Το αρχικά προτεινόμενο μοντέλο παθογένειας πολλαπλών χτυπημάτων βασίζεται σε ευρήματα μελετών που αφορούν ανεπαρκή γαλακτοζυλίωση της IgA1, αντίδραση κατά της γλυκάνης,

δημιουργία και εναπόθεση IgA1 ανοσοσυμπλεγμάτων και μηχανισμού ιστικής βλάβης προκαλούμενου από ανοσοσυμπλέγματα (Suzuki et al.2011) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Μοντέλο παθογένειας πολλαπλών χτυπημάτων: Η αυξημένη παραγωγή της ανεπαρκώς γλυκοζυλιωμένης IgA1 αποτελεί το πρώτο χτύπημα. Η δημιουργία αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν την ανεπαρκώς γλυκοζυλιωμένη IgA1 αντιπροσωπεύει το δεύτερο χτύπημα. Η επακόλουθη δημιουργία παθογόνων ανοσοσυμπλεγμάτων είναι το χτύπημα 3 και το χτύπημα 4 περιλαμβάνει την εναπόθεση των παθογόνων ανοσοσυμπλεγμάτων στο μεσαγγειακό χώρο, την ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων και επαγωγή της σπειραματικής βλάβης. ECM: extracellular matrix (εξωκυττάριος διάμεσος χώρος)

Το πρώτο <χτύπημα> αφορά ανώμαλη παραγωγή IgA1 που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ανεπαρκώς γλυκοζυλιωμένης IgA1 (Gd- IgA1). Αυτές οι διαταραχές της γλυκοζυλίωσης της IgA1, φαίνεται να έχουν μεγάλη κληρονομικότητα (Gharavi et al., 2008,

Kirylyuk et al., 2011). Παρά ταύτα μελέτες που έγιναν σε οικογένειες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα Gd-IgA1, από μόνα τους δεν είναι ικανά να προκαλέσουν IgA νεφροπάθεια, αλλά είναι απαραίτητη η παρουσία και άλλων παραγόντων που πυροδοτούν την δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (Gharavi et al. 2008, Kirylyuk et al. 2011).

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα Gd-IgA1 προκαλούν μία αυτοάνοση αντίδραση που οδηγεί στη δημιουργία αντισωμάτων κατά της γλυκάνης που αναγνωρίζουν επιτόπους N-ακετυλγαλακτοζαμίνης στην Gd- IgA1 (Suzuki et al. 2009). Αυτή η αντίδραση κατά της γλυκάνης πιθανότατα αντιπροσωπεύει το δεύτερο χτύπημα στο μοντέλο πολλαπλών χτυπημάτων. Η αύξηση και της Gd- IgA1 και των αντισωμάτων κατά της γλυκάνης οδηγεί στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων (χτύπημα 3) που μετά εναποτίθενται στο σπειραματικό μεσαγγειακό χώρο. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων ενεργοποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος διεγείρει τα μεσαγγειακά κύτταρα και αυξάνει την έκκριση κυτταροκινών, χημοκινών και πρωτεϊνών του εξωκυττάριου χώρου με αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την ίνωση (χτύπημα 4)

Έρευνες υποδεικνύουν ότι μπορεί να υποκρύπτονται πληθώρα μηχανισμών, όπως αυξημένη παραγωγή IgA1, ελαττωματική γλυκοζυλίωση της IgA1 που οδηγεί σε αυξημένη σύνδεση με τα μεσαγγειακά κύτταρα, μειωμένη κάθαρση της IgA1, ελαττωματικό ανοσιακό σύστημα σχετιζόμενο με τους βλεννογόνους, και υπερπαραγωγή κυτταροκινών που επάγουν την ωρίμανση των μεσαγγείων. Ο ρόλος του συμπληρώματος στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας είναι αντικρουόμενος. Ενώ τα IgA αντισώματα δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής οδού ενεργοποίησης, μελέτες έχουν δείξει ότι μπορούν να το ενεργοποιήσουν μέσω της εναλλακτικής οδού.

Έχει παρατηρηθεί οικογενής συσχέτιση (clustering) η οποία αίρει την υποψία γενετικής συμβολής τουλάχιστον σε μερικές περιπτώσεις. Τέτοιες έχουν παρατηρηθεί στην Ιταλία και τις ΗΠΑ και ένα αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο έχει συσχετιστεί με το σημείο 6q22-23 (Gharavi et al. 2000). Πιο πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν επιπλέον τα σημεία 2q36 (Paterson et al. 2007) και 3p24-p23 (Bisceglia et al. 2006). Επιπλέον, κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ορισμένων HLA groups.

Συσχετισμός ορισμένων περιπτώσεων με σύνδρομα που επηρεάζουν το αναπνευστικό ή το γαστρεντερικό σύστημα όπως η κοιλιοκάκη, οδήγησαν στην υπόθεση ότι η IgA νεφροπάθεια είναι νόσος του βλεννογονίου ανοσιακού συστήματος. Αυτή η άποψη επίσης επιβεβαιώνεται από την παρόξυνση της αιματουρίας κατά τη διάρκεια ενός αναπνευστικού ή γαστρεντερολογικού συμβάματος-λοίμωξης. Παρόλα αυτά έχει αναφερθεί συσχετισμός και με ορισμένα βακτήρια όπως ο *H.para*influenzae.

Παρόλο που συχνά η IgA νεφροπάθεια είναι περιοριζόμενη μή συστηματική νεφρική νόσος, πολλές συστηματικές νόσοι είναι συνυφασμένες με την εναπόθεση IgA στα νεφρικά μεσάγγεια. Η πορφύρα Henoch-Schonlein είναι μια συστηματική νόσος που συσχετίζεται με την IgA νεφροπάθεια (Davin et al. 2001). Άλλες συστηματικές νόσοι όπου παρατηρείται εναπόθεση IgA στο νεφρό είναι ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), η ηπατίτιδα (30% των ασθενών), η ερπητιδική δερματίτιδα, η λοίμωξη με τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις.

1.1.4. Κλινική εικόνα

Το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της IgA νεφροπάθειας ποικίλει σε συχνότητα ανάλογα με την ηλικία αλλά η εμφάνισή τους είναι πιο συχνή στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Σε πληθυσμούς καυκάσιας καταγωγής, είναι συχνότερη σε άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες σε αναλογία 3:1 ενώ στους περισσότερους Ασιάτες η αναλογία είναι 1:1. Η οικογενής IgA νεφροπάθεια προσβάλλει το 10-15% των περιπτώσεων όπου διεξήχθησαν λεπτομερείς μελέτες οικογενειών (Kiryluk et al. 2010). Στις περισσότερες αναφερόμενες οικογένειες, η νόσος φαίνεται να μεταδίδεται με αυτοσωμικό επικρατές χαρακτήρα και ελλιπή διείσδυση (Assadi 2005, Packham 2007).

Καμία μορφή των κλινικών εκδηλώσεων δεν είναι παθογνωμονική για τη νόσο. Η εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι απόλυτα ασυμπτωματική, να εμφανιστεί με μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία έως και μακροσκοπική αιματουρία με ταχεία

επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Mucha et al. 2023). Είναι πλέον γνωστό ότι το 20-40% των ασθενών έχουν αργή εξέλιξη της νόσου και οδηγούνται σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση με βιοψία νεφρού (Wyatt et al. 2013, D'Amico 2000).

Το 40-50% των περιπτώσεων εμφανίζεται με ένα ή υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας. Η αιματουρία ακολουθεί συνήθως μία συνυπάρχουσα λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Αυτά τα επεισόδια μπορούν να προκληθούν από βακτηριακή αμυγδαλίτιδα ή από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Συχνά υποτίθεται ότι το πρώτο επεισόδιο αντιπροσωπεύει την εμφάνιση της νόσου αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί. Μπορεί να παρατηρηθεί πόνος στην οσφυϊκή χώρα κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων, εξαιτίας εξοίδησης της νεφρικής κάψας. Επίσης κάποιες φορές συνυπάρχει χαμηλός πυρετός. Αυτά τα χαρακτηριστικά μιμούνται λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ή ουρολιθίαση. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μόνο μερικά επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας και τα επεισόδια συνήθως υποτροπιάζουν για μερικά χρόνια. Ένα αρχικό επεισόδιο μακροσκοπικής αιματουρίας σε ηλικία 40 ετών και άνω, σπανίως οφείλεται σε IgA νεφροπάθεια και πάντα πρέπει να αξιολογούνται και άλλες πιθανές διαγνώσεις. Η αιματουρία είναι συνήθως ορατή μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων της λοίμωξης, σε αντίδραση με την καθυστέρηση των 2 ή 3 εβδομάδων, που παρατηρείται μεταξύ της λοίμωξης και της συνεπακόλουθης εμφάνισης αιματουρίας σε περιπτώσεις μεταλοιμώδους μετάστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας.

Ένα άλλο 30-40% των ασθενών έχουν μικροσκοπική αιματουρία και συνήθως ήπια πρωτεϊνουρία οι οποίες ανιχνεύονται είτε σε εξέταση ρουτίνας ή κατά τη διάρκεια διαγνωστικής αξιολόγησης για χρόνια νεφρική νόσο. Σε αυτούς τους ασθενείς, δεν είναι ακριβής η διάρκεια της νόσου. Μακροσκοπική αιματουρία μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 20-25 % αυτών των ασθενών (Hall et al. 2004, Torham et al. 1994).

Λιγότερο από το 10% εμφανίζεται είτε με εικόνα νεφρωσικού συνδρόμου είτε με οξεία, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από οίδημα, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια καθώς και αιματουρία. Σπανίως, η IgA νεφροπάθεια εμφανίζεται με κακοήγη υπέρταση. Η οξεία νεφρική βλάβη με ή χωρίς ολιγουρία μπορεί να

οφείλεται είτε σε IgA νεφροπάθεια με μηνοειδείς σχηματισμούς είτε σε βαριά σπειραματική αιματοουρία που οδηγεί σε απόφραξη των σωληναρίων από σχηματισμό θρόμβων. Στην IgA νεφροπάθεια με μηνοειδείς σχηματισμούς, θα υπάρχει αύξηση στον απόλυτο αριθμό των δύσμορφων ερυθρών αιμοσφαιρίων που απεκκρίνονται στα ούρα και τα οποία είναι συνήθως το 50% των ερυθροκυττάρων. Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να είναι αναστρέψιμη ή να συμβεί ατελής ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας (Gutierrez et al. 2007).

Το νεφρωσικό σύνδρομο στην IgA είναι συνήθως ενδεικτικό βαρείας μορφής της νόσου. Παρά ταύτα κάποιοι ασθενείς με οξεία εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου έχουν ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία και το κύριο εύρημα στη νεφρική βιοψία είναι η διάχυτη τήξη των ποδοειδών προσεκβολών όπως στη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (Mustonen et al. 1983, Cheng et al. 1989, Westhoff et al. 2006, Barbiano di Belgiojoso et al. 1986). Επιπλέον σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται ύφεση της λευκωματουρίας με κορτικοθεραπεία όπως στους ασθενείς με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της ομοιότητας δεν έχει εξακριβωθεί αλλά πιθανώς οι IgA εναποθέσεις να είναι τυχαίο εύρημα (Cheng et al. 1989).

Επίσης υπάρχουν αναφορές για μικρό αριθμό ασθενών όπου η IgA νεφροπάθεια επικαλύπτεται με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα (Jennette et al. 1987, Stokes et al. 1998). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζονται με μικροσκοπική αιματοουρία (στη βιοψία IgA μεσαγγειακές εναποθέσεις και μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια, χαρακτηριστικά της IgA νεφροπάθειας) και λευκωματουρία (με IgG υποεπιθηλιακές εναποθέσεις όπως στη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα). Το κατά πόσο αυτές οι διαταραχές σχετίζονται ή εμφανίστηκαν ταυτόχρονα δεν είναι γνωστό.

Η IgA νεφροπάθεια έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με κοκκιωματώδη αγγειίτιδα (Wegener) οι οποίοι ήταν σε ύφεση μετά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (Andrassy et al. 1992). Αυτοί οι ασθενείς είχαν επανειλημμένες λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (πιθανώς λόγω της ανοσοκαταστολής) και παρουσίασαν εκ νέου αιματοουρία χωρίς εμφανή υποτροπή της αγγειίτιδας ή αύξηση των επιπέδων των αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA). Τα τελευταία ευρήματα ενισχύουν την πιθανότητα νέο εμφανιζόμενης νεφρικής νόσου παρά υποτροπή της αγγειίτιδας.

Η πορφύρα Henoch-Schönlein χαρακτηρίζεται από ιστική εναπόθεση IgA. Πρόκειται για μία αγγείτιδα των μικρών αγγείων που εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά και προσβάλλει το δέρμα, τις αρθρώσεις, το έντερο και τους νεφρούς. Η νεφρίτιδα της πορφύρας Henoch-Schönlein ιστολογικά χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA, όμοιες με αυτές της IgA νεφροπάθειας. Η πορφύρα Henoch-Schönlein διαφοροποιείται την IgA νεφροπάθεια μόνο μέσω των εξωνεφρικών της εκδηλώσεων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις IgA νεφροπάθειας κλινικά περιορίζονται στους νεφρούς αλλά η νόσος μπορεί να συσχετιστεί και με πολλές άλλες καταστάσεις, ιδιαίτερα με ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις νόσους. Ορισμένες περιπτώσεις IgA νεφροπάθειας είναι καλά τεκμηριωμένες ενώ άλλες είναι απλές παρατηρήσεις που πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη ότι η IgA νεφροπάθεια είναι μια κοινή νόσος και κάθε συσχέτιση με άλλες νόσους μπορεί να είναι συμπτωματική και όχι αιτιολογική (Wyatt et al. 2013, D'Amico 2004, Emancipator 1994, Barratt et al. 2005).

Η κίρρωση, η κοιλιοκάκη και η λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας συνδέονται με υψηλή συχνότητα σπειραματικής εναπόθεσης IgA. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ελάχιστες ή καθόλου ενδείξεις σπειραματικής νόσου. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ένα υψηλό φορτίο κυκλοφορούσας πολυκλωνικής IgA δεν επαρκεί για την εμφάνιση της νεφρίτιδας που χαρακτηρίζει την IgA νεφροπάθεια και ότι άλλες ανωμαλίες της IgA και του μεταβολισμού της, είναι απαραίτητες ώστε η εναπόθεση IgA να οδηγήσει σε σπειραματική βλάβη. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης μεσαγγειακής εναπόθεσης IgA σε προφανώς υγιή άτομα κυμαίνεται από 3 έως 16% (Suzuki et al. 2003, Waldherr et al. 1989). Έτσι, η πιθανότητα να βρεθούν τυχαία οι μεσαγγειακές εναποθέσεις IgA σε συνδυασμό με άλλες κοινές ασθένειες είναι σχετικά υψηλή.

Η μεσαγγειακή εναπόθεση IgA σχετίζεται με χρόνια ηπατική νόσο, ιδιαίτερα με αλκοολική κίρρωση, που είναι η πιο κοινή μορφή δευτεροπαθούς IgA νεφροπάθειας (Noble-Jamieson et al. 1992, Amore et al. 1994), καθώς και με χρόνια ηπατική νόσο λόγω ηπατίτιδας B και C (McGuire et al. 2006, Wang et al. 2004). Όπως στην πρωτοπαθή IgA νεφροπάθεια το ίδιο και στη δευτεροπαθή IgA απαιτείται βιοψία νεφρού για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Η μειωμένη απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων IgA από τα κύτταρα Kupffer στο ήπαρ θεωρείται ότι προδιαθέτει σε εναπόθεση IgA στο νεφρό (Amore et al. 1994).

Σπειραματική εναπόθεση IgA είναι συχνή και στην κοιλιοκάκη, που εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών. Όπως και στην κίρρωση, η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών δεν έχουν κλινικές εκδηλώσεις νεφροπάθειας (Pasternack et al. 1990).

Ένας αριθμός αναφορών έχουν συσχετίσει την IgA νεφροπάθεια με τη λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Δεν είναι ξεκάθαρο αν η πολυκλωνική αύξηση της IgA στον ορό, που αποτελεί εύρημα στο σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. (Kimmel et al. 1992).

Η νεφροπάθεια της IgA σχετίζεται σπάνια με μια ποικιλία άλλων νόσων, όπως η ερπητόμορφη δερματίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα λεμφώματα, φυματίωση, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, νόσο Crohn και ελκώδης κολίτιδα.

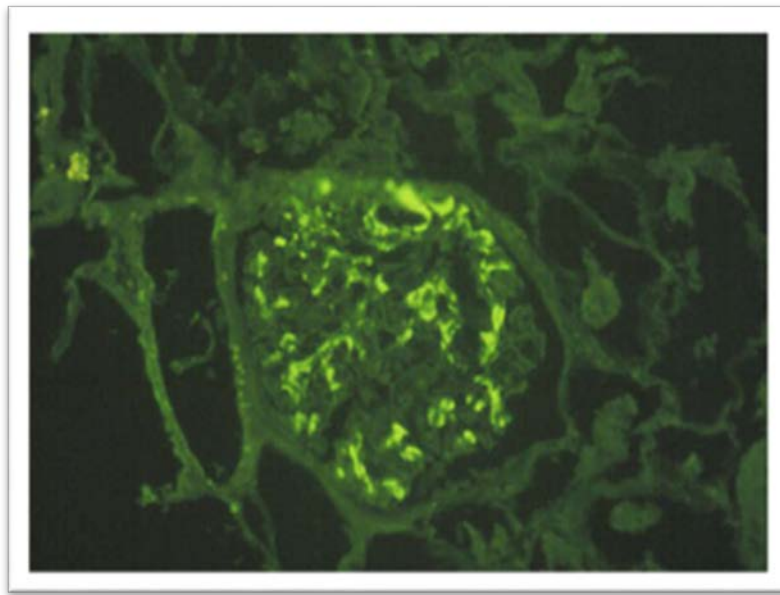
Συχνά πρόκειται για υποδιαγνωσμένη νόσο καθώς πολλοί ασθενείς δεν έχουν μακροσκοπική αιματουρία, ούτε υποβάλλονται σε εξέταση ούρων ρουτίνας. Περίπου 1-2% όλων των ασθενών με IgA νεφροπάθεια οδηγούνται σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) κάθε χρόνο (Beers et al. 2006).

1.1.5. Διάγνωση-ιστολογία

Η οριστική διάγνωση της IgA νεφροπάθειας απαιτεί τη διενέργεια βιοψίας νεφρού (Magistrini 2015). Τα τυπικά ιστολογικά ευρήματα στον ανοσοφθορισμό είναι η παρουσία εναπόθεσης IgA στη περιοχή του μεσαγγείου. Αυτές οι εναποθέσεις συχνά συνοδεύονται από εναπόθεση IgM, IgG, και C3 (Εικόνα 1) (Wyatt, et al. 2013, Roberts, et al. 2014 D'Amico, 2004, Emancipator, 1994, Galla, 1995).

Η IgA είναι κατά κύριο λόγο πολυμερές IgA1 που περιέχει αλυσίδα J, με κυριαρχία για ελαφρές αλυσίδες λάμδα. Οι υποενδοθηλιακές IgA εναποθέσεις του τριχοειδούς τοιχώματος μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών και αυτό συνδέεται με υψηλότερη ιστολογική δραστηριότητα (αυξημένη μεσαγγειακή και ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια) και χειρότερη πρόγνωση έκβαση (Bellur, et al. 2011). Η συνεναπόθεση της IgG ανοσοσφαιρίνης παρατηρείται επίσης περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων και έχει αναφερθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κακή έκβαση (Shin, 2016). Σπειραματική εναπόθεση του C3 εμφανίζεται στο 90% των περιπτώσεων (Jennette, 1988). Το C1q συχνά είναι απών, υποδηλώνοντας ότι το συμπλήρωμα ενεργοποιείται μέσω της εναλλακτικής οδού και ή λεκτινών. Οι εναποθέσεις του συμπληρώματος της εναλλακτικής οδού της προπερδίνης και του παράγοντα H, μπορεί συχνά να είναι παρών (Roberts, 2014).

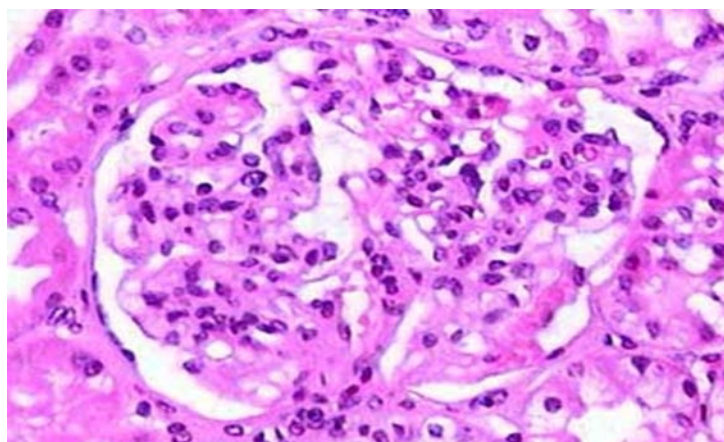
Σε μία μελέτη 60 ασθενών με IgA νεφροπάθεια το ένα τέταρτο είχε ενδείξεις ενεργοποίησης της οδού της λεκτίνης, με σπειραματική εναπόθεση mannose-binding lectin (MBL), L-ficolin, MBL-associated serine proteases (MASP-1/3) και C4d (Roos, et al. 2006). Αυτές οι περιπτώσεις σχετίζονταν με πιο έντονη ιστολογική βλάβη και υψηλότερα επίπεδα πρωτεϊνουρίας. Η παρουσία μεσαγγειακών εναποθέσεων C4d, έχει αναγνωριστεί ως ένας παράγοντας κινδύνου για χειρότερη μακροχρόνια έκβαση στην IgA νεφροπάθεια παρόλο που απαιτούνται περαιτέρω επιβεβαιωτικές μελέτες (Medjeral-Thomas, et al. 2018, Espinosa, et al. 2014, Segarra et al. 2018).



Εικόνα 1. Ανοσοφθορισμός με αντι-IgA δείχνει κοκκιώδη μεσαγγειακή εναπόθεση

Nature Reviews Disease Primers, 2016

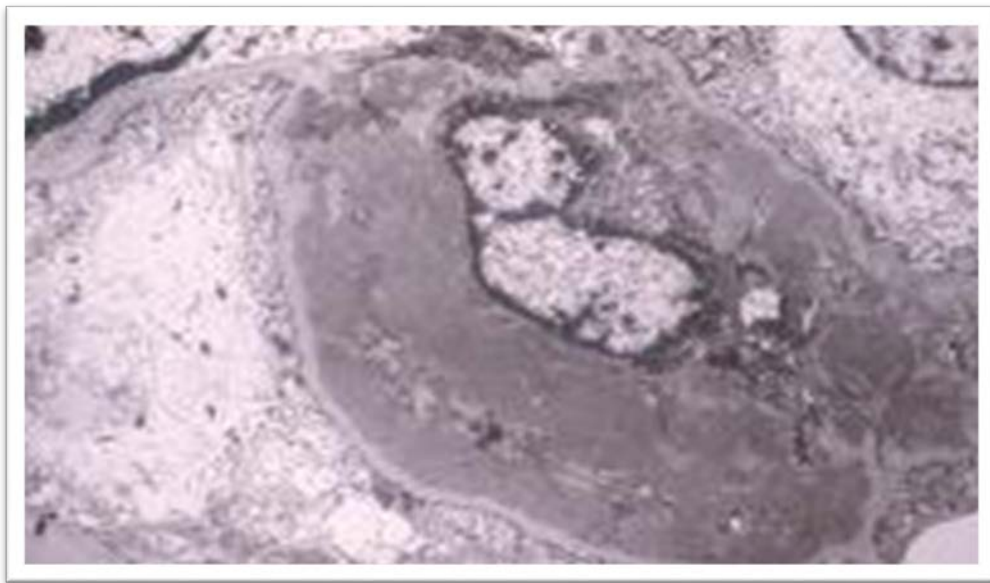
Οι αλλοιώσεις στο οπτικό μικροσκόπιο (Εικόνα 2), εμφανίζουν εξαιρετική ποικιλομορφία και δεν συμβαδίζουν πάντα τοπογραφικά με τις εναποθέσεις της IgA. Μπορεί να ποικίλλουν, από τη σχεδόν φυσιολογική σπειραματική αρχιτεκτονική, τη διάχυτη μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, έως την εστιακή τμηματική σπειραματονεφρίτιδα ή σε σπάνιες περιπτώσεις, εστιακή τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με εξωτριχοειδική υπερπλασία. Οι τυπικές περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από την αύξηση των μεσαγγειακών κυτταρων και της θεμέλιας ουσίας του μεσαγγείου, με φυσιολογική απεικόνιση των τριχοειδών αγκύλων. Η εστιακή τμηματική ή καθολική σπειραματοσκλήρυνση είναι ενδεικτική ότι η νόσος ήταν σε εξέλιξη για κάποιο χρονικό διάστημα. Επιπλέον των αλλοιώσεων στα σπειράματα, τα προσπειραματικά αρτηριακά αγγεία συχνά εμφανίζουν υαλίνωση και ίνωση κάτω από τον έσω χιτώνα, ακόμη και σε περιπτώσεις με ήπια μόνο αρτηριακή υπέρταση. Σε μακροχρόνια νόσο η διαμεσοσωληναριακή φλεγμονή οδηγεί σε ίνωση του διάμεσου ιστού και σωληναριακή ατροφία, με παρόμοια κατανομή όπως και των υπόλοιπων εξελικτικών σπειραματικών νόσων. (Walsh et al. 2010).



Εικόνα 2. Αύξηση μεσαγγειακών κυττάρων και θεμέλιας ουσίας (*Periodic acid-Schiff stain*)

IgA Nephropathy and Schönlein-Henoch Purpura, www.kidenypathology.com

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τυπικά αποκαλύπτει πυκνές ανοσοεναποθέσεις που περιορίζονται κυρίως στο μεσάγγειο (οι οποίες βρίσκονται εκτός των μεσαγγειακών κυττάρων στο μεσαγγειακό χώρο) (Εικόνα 3), αλλά μπορούν επίσης να εμφανιστούν στους υποενδοθηλιακούς και υποεπιθηλιακούς χώρους. Ο αριθμός και το μέγεθος αυτών των εναποθέσεων γενικά συσχετίζεται καλά με τη σοβαρότητα των αλλοιώσεων που παρατηρούνται στο οπτικό μικροσκόπιο (Emancipator, 1994).



Εικόνα 3. Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όπου φαίνονται μεγάλες σκοτεινές εναποθέσεις (IgA1) στο μεσαγγειακό χώρο

MEDSCAPE, IgA NEPHROPATHY WORKUP, Sohail Abdul Salim, Vecihi Batuman

Σε μερικούς ασθενείς με IgA νεφροπάθεια συνυπάρχει διάχυτη λέπτυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης η οποία δεν διακρίνεται από τη νόσο της λεπτή βασικής μεμβράνης (Dysart, 1983, Lee, 1989). Δεν είναι σαφές εάν η κλινική πορεία αυτών των ασθενών διαφέρει από την τυπική μορφή της IgA νεφροπάθειας (Dysart 1983, Lee, 1989).

Η νεφρίτιδα του Λύκου είναι μια άλλη διαταραχή που συνδέεται με την αυξημένη εναπόθεση μεσαγγειακής IgA. Η νεφρίτιδα του Λύκου μπορεί να διακριθεί από τη IgA νεφροπάθεια ιστολογικά με την προεξέχουσα εναπόθεση IgG, καθώς και την παρουσία εναπόθεσης C1q, υποδεικνύοντας την ενεργοποίηση της κλασικής οδού συμπληρώματος, σε αντίθεση με την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού και ή λεκτίνης στην IgA νεφροπάθεια (Galla, 1995)

Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των ιστολογικών αλλοιώσεων (ταξινόμηση κατά Oxford) παρουσιάζεται αρκετά απλουστευμένη και συσχετίζεται καλύτερα με την κλινική πορεία των ασθενών (Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal

Pathology Society, Cattran, et al. 2009, Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts, et al. 2009).

Σύμφωνα με την αυτή την ταξινόμηση εντοπίστηκαν ιστολογικές μεταβλητές που προβλέπουν τη νεφρική έκβαση, ανεξάρτητα από κλινικά δεδομένα: mesangial hypercellularity-μεσαγγειακή κυτταροβρίθεια (M), endocapillary hypercellularity-ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια (E), segmental glomerulosclerosis,-τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (S) και tubular atrophy/interstitial fibrosis-σωληναριακή ατροφία / διάμεση ίνωση (T). Η προγνωστική αξία καθεμιάς από αυτές τις μεταβλητές φαίνεται να είναι παρόμοια σε ενήλικες και παιδιά (Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Corpo, et al. 2010). Έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός της βαθμολογίας MEST με κλινικά δεδομένα κατά τη στιγμή της βιοψίας παρέχει την ίδια προγνωστική αξία με την παρακολούθηση των κλινικών δεδομένων για δύο χρόνια (Barbour, et al 2016). Η χρησιμότητα της ταξινόμησης της Οξφόρδης στην καθοδηγούμενη θεραπεία όπως η ανοσοκαταστολή παραμένει αβέβαιη.

Στη συνέχεια μετά από μία μελέτη 3096 ασθενών όπου συμπεριελήφθησαν εκτεταμένα κριτήρια, η παρουσία μηνοειδών σχηματισμών (crescents) βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη συνδυασμένη νεφρική έκβαση της μείωσης κατά 50% της νεφρικής λειτουργίας ή της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRD) η οποία ήταν σημαντική μόνο στους ασθενείς που δεν έλαβαν ανοσοκαταστολή (Haas 2017). Ο κίνδυνος της συνδυασμένης έκβασης παραμένει σημαντικός όταν οι μηνοειδής σχηματισμοί ήταν παρόν σε τουλάχιστον 50% των σπειραμάτων, ανεξάρτητα από το αν είχαν λάβει ανοσοκαταστολή. Αυτό οδήγησε στη συμπερίληψη μιας επιπλέον συνιστώσας C (crescent) στην αρχική βαθμολογία των τεσσάρων συνιστωσών MEST (Trimarchi 2017). Με βάση λοιπόν αυτά τα δεδομένα η ομόφωνη σύσταση είναι ότι η αναφορά κάθε βιοψίας της IgA νεφροπάθειας πρέπει να συμπεριλαμβάνει και τις πέντε μεταβλητές MEST-C. Το προτεινόμενο σύστημα βαθμολογίας φαίνεται στο παρακάτω (Σχήμα 2).

Μεταβλητή	Ορισμός	Σκορ
Μεσαγγειακή Κυτταροβρίθεια	<4 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή = 0 4 -5 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή = 1 6 –7 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή = 2 > 8 μεσαγγειακά κύτταρα/μεσαγγειακή περιοχή = 3 Το τελικό σκορ προκύπτει από το μέσο όρο όλων των σπειραμάτων	M0 < 0,5 M1 > 0,5
Ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια	Αυξημένος αριθμός κυττάρων εντός του αυλού των σπειραματικών τριχοειδών που προκαλεί στένωση του	E0-απούσα E1-παρούσα
Τμηματική σπειραματοσκλήρυνση	Οποιοδήποτε τμήμα της αγκύλης που παρουσιάζει σκλήρυνση	S0-απούσα S1-παρούσα
Σωληναριακή ατροφία / διάμεση ίνωση	Ποσοστό της φλοϊκής περιοχής που παρουσιάζει σωληναριακή ατροφία ή διάμεση ίνωση (λαμβάνεται υπ'όψιν το μεγαλύτερο ποσοστό)	0-25%-T0 26-50%-T1 >50% -T2
Μηνοειδής Σχηματισμοί	Παρουσία κυτταρικών και/ή ινοδοκυτταρικών μηνοειδών σχηματισμών στα σπειράματα	C0-απουσία C1-σε 1 σπείραμα C2> από 25% των σπειραμάτων

Σχήμα 2:Βιοψίες με λιγότερα από οχτώ σπειράματα θα πρέπει να θεωρούνται αθέβαιης αξίας για την πρόγνωση.

1.1.6. Εξέλιξη- θεραπεία

Ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και ήπια (μικρότερη από 500 έως 1000 mg /24ωρο) ή καθόλου πρωτεϊνουρία, έχουν συνήθως χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, η προοδευτική πρωτεϊνουρία και η νεφρική ανεπάρκεια αναπτύσσονται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών μακροπρόθεσμα (Geddes et al. 2003, Szeto et al. 2001, D' Amico 2000, Berthoux et al. 2011, Wakai et al. 2006, Rekola et al. 1991). Μεταξύ των ασθενών που παρουσιάζουν εμφανή πρωτεϊνουρία και ή αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού, η πρόοδος σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι περίπου 15 έως 25 % σε 10 χρόνια και 20 έως 30% σε 20 χρόνια (D' Amico 1992, Alamartine et al. 1991, Wakai et al. 2006, Rekola et al. 1991, Johnston et al. 1992, Chacko et al. 2005).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση είναι αρκετοί, αφού η IgA νεφροπάθεια έχει πολύ διακυμαινόμενη κλινική εικόνα. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για τον προσδιορισμό των κλινικών και ιστολογικών παραγόντων που συσχετίζονται με την εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Ασθενείς με IgA νεφροπάθεια που αναπτύσσουν προοδευτική νόσο τυπικά έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα τη στιγμή της διάγνωσης, καθένα από τα οποία είναι δείκτης σοβαρότητας της νόσου (D' Amico 1992, Alamartine et al. 1991, Szeto et al. 2001, D' Amico 2000, Berthoux et al. 2011, Wakai et al. 2006, Rekola et al. 1991, Nozawa et al. 2005, Lau et al. 2004, Bartosik et al. 2001, Hall et al. 2004, Ikee et al. 2006, Donadio et al. 2002, Reich et al. 2007, Izzi et al. 2006).

- Αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης
- Αρτηριακή υπέρταση >140/90mmHg
- Εμμένουσα, (π.χ. πάνω από 6 μήνες) πρωτεϊνουρία πάνω από 1000mg/24ωρο

Η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), κατά τη διάγνωση ή κατά τη διάρκεια της νόσου, συνδέεται με χειρότερη νεφρική πρόγνωση (D' Amico 1992, Wakai et al. 2006, Rekola et al. 1991, Ikee et al. 2006, Donadio et al. 2002, Reich et al. 2007, Izzi et al. 2006, Frisch et al. 2005).

Η επίδραση του μειωμένου GFR στην πρόγνωση απεικονίστηκε σε μια μελέτη από την Ιαπωνία 2270 ασθενών με IgA νεφροπάθεια, στην οποία η επίπτωση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε επτά χρόνια σχετιζόταν στατιστικώς σημαντικά με την κρεατινίνη ορού (SCr) κατά τη διάγνωση ($p < 0,001$) (Wakai et al. 2006) :

- SCr $\leq 1,25$ mg / dL κατά τη διάγνωση - 2,5% εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στην 7ετία
- SCr 1.26 έως 1.67 mg / dL κατά τη διάγνωση - 26 % εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στην 7ετία

- SCr > 1,68 mg / dL κατά τη διάγνωση - 71% εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στην 7ετία

Κακή έκβαση της νόσου υπάρχει επίσης όταν κατά τη διάγνωση είναι παρούσα η υπέρταση ή η σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (π.χ. από 100/60 σε 130/80 mmHg) (Berthouix et al. 2011, Bartosik et al. 2001, Reich et al. 2007). Αυτό φάνηκε σε μια προοπτική μελέτη 332 ασθενών με IgA νεφροπάθεια (Berthouix et al. 2011), όπου ήταν μεγαλύτερη η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ή του θανάτου στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ορίζεται ως > 140/90 mmHg) κατά την έναρξη της νόσου συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υπέρταση (15 έναντι 3% και 41 έναντι 6% στα 10 και 20 έτη αντίστοιχα).

Παρόμοια ευρήματα σημειώθηκαν σε μια δεύτερη προοπτική μελέτη 542 ασθενών με IgA νεφροπάθεια (Reich et al. 2007). Η υψηλότερη μέση αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο προοδευτικής IgA νεφροπάθειας, ένα αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε σε όλα τα επίπεδα πρωτεϊνουρίας. Θεωρείται ότι η κακή πρόγνωση που σχετίζεται με την υπέρταση σχετίζεται κυρίως με το γεγονός, ότι η ίδια αποτελεί δείκτη πιο σοβαρής σπειραματικής νόσου.

Ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας αποτελεί δείκτη της βαρύτητας της σπειραματικής νόσου και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου είναι πολύ χαμηλός για τους ασθενείς με λευκωματουρία < 1 g / 24ωρο ενώ είναι μεγαλύτερος για εκείνους με λευκωματουρία > 3 έως 3,5 g / 24ωρο (Le et al. 2012, Maixnerova et al. 2012). Η σημασία της πρωτεϊνουρίας στην πορεία της IgA νεφροπάθειας έχει αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες παρατήρησης.

Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης που πήραν μέρος 332 ασθενείς, η συνδυασμένη συχνότητα νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ή θανάτου, ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με λευκωματουρία >1000 mg/24ωρο συγκριτικά με εκείνους που είχαν λευκωματουρία < 1000 mg / 24ωρο (17 έναντι 3 και 41 έναντι 10 % στα 10 και 20 έτη, αντίστοιχα) (Berthouix et al. 2011). Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε ότι η εμμένουσα πρωτεϊνουρία μικρότερη από 1 g/24ωρο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης

μερικής ύφεσης στην IgA νεφροπάθεια. Επίσης από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι μακροπρόθεσμα, η συχνότητα ανάγκης για αιμοκάθαρση ή θανάτου ήταν πολύ χαμηλότερη στους ασθενείς που πέτυχαν μείωση της πρωτεϊνουρίας σε λιγότερο από 1 g ημερησίως με θεραπεία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέτυχαν την μείωση της πρωτεϊνουρίας (2 έναντι 29% και 2 έναντι 67 % σε 10 και 20 χρόνια, αντίστοιχα).

Παρόμοια ευρήματα σημειώθηκαν και σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης όπου πήραν μέρος 542 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια (Reich et al. 2007). Ο ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ήταν 24 φορές ταχύτερος στους ασθενείς με παρατεταμένη πρωτεϊνουρία και μεγαλύτερη από 3 g /24ωρο, σε σύγκριση με τους ασθενείς όπου η πρωτεϊνουρία ήταν κάτω από 1 g / 24ωρο. Επίσης οι ασθενείς που εμφανίστηκαν με πρωτεϊνουρία πάνω από 3 g/24ωρο, και στη συνέχεια παρουσίασαν μερική ύφεση (<1 g/24ωρο) είχαν παρόμοιο ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής βλάβης με τους ασθενείς που είχαν παρατεταμένη πρωτεϊνουρία μικρότερη του 1 g/24ωρο κατά την παρουσίαση της νόσου.

Πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου μπορεί να εμφανιστεί σε σοβαρή IgA νεφροπάθεια και είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας. Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν οξεία εμφάνιση νεφρωσικού συνδρόμου και η βιοψία νεφρού παρουσιάζει ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία, ενώ το πιο σημαντικό εύρημα είναι η διάχυτη σύντηξη των ποδοκυττάρων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η οποία παρατηρείται και στη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων.

Ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια μακροσκοπικής αιματουρίας χωρίς πρωτεϊνουρία έχουν χαμηλό κίνδυνο προοδευτικής νόσου σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν εμμένουσα μικροσκοπική αιματουρία και πρωτεϊνουρία (D' Amico, 1992, Haas, 1997, Szeto et al. 2001 Wakai et al. 2006, Rekola et al. 1991, Vivante et al. 2011).

Οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια επεισοδίων μακροσκοπικής αιματουρίας στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια (Bennett et al. 1983, Packham et al. 1994, Praga et al. 1985, Fogazzi et al 1995). Η βιοψία νεφρών σε αυτούς τους ασθενείς χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή υπερπλασία, και τμηματική εμφάνιση μηνοειδών σχηματισμών σε ένα μικρό ποσοστό των σπειραμάτων (συνήθως λιγότερο από 25%) (Bennett et al. 1983, Praga et al. 1985, Fogazzi et al 1995). Αυτά τα ευρήματα δεν είναι

επαρκή για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη των σωληναρίων με ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους (Packham et al. 1994, Praga et al. 1985, Gutierrez et al. 2007). Ωστόσο, η συνηθέστερη ιστολογική βλάβη είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση, που προκαλείται από την απελευθέρωση σιδήρου κατά τη λύση των ερυθρών κυττάρων στα σωληνάκια, ενδεχομένως ενεργώντας μέσω της τοπικής παραγωγής τοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Packham et al. 1994, Fogazzi et al 1995, Gutierrez et al. 2007). Η συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε μερικές εβδομάδες έως και μήνες, ωστόσο σε κάποιους ασθενείς μπορεί προσωρινά να χρειαστεί και αιμοκάθαρση (Packham et al. 1994) και σε κάποιους παρατηρείται ατελή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας (Gutierrez et al. 2007). Παράγοντες κινδύνου για την ατελή ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας θεωρούνται η διάρκεια της αιματοουρίας μεγαλύτερη των δέκα ημερών, η ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, η μείωση του GFR καθώς και η σοβαρή σωληναριακή νέκρωση κατά τη βιοψία (Packham et al. 1994, Gutierrez et al. 2007).

Άλλοι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη προοδευτική νόσο είναι η παχυσαρκία (Bonnet et al. 2001), η υπερτριγλυκεριδαίμια, η υπερουριχαιμία (Syrjänen et al. 2000) και το κάπνισμα (Yamamoto et al. 2010).

Παρότι τα κλινικά χαρακτηριστικά φαίνεται να είναι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες (Bartosik et al. 2001), υπάρχουν ευρήματα στη βιοψία νεφρού των ασθενών με IgA νεφροπάθεια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για προοδευτική νόσο. Εκτός από τις μεσαγγειακές εναποθέσεις που είναι παρόν σε όλους τους ασθενείς, οι δείκτες χρόνιας ίνωσης όπως η σπειραματοσκλήρυνση και η σωληναριακή ατροφία, η διάμεση ίνωση, οι αγγειακές βλάβες, οι μηνοειδείς σχηματισμοί και οι ανοσοεναποθέσεις στις τριχοειδείς αγκύλες θεωρούνται δείκτες χειρότερης πρόγνωσης (D'Amico, 1992, Rekola et al. 1991, Johnston et al. 1992, Nozawa et al. 2005, Ikee et al. 2006, Izzi et al. 2006, Haas 1997, Daniel et al. 2000, Lai et al. 2002, Weber et al. 2009).

Έχουν περιγραφεί διάφορα σχήματα ταξινόμησης των ευρημάτων της βιοψίας νεφρού που συσχετίζονται με την πρόγνωση. Η ταξινόμηση της Οξφόρδης είναι μια παθολογοανατομική ταξινόμηση που ταυτοποιεί διάφορες μεταβλητές σχετιζόμενες με

κακή πρόγνωση ανεξάρτητα από τα κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, το βαθμό πρωτεϊνουρίας, καθώς και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (Kidney Int 2009).

- Μεσαγγειακή υπερπλασία
- Τμηματική σπεραματοσκήρυνση
- Ενδοτριχοειδική κυτταροβρίθεια
- Σωληναριακή ατροφία / Διάμεση ίνωση

Επίσης, σε κάποιες μελέτες έχει φανεί ότι συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό οι ασθενείς με IgA νεφροπάθεια παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA ανοσοσφαιρίνης που μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης προοδευτικής νεφρικής βλάβης. Σε μελέτη 97 ασθενών με IgA νεφροπάθεια διαπιστώθηκε ότι υψηλότεροι τίτλοι αυτοαντισωμάτων ειδικών έναντι της ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA ανοσοσφαιρίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ή θανάτου (Herzenberg et al. 2011). Επομένως, ο προσδιορισμός των επιπέδων της ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA ανοσοσφαιρίνης στον ορό, είτε των αυτοαντισώματα έναντι της ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένης IgA ανοσοσφαιρίνης μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια.

Η βέλτιστη προσέγγιση για τη θεραπεία της IgA νεφροπάθειας είναι αβέβαιη. Δεν υπάρχουν ειδικές θεραπείες για την IgA νεφροπάθεια, παρά μόνο θεραπείες που μπορούν να καθυστερήσουν την εξέλιξη της νόσου (Barratt 2006, Appel 2006). Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις στη θεραπεία της IgA νεφροπάθειας, οι μη ανοσοκατασταλτικές θεραπείες και οι ανοσοκατασταλτικές. Στις μη ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση της λευκωματουρίας, συστήνεται κατά κύριο λόγο η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II καθώς και το ιχθυέλαιο. Ενώ στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία συμπεριλαμβάνεται η χρήση γλυκοκορτικοειδών, με ή χωρίς άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι γενικές παρεμβάσεις χρησιμοποιούνται σε όλους τους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου, όπως τους ασθενείς με πρωτεϊνουρία, ενώ η ανοσοκατασταλτική θεραπεία χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς. Η επιλογή ασθενούς για ειδική θεραπεία βασίζεται στον εκτιμώμενο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

Ασθενείς με μεμονωμένη αιματουρία, καθόλου ή ελάχιστη πρωτεϊνουρία, μικρότερη από 500 έως 1000 mg/24ωρο και φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), τυπικά δεν υποβάλλονται σε θεραπεία και συχνά δεν υποβάλλονται και σε βιοψία, συνεπώς δεν αναγνωρίζονται ότι έχουν IgA νεφροπάθεια. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κάθε 6 έως 12 μήνες, δεδομένου ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με προοδευτική νόσο η οποία εκδηλώνεται με αύξηση της πρωτεϊνουρίας, της αρτηριακής πίεσης και ή της κρεατινίνης στον ορό.

Ασθενείς με εμμένουσα πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 500mg-1g/24ωρο, φυσιολογικό ή ήπια μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης που δεν μειώνεται ραγδαία και ήπια έως μέτρια ιστολογικά ευρήματα στη νεφρική βιοψία, αντιμετωπίζονται αρχικά με μη ανοσοκατασταλτικές θεραπείες για την επιβράδυνση της νόσου. Οι μη ανοσοκατασταλτικές θεραπείες περιλαμβάνουν κυρίως τους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARB). Συνχορήγηση του ιχθυέλαιου σε δοσολογία 3g/24h ή και περισσότερο, καθώς το ιχθυέλαιο δεν έχει ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ προστατεύει από τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση της πρωτεϊνουρίας κάτω από 500 mg/24ωρο ή 1g/24ωρο και της αρτηριακής πίεσης κάτω από 130/80 mmHg.

Οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες συστήνονται σε ασθενείς με στοιχεία ενεργότητας και εξέλιξης της νόσου. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται η αιματουρία σε συνδυασμό με τη σταδιακή μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, την εμμένουσα πρωτεϊνουρία πάνω από 1g/24ωρο, καθώς και στοιχεία ενεργότητας της νόσου από τη βιοψία νεφρού όπως υπερπλαστικές ή νεκρωτικές αλλοιώσεις. Ωστόσο, δε συστήνεται η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή στους ασθενείς με χρόνια αύξηση της κρεατινίνης ορού ή ιστολογικές αλλοιώσεις όπως προεξέχουσα σπειραματοσκλήρυνση, διαμεσοσωληναριακή ατροφία ή

ίνωση. Δύο είναι τα προτεινόμενα σχήματα θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή για την IgA νεφροπάθεια. Η πρώτη είναι ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, 1g, για τρεις συνεχόμενες ημέρες στις αρχές των μηνών 1, 3 και 5, σε συνδυασμό με από του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης 0,5 mg/kg που χορηγείται σε εναλλακτικές ημέρες για έξι μήνες. Η δεύτερη είναι η χορήγηση, πρεδνιζολόνης 0,8 έως 1 mg / kg ανά ημέρα, για δύο μήνες ακολουθούμενη από μηνιαία μείωση της δόση κατά 0,2 mg/kg ανά ημέρα για τους επόμενους τέσσερις μήνες. Η συνδυασμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία εξετάζεται για τους ασθενείς με σοβαρή ή προοδευτική IgA νεφροπάθεια, νόσο που ορίζεται από την ταχεία και σταδιακή επιδείνωση της κλινική πορείας καθώς και ή τις ιστολογικές ενδείξεις σοβαρής ενεργού φλεγμονής όπως είναι οι μηννοειδής σχηματισμοί. Σε αυτούς τους ασθενείς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως γλυκοκορτικοειδή μαζί με κυκλοφωσφαμίδη και ακολουθείται από θεραπεία συντήρησης με αζαθειοπρίνη ή μεμονωμένα χορήγηση αζαθειοπρίνης.

Ωστόσο μπορεί να υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με IgA νεφροπάθεια που παρουσιάζονται με οξεία έναρξη νεφρωσικού συνδρόμου, μικρή ή καθόλου αιματουρία, διατηρημένη νεφρική λειτουργία, ελάχιστες πειραματικές βλάβες στο οπτικό μικροσκόπιο και διάχυτη τήξη των ποδοειδών προσεκβολών στα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αυτά τα ιστολογικά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία είναι ίδια με τη θεραπεία της νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων.

Εκτός από τα παραπάνω σχήματα, το μουκοφαινολικό οξύ και η κυκλοσπορίνη έχουν αξιολογηθεί για τη θεραπεία της IgA νεφροπάθειας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του μουκοφαινολικού οξέως (MMF) στην πρωτογενή θεραπεία της προοδευτικής IgA νεφροπάθειας. Οι μέχρι τώρα μελέτες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, (Frisch et al. 2005, Maes et al. 2004), ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (Chen et al. 2002, Tang et al. 2010). Τα KDIGO δεν συνιστούν τη χρήση του MMF ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους έχουν μελετηθεί και αυτοί στη θεραπεία της IgA νεφροπάθειας (Lai et al. 1987, Cattalan 1991,

Cháboná et al. 2000, Kim et al. 2013). Αν και φαίνεται ότι υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της πρωτεϊνουρίας, η χρήση τους περιορίζεται λόγω της νεφροτοξικότητάς τους (Lai et al. 1987, Cattaran, 1991, Kim et al. 2013). Επιπλέον, αρκετά συχνή είναι η υποτροπή αμέσως μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Άλλες παρεμβάσεις που έχουν αξιολογηθεί περιλαμβάνουν την αμυγδαλεκτομή, τη δίαιτα κατά της φλεγμονής, τη βουδεσονίδα, την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (Reid et al. 2011), φάρμακα όπως ανάλογα βιταμίνης D (Szeto et al. 2008, Fishbane et al. 2009, Liu et al. 2012), φαινυτοΐνη (Reid et al. 2011), αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες (Reid et al. 2011) και δαναζόλη, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

1.2. Ο ρόλος των κυτταροκινών στη παθογένεια της IgA νεφροπάθειας

Πολλές κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες όπως για παράδειγμα η ιντερλευκίνη-5, -6, -8, ο MCP (χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων), ο MIF-1 (μεταναστευτικός παράγοντας των μακροφάγων), ο TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκων), ο PDGF (αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων) και ο TGF-β (αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β) έχουν αναγνωριστεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας και πιθανόν να αναγνωριστούν σύντομα και ως θεραπευτικοί στόχοι (Lai et al. 1994).

1.2.1. Κυτταροκίνες-κλειδιά στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας.

Όπως προαναφέρθηκε, η IgA-ανοσοσφαιρίνη του ορού είναι αυξημένη στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και κυρίως αποτελείται από τον τύπο IgA1 με λ-ελαφρές αλυσίδες. Η IL-5 και ο TGF-β έχουν αποδειχθεί πως επάγουν την ωρίμανση των IgA-εκκριτικών Β-λεμφοκυττάρων και η έκφραση και των δύο αυτών κυτταροκινών είναι αυξημένη στα CD4-θετικά κύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, σε άμεση μάλιστα συσχέτιση με την κλινική σοβαρότητα (Lai et al. 1994). Επιπλέον, μια σχετικά σύγχρονη μελέτη συσχέτισμού από τον Liu et al. το 2008 προτείνει ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο του IL-5α- υποδοχέα, μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση της σποραδικής IgA νεφροπάθειας.

Ένα σημείο σταθμός στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας είναι η μεσαγγειακή εναπόθεση κυρίως πολυμερισμένης IgA1. Σαν απάντηση, τα μεσαγγειακά κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, που συνήθως οδηγούν σε μια κοινή οδό αυξημένης παραγωγής του εξωκυτταρίου δικτύου (matrix), στην φλεγμονή των σπειραμάτων και σωληναρίων και τελικά στην νεφρική ίνωση. In vitro μελέτες έδειξαν ότι η

σύνδεση της IgA στα μεσαγγειακά κύτταρα, προκαλεί αυξημένη παραγωγή της IL-6, της IL-8, του MCP, του MIF-1 και τέλος του TNF-α (Duque et al. 1997, Leung et al. 2003, van den Dobbela et al. 1994).

Ο πιθανός παθογενετικός ρόλος της IL-6 είναι σήμερα αντικρουόμενος. Παρόλο που η αύξηση της IL-6 στα ούρα θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την μακροπρόθεσμη έκβαση της IgA νεφροπάθειας (Harada et al. 2002) ο ενεργός ρόλος της IL-6 στην παθολογία της IgA νεφροπάθειας δεν έχει αποδειχθεί. Φυσικά, η IL-6 δεν είναι απαραίτητος παράγοντας για την φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αφού IL-6 knock-out ποντίκια έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Eitner et al. 1997).

Η χημειοταξία της IL-8, η νεφρική διήθηση του MCP και η συσσώρευση λευκών αιμοσφαιρίων έχει αποδειχθεί πως παίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία της IgA νεφροπάθειας. Τα επίπεδα του MCP-1 στα ούρα και η νεφρική έκφραση του MCP-1, βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και μάλιστα άμεσα συνυφασμένα με την διήθηση των μακροφάγων στο διάμεσο χώρο και την διάμεση σωληναριακή βλάβη (Yokoyama et al. 1998). Μονοκύτταρα που εκφράζουν IL-8 βρέθηκαν σε νεφρικούς ιστούς ασθενών με IgA νεφροπάθεια, καθώς βρέθηκαν και υψηλά επίπεδα IL-8 στον ορό (Yoshioka et al. 1993). Πιθανολογείται ότι στην IgA νεφροπάθεια, αυτή η κυτταροκίνη προκαλεί την μετανάστευση των ουδετερόφιλων μέσα στα σωληνάρια, επιτείνοντας την σωληναριακή βλάβη μέσω της απελευθέρωσης του υπεροξειδίου του αζώτου και λυσοσωμικών πρωτεολυτικών ενζύμων από τα ουδετερόφιλα.

Ο MIF παίζει σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη αντίδραση, καθώς φαίνεται πως είναι η μοναδική κυτταροκίνη γνωστή να ξεπερνά την αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών (Calandra et al. 1995). Αυξημένα επίπεδα MIF και αυξημένη έκφραση στα σπειράματα, έχουν βρεθεί σε πληθώρα ασθενών με IgA νεφροπάθεια. Πολύ σημαντικό είναι το εύρημα ότι ο ανταγωνισμός του MIF σε ένα πειραματικό μοντέλο IgA νεφροπάθειας, προκάλεσε μείωση της σπειραματικής έκφρασης του TGF-β και βελτίωση της σπειραματικής νεφρικής βλάβης (Leung et al. 2004).

Ένα δίκτυο αλληλεπίδρασης ανάμεσα στα σπειράματα και τα σωληνάρια (σπειραματοσωληναριακό) και άλλο ένα ανάμεσα στο μεσάγγειο και τα ποδοκύτταρα

(μεσαγγειοποδοκυτταρικό), μπορεί να αναγνωριστεί από πληθώρα μελετών, με κεντρικό μεσολαβητή τον TNF-α. Παραγόμενος από την ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων μετά την εναπόθεση της IgA, ο TNF-α έχει την ικανότητα να διεγείρει από τα πρόσωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα την έκφραση περαιτέρω μεσολαβητών της φλεγμονής όπως ο MIF. Επίσης από τα ποδοκύτταρα με την ανατροφοδότηση της ίδιας της παραγωγής του και των TNF-α υποδοχέων με αυτοκρινή τρόπο, συντηρεί την διαίωνιση της φλεγμονώδους αντίδρασης (Lai et al. 2008).

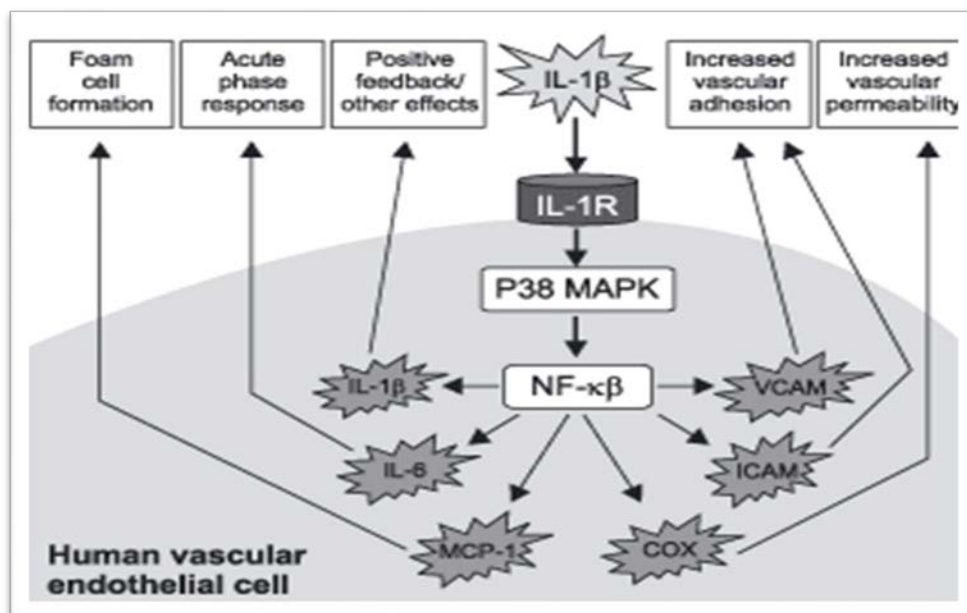
Η αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα στην IgA νεφροπάθεια, έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες. Υλικό βιοψιών από 40 ασθενείς με IgA νεφροπάθεια (Yoshioka et al. 1993), με ανοσοιστοχημεία και υβριδισμό *in situ*, έδειξε ότι τα μακροφάγα ήταν τα κύρια κύτταρα στο νεφρικό ιστό, που παρήγαγαν μια μεγάλη ποικιλία κυτταροκινών όπως η IL-1A, η IL-1B, η IL-6, -8 και ο TNF-α. Η σωληναριακή έκφραση της IL1-A, της IL-6 και του TNF-α συσχετίστηκε με την μεσαγγειακή υπερκυτταροβρίθεια, ενώ οι διάμεσες IL1-A, IL-6, IL-8 και TNF-α συσχετίστηκαν με την σωληναριακή διάμεση βλάβη και την πρωτεϊνουρία.

1.2.2. Ο ρόλος της IL-1B στην IgA νεφροπάθεια

Η Ιντερλευκίνη 1B παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, μονοκύτταρα, επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, είναι μεσολαβητής της φλεγμονής και εμπλέκεται σε μια πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών όπως η ωρίμανση και η απόπτωση των κυττάρων. Είναι σημαντική προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που αφενός ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα και αφετέρου προκαλεί αύξηση της έκκρισης του Intercellular Adhesion Molecule, (ICAM) ενδοκυττάριου παράγοντα προσκόλλησης και του Vascular cell adhesion molecule, (VCAM) (ενδαγγειακού παράγοντα προσκόλλησης) που ευνοούν την διήθηση των ιστών από λευκοκύτταρα. Η IL-1B εκκρίνεται ως ανενεργής μορφή

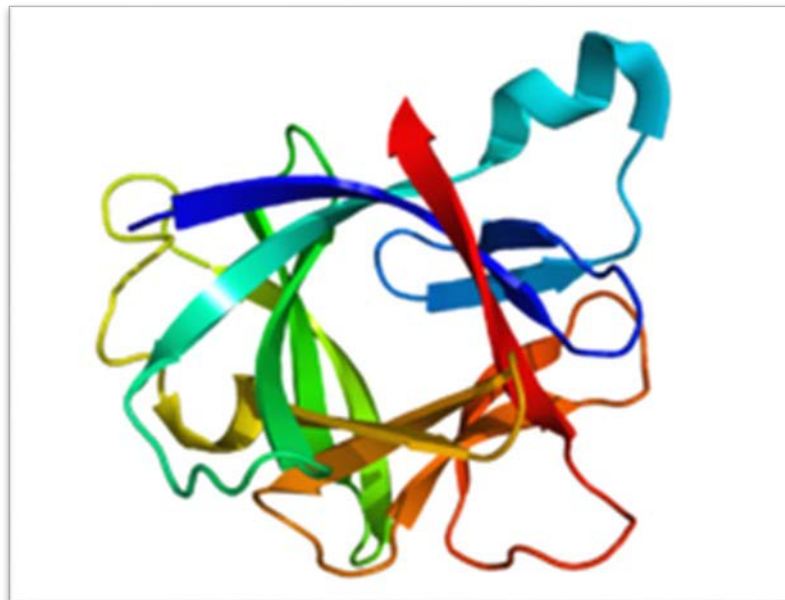
(προIL-1B) και η περαιτέρω ενεργοποίησή της εξαρτάται από πρωτεολυτικά ένζυμα και ειδικότερα την κασπάση-1 (Brenner and Rector, 2000).

Οι δράσεις της ενεργοποιημένης IL-1B φαίνονται σχηματικά στην (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Δράσεις της IL-1B μετά την σύνδεση με τον (κοινό για την IL-1A) υποδοχέα της IL-1R. Η ενεργοποίηση του NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) προκαλεί την αλλαγή στην έκφραση του DNA και την παραγωγή των παραγόντων και κυτταροκινών που επιτείνουν τη δράση της.
(<http://journals.prous.com/journals/dot/20064210/html/dt420683/images/image02.gif>)

Η τρισδιάστατη δομή της IL-1B φαίνεται στην (Εικόνα 5):



Εικόνα 5. Τρισδιάστατη απεικόνιση της IL-1B.

Το γονίδιο για την IL-1B καθώς και των άλλων οκτώ της οικογενείας της ιντερλευκίνης 1 σχηματίζουν ένα κοινό σύμπλεγμα γονιδίων στο χρωμόσωμα 2 (2q12-q21). Σε αντίθεση με την IL-1A που εντοπίζεται εντός των κυττάρων και των κυτταρικών επιφανειών, η β εκκρίνεται κυρίως από τα κύτταρα, και τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι αυξημένα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις (η IL-1A δεν προσδιορίζεται εύκολα στον ορό).

Ο ρόλος της IL-1B στην νεφρική νόσο γενικότερα έχει μελετηθεί αρκετά. Σε μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια, η IL-1B βρέθηκε να δρα κυρίως πάνω στον υποδοχέα IL-1 των νεφρικών κυττάρων για την παραγωγή TNF και την δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών (Timoshanko et al. 2004b). Σε άλλη μελέτη, η IL-1B βρέθηκε πως συνεισφέρει στη δημιουργία μηνοειδών σχηματισμών αλλά και στον χημειοτακτισμό φλεγμονωδών παραγόντων, ενώ η IL-1A προκάλεσε πειραματική βλάβη μέσω ανοσιακών οδών (Timoshanko et al. 2004a). Μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η IL-1B έχει δράση πάνω στην γονιδιακή έκφραση της νεφρίνης in vitro (Huwiler et al. 2003), πρωτεΐνη ειδική για τα ποδοκύτταρα που είναι σημαντικός

ρυθμιστής της σπειραματικής διήθησης και του σπειραματικού φραγμού. Βλάβη της νεφρίνης μπορεί να οδηγήσει σε ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες των ποδοκυττάρων, όπως είναι η τήξη των ποδοειδών προσεκβολών.

Η αυξημένη έκφραση της IL-1B στην IgA νεφροπάθεια έχει επίσης συσχετιστεί με την συσσώρευση μακροφάγων στο μεσάγγειο και την προοδευτική εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας. Τα επίπεδα της διαμεσοσωληναριακής IL-1B έχουν συσχετιστεί με το ρυθμό εξέλιξης της IgA νεφροπάθειας (Myllymaki et al. 2007). Ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και ασθενείς με μη IgA-μεσαγγειοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, είχαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης της IL-1B από τα περιφερικά μονοκύτταρα, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (Yano et al. 1997).

1.3. Πολυμορφισμοί της IL 1B και η IgA νεφροπάθεια

1.3.1. Ορισμοί

Πολυμορφισμός είναι μια συχνή, κληρονομούμενη μετάλλαξη της DNA ακολουθίας που ξεχωρίζει από τις πιο σπάνιες μεταλλάξεις στο ότι το πιο συχνό αλλήλιο της μεταλλαγμένης ακολουθίας, πρέπει να έχει μια συχνότητα από 1% και παραπάνω. Πολλών ειδών πολυμορφισμοί υπάρχουν στο γονίδιο.

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single nucleotide polymorphisms-SNPs) είναι σταθερές, δι-αλληλικές, μονής βάσης διαφορές ανάμεσα στις αλληλουχίες του DNA των ατόμων. Η διαγραφή βάσης ή ο διπλασιασμός βάσης είναι ένας άλλος τύπος ποικιλότητας μέσω πολυμορφισμών του DNA.

Ο μεταβλητός αριθμός επαναλήψεων (Variable Number of Tandem Repeats-VNTR) χαρακτηρίζεται από μια βασική αλληλουχία, που αποτελείται από έναν όποιο αριθμό όμοιων επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών. Αυτές μπορούν να διαιρεθούν σε δυο ομάδες, σύμφωνα με το μήκος των επαναλήψεων: τους μικροδορυφόρους με μήκος επαναλήψεων 2-6 ζευγών βάσεων και τους μινι-δορυφόρους με μήκος επαναλήψεων περίπου 20-200 ζ.β.

Τα μόρια HLA, η αιμοσφαιρίνη, οι υποδοχείς των κυτταροκινών και οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και τα αντιγόνα των ομάδων αίματος είναι παραδείγματα πολυμορφισμών στο ανθρώπινο σώμα. Οι συχνότητες των πολυμορφισμών μπορούν να ποικίλλουν ανάμεσα στους πληθυσμούς και εντός των πληθυσμών.

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί είναι πολύ συχνοί στη φύση και πιστεύεται ότι συμβαίνουν με ρυθμό 1 για κάθε 1.000 βάσεις μέσα στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Έχει υπολογιστεί ότι μόλις 1% από το σύνολο των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, έχουν την ικανότητα να αλλάξουν αμινοξύ σε μια πρωτεΐνη. Επομένως, οι περισσότεροι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί δεν επιδρούν στην πρωτεϊνική δομή, μπορούν όμως να την επηρεάσουν μέσω επιδράσεων στην πρωτεϊνική σταθερότητα (Wang and Moulton, 2001).

Αυτό συμβαίνει καθώς έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν την λειτουργία ρυθμιστικών αλληλουχιών που ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων ή μπορούν να επηρεάσουν τη σταθερότητα ή και την διαδικασία παραγωγής mRNA από ένα γονίδιο.

Οι πολυμορφισμοί στις κυτταροκίνες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα για την αναγνώριση πιθανών προγνωστικών δεικτών για πολλές νόσους. Η έρευνα του γονιδιώματος για την αναγνώριση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που έχουν σχέση με την IgA νεφροπάθεια σε πληθυσμούς διαφορετικής γεωγραφικής κατανομής, πιθανόν να ρίξει φως στον επιπολασμό της IgA νεφροπάθειας.

1.3.2. Πολυμορφισμοί της IL-1B και IgA νεφροπάθεια

Το γονίδιο για την *IL-1B* καθώς και των άλλων οκτώ της οικογενείας της Ιντερλευκίνης 1 σχηματίζουν ένα κοινό gene cluster στο χρωμόσωμα 2 (2q12-q21). Τα κύρια τρία γονίδια της ομάδας αυτής είναι το *IL-1A*, το *IL-1B* καθώς και το γονίδιο που κωδικοποιεί τον κοινό τους υποδοχέα IL-1R (Beerman et al. 2007). Το γονίδιο της *IL-1B* έχει μήκος 1498 βάσεις, και αποτελείται από επτά εξόνια και έξι ιντρόνια, τα οποία κωδικοποιούν για μία πρωτεΐνη 269 αμινοξέων.

Διάφοροι πολυμορφισμοί έχουν περιγραφεί στο γονίδιο της *IL-1B* και τουλάχιστον 2 από αυτούς έχουν βρεθεί να επηρεάζουν την πρωτεϊνική λειτουργία: ο ένας βρίσκεται στην περιοχή του υποκινητή στην θέση -511 και ο άλλος στο εξόνιο 5. Ο πολυμορφισμός -511 C/T στο γονίδιο της *IL-1B* (αλλήλιο IL-1B*2) θεωρείται ότι προκαλεί αυξημένη παραγωγή της IL-1B (Bidwell et al. 2001, Pociot et al. 1992). Επιπλέον στις ίδιες μελέτες έχει βρεθεί ότι το αντίστοιχο αλλήλιο του γονιδίου των υποδοχέων IL-1R*2 δεν μπορεί να ασκήσει τη δράση του στα επίπεδα των υποδοχέων του πλάσματος IL-1R, απουσία κυκλοφορούσας IL-1B, που σημαίνει ότι το *IL-1B* γονίδιο συμμετέχει και στην ρύθμιση της παραγωγής υποδοχέων IL-1R.

Οι πολυμορφισμοί της IL1-β έχουν μελετηθεί στα πλαίσια ασθενειών όπως η γυροειδής αλωπεκία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο καρκίνος του μαστού και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Σε σχέση με την IgA νεφροπάθεια, έχουν αναφερθεί πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα IL-1R σε δύο μελέτες (Liu et al. 2008, Shu et al. 2000). Και στις δύο μελέτες αυτές τα επίπεδα της φορείας του πολυμορφικού αλληλίου IL-1R*2 ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και αιματουρία, παρά στον πληθυσμό ελέγχου.

Μόνο η ταυτόχρονη συνύπαρξη των πολυμορφισμών IL-1B*2 και IL-1R*2 έχει βρεθεί πως αυξάνει στο διπλάσιο τον κίνδυνο εμφάνισης IgA νεφροπάθειας σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου (Syrjanen et al. 2002). Εάν σε αυτό το μοντέλο προστεθεί η απουσία του προστατευτικού για την ανάπτυξη IgA νεφροπάθειας TNF2, ο κίνδυνος εμφάνισης σποραδικής νόσου αυξάνει πέντε φορές. Παρόλο που η εμφάνιση νόσου δεν συνδέθηκε με κανένα από τα αλληλία αυτά ξεχωριστά, πιθανολογείται η κοινή συνύπαρξη των αλληλίων με το γονίδιο της νεφρικής βλάβης που οδηγεί στην IgA νεφροπάθεια.

Η παρουσία μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών μελετήθηκε σε 182 παιδιά με IgA νεφροπάθεια σε σύγκριση με 500 υγιείς μάρτυρες (Hahn et al. 2009). Σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών παρατηρήθηκαν για το IL-1B και τα IL-1R γονίδια (rs1143627, rs3917356, και rs1143633 στο IL-1B γονίδιο, και rs928940, rs439154, και rs315951 στο IL-1R γονίδιο). Επιπλέον τα rs1143627, rs3917356, και rs1143633 του IL-1B βρέθηκε να σχετίζονται με τη τήξη των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην σημασία των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών της IL-1 σε πολλές συστηματικές νόσους όπως η αθηροσκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτις, η νόσος Chagas και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Genetic association database, 2010). Σε αρκετές μελέτες οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί της IL-1B (rs1143634, rs1800587, rs17561, και rs1143627) είχαν στατιστικά σημαντική σχέση με την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι ταύτιση των αποτελεσμάτων υπάρχει μόνο για το rs1143627, που στην IgA νεφροπάθεια συσχετίστηκε με προοδευτική νόσο (Hahn et al. 2009).

1.4. Ο ρόλος του TNF-α στην IgA νεφροπάθεια

Ο TNF-α είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής με κεντρικό ρόλο στον καταρράκτη της φλεγμονής (Jeong et al 2009). Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο TNF-α των μεσαγγειακών κύτταρων στην IgA νεφροπάθεια, πιθανόν να εμπλέκεται στην παθογένεια της σωληναριακής βλάβης και της διάμεσης ίνωσης (Du et al 2023, Roach et al 2002), αμφότερες στενά συνδεδεμένες με την εξέλιξη της νόσου (Chan et al. 2005). Είναι επομένως λογικό να υποθέσουμε ότι ο TNF-α παίζει ρόλο στη παθογένεση και την εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας.

Το γονίδιο του (TNF-α, OMIM 191160) βρίσκεται στο κοντό βραχίονα του χρωμοσώματος 6 (6p21.33) (Lai et al. 2008, Radford et al.1997). Ένας διαλληλικός πολυμορφισμός έχει χαρακτηριστεί εδώ και καιρό στην περιοχή του υποκινητή TNF-α, δηλαδή μια μετάβαση G→A στη θέση -308 (Nedwin et al.1985). Η μεταφορά του σπάνιου αλληλόμορφου A, σε σύγκριση με το αλληλόμορφο G, σχετίζεται με αυξημένη γονιδιακή μεταγραφή (Nedwin et al.1985, Spies et al. 1986) και αυξημένη παραγωγή TNF-α από λεμφοκύτταρα in vitro (Wilson et al. 1997). Η συσχέτιση του πολυμορφισμού TNF-α G-308A και της IgA νεφροπάθειας έχει διερευνηθεί σε αρκετές πρόσφατες μελέτες ασθενών μαρτύρων (Kroeger et al. 1997, Bouma et al. 1996, Lee et al. 2001, Shu et al.2000, Syrjanen et al. 2002, Tuglular et al. 2003, Bantis et al. 2008), οι οποίες απέδωσαν αντιφατικά ευρήματα. Συγκεκριμένα, ορισμένες από τις μελέτες έδειξαν συσχέτιση του πολυμορφισμού με την IgA νεφροπάθεια (Bouma et al. 1996, Lee et al. 2001, Tuglular et al. 2003) και άλλες υποστήριξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση (Kroeger et al. 1997, Shu et al. 2000, Syrjanen et al. 2002, Bantis et al. 2008). Με σκοπό να αξιολογηθούν αυτά τα ευρήματα έγινε μια μετα-ανάλυση μελετών σχετικά με την επίδραση του πολυμορφισμού TNF-α G-308 στον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης σποραδικής IgA νεφροπάθειας. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η ανεύρεση του πολυμορφισμού TNF-α, G-308A δεν φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση ή εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας (Tziastoudi et al. 2023)

2. Ειδικό Μέρος

2.1 Σκοπός

Με δεδομένη την ατελή κατανόηση του ρόλου των ιντερλευκινών στην παθοφυσιολογία της IgA νεφροπάθειας στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής τέθηκαν οι ακόλουθοι ειδικοί σκοποί:

1. Μελέτη γενετικής συσχέτισης

Ειδικός σκοπός 1: Να ερευνηθεί η γονοτύπωση των εξής τριών πολυμορφισμών του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1: του πολυμορφισμού C-899T (rs1800587) στο γονίδιο της IL-1A, του πολυμορφισμού C-511T (rs16944) στο γονίδιο της IL-1B και του πολυμορφισμού διαδοχικών επαναλήψεων μεταβλητού μήκους (VNTR 86bp 1-5) στο γονίδιο της IL-1RN ο οποίος εντοπίζεται μέσα στο δεύτερο ιντρόνιο του γονιδίου και εξετάστηκε τυχόν συσχέτιση αυτών των πολυμορφισμών με την εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας ή με τον κίνδυνο εμφάνισης προοδευτικής IgA νεφροπάθειας.

2. Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης

Ειδικός σκοπός 2: Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων μελετών γενετικής συσχέτισης που εξετάζουν τυχόν συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών που εδράζονται σε γονίδια ιντερλευκινών και της IgA νεφροπάθειας. Πιο συγκεκριμένα, στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 15 μελέτες που διερευνούσαν τη συσχέτιση μεταξύ 14 πολυμορφισμών που εδράζονται σε οκτώ διαφορετικά γονίδια ιντερλευκινών και της IgA νεφροπάθειας.

2.2. Μεθοδολογία

2.2.1 Μελέτη γενετικής συσχέτισης

2.2.1.1 Ασθενείς

Το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης εγκρίθηκε 17/03/2014 από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη επιλέχθηκαν από ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, Ελλάδα. Η παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε στα εξωτερικά ιατρεία της Νεφρολογίας από τον Ιανουαρίου 2019 έως τον Οκτωβρίου 2019. Οι συμμετέχοντες ήταν Καυκάσιοι Ελληνικής καταγωγής και πήραν μέρος στη μελέτη μετά την υπογραφή εντύπου συγκατάθεσης, κατόπιν ενημέρωσης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν από το αντίστοιχο κέντρο με τη χρήση πινάκων τυχαίων αριθμών, φτάνοντας μέχρι τον επιθυμητό αριθμό σύμφωνα με τη μελέτη ισχύος. Αντίστοιχα με τον αριθμό των ασθενών, συμμετείχαν με αναλογία 1:2, 246 υγιείς μάρτυρες σταθμίζοντας για ηλικία και φύλο, με τη χρήση στρωματοποιημένης τυχαιοποίησης.

Η ομάδα μελέτης (κριτήρια εισόδου) αποτελείται από ασθενείς με προοδευτική IgA νεφροπάθεια, ασθενείς μάρτυρες (μη προοδευτική νεφροπάθεια IgA) και υγιείς μάρτυρες. Η διάγνωση βασίστηκε σε ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία των νεφρών (D'Amico, 2000, Goto et al. 2009). Η διάρκεια της IgA νεφροπάθειας θεωρήθηκε ο χρόνος που πέρασε (έτη) από την ημερομηνία της ιστολογικής εξέτασης νεφρού μέχρι την ημερομηνία της μελέτης-συμπερίληψης. Προοδευτική χαρακτηρίσθηκε η IgA νεφροπάθεια όταν υπήρχε εμμένουσα λευκωματουρία ($>2000\text{mg}/24\text{h}$) με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (κρεατινίνη ορού $>1,5\text{mg}/\text{dl}$), προσδιοριζόμενη σε έλεγχο ρουτίνας σε τουλάχιστον δύο ξεχωριστούς ελέγχους ρουτίνας σε περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών μεταξύ τους και πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Η λοίμωξη ουροποιητικού (κριτήριο αποκλεισμού) ελέγχθηκε με εξετάσεις dipstix στα ούρα. Η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου σημειώθηκαν και η αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση αίματος) καταγράφηκαν (Goto et al. 2009). Ελήφθησαν δείγματα αίματος για βιοχημικές μετρήσεις και απομόνωση DNA από κάθε άτομο.

2.2.1.2 Απομόνωση DNA

Για κάθε ασθενή έγινε απομόνωση του DNA από εμπύρνηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (πυρήνες λευκοκυττάρων), με τη μέθοδο της αφαλάτωσης. Σε κάθε ασθενή λήφθηκαν 10ml περιφερικού αίματος και τοποθετήθηκαν σε σωληνάριο, παρουσία αντιπηκτικού Na₂EDTA. Τα στάδια που ακολουθήθηκαν για την απομόνωση του DNA, βάσει πρωτοκόλλου με τη μέθοδο της αφαλάτωσης παρουσιάζονται παρακάτω:

1^η ημέρα

1. Τοποθέτηση του αίματος σε δοκιμαστικό σωληνάριο πολυπροπυλενίου των 15ml και αραιώση ως 12ml με ddH₂O (δix απεσταγμένο νερό). Η λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων έγινε με καλή ανάδευση.
2. Φυγοκέντριση για 15min στις 3500rpm, στους 4°C (απομόνωση των εμπύρνηνων κυττάρων).
3. Μετά την ολοκλήρωση της φυγοκέντρισης, το υπερκείμενο απορρίφθηκε και η διαδικασία συνεχίσθηκε με το ίζημα. Τα κύτταρα αραιώθηκαν σε ddH₂O έως 12ml και ανακινήθηκαν σε vortex.
4. Φυγοκέντριση για 15min στις 3500rpm, στους 4°C.
5. Αφαίρεση του υπερκειμένου. Στο ίζημα έγινε προσθήκη του διαλύματος lysis I (155mM NH₄Cl, 10mM KHCO₃, 1mM EDTA, pH=7.4) μέχρι τα 12ml.

6. Φυγοκέντριση για 15min στις 3500rpm, στους 4°C.
7. Επανάληψη των σταδίων 5 και 6.
8. Αφαίρεση του υπερκείμενου. Στο ίζημα προστέθηκε το διάλυμα lysis II (10mM Tris, 400mM NaCl, 2mM di-Na EDTA, pH=8.2), μέχρι τα 6ml (τα λυτικά διαλύματα lysis I και lysis II διευκολύνουν τη διάσπαση των πυρηνικών μεμβρανών για την απελευθέρωση του DNA). Μετά από ισχυρή ανάδευση, το δείγμα επώασθη για 15-30min, σε θερμοκρασία δωματίου.
9. Στο δείγμα προστέθηκε 750μl SDS 10% w/v (sodium dodecyl sulfate: δωδεκακυλοθειϊκό νάτριο, ανιονικό αποδιατακτικό που δεσμεύει τα λιπίδια και καταστρέφει τη δομή της μεμβράνης του πυρήνα, ενώ συμμετέχει στην αποδιάταξη της χρωματίνης και των πρωτεϊνών) και 100μl πρωτεϊνάσης K (10mg/ml) (απαραίτητη για τη διάσπαση και τη πέψη των πρωτεϊνών, με τις οποίες είναι συνδεδεμένο το DNA).
10. Επώαση στους 37°C για 16-18hrs (overnight).

2^η ημέρα

1. Προσθήκη 2ml 6M κορεσμένου διαλύματος NaCl. Ισχυρή ανάδευση για 15sec (με τη διαδικασία αυτή έγινε η κατακρήμνιση των αποδιαταγμένων πρωτεϊνών).
2. Φυγοκέντριση για 15min στις 3500rpm, στους 4°C.
3. Μετάγγιση του υπερκείμενου (περιείχε το DNA) σε καθαρό σωληνάριο και απόρριψη του ιζήματος. Ακολούθησε ισχυρή ανάδευση.
4. Φυγοκέντριση για 15min στις 3500rpm, στους 4°C.
5. Μετάγγιση του υπερκείμενου σε καθαρό σωληνάριο των 50ml και απόρριψη του ιζήματος.
6. Ακολούθησε καταβύθιση του νουκλεϊικού οξέος, που βρίσκεται στο υπερκείμενο διάλυμα, με 2 όγκους απόλυτης αιθανόλης (διπλάσιο όγκο σε σχέση με το αρχικό

διάλυμα) και CH_3COONa σε ποσότητα ίση με το 1/10 του όγκου του αρχικού διαλύματος.

7. Επώαση στους -20°C overnight.

3^η ημέρα

1. Φυγοκέντρωση για 50min στις 3500rpm, στους 4°C .
2. Απόρριψη του υπερκείμενου. Το DNA που συλλέχτηκε «ξεπλύθηκε» με διάλυμα αιθανόλης 70% (για την απομάκρυνση του άλατος που έχει παραμείνει στο διάλυμα) και τοποθετήθηκε σε σωληνάριο τύπου erpendorf.
3. Φυγοκέντρωση για 30min στις 12000rpm, στους 4°C .
4. Επανάληψη του σταδίου 2 και 3 άλλες δύο φορές (διάρκεια της φυγοκέντρωσης: 20min).
5. Αφαίρεση του υπερκείμενου (αιθανόλη, απέμεινε μόνο το ίζημα-DNA) και κάλυψη του σωληναρίου με παραφίλμ (το οποίο τρυπήθηκε με μικροσκοπική καρφίτσα για να διευκολυνθεί η εξάτμιση της αιθανόλης που είχε παραμείνει στο σωληνάριο).
6. Επώαση σε θερμοκρασία ψυγείου.
7. Το DNA φυλάχθηκε στους -20°C .

2.2.1.3 Προσδιορισμός ποιότητας και συγκέντρωσης του DNA

A. Έλεγχος της ποιότητας του DNA σε πηκτή αγαρόζης

Προκειμένου να ελεγχθεί η ποιότητα του DNA, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης (1%) παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (EtBr) και το DNA έγινε ορατό με υπεριώδη ακτινοβολία σε συσκευή UV.

B. Μέτρηση της συγκέντρωσης του DNA

Στη παρούσα μελέτη ο υπολογισμός της συγκέντρωσής του DNA, έγινε με φωτομέτρηση σε φασματοφωτόμετρο. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην ιδιότητα του DNA να απορροφά εκλεκτικά ακτινοβολία μήκους κύματος 260nm.

Συγκεκριμένα, μετρήθηκε η οπτική πυκνότητα (OD) υδατικού διαλύματος DNA (αραιωμένο διάλυμα DNA 1:100) σε μήκος κύματος 260 nm και 280 nm, σε κυψελίδα χαλαζία με διαδρομή φωτός 1cm. Η απορρόφηση στα 260nm αντιστοιχεί στο νουκλεϊκό οξύ που περιέχεται στο διάλυμα, ενώ η απορρόφηση στα 280 nm αντιστοιχεί στις πρωτεΐνες και άλλες προσμίξεις που έχουν παραμείνει στο διάλυμα.

Η καθαρότητα του DNA εκτιμήθηκε με βάση το λόγο OD_{260}/OD_{280} . Τιμές του λόγου μεταξύ 1,7 και 1,9 υποδηλώνουν παρουσία επαρκώς καθαρού DNA, τιμές μικρότερες του 1,7 φανερώνουν ότι το διάλυμα του DNA περιέχει πρωτεΐνες, ενώ τιμές μεγαλύτερες του 1,9 υποδηλώνουν πρόσμιξη με RNA.

Έχει παρατηρηθεί ότι σε μήκος κύματος 260nm τιμή OD ίση με 1 αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 50μg/ml δίκλωνου DNA, οπότε υπολογίσθηκε η συγκέντρωση του DNA μετά τη φωτομέτρηση ως εξής:

Συγκέντρωση DNA (μg/ml)=αραίωση × 50 × τιμή OD_{260}

Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά ευαίσθητη και μπορεί να ανιχνεύσει ποσότητες DNA μέχρι και 0,2μg DNA/ml διαλύματος.

2.2.1.4 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR: Polymerase Chain Reaction)

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης επιτρέπει τον ενζυμικό πολλαπλασιασμό *in vitro* επιλεγμένων αλληλουχιών DNA (DNA-στόχου) από ελάχιστη αρχική ποσότητα δείγματος.

IL-1B -511C/T

Το τμήμα του **γονιδίου της IL-1B** στη θέση -511 του υποκινητή (-511C/T) που περιέχει τον πολυμορφισμό ενισχύθηκε χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους εκκινητές σύμφωνα με περιγραφόμενες στη βιβλιογραφία μεθόδους (Di Giovine et al. 1992, McDowell et al. 1995, Tarlow et al. 1993):

Primer F: 5' **TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC** 3'

Primer R: 5' **GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT** 3'

Οι συνθήκες της PCR περιγράφονται παρακάτω

Πίνακας 1. PCR συνθήκες

PCR συνθήκες:

95°C για 3min	}	35 κύκλοι
95°C για 1min		
55°C για 1min		
74°C για 1min		
74°C για 6min		
4°C για ∞		

Επίσης, παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις και οι ποσότητες των αντιδραστηρίων σε τελικό όγκο 50μl.

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις και ποσότητες των αντιδραστηρίων σε τελικό όγκο 50μ

	Όγκος	Τελική συγκέντρωση
DNA (200ng/μl)	5,00 μl	0,02μgr
10× PCR buffer	5,00μl	1x
dNTPs (40mM)	1,50μl	1,2mM
Primer F (10μM)	1,00μl	0,2μM
Primer R (10μM)	1,00μl	0,2μM
MgCl ₂ (50mM)	2,00μl	2,0mM
Taq DNA Polymerase (5u/μl)	0,50μl	0,05u
ddH ₂ O	34,00μl	-
Τελικός όγκος (V _{ΤΕΛ.})	50,00μl	

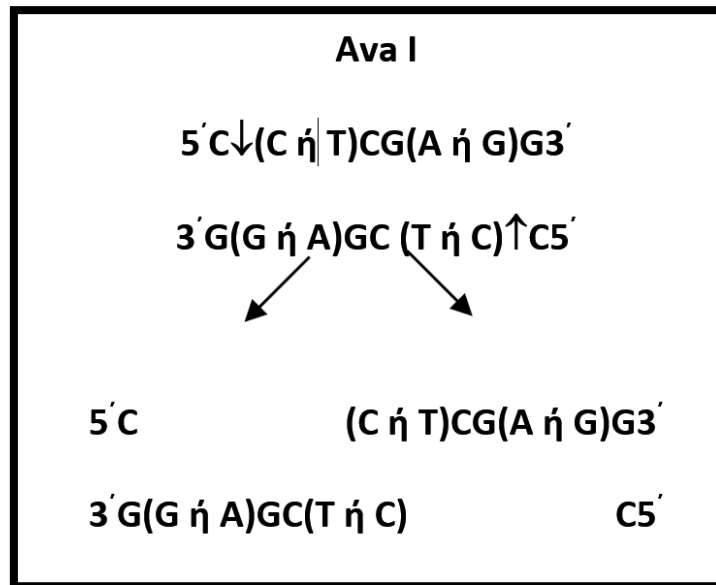
Το προϊόν της PCR ελέγχθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πήκτη αγαρόζης (2,5%) παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (1μg/ml) και έγινε ορατό με υπεριώδη ακτινοβολία. Ο έλεγχος του μεγέθους του προϊόντος της PCR που ενισχύθηκε έγινε εφικτός μετά από σύγκριση με το μέγεθος των ζωνών γνωστού DNA (100bp DNA Ladder). Το προϊόν της PCR ήταν το αναμενόμενο, στα 304bp. Επίσης, τα προϊόντα της πέψης διαχωρίστηκαν χρησιμοποιώντας ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης (2,5%) και έγιναν ορατά σε συσκευή UV. Από την παραπάνω διαδικασία, αναγνωρίστηκαν δύο αλληλόμορφα και ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 3):

Πίνακας 3. Ταξινόμηση αλληλόμορφων βάσει PCR

Allele 1	Διάσπαση του PCR προϊόντος σε 2 τμήματα	190 και 114bp
Allele2	Μη διάσπαση του PCR προϊόντος	304bp

Το προϊόν της PCR υποβλήθηκε σε πέψη με το περιοριστικό ένζυμο *Ava I*. Το *Ava I* είναι το πρώτο ένζυμο που απομονώθηκε από το βακτήριο *Anabaena variabilis*.

Η ενδονουκλεάση *Ava I*, που χρησιμοποιήθηκε, αναγνωρίζει και τέμνει ως εξής την παρακάτω αλληλουχία (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Τομή αλληλουχίας ύστερα από χρήση ενδονουκλεάσης Ava I

Παρακάτω στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις και οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για την πέψη του προϊόντος της PCR σε τελικό όγκο 40μl.

Πίνακας 4. Χρήση αντιδραστηρίων για πέψη προϊόντος PCR

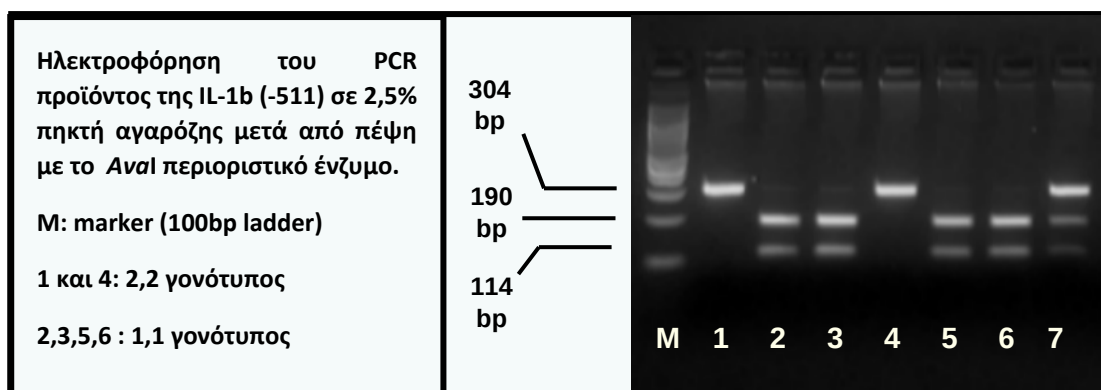
	Όγκος	Τελική συγκέντρωση
PCR product	30.00 µl	
Ένζυμο Ava I (10u/µl)	1.00 µl	0.25u
10x NE Buffer 2	4.00 µl	1x
ddH ₂ O	5.00 µl	-
Τελικός όγκος (V _{ΤΕΛ})	40.00 µl	

Μετά από επώαση για 16-18 ώρες (O/N) στους 37°C, τα τμήματα του DNA που προέκυψαν από την πέψη διαχωρίστηκαν σε πηκτή αγαρόζης 2,5% παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (1µg/ml) με την εφαρμογή σταθερού ηλεκτρικού πεδίου 100V και έγιναν ορατά σε συσκευή UV. Ο έλεγχος του μεγέθους των προϊόντων της πέψης έγινε δυνατός μετά από σύγκριση με το μέγεθος των ζωνών γνωστού DNA (100bp DNA Ladder)

Αναγνωρίστηκαν δύο αλληλόμορφα και ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται παρακάτω (Εικόνα 7):

➤ IL1B -511*1 (παρουσία κυτοσίνης-C στη θέση -511 του υποκινητή του γονιδίου της IL-1B): στην περίπτωση αυτή το περιοριστικό ένζυμο Ava I τέμνει το προϊόν της PCR σε ένα σημείο, οπότε προκύπτουν 2 τμήματα (190 και 114bp).

➤ IL1B -511*2 (παρουσία θυμίνης-T στη θέση -511 του υποκινητή του γονιδίου της IL-1B): στην περίπτωση αυτή το περιοριστικό ένζυμο Ava I δεν τέμνει το προϊόν της PCR (304bp).



Εικόνα 7. Ηλεκτροφόρηση του PCR προϊόντος της IL-1b (-511)

Μία ζώνη των 410 bp (τέσσερις επαναλήψεις της περιοχής 86 bp) ταξινομήθηκε ως αλληλόμορφο 1, μια ζώνη 240 bp (δύο επαναλήψεις της περιοχής 86 bp) ταξινομήθηκε ως αλληλόμορφο 2, μια ζώνη των 500 bp (πέντε επαναλήψεις της περιοχής 86 bp) ταξινομήθηκε ως αλληλόμορφο 3, μια ζώνη 325 bp (τρεις επαναλήψεις της περιοχής 86 bp) ως αλληλόμορφο 4 και μια ζώνη 595 bp (έξι επαναλήψεις της περιοχής 86 bp) ως αλληλόμορφο 5 (Kinane and Hart, 2003, Tarlow et al. 1993). Τα αλληλόμορφα κατηγοριοποιήθηκαν ως L (συμπεριλαμβάνοντας τα μακρά αλληλόμορφα 1, 3, 4 και 5) και 2 (το μικρότερο αλληλόμορφο 2). Οι αντίστοιχοι γονότυποι είναι *IL1RN L / L* (μακρά αλληλόμορφα), *IL1RN L / 2* (ετεροζυγώτες) και *IL1RN 2/2* (ομόζυγοι αλληλόμορφων 2).

IL-1RN VNTR 86bp intron 2

Το τμήμα του **γονιδίου της IL-1RN** που περιέχει τον VNTR πολυμορφισμό και εντοπίζεται μέσα στο δεύτερο ιντρόνιο ενισχύθηκε χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους εκκινητές:

Primer F: 5' **GCC CCT CAG CAA CAC TCC TAT** 3'

Primer R: 5' **CCC TGG TCC CCA CAA AAC TA** 3'

Οι συνθήκες της PCR περιγράφονται παρακάτω (Πίνακας 5):

Πίνακας 5. PCR συνθήκες

PCR συνθήκες:		
95°C για 7min		
95°C για 30sec	}	35 κύκλοι
56°C για 30sec		
72°C για 90sec		
72°C για 7min		
4°C για ∞		

Επίσης, παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις και οι ποσότητες των αντιδραστηρίων σε τελικό όγκο 25μ (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συγκεντρώσεις και ποσότητες των αντιδραστηρίων σε τελικό όγκο 25

	Όγκος	Τελική συγκέντρωση
DNA (200ng/μl)	2,50 μl	0,02μgr
10× PCR buffer	2,50 μl	1x
dNTPs (40mM)	0,50μl	0,8mM
Primer F (10μM)	0,25μl	0,1μM
Primer R (10μM)	0,25μl	0,1μM
MgCl ₂ (50mM)	1,00μl	2,0mM
Taq DNA Polymerase (5u/μl)	0,25μl	1,25u
ddH ₂ O	17,75μl	-
Τελικός όγκος (V _{TEL.})	25,00μl	

Τα προϊόντα της PCR ελέγχθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης (2%) παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (1μg/ml) και έγιναν ορατά με υπεριώδη ακτινοβολία. Ο έλεγχος του μεγέθους του προϊόντος της PCR που ενισχύθηκε πραγματοποιήθηκε μετά από σύγκριση με το μέγεθος των ζωνών γνωστού DNA (100bp DNA Ladder). Αναγνωρίστηκαν δύο αλληλόμορφα και ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 7):

Πίνακας 7. Ταξινόμηση αλληλόμορφων βάσει PCR

Allele 1	4 repeats of 86bp	470bp
Allele 2	2 repeats	300bp
Allele 3	5 repeats	555bp
Allele 4	3 repeats	385bp
Allele 5	6 repeats	740bp

IL-1A -889C/T

Το τμήμα του **γονιδίου της IL-1A** στη θέση -889 του υποκινητή (-889C/T) που περιέχει τον πολυμορφισμό ενισχύθηκε χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους εκκινητές:

Primer F: 5' **GTT CTA CCA CCT GAA CTA GGC** 3'

Primer R: 5' **TTA CAT ATG AGC CTT CCA TG** 3'

Οι συνθήκες της PCR περιγράφονται παρακάτω (Πίνακας 8):

Πίνακας 8. Ταξινόμηση αλληλόμορφων βάσει PCR

PCR συνθήκες:		
94°C για 7min		
94°C για 1min	}	35 κύκλοι
50°C για 1min		
72°C για 1min		
72°C για 10min		
4°C για ∞		

Επίσης, παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις και οι ποσότητες των αντιδραστηρίων σε τελικό όγκο 50μl (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Ταξινόμηση αλληλόμορφων βάσει PCR

	Όγκος	Τελική συγκέντρωση
DNA (200ng/μl)	5,00 μl	0,02μgr
10× PCR buffer	5,00 μl	1x
dNTPs (40mM)	1,00μl	0,8mM
Primer F (10μM)	1,00μl	0,2μM
Primer R (10μM)	1,00μl	0,2μM
MgCl ₂ (50mM)	1,50μl	1,5mM
Taq DNA Polymerase (5u/μl)	0,50μl	0,05u
ddH ₂ O	35,00μl	-
Τελικός όγκος (V _{TEL.})	50,00μl	

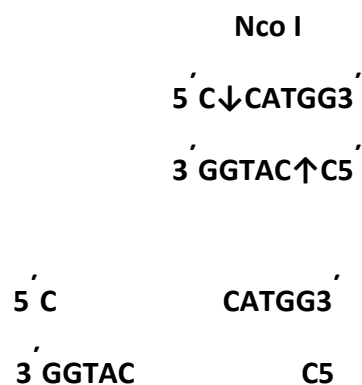
Το προϊόν της PCR ελέγχθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης (4%) παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (1μg/ml) και έγινε ορατό με υπεριώδη ακτινοβολία. Ο έλεγχος του μεγέθους του προϊόντος της PCR που ενισχύθηκε πραγματοποιήθηκε μετά από σύγκριση με το μέγεθος των ζωνών γνωστού DNA (φX174 DNA/Hinf I Marker). Το προϊόν της PCR ήταν το αναμενόμενο, στα 99bp. Επιπλέον, όπως θα αναφερθεί πιο αναλυτικά παρακάτω, τα προϊόντα της πέψης διαχωρίστηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης (4%) και έγιναν ορατά σε συσκευή UV. Αναγνωρίστηκαν δύο αλληλόμορφα και ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 10):

Πίνακας 10. Ταξινόμηση αλληλόμορφων

Allele T	μη διάσπαση του PCR προϊόντος	99 bp
----------	----------------------------------	-------

διάσπαση του PCR
προϊόντος σε 2 τμήματα 83 και 16bp

Το προϊόν της PCR υποβλήθηκε σε πέψη με το περιοριστικό ένζυμο Nco I. Το Nco I είναι το πρώτο ένζυμο που απομονώθηκε από το βακτήριο *Nocardia corallina*. Η ενδονουκλεάση Nco I, που χρησιμοποιήθηκε, αναγνωρίζει και τέμνει ως εξής την παρακάτω αλληλουχία:



Στον παρακάτω πίνακα Πίνακας 11 παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις και οι ποσότητες των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για την πέψη του προϊόντος της PCR σε τελικό όγκο 45μl.

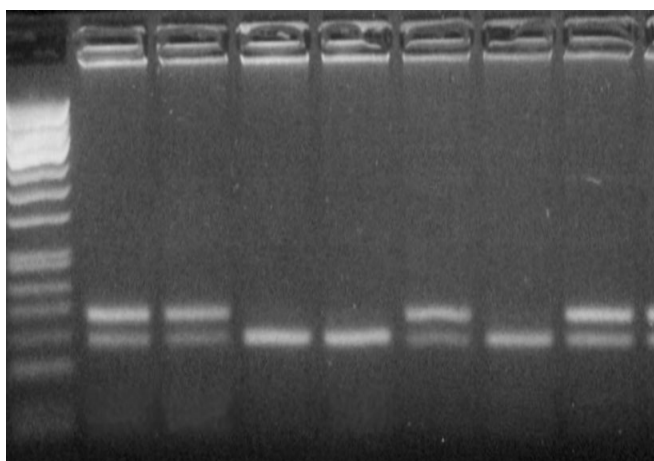
Πίνακας 11. Συγκεντρώσεις και ποσότητες αντιδραστηρίων για πέψη προϊόντος PCR

	Όγκος	Τελική συγκέντρωση
PCR product	35,00 μ l	
Ένζυμο Nco I (10u/ μ l)	1,50 μ l	0,33u
10x NE Buffer 4	4,50 μ l	1x
ddH ₂ O	4,00 μ l	-
Τελικός όγκος (V _{ΤΕΛ})	45,00 μ l	

Μετά από επώαση για 16-18 ώρες (O/N) στους 37°C, τα τμήματα του DNA που προέκυψαν από την πέψη διαχωρίστηκαν σε πηκτή αγαρόζης 4% παρουσία βρωμιούχου αιθιδίου (1 μ g/ml) με την εφαρμογή σταθερού ηλεκτρικού πεδίου 100V και έγιναν ορατά σε συσκευή UV. Ο έλεγχος του μεγέθους των προϊόντων της πέψης έγινε εφικτός μετά από σύγκριση με το μέγεθος των ζωνών γνωστού DNA (φX174 DNA/Hinf I Marker). Αναγνωρίστηκαν δύο αλληλόμορφα και ταξινομήθηκαν όπως φαίνεται παρακάτω (Εικόνα 8):

- IL1A -889*C (παρουσία κυτοσίνης-C στη θέση -889 του υποκινητή του γονιδίου της IL-1A): στην περίπτωση αυτή το περιοριστικό ένζυμο Nco I τέμνει το προϊόν της PCR σε ένα σημείο, οπότε προκύπτουν 2 τμήματα (83 και 16bp).
- IL1A -889*T (παρουσία θυμίνης-T στη θέση -889 του υποκινητή του γονιδίου της IL-1A): στην περίπτωση αυτή το περιοριστικό ένζυμο Nco I δεν τέμνει το προϊόν της PCR (99bp).

Ωστόσο, το τμήμα των 16bp δεν είναι ορατό. Έτσι, το τμήμα των 83 bp φανερώνει την παρουσία του αλληλομόρφου IL1A -889*C.



Εικόνα 8. Ηλεκτροφόρηση του PCR προϊόντος της IL-1A (-889)

M

2.2.1.5 Ανάλυση δεδομένων

Τα δεδομένα για τις συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ενώ τα δεδομένα για τις κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (n, %, αντίστοιχα). Η ύπαρξη ή μη κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό Student's t-test ή με το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney U για δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, κατά περίπτωση. Οι συχνότητες των κατηγορικών μεταβλητών συγκρίθηκαν με το κριτήριο χ^2 ή Fisher's exact test.

Η συσχέτιση μεταξύ της κατανομής του γονότυπου και της προόδου της νόσου (δηλαδή σε προοδευτική IgA νεφροπάθεια) εξετάστηκε με τη χρήση γενικευμένου λόγου αναλογιών (generalized odds ratio, OR_G) (Zintzaras, 2010a, Zintzaras, 2012). Το OR_G εκφράζει την πιθανότητα ενός ατόμου να νοσεί περισσότερο σε σχέση με την πιθανότητα να νοσεί λιγότερο, δεδομένου ότι τα άτομα που νοσούν περισσότερο έχουν υψηλότερο φορτίο μεταλλάξεων από τα άτομα που νοσούν λιγότερο (Zintzaras, 2010a, Zintzaras, 2012). Επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ της κατανομής γονότυπου και της κατάστασης της νόσου η οποία περιελάμβανε υγιείς μάρτυρες, ασθενείς ομάδας ελέγχου και περιστατικά ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο χ^2 .

Σε υγιείς μάρτυρες, αξιολογήθηκαν επίσης η απόκλιση της κατανομής γονότυπου από την ισορροπία Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) και η ύπαρξη ανισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium LD) μεταξύ των πολυμορφισμών. (Hernandez and Weir, 1989, Weir, 1996), (Ding et al. 2021, Goto et al. 2009). Τα αποτελέσματα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικά όταν $p < 0.05$.

Η κατανομή του γονότυπου και οι αντίστοιχοι σταθμισμένοι και μη OR_s υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM® SPSS® Statistics Version 28 (IBM Corp. ©, Release 28.0.0.1, 2021). Για τον έλεγχο ανισορροπίας σύνδεσης χρησιμοποιήθηκε

το λογισμικό ανάλυσης γενετικών δεδομένων (Genetic Data Analysis, GDA) (Hernandez and Weir 1989, Shen et al. 2007, Imai et al. 2012.) Οι συχνότητες απλοτύπων εκτιμήθηκαν και συγκρίθηκαν με το SHEsis (Hernandez and Weir, 1989), (Li et al. 2009, Shi et al. 2005). Ο γενικευμένος λόγος αναλογιών (OR_G) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εφαρμογή ORGGASMA (<http://biomath.med.uth.gr>) (Zintzaras, 2010a). Τέλος, για την εκτέλεση ανάλυσης μοριακής διακύμανσης (AMOVA) χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό GeneAIEX (v6.5) (Meirmans 2006, Peakall et al. 2012).

2.2.2 Μετα-ανάλυση

2.2.2.1 Προσδιορισμός και επιλογή σχετικών μελετών

Προκειμένου να διευκρινιστεί ο ρόλος των ιντερλευκινών στην ανάπτυξη και εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας, συνθέσαμε τα αποτελέσματα όλων των διαθέσιμων μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (GAS) που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων της ιντερλευκίνης και της IgA νεφροπάθειας. Οι μελέτες ανακτήθηκαν μετά από εκτεταμένη αναζήτηση στη βάση PubMed χρησιμοποιώντας ως όρους αναζήτησης (“immunoglobulin A nephropathy” or “IgA nephropathy”) AND interleukin AND (gene OR polymorphism), που προσπελάστηκε στις 30 Μαΐου 2023).

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η καταλληλότητα των μελετών. Επιπλέον, όλες οι αναφορές από τις επιλέξιμες μελέτες εξετάστηκαν για να προσδιοριστούν τυχόν άρθρα που δεν περιλαμβάνονται στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων. Περιλήψεις, αναφορές περιπτώσεων, άρθρα ανασκόπησης, *in vitro* μελέτες και μελέτες άλλων ερευνητικών σχεδιασμών εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η αναζήτηση περιοριζόταν σε άρθρα που δημοσιεύτηκαν στα Αγγλικά.

Οι μελέτες συσχέτισης που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση επικεντρώθηκαν στην εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες προέρχονταν από περιπτώσεις ασθενών με σποραδική IgA νεφροπάθεια. Τα περιστατικά με προοδευτική IgA νεφροπάθεια κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς ενώ τα περιστατικά με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια κατηγοριοποιήθηκαν ως ασθενείς-μάρτυρες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα κριτήρια επιλογής δεν προέρχονταν από έναν προκαθορισμένο ορισμό για την προοδευτική IgA νεφροπάθεια. Αντίθετα, έγινε αποδεκτός ο ορισμός της προοδευτικής της IgA νεφροπάθειας όπως οριζόταν από κάθε μελέτη (Πίνακα 12) ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς με άλλες μορφές IgA νεφροπάθειας, όπως η πορφύρα Henoch-Schönlein, καθώς και άτομα με δευτεροπαθή IgA νεφροπάθεια.

2.2.2.2 Άντληση στοιχείων

Ο πρώτος συγγραφέας, το έτος έκδοσης, η φυλή των συμμετεχόντων στη μελέτη, τα κριτήρια επιλογής, οι δημογραφικές πληροφορίες και τα πλήρη γονοτυπικά δεδομένα ή συχνότητες αλληλομόρφων καταγράφηκαν από κάθε μελέτη.

2.2.2.3 Σύνθεση και Ανάλυση δεδομένων

Για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ της κατανομής του γονότυπου και της πιθανότητας ανάπτυξης σποραδικής IgA νεφροπάθειας ή του κίνδυνου ανάπτυξης προοδευτικής IgA νεφροπάθειας χρησιμοποιήσαμε τον γενικευμένο λόγο αναλογιών (OR_G) [Zintzaras, 2010, Zintzaras 2012]. Όταν υπήρχαν τουλάχιστον δύο διαθέσιμες μελέτες, διεξήχθη μετα-ανάλυση και το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα (OR) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (Dersimonian and Laird 1986). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως λόγοι αναλογιών (ORs) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs). Για να αξιολογηθεί η ετερογένεια μεταξύ των μελέτων, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Q-statistic (Cochran 1954) και ο βαθμός ετερογένειας ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό μέτρο I^2 (Higgins et al. 2003)

Για την ανάλυση της κατανομής γονότυπου της ομάδας των μαρτύρων εφαρμόστηκε, το τεστ Fisher για να εξεταστεί τυχόν απόκλιση από την ισορροπία Hardy–Weinberg (HWE). Επιπλέον, πιθανή ύπαρξη διαφοράς εκτιμώμενου μεγέθους των γενετικών επιδράσεων σε μελέτες μεγάλου και μικρού μεγέθους εκτιμήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας εξάρτησης Egger (Egger et al. 1997).

Για τον υπολογισμό του γενικευμένου λόγου αναλογιών, έγινε χρήση του λογισμικού ORGGASMA (<https://biomath.med.uth.gr/default.aspx?lang=el&id=232164AC-9C6B-4A27-A595-2A22C35B6260&rid=576AB0F4-10AE-4BEA-8D97-C52B8B6BD4DA>, πρόσβαση στις 12 Νοεμβρίου 2023) (Zintzaras 2012, Zintzaras 2010). Για τα γραφήματα και τη μετα-ανάλυση,

χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά Comprehensive Meta Analysis software package (CMA έκδοση 2, <http://www.meta-analysis.com> (πρόσβαση στις 12 Νοεμβρίου 2023); 2005) και Stats Direct 2013 (StatsDirect Ltd., Birkenhead, UK) (πρόσβαση στις 12 Νοεμβρίου 2023).

2.3. Αποτελέσματα

2.3.1 Ανάλυση γενετικής συσχέτισης

2.3.1.1 Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών

Η ομάδα μελέτης αποτελείτο από 121 ασθενείς με ιστολογικά διαγνωσμένη νεφροπάθεια IgA και 246 υγιείς μάρτυρες, σταθμισμένοι για ηλικία και φύλο. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν μη συγγενείς, Καυκάσιοι, Ελληνικής καταγωγής. Σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια της προοδευτικής IgA νεφροπάθειας, δηλαδή εμμένουσα πρωτεϊνουρία ($> 2\text{ g} / 24\text{h}$) ή/και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $> 1,5\text{ mg/dl}$), 67 από τους ασθενείς συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν ως προοδευτικές (περιστατικά) και 54 μη προοδευτικές (ασθενείς μάρτυρες) περιπτώσεις με IgA νεφροπάθεια.

Από τους 121 ασθενείς οι 88 (72,7%) ήταν άρρεν φύλου και οι 33 (27,3%) θήλυ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 47 ± 15 έτη. Σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας υπό χρόνια πρόγραμμα εξωσωματικής κάθαρσης ήταν οι 15 (12,8%) από τους ασθενείς και 3 ασθενείς (2,5%) είχαν υποβληθεί σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Λευκωματουρία ($> 300\text{mg}/24\text{h}$) είχαν 85 (73,9%) ασθενείς, με μέση τιμή λευκώματος ούρων 24ωρου $2171 \pm 3498\text{ mg/dl}$. Μικροσκοπική αιματουρία είχαν 82 (70,1%) ασθενείς και ιστορικό μακροσκοπικής αιματουρίας 18 (15,4%) ασθενείς. Η μέση αρτηριακή πίεση των ασθενών ήταν $73 \pm 12\text{ mmHg}$, η μέση τιμή κρεατινίνης ορού $2,5 \pm 3\text{ mg/dl}$ και η μέση τιμή ουρίας ορού $72 \pm 63\text{ mg/dl}$ (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Χαρακτηριστικά ασθενών με IgA Νεφροπάθεια

		Ασθενείς με IgA Νεφροπάθεια (n=121)	
Μεταβλητή	Κατηγορίες	Μέσος	Τυπική απόκλιση
Ηλικία		46,5	15,3
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)		72,7	12,1
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)		136,4	25,7
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)		81,6	12,2
Hct (%)		38,6	7,1
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)		2,5	3,0
Ουρία ορού (mg/dl)		72,4	63,1
Κρεατινίνη ούρων (mg/dl)		1385,1	1014,9
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)		72,7	32,2
Λεύκωμα ούρων (mg/dl)		2170,7	3498,1
Φύλο	Άνδρες	88	72,7%
	Γυναίκες	33	27,3%
Λευκωματουρία	Όχι	30	26,1%
	Ναι	85	73,9%
Μικροσκοπική αιματουρία	Όχι	35	29,9%
	Ναι	82	70,1%
Μακροσκοπική αιματουρία	Όχι	99	84,6%
	Ναι	18	15,4%
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (Αιμοκάθαρση)	Όχι	102	87,2%
	Ναι	15	12,8%
Μεταμόσχευση	Όχι	117	97,5%
	Ναι	3	2,5%

Ο Πίνακας 14 περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά όλων των 367 συμμετεχόντων. Μεταξύ των ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια, 22,4% (n = 15) ήταν ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), 17,9% (n = 12) υπό χρόνια θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και 4,5% (n = 3) με ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού. Η κατανομή της ηλικίας ήταν η ακόλουθη: Έχοντες ηλικία άνω των 60 ετών ήταν 74,6% των ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια (n = 50), 87% των ασθενών μαρτύρων (n = 47) και 84,6% των υγιών μαρτύρων (n = 208). Η διάρκεια της IgA νεφροπάθειας ήταν περισσότερο από 5 έτη στο 51,2% των ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια και στο 51,9% των ασθενών μαρτύρων.

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

Μεταβλητή	Υγιείς μάρτυρες	Ασθενείς με IgA Νεφροπάθεια	Ασθενείς μάρτυρες	Προοδευτική IgA νεφροπάθεια	p*
N	246	121	54	67	
Φύλο (Ανδρες/Γυναίκες)	182/64	88/33	34/20	54/13	0,030
Ηλικία (έτη)	44,6 ± 1,0	45,6 ± 15,2	42,3 ± 15,5	49,8 ± 14,3	0,012
Διάρκεια νόσου (έτη)	-	5,9 ± 4,7	6,0 ± 4,9	5,7 ± 4,3	0,946
Νεφρική νόσος τελικού σταδίου	-	15	0	15	<0,001
Μέση Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	-	72,7 ± 12,1	69,1 ± 10,1	75,3 ± 12,3	0,004
Μακροσκοπική αιματουρία (n(%))	-	19 (15,7)	11 (20,4)	8 (11,9)	0,205
Μικροσκοπική αιματουρία (n(%))	-	85 (70,2)	34 (62,9)	51 (76,1)	0,099
Λευκωματουρία (mg/ημέρα)	-	2170 ± 34988	613 ± 471	3438 ± 4306	<0,001
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	-	2,46 ± 3,01	1,07 ± 0,22	3,50 ± 3,65	<0,001
Ουρία ορού (mg/dl)	-	72 ± 63	69 ± 11	75 ± 12	0,001
Hct (%)	-	38,6 ± 7,1	41,6 ± 4,7	36,4 ± 7,7	<0,001

*Οι τιμές p αναφέρονται στη σύγκριση μεταξύ ασθενών-μαρτύρων και ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια, χρησιμοποιώντας τα στατιστικά Mann-Whitney U (για τις συνεχείς μεταβλητές) και Pearson's χ^2 (για τις κατηγορικές μεταβλητές).

Ο αποκλεισμός των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($n = 15$) άλλαξε μερικώς το κλινικό προφίλ των ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια. Ωστόσο δεν προέκυψε ακόμα και τότε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της IgA νεφροπάθειας ($5,2 \pm 4,0$ έναντι $5,7 \pm 4,3$ έτη, $p = 0,565$), μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Μετά τον αποκλεισμό των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, η συχνότητα της μακροσκοπικής αιματουρίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με προοδευτική IgA νεφροπάθεια από ό, τι στους ασθενείς μάρτυρες [$5,3$ έναντι $11,9\%$. OR = $0,239$ ($0,063 - 0,915$)].

2.3.1.2 Κίνδυνος ανάπτυξης και εξέλιξης της IgA νεφροπάθειας

Η κατανομή των γονότυπων των τριών πολυμορφισμών του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1 σε ασθενείς με προοδευτική IgA νεφροπάθεια, ασθενείς μάρτυρες με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια και υγιείς μάρτυρες με τους αντίστοιχους γενικευμένους λόγους αναλογιών απεικονίζονται παρακάτω Πίνακας 15. Οι γονότυποι των μαρτύρων εξετάστηκαν όσον αφορά τη συμμόρφωσή τους με την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE) ($p \geq 0.05$).

Στη σύγκριση μεταξύ υγιών, έναντι ασθενών με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια, έναντι ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική κατανομή των γονότυπων αυτών των πολυμορφισμών ($p \geq 0.05$) Πίνακας 15. Μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν και από τον έλεγχο όλων των ασθενών έναντι των υγιών μαρτύρων ($p \geq 0.05$) Πίνακας 16. Αντίθετα στη σύγκριση ασθενών με προοδευτική νόσο έναντι ασθενών χωρίς προοδευτική νόσο, προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον πολυμορφισμό C-511T που εδράζεται στο γονίδιο της ιντερλευκίνης IL-1B ($p = 0.041$), υποδεικνύοντας ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου (Πίνακας 17).

Πίνακας 15. Κατανομή των γονότυπων του συμπλέγματος γονιδίων IL1 μεταξύ των ασθενών με προοδευτική IgA νεφροπάθεια, ασθενών μαρτύρων μη προοδευτική νεφροπάθεια IgA και υγιή άτομα ομάδας ελέγχου.

Γενετικός πολυμορφισμός	Γονότυπος	Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια	Μη Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια	Υγιείς Μάρτυρες	p Value	OR _G (95% CI)
			n (%)			
IL1A C-899T rs1800587	C C	30 (44,8)	30 (55,6)	120 (48,8)	0,458	0,97 (0,68–1,38)
	C T	30 (44,8)	22 (40,7)	98 (39,8)		
	T T	7 (10,4)	2 (3,7)	28 (11,4)		
IL1B C-511T rs16944	C C	22 (32,8)	30 (55,6)	94 (38,2)	0,118	0,96 (0,67–1,35)
	C T	37 (55,2)	19 (35,2)	126 (51,2)		
	T T	8 (11,9)	5 (9,3)	26 (10,6)		
IL1RN allele L vs. 2	L L	41 (61,2)	33 (61,7)	139 (56,5)	0,740	0,82 (0,57–1,19)
	L 2	23 (34,3)	17 (31,5)	84 (34,1)		
	2 2	3 (4,5)	4 (7,4)	23 (9,3)		

Πίνακας 16. Κατανομή των γονότυπων του συμπλέγματος γονιδίων IL1 μεταξύ των ασθενών (με προοδευτική και μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια) και υγιών μαρτύρων.

Γενετικός πολυμορφισμός	Γονότυπος	IgA Νεφροπάθεια	Υγιείς Μάρτυρες	p Value	OR _G (95% CI)
IL1A C-899T rs1800587	C C	60	120 (48,8)	0,482	0,91 (0,62–1,34)
	C T	52	98 (39,8)		
	T T	9	28 (11,4)		
IL1B C-511T rs16944	C C	52	94 (38,2)	0,649	0,87 (0,59–1,28)
	C T	56	126 (51,2)		
	T T	13	26 (10,6)		
IL1RN allele L vs. 2	L L	74	139 (56,5)	0,451	0,81 (0,54–1,21)
	L 2	40	84 (34,1)		
	2 2	7	23 (9,3)		

Πίνακας 17. Κατανομή των γονότυπων του συμπλέγματος γονιδίων IL1 μεταξύ των ασθενών (προοδευτική IgA νεφροπάθεια) και ασθενών μαρτύρων (μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια)

Γενετικός πολυμορφισμ ός	Γονότυπος	Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια	Μη Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια	p Value	OR _G (95% CI)
			n (%)		
IL1A C-899T rs1800587	C C	30 (44,8)	30 (55,6)	0,267	1,62 (0,83– 3,15)
	C T	30 (44,8)	22 (40,7)		
	T T	7 (10,4)	2 (3,7)		
IL1B C-511T rs16944	C C	22 (32,8)	30 (55,6)	0,041	2,11 (1,09– 4,07)
	C T	37 (55,2)	19 (35,2)		
	T T	8 (11,9)	5 (9,3)		
IL1RN allele L vs. 2	L L	41 (61,2)	33 (61,7)	0,772	0,95 (0,48– 1,90)
	L 2	23 (34,3)	17 (31,5)		
	2 2	3 (4,5)	4 (7,4)		

2.3.1.3 Ανάλυση ανισορροπίας γενετικής σύνδεσης (linkage disequilibrium , LD)

Ο Πίνακας 18 δείχνει τις τιμές D, r^2 και p για τον έλεγχο της ανισορροπίας γενετικής σύνδεσης μεταξύ των ζευγών των παραλλαγών/πολυμορφισμών του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1 για ασθενείς με προοδευτική IgA νεφροπάθεια και ασθενείς με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια. Όλα τα ζεύγη ήταν σε ανισορροπία γενετικής σύνδεσης ($p < 0,05$) και στις δύο ομάδες, με εξαίρεση τους πολυμορφισμούς IL-1A C-899T (rs1800587) και την πεντα-αλληλική αλληλουχία VNTR (86bp ιντρόνιο 2) του γονιδίου IL-1RN σε ασθενείς με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια.

Πίνακας 18. Τιμές D, r^2 και p για τον έλεγχο ανισορροπίας γενετικής σύνδεσης (linkage disequilibrium , LD) μεταξύ ζευγών πολυμορφισμών για ασθενείς με προοδευτική και μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια.

Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια (μη προοδευτική IgA Νεφροπάθεια)

	IL1B	IL1RN
IL	D'=0,438 (0,233)	D'=0,826 (0,131)
	r ² =0,061 (0,047)	r ² =0,118 (0,012)
	p=0,004 (0,025)	p<0,001 (p=0,186)
IL1B		D'=0,497 (0,404)
		r ² =0,111 (0,134)
		p<0,001 (<0,001)

2.3.1.4 Ανάλυση απλοτύπων

Η κατανομή των εκτιμώμενων συχνοτήτων των απλοτύπων των τριών πολυμορφισμών του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης 1 [(IL-1A C-899T (rs1800587), IL-1B C-511T (rs16944) και IL-1RN VNTR 86bp)] σε ασθενείς με προοδευτική IgA νεφροπάθεια και ασθενείς με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια παρουσιάζεται παρακάτω στον Πίνακα 19. Η συνολική διαφορά μεταξύ τους είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,003$). Στην ανάλυση των απλοτύπων (rs1800587 C / T IL-1A, rs16944 C / T IL-1B, 86bp VNTR 1-5 IL-1RN), προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα για τους απλότυπους C-C-1 [$p = 0,005$, OR = 0,456 (95% Δ.Ε.: 0,261-0,797)] και C-T-2 [$p = 0,003$; OR = 4.208 (95% Δ.Ε.: 1.545-11.50)]. Ο απλότυπος C-C-1 μπορεί να είναι προστατευτικός για την εμφάνιση προοδευτικής IgA νεφροπάθειας, καθώς το αλληλόμορφο T του rs16944 C / T στην IL-1B, το οποίο φάνηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο προοδευτικής IgA νεφροπάθειας, απουσιάζει στον απλότυπο. Αντίθετα, ο απλότυπος C-T-2, ο οποίος περιλαμβάνει το αλληλόμορφο κινδύνου T στην IL-1B, μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προοδευτικής IgA νεφροπάθειας.

Πίνακας 19. Εκτιμώμενες συχνότητες απλοτύπων για τους τρεις πολυμορφισμούς γονιδίων του συμπλέγματος της IL1. (rs1800587, C-899T στην IL-1A, rs16944, C-511T στην IL-1B και ο πολυμορφισμός 86bp, VNTR * 1- * 5 στην IL-1RN) σε ασθενείς με προοδευτική και μη IgA νεφροπάθεια, καθώς και σε ασθενείς με προοδευτική IgAN και ασθενείς με μη προοδευτική IgAN.

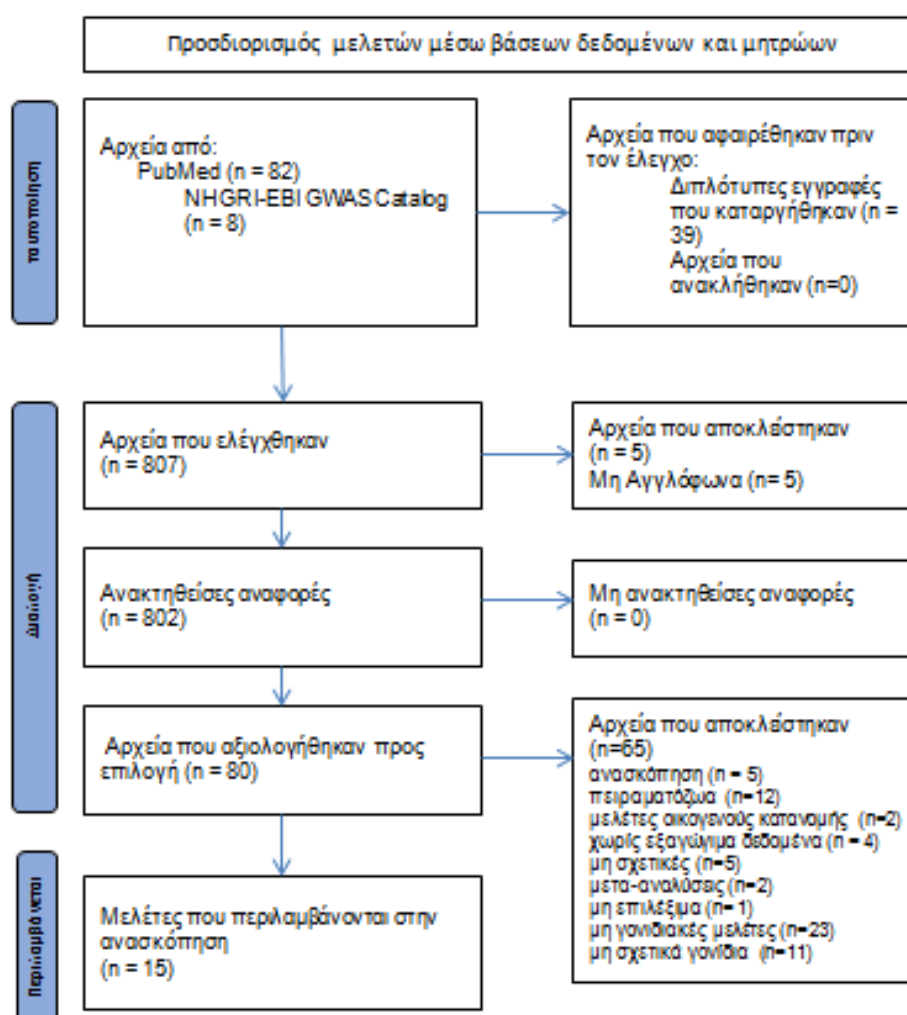
Απλότυποι			Συχνότητα απλοτύπων	χ^2 test				
(rs1800587, rs16944, 86bp VNTR)			Προοδευτική IgA Νεφροπάθεια	Ασθενείς μάρτυρες	p	OR (95% Δ.Ε.)	Συνολικό p	
C	C	1	0,282	0,454	0,005	0,456 (0,261, 0,797)		
C	C	2	0,049	0,097	0,155	0,485 (0,176, 1,337)		
C	T	1	0,141	0,133	0,814	1,094 (0,519, 2,306)	0,003	
C	T	2	0,167	0,047	0,003	4,208 (1,545, 11,50)		
T	C	1	0,229	0,153	0,112	1,718 (0,877, 3,363)		

Η ανάλυση AMOVA έδειξε ότι δεν υπάρχει στρωματοποίηση μεταξύ ασθενών και μαρτύρων διασφαλίζοντας την ομοιογένεια και των δύο πληθυσμών ($F_{st}=0.00$).

2.3.2 Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης

2.3.2.1 Χαρακτηριστικά Μελέτης

Η έρευνα διεξήχθη σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού διαφορετικής φυλετικής προέλευσης, έντεκα μελέτες με ασιάτες συμμετέχοντες και τέσσερις μελέτες με άτομα καυκάσιας καταγωγής. Το σχήμα 3 εμφανίζει ένα διάγραμμα ροής που απεικονίζει τα ανακτηθέντα άρθρα, μαζί με τα περιστατικά που αποκλείστηκαν και τους λόγους αποκλεισμού τους. Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης που περιλαμβάνεται στην ανάλυση αναγράφονται στο Πίνακα 12.



Σχήμα 3 Διάγραμμα ροής μετα-ανάλυσης

Μεταξύ των οχτώ διαφορετικών γονιδίων ιντερλευκίνης για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, δεκατέσσερις πολυμορφισμοί εξετάστηκαν για συσχέτιση με την IgA νεφροπάθεια. Ο Πίνακας 20 δείχνει τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων καθώς και των αναλύσεων μεμονωμένων μελετών με βάση τις μετρήσεις γονότυπου, ενώ ο Πίνακας 21 δείχνει τα αποτελέσματα τόσο των μετα-αναλύσεων όσο και των αναλύσεων μεμονωμένων μελετών με βάση τον αριθμό των αλληλόμορφων.

Όσον αφορά τις αναλύσεις που βασίζονται σε γονοτυπικά δεδομένα, τέσσερις πολυμορφισμοί ήταν σημαντικοί από τις αναλύσεις μεμονωμένων μελετών και ένας πολυμορφισμός αναδείχθηκε σημαντικός στη μετα-ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός C-819T (rs1800871) στην IL-10 ήταν σημαντικός στη μετα-ανάλυση με συνολικό ORG 0.79 (95% CI 0.64–0.97), ενώ ο rs1143627 στην IL-1B (ORG = 1,44 (95% CI 1,08–1,93) και οι rs928940, rs439154 και rs315951 στον IL-1RN ήταν σημαντικά στις αναλύσεις μεμονωμένων μελετών [(ORG = 0,72 (95% CI 0,54–0,97), ORG = 0,68 (95% CI 0,50–0,92), και ORG = 0,73 (95% CI 0,55–0,98), αντίστοιχα)] (Πίνακας 20). Στις αναλύσεις που βασίζονται σε συχνότητες αλληλομόρφων σημαντική συσχέτιση καταγράφηκε για τον πολυμορφισμό C-511T στην IL-1B με ένα συνολικό ORG 1,35 (95% CI 1,05–1,75) (Πίνακα 21).

Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά μελέτης

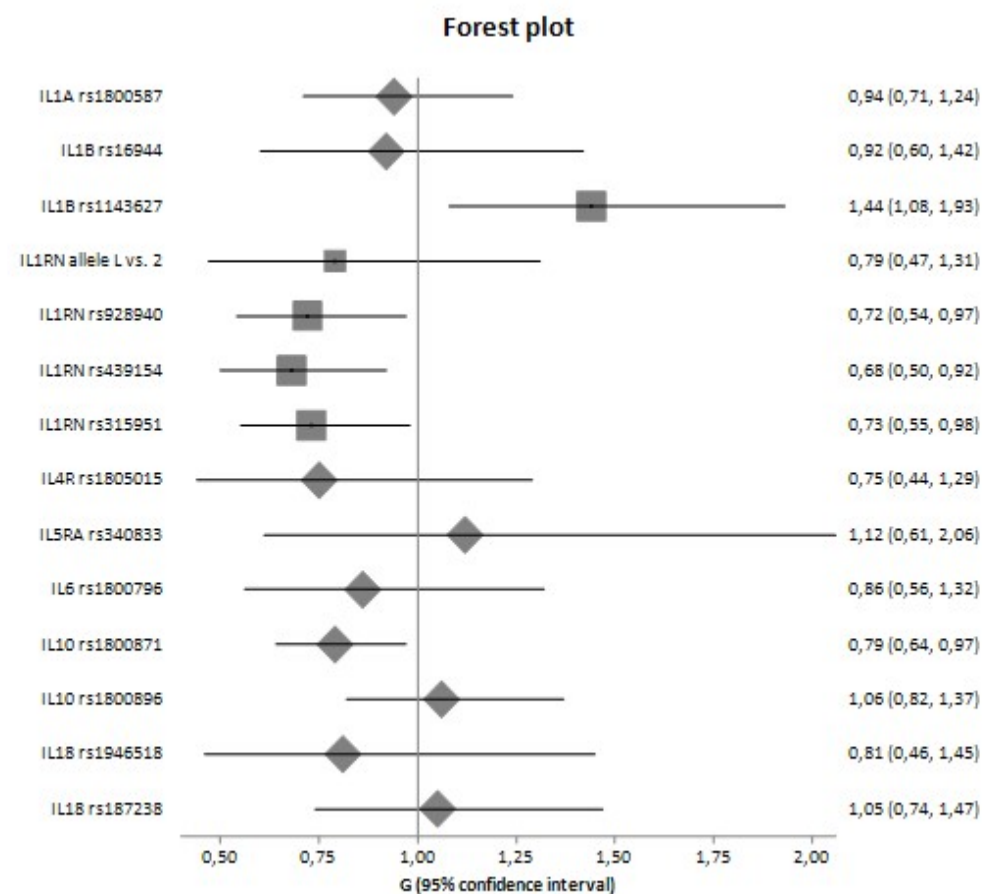
	<i>Country</i>	Racial Descent	IgA Nephropathy		Cases (n)	Controls (n)	HWE (<i>p</i> -Value)	Progression of IgA Nephropathy		Cases (n)	Controls (n)
			Selection Criteria and Demographic Data of Cases	Selection Criteria and Demographic Data of Healthy Controls				Selection Criteria and Demographic Data of Cases (Progressors)	Selection Criteria and Demographic Data of Controls (Non-Progressors)		
Liu 1997 [24]	<i>China</i>	Asians	Biopsy-proven IgA nephropathy (67 males, 30 females, ranging in age from 10 to 58 years).	Normal subjects (51 males and 47 females, ranging in age from 18 to 55 years), without renal diseases	97	98	-	-	-	-	-
Shu, 2000 [25]	China	Asians	Biopsy-proven IgA nephropathy (57 males, 54 females; mean age 30.3 years). Cases with Henoch–Schoenlein purpura not mentioned.	Healthy controls not matched to cases for age and gender; further demographic data not mentioned.	111	100	0.5	Increase in serum creatinine or more than 50% increase in daily proteinuria or appearance of hypertension.	Patients with stable renal disease or those in remission.	45	66
Syrjanen, 2002 [26]	Finland	Caucasians	Biopsy-proven IgA nephropathy (102 males, 65 females), no evidence of primary causes. Nine cases with Henoch–Schoenlein purpura.	Healthy blood donors (100 males, 100 females) from local center; not matched to cases for age and gender.	167	400	0.04	Presence of chronic renal failure (serum creatinine ≥ 125 μmol/l in males and ≥105 μmol/l in females) initially or rise of serum creatinine over 20% at follow-up.	Absence of chronic renal failure (serum creatinine ≥ 125 μmol/l in males and ≥105 μmol/l in females) initially or at follow-up.	26	140
Watanabe et al., 2002 [27]	Japan	Asians	Biopsy-proven IgA nephropathy	Individuals without a history of renal disease	106	74	-	-	-	-	-
Bantis, 2004 [28]	Germany	Caucasians	Biopsy-proven IgA nephropathy (93 males and 30 females with mean age at diagnosis of 37.1 ± 14 years)	44 males and 56 females without history of kidney diseases or arterial hypertension matched for age	123	100	-	Fast progressors	Low progressors	48	75
Chin 2005 [29]	Korea	Asians	Biopsy-proven IgA nephropathy	Normotensive individuals with no evidence of renal disease	108	100	-	-	-	-	-

Liu 2008 [30]	Canada	Caucasians	Biopsy-proven IgAN, exclusion of secondary IgAN	Healthy controls matched to cases for age and gender	255	187	>0.05					
Liu 2008 [30]	France	Caucasians	Biopsy-proven IgAN, exclusion of secondary IgAN	Healthy controls matched to cases for age and gender	271	205	>0.05					
Liu 2008 [30]	Finland	Caucasians	Biopsy-proven IgAN, exclusion of secondary IgAN	Healthy controls matched to cases for age and gender	206	111	>0.05					
Hahn 2009 [15]	Korea	Asians	Pediatric patients with biopsy-proven IgAN	Healthy controls	182	500	>0.05	-		-	-	-
Jung 2012 [31]	Korea	Asians	Biopsy-proven IgAN	Healthy controls	69	146	>0.05					
Yamamoto, 2012 [32]	Japan	Asians	Biopsy-proven IgA nephropathy patients aged between 25 and 50 years	Healthy hospital employees aged between 25 and 50 years.	230	262	0.80	-		-	-	-
Wang, 2013 [33]	China	Asians	Biopsy-proven primary IgAN with no evidence of systemic diseases such as diabetes, chronic liver disease, or systemic lupus erythematosus.	Gender- and age-matched healthy controls with no history of renal disease or hypertension.	527	543	0.45	-		-	-	-
Yang 2016 [34]	China	Asians	Biopsy-proven IgAN	Healthy controls	166	198	>0.05	-		-	-	-
Gao 2017 [35]	China	Asians	Biopsy-proven IgAN, exclusion of secondary IgAN	Healthy controls matched for age, gender, and ethnicity	351	310	>0.05	-		-	-	-
Zhang 2017 [36]	China	Asians	Biopsy-proven IgAN, exclusion of secondary IgAN	Healthy controls	417	463	>0.05	-		-	-	-

Πίνακας 20: Αποτελέσματα σχετικά με τις μετρήσεις γονότυπων

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	RS	ΜΕΛΕΤΕΣ (n)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ/ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n)	RE OR _G	95% LL	95% UL	I ² (%)/ Gamma	P _Q / SE(Gamma)	P _E
<i>IL1A</i>	C-899T	rs1800587	2	594/789	0,94	0,71	124	0,00	0,75	-
<i>IL1B</i>	C-511T	rs16944	2	530/661	0,92	0,60	1,42	64,36	0,09	-
<i>IL1B</i>		rs1143627	1	178/495	1,44	1,08	1,93	0,18	0,07	-
<i>IL1RN</i>	allele L vs. 2		1	67/246	0,79	0,47	1,31	-0,12	0,13	-
<i>IL1RN</i>		rs928940	1	179/466	0,72	0,54	0,97	-0,16	0,07	-
<i>IL1RN</i>		rs439154	1	180/490	0,68	0,50	0,92	-0,19	0,07	-
<i>IL1RN</i>		rs315951	1	181/483	0,73	0,55	0,98	-0,15	0,07	-
<i>IL4R</i>		rs1805015	3	732/499	0,75	0,44	1,29	76,83	0,01	0,35
<i>IL5RA</i>		rs340833	3	729/503	1,12	0,61	2,06	19,20	<0,001	0,58
<i>IL6</i>		rs1800796	2	693/677	0,86	0,56	1,32	77,69	0,03	-
<i>IL10</i>	C-819T	rs1800871	2	581/572	0,79	0,64	0,97	0,82	0,37	-
<i>IL10</i>	-1082A>G	rs1800896	3	1108/1115	1,06	0,82	1,37	0,00	0,98	0,20
<i>IL18</i>	C-607A	rs1946518	3	465/606	0,81	0,46	1,45	85,89	<0,001	0,54
<i>IL18</i>	-137G/C	rs187238	2	298/408	1,05	0,74	1,47	0,00	0,74	-

Γράφημα 1: Forest plot ιντερλευκινών



Πίνακας 21: Αποτελέσματα σχετικά με τον αριθμό των αλληλόμορφων γονιδίων

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	RS	ΜΕΛΕΤΕΣ (n)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ/ΜΑΡΤΥΡΕΣ (n)	RE OR	95% LL	95% UL	P ₀ /SE(Gamma)	P _E
<i>IL1B</i>	-511C/T	rs16944	1	167/400	1,35	1,05	1,75	-	-
<i>IL1B</i>		rs1143627	1	417/463	1,21	1,00	1,46	-	-
<i>IL1RN</i>	Allele L vs. 2		4	481/672	1,56	1,00	2,44	0,127	0,19
<i>IL1RN</i>	Allele L vs. 2		1	67/246	0,79	0,47	1,31	0,12	0,13
<i>IL10</i>	C-819T	rs1800871	1	108/100	1,42	0,95	2,14	-	-
<i>IL10</i>	-1082A>G	rs1800896	2	123/100	0,61	0,23	1,60	0,043	-

2.4. Συζήτηση

Οι ιντερλευκίνες, είναι μια ομάδα κυτταροκινών που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στην ωρίμανση, στη μετανάστευση, στην προσκόλληση, στη διαφοροποίηση και στην ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων, παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονώδους διεργασίας (Peters et al. 2006). Επιπλέον, οι ιντερλευκίνες είναι μια σημαντική ομάδα μεσολαβητών που ασκούν ποικίλες επιδράσεις σε πολλαπλούς τύπους κυττάρων. Σήμερα είναι γνωστοί οι μηχανισμοί μεταγωγής σήματος που μεταφέρουν πληροφορίες από ενεργοποιημένους υποδοχείς ιντερλευκινών στο εσωτερικό των κυττάρων (Kurowska-Stolarska et al. 2011, Liu et al. 2014). Η χρόνια εμμένουσα φλεγμονή συνδέεται με την ανάπτυξη και εξέλιξη των νεοπλασιών (Elinav et al. 2013). Η IL-1B, μια βασική κυτταροκίνη, εμπλέκεται αποφασιστικά στην παθογένεια του χρόνιου πόνου (Ren and Torres, 2009), στη διαταραχή μνήμης (Gemma and Bickford, 2007), μέσω ενεργοποίησης της IL-1R1 (Friedman, 2001). Έχει αναφερθεί ότι η θεραπεία με IL-1B μπορεί να προάγει την επιθετικότητα των κυττάρων του καρκίνου του μαστού *in vitro* (Han et al. 2014, Paquette et al. 2013). Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η IL-1B σχετίζεται με την έκκριση οστεοπροτεγερίνης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των βασικών οστεοπροτεγερινών και του υποτύπου καρκίνου μαστού (Chung et al. 2017).

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι αρκετοί πολυμορφισμοί γονιδίων συσχετίζονται με τον επιπολασμό της IgA νεφροπάθειας, συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών των γονιδίων CCDC132, FDX1, TNFSF13 και IPN-γ (Gao et al. 2017). Σε μία άλλη μελέτη, ο επιπολασμός της IgA νεφροπάθειας φαίνεται να συνδέεται με την παρουσία των γονότυπων CTLA-4 AA και IL-1 Ra 1/1 σε έναν πληθυσμό Τυνήσιων (Goto et al. 2009).

Η σηματοδότηση μέσω του Tumor Necrosis Factor (TNF) φαίνεται πως συμμετέχει στην πρόοδο της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και ο γονότυπος TNF-α TNFA2 / 2 έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της (Lee et al. 2001, Gao et al. 2017). Παρομοίως, βρέθηκε ότι η ιντερλευκίνη-18 (IL-18), μία άλλη

προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και ο γονότυπος IL-18-607A / C AA συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης IgA σε μελέτη σε πληθυσμό της Κίνας (Yang et al. 2017). Η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η οποία επάγεται από την IL-18, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της IgA νεφροπάθειας (Chen et al. 2014). Ο Yano και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η έκφραση της IFN-γ στα μονοκύτταρα από το περιφερικό αίμα των ασθενών με IgA νεφροπάθεια ήταν αυξημένη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και το υψηλότερο επίπεδο ορού IFN-γ συσχετίστηκε σημαντικά με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης σε ιστοπαθολογική διαβάθμιση (Yano et al. 1997).

Σε μία σειρά εργασιών φάνηκε πως οι μονήρεις πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) είναι ο συνηθέστερος τύπος γενετικής παραλλαγής στο ανθρώπινο γονιδίωμα, κάτι το οποίο μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη προδιάθεσης σε διάφορες παθήσεις και στην κατανόηση της συμβολής των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της νόσου (Diamandis et al. 2010, Syvanen, 2005, Zhou et al. 2012). Οι SNP που βρίσκονται στα 3'-UTRs των γονιδίων είναι δυνατόν να επηρεάσουν την έκφραση του γονιδίου ενισχύοντας, εξασθενώντας ή διαταράσσοντας την αλληλεπίδραση mRNA-miRNA, υποδεικνύοντας έτσι τον κίνδυνο νόσησης σε ατομικό επίπεδο (Kertesz et al. 2007). Με αυτό τον τρόπο, προκύπτει η ένδειξη ότι οι SNPs στο 3'-UTR των γονιδίων μπορεί να είναι υποψήφιοι βιοδείκτες πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης και προόδου της νόσου (Yang et al. 2019).

Από πολλές εργασίες έχει φανεί ότι, οι ιντερλευκίνες έχουν την ικανότητα να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των σπειραματικών μεσαγγειακών κυττάρων και να απελευθερώνουν διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές (Wang et al. 2007, Wu et al. 2012). Επιπλέον, οι ιντερλευκίνες συμβάλλουν στην έκφραση γλυκοπρωτεϊνών προσκόλλησης μέσω της διέγερσης ενδοθηλιακών κυττάρων (Alexander et al. 2012, Kim et al. 2013).

Η IgA νεφροπάθεια είναι μια ανοσολογικά επαγόμενη νόσος και ο συχνότερος τύπος σπειραματονεφρίτιδας, η οποία προκαλείται κυρίως από τον πολλαπλασιασμό

των μεσαγγειακών κυττάρων και την παραγωγή εξωκυτταρικών συμπλεγμάτων (Barratt and Feehally, 2005). Αναφορές έδειξαν ότι οι ιντερλευκίνες εκφράζονται έντονα στα σπειράματα των ασθενών με IgA νεφροπάθεια (Gorgi et al. 2010, Suh et al. 2013). Επομένως, δεν είναι σπάνιο ότι οι γενετικές παραλλαγές των γονιδίων ιντερλευκίνης διαμορφώνουν την ευαισθησία του ατόμου στην εμφάνιση IgA νεφροπάθειας (Choi et al. 2010, Hahn et al. 2009). Αν και η ακριβής λειτουργία των γενετικών παραλλαγών της ιντερλευκίνης στην ανάπτυξη της IgA νεφροπάθειας δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι γενετικές παραλλαγές στα γονίδια ιντερλευκίνης έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολές των αλληλουχιών αμινοξέων, επηρεάζοντας έτσι την πρωτεϊνική έκφραση και λειτουργία (Suh et al. 2013).

Η γενετική ανάλυση της οικογενούς IgA νεφροπάθειας είναι μία ελπιδοφόρα προσέγγιση για την ανίχνευση της IgA σπειραματονεφρίτιδας (Galla, 2001, Hsu et al. 2000). Ωστόσο, στην IgA νεφροπάθεια, δεν έχει ακόμη γίνει κατανοητό πως η σύνθεση των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων επηρεάζει την εμφάνιση της νόσου, τη σοβαρότητα και ή την εξέλιξη της. Πέντε νέες παραλλαγές συσχετίστηκαν με προστατευτική δράση στην εμφάνιση της IgA νεφροπάθειας, όπως αναφέρεται σε μία μελέτη ευρύτερου γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS) (Gharavi et al. 2011). Αναφέρθηκε ότι εκείνοι οι οποίοι έφεραν προστατευτικά αλληλία και είχαν τον χαμηλότερο επιπολασμό IgA νεφροπάθειας ήταν πληθυσμοί της Αφρικής, ενώ σε Ασιατικούς πληθυσμούς φαίνεται πως οι τελευταίοι έχουν λιγότερες προστατευτικές παραλλαγές και εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό. Σε μια άλλη GWAS μελέτη, επισημάνθηκε η σύνδεση της IgA νεφροπάθειας με το 6q22-23 (Gharavi et al. 2000). Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι υπάρχουν γενετικά στοιχεία όσον αφορά στην παθογένεια και στην κλινική εμφάνιση της IgA νεφροπάθειας (Zhang et al. 2017).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είχε δύο στόχους. Πρώτον, διερεύνησε εάν ορισμένες παραλλαγές του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1, ο πολυμορφισμός C-899T (rs1800587) στο γονίδιο IL-1A, ο πολυμορφισμός C-511T (rs16944) στο γονίδιο IL-1B, και ο πολυμορφισμός διαδοχικών επαναλήψεων μεταβλητού μήκους (VNTR 86 bp 1–5) στο γονίδιο IL-1RN σχετίζονται με την ανάπτυξη

και εξέλιξη της IgA νεφροπάθειας. Στη συνέχεια, συνθέτει τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη συμμετοχή παραλλαγών που εδράζονται σε γονίδια ιντερλευκινών στην ανάπτυξη και εξέλιξη της IgAN. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης γενετικής συσχέτισης, ο πολυμορφισμός C-511T (rs16944) στο γονίδιο IL1B εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, παραλλαγές των γονιδίων IL1B (rs1143627 και rs16944), IL1RN (rs928940, rs439154 και rs315951) και IL10 (rs1800871) συσχετίστηκαν με την IgA νεφροπάθεια. Η συμβολή του γονιδίου IL-1B επιβεβαιώθηκε επίσης από μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, αν και η προαναφερθείσα μελέτη αποκάλυψε τη σημασία μιας άλλης παραλλαγής (rs1143627) στο γονίδιο IL-1B (Ding et al 2021).

Η μελέτη μας έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Κατά την εξέταση της συσχέτισης μεταξύ των παραπάνω παραλλαγών και της προοδευτικής IgA νεφροπάθειας, επιλέχθηκε ως ομάδα ελέγχου ένας πληθυσμός ασθενών-μαρτύρων, δηλ. άτομα με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια. Αυτή η επιλογή έγινε σύμφωνα με αυστηρά και καλά καθορισμένα κριτήρια, π.χ. εμμένουσα πρωτεϊνουρία (>2 g/24 ώρες) και ή μειωμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού > 1,5 mg/dL), προκειμένου να διαχωριστούν σαφώς οι περιπτώσεις με προοδευτική IgA νεφροπάθεια από τους ασθενείς ελέγχου (Goto et al 2009). Ωστόσο, ακόμη και ασθενείς με IgA νεφροπάθεια που εμφανίζουν ήπιες ιστολογικές βλάβες, αιματοουρία, μόνο ήπια πρωτεϊνουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να εμφανίσουν προοδευτική IgA νεφροπάθεια σε περίπου 30% των περιπτώσεων και να εμφανίσουν σοβαρή νεφρική νόσο (Shen et al 2007, Imai et al 2012, Szeto et al 2001). Σε αυτό το πλαίσιο, το ένα τρίτο της πάσχουσας ομάδας ελέγχου (δηλαδή, με μη προοδευτική IgA νεφροπάθεια) είναι πάντα υποψήφιο να γίνει μελλοντικό κρούσμα προοδευτικής νόσου.

Προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί ένας δεδομένος ασθενής πριν από την ένταξη στη μελέτη, εργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν σε τουλάχιστον δύο ξεχωριστές περιπτώσεις, έχοντας απόσταση τριών μηνών μεταξύ τους. Ωστόσο, στην IgA νεφροπάθεια, μια σπειραματοπάθεια με χαρακτηριστική χρόνια πορεία, αυτά τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν μόνο ένα στιγμιότυπο της κατάστασης της νόσου (Neelakantappa et al 1988). Τέλος, το κλειδί για μια πραγματικά αυστηρή

κατηγοριοποίηση ασθενών με IgA νεφροπάθεια, με προοδευτική ή μη προοδευτική ασθένεια, απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση.

Επιπλέον, η κλινική πρακτική στην Ευρώπη περιλαμβάνει βιοψία νεφρού μόνο σε ασθενείς με πιο σοβαρή ή προοδευτική νόσο (Goto et al 2009, Neelakantappa et al 1988). Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η διενέργεια βιοψίας νεφρού ευνοεί εκ των προτέρων τη διάγνωση προοδευτικής νόσου και ότι η ιστολογική διάγνωση της IgA νεφροπάθειας χαρακτηρίζεται από μια σοβαρή μεροληψία επιλογής. Πιο συγκεκριμένα, κάθε ασθενής με IgA νεφροπάθεια που έχει υποβληθεί σε νεφρική βιοψία έχει δυνητικά προοδευτική νόσο. Αντίθετα, ασθενής με μικροσκοπική αιματουρία, που δεν έχει υποβληθεί σε βιοψία νεφρού, πιθανότατα έχει μη προοδευτική νόσο. Για αυτούς τους λόγους, η ομάδα ελέγχου με μη προοδευτική νόσο στη μελέτη μας σίγουρα περιελάμβανε μόνο ένα μέρος από όλο το φάσμα των ασθενών με μη προοδευτικών IgA νεφροπάθειας. Στον γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της μεσαγγειακής εναπόθεσης IgA και η νεφρική ιστολογία που συνάδει με την IgA νεφροπάθεια κυμαίνεται από 3 έως 16% (Waldherr et al 1989, Syzaki et al 2003).

Η γονοτυπική κατανομή των εξεταζόμενων παραλλαγών ήταν σύμφωνες με την ισορροπία HWE στην υγιή ομάδα ελέγχου, που υποδηλώνει έλλειψη διαστρωμάτωσης πληθυσμού και λάθη γονότυπου (Hosking et al 2004). Αναλύσεις απλότυπου αποκάλυψαν ότι δύο απλότυποι εμπλέκονται στην κατάσταση ευαισθησίας «προοδευτικής» IgA νεφροπάθειας.

Ένα άλλο πλεονέκτημα στη μελέτη μας ήταν το στατιστικό μέτρο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σημασίας. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο γενικευμένος λόγος αναλογιών (OR_G) ως μέσο για να εκτιμηθεί το μέγεθος της συσχέτισης. Αυτό το συγκεκριμένο μέτρο αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την πρόκληση που τίθεται από τις πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ διαφόρων γενετικών μοντέλων. Αυτό επιτυγχάνεται γιατί χρησιμοποιούνται τα πλήρη γονοτυπικά δεδομένα, αποφεύγοντας έτσι οποιαδήποτε ασάφεια που μπορεί να προκύψει όταν πολλαπλά γενετικά μοντέλα αποδεικνύονται στατιστικά σημαντικά. Κατά συνέπεια, η ερμηνεία των ευρημάτων γίνεται με πιο ευθύ τρόπο.

Επιπλέον, εξαλείφει την ανάγκη για μια προκαθορισμένη επιλογή ενός συγκεκριμένου γενετικού μοντέλου (Tziastoudi et al 2023, Tziastoudi et al 2020).

Ωστόσο, η μελέτη είχε και κάποιους περιορισμούς. Παρά την εύρεση ορισμένων αξιοσημείωτων συσχετίσεων, το δείγμα της μελέτης ήταν σχετικά μικρό, κάτι που είναι συχνό φαινόμενο στις μελέτες συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων (Cordell, Clayton, 2005). Είναι προφανές ότι μόνο μία ερευνητική ομάδα δεν μπορεί να εξασφαλίσει επαρκή αριθμό ασθενών. Επιπλέον, στο μέλλον η διεξαγωγή μετα-αναλύσεων πολλαπλών μελετών θα μπορούσε να ξεπεράσει τους περιορισμούς της χαμηλής στατιστικής ισχύος και να παράσχει πιο πειστικά στοιχεία σχετικά με τη συμμετοχή του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1 στην εξέλιξη της IgA νεφροπάθεια (Burton et al 2009). Ωστόσο, είναι σημαντικό να εξεταστούν τα τρέχοντα ευρήματα σε άλλες μελέτες υποψήφιων γονιδίων ή μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (GWAS) για την επικύρωση της ακρίβειάς τους (McCarthy et al 2008). Όσον αφορά τις μετα-αναλύσεις της παρούσας μελέτης, πρέπει η ερμηνεία των ευρημάτων να γίνει με προσοχή, δεδομένου του περιορισμένου αριθμού εργασιών που περιλαμβάνονται σε κάθε μετα-ανάλυση (Von Hippel 2015).

Η εξέλιξη της IgAN είναι μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία που επηρεάζεται από την επιστατική δράση και τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος. Κατά συνέπεια, ερευνητικές προσεγγίσεις που βασίζονται αποκλειστικά σε μεμονωμένους τύπους γενετικών μελετών, όπως οι μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων, ενδέχεται να μην αποδώσουν οριστικά συμπεράσματα (Storey and Tibshirani, 2003, Thomas, 2006). Προς την κατεύθυνση απόκτησης πιο πειστικών στοιχείων σχετικά με τη σημασία του συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης-1 ως προγνωστικοί παράγοντες για προοδευτική IgAN, ένας συνδυασμός διαφορετικού τύπου μελετών μπορεί να παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των γενετικών παραγόντων της νόσου.

2.5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι γενετικές παραλλαγές στη συστοιχία γονιδίων ιντερλευκίνης-1 μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη προοδευτικής νόσου σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ορισμένες παραλλαγές συμπλέγματος γονιδίων ιντερλευκίνης 1 (δηλ. αλληλόμορφο T του rs16944 σε IL1B) και κάποιοι απλότυποι μπορεί να εμπλέκονται παθογόνα στην προοδευτική IgA νεφροπάθεια. Φαίνεται σημαντική η ανάγκη μελετών multi-omics για την περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων αυτών. Επιπρόσθετα είναι επιτακτικό στο μέλλον να μελετηθούν πειραματικά μοντέλα για την επιβεβαίωση της πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης των πολυμορφισμών των γονιδίων της ιντερλευκίνης -1 στην προοδευτική IgA νεφροπάθεια.

2.6. Βιβλιογραφία

- AKASH, M. S. H., REHMAN, K., SUN, H., & CHEN, S. 2013. *Sustained Delivery of IL-1Ra from PF127-Gel Reduces Hyperglycemia in Diabetic GK-Rats. PLoS ONE*, 8(2), e55925.
- ALAMARTINE, E., SABATIER, JC., GUERIN, C., BERLIET, JM., BERTHOUX, F. 1991. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 18,9-12.
- ALEXANDER, M. R., MURGAI, M., MOEHLE, C. W. & OWENS, G. K. 2012. Interleukin-1beta modulates smooth muscle cell phenotype to a distinct inflammatory state relative to PDGF-DD via NF-kappaB-dependent mechanisms. *Physiol Genomics*, 44, 417-29.
- AMORE A, COPPO R, ROCCATELLO D, PICCOLI G, MAZZUCCO G, GOMEZ-CHIARRI M, LAMME, EMANCIPATOR SN. 1994 Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab Invest*. 70,68-77.
- ANDRASSY, K., WALDHERR, R., ERB, A., RITZ, E. 1992. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 38-295.
- APPEL, GB., WALDMAN, M. 2006. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* , 69, 1939-44.
- ASSADI,FK. 2005. Value of urinary excretion of microalbumin in predicting glomerular lesions in children with isolated microscopic hematuria. *Pediatr Nephrol* ,20,1131.
- BARBIANO, di BELGIOJOSO, G., MAZZUCCO, G., CASANOVA, S., RADAELLI, L., MONGA, G., MINETTI, L. 1986. Steroid-sensitive nephrotic syndrome with mesangial IgA deposits: a separate entity? Observation of two cases. *Am J Nephrol* ,6, 141-5.
- BARBOUR, S. J., CATTRAN, D. C., KIM, S. J., LEVIN, A., WALD, R., HLADUNEWICH, M. A. & REICH, H. N. 2013. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int*, 84, 1017-24.
- BARBOUR, S. J., ESPINO-HERNANDEZ, G., REICH, H. N., COPPO, R., ROBERTS, I. S., FEEHALLY, J., HERZENBERG, A. M., CATTRAN, D. C., OXFORD DERIVATION, N. A. V., CONSORTIA, V., OXFORD DERIVATION NORTH AMERICAN, V. & CONSORTIA, V. 2016. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 89, 167-75.
- BARRATT, J. & FEEHALLY, J. 2005. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 16, 2088-97
- BARRATT, J., FEEHALLY, J. 2006. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* , 69, 1934-8.
- BARTOSIK, LP., LAJOIE, G., SUGAR, L., CATTRAN, DC. 2001. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38, 728-35.

- BAZZI, C., RIZZA, V., RAIMONDI, S., CASELLATO, D., NAPODANO, P. & D'AMICO, G. 2009. In crescentic IgA nephropathy, fractional excretion of IgG in combination with nephron loss is the best predictor of progression and responsiveness to immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 929-35.
- BANTIS, C.; HEERING, P.; AKER, S.; KUHR, N.; GRABENSEE, B.; IVENS, K. 2008 Influence of Cytokine Gene Polymorphisms on IgA Nephropathy. *Ren. Fail.*, 30, 135–140.
- BEERMAN, I., NOVAK, J., WYATT, R. J., JULIAN, B. A. & GHARAVI, A. G. 2007. The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3, 325-38.
- BEERS, M. H., PORTER, R. S., JONES, T. V., KAPLAN, J. L. & BERKWITS, M. 2006. *The Merck manual of diagnosis and therapy*, Whitehouse Station, N.J., Merck ; London : Elsevier Health Sciences [distributor].
- BELLUR,S., TROYANOV, S., COOK, HT.,ROBERTS,I.S.D. 2011. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant* 26-2533.
- BENNETT, WM., KINCAID-SMITH, P. 1983. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* , 23, 393-400.
- BERRY, M., & CLATWORTHY, M. R. 2012. *Immunotherapy for acute kidney injury. Immunotherapy*, 4(3), 323–334.
- BERTHOUX, F., MOHEY, H., LAURENT, B., MARIAT, C., AFIANI, A., THIBAUDIN, L. 2011. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 22,752-61.
- BERTHOUX, F., SUZUKI, H., THIBAUDIN, L., YANAGAWA, H., MAILLARD, N., MARIAT, C., TOMINO, Y., JULIAN, BA., NOVAK, J. 2012. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1579-87.
- BIDWELL, J., KEEN, L., GALLAGHER, G., KIMBERLY, R., HUIZINGA, T., MCDERMOTT, M. F., OKSENBERG, J., MCNICHOLL, J., POCIOT, F., HARDT, C. & D'ALFONSO, S. 2001. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 1. *Genes Immun*, 2, 61-70.
- BISCEGLIA, L., CERULLO, G., FORABOSCO, P., TORRES, D. D., SCOLARI, F., DI PERNA, M., FORAMITTI, M., AMOROSO, A., BERTOK, S., FLOEGE, J., MERTENS, P. R., ZERRES, K., ALEXOPOULOS, E., KIRMIZIS, D., ERMELINDA, M., ZELANTE, L., SCHENA, F. P. & EUROPEAN IG, A. N. C. 2006. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA

- nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet*, 79, 1130-4.
- BONNET, F., DEPRELE, C., SASSOLAS, A., MOULIN, P., ALAMARTINE, E., BERTHEZÈNE, F., BERTHOUX, F. 2001. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*, 37, 720-7.
- BOUMA, G.; CRUSIUS, J.B.A.; POOL, M.O.; KOLKMAN, J.J.; VON BLOMBERG, B.M.E.; KOSTENSE, P.J.; GIPHART, M.J.; SCHREUDER, G.M.T.; MEUWISSEN, S.G.M.; PEÑA, A.S. 1996 Secretion of Tumour Necrosis Factor _ and Lymphotoxin _ in Relation to Polymorphisms in the TNF Genes and HLA-DR Alleles. Relevance for Inflammatory Bowel Disease. *Scand. J. Immunol.*, 43, 456–463.
- BRENNER, B. M. & RECTOR, F. C. 2000. *Brenner and Rector's the kidney*, Philadelphia, Saunders.
- BURTON, P.R.; HANSELL, A.L.; FORTIER, I.; MANOLIO, T.A.; KHOURY, M.J.; LITTLE, J.; ELLIOTT, P. 2009 Size matters: Just how big is BIG?:Quantifying realistic sample size requirements for human genome epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 38, 263–273.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, CATTRAN, DC, COPPO, R, et al. 2009 The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*, 76-534.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, ROBERTS, IS, COOK, HT, et al. 2009 The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 76-546.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, COPPO, R, TROYANOV, S, et al. 2010 The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*, 77-921.
- CALANDRA, T., BERNHAGEN, J., METZ, C. N., SPIEGEL, L. A., BACHER, M., DONNELLY, T., CERAMI, A. & BUCALA, R. 1995. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature*, 377, 68-71.
- CATTRAN, DC. 1991 Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 35 Suppl 1, S43-7.

- CHÁBOVÁ, V., TESAR, V., ZABKA, J., RYCHLIK, I., MERTA, M., JIRSA, M., JR, STEJSKALOVÁ. 2000. Long term treatment of IgA nephropathy with cyclosporine A. *Ren Fail* , 22, 55-62
- CHACKO, B., JOHN, GT., NEELAKANTAN, N., KORULA, A., BALAKRISHNAN, N., KIRUBAKARAN, MG., JACOB, CK., 2005. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology (Carlton)* 10, 496-503.
- CHAN, L. Y., LEUNG, J. C., TSANG, A. W., TANG, S. C. & LAI, K. N. 2005. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 67, 602-12.
- CHEN, A., CHEN, W.-P., SHEU, L.-F. & LIN, C.-Y. 1994. Pathogenesis of IgA nephropathy: In vitro activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion. *The Journal of Pathology*, 173, 119-126.
- CHEN, X., CHEN, P., CAI, G., WU, J., CUI, Y., ZHANG, Y., LIU, S., TANG, L. 2002. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* , 82, 796-801.
- CHENG, IK., CHAN, KW., CHAN, MK. 1989 Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 14-361.
- CHOI, H. J., CHO, J. H., KIM, J. C., SEO, H. J., HYUN, S. H., KIM, G. H., CHOI, J. Y., CHOI, H. J., RYU, H. M., CHO, J. H., PARK, S. H., KIM, Y. L., HAN, S. & KIM, C. D. 2010. Interleukin-18, transforming growth factor-beta, and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and susceptibility to primary glomerulonephritis. *Tissue Antigens*, 76, 289-96.
- CHUNG, S. T., GEERTS, D., ROSEMAN, K., RENAUD, A. & CONNELLY, L. 2017. Osteoprotegerin mediates tumor-promoting effects of Interleukin-1beta in breast cancer cells. *Mol Cancer*, 16, 27.
- CLAYTON, D. & MCKEIGUE, P. M. 2001. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *The Lancet*, 358, 1356-1360.
- COCHRAN, W. 1954. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, 10, 101-129.
- COPPO, R., TROYANOV, S., CAMILLA, R., HOGG, R. J., CATTRAN, D. C., TERENCE COOK, H., FEEHALLY, J., ROBERTS, I. S. D., AMORE, A., ALPERS, C. E., BARRATT, J., BERTHOUX, F., BONSI, S., BRUIJN, J. A., D'AGATI, V., D'AMICO, G., EMANCIPATOR, S. N., EMMA, F., FERRARIO, F., FERVENZA, F. C., FLORQUIN, S., FOGO, A. B., GEDDES, C. C., GROENE, H.

- J., HAAS, M., HERZENBERG, A. M., HILL, P. A., HSU, S. I., CHARLES JENNETTE, J., JOH, K., JULIAN, B. A., KAWAMURA, T., LAI, F. M., LI, L. S., LI, P. K., LIU, Z. H., MEZZANO, S., PAOLO SCHENA, F., TOMINO, Y., WALKER, P. D., WANG, H., WEENING, J. J., YOSHIKAWA, N. & ZHANG, H. 2010. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney International*, 77, 921-927.
- CORDELL, H.J. CLAYTON, D.G. 2005 Genetic association studies. *Lancet* 366, 1121–1131.
- D'AGATI, V. & APPEL, G. B. 1997. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 8, 138-52.
- D'AMICO G.1992. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *American Journal of Kidney Diseases*, 20, 315-23.
- D'AMICO, G. 2000. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *American Journal of Kidney Diseases*, 36, 227-237.
- D'AMICO, G. 2004. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Seminars in Nephrology*, 24, 179-196.
- DANIEL, L., SAINGRA, Y., GIORGI, R., BOUVIER, C., PELLISSIER, JF., BERLAND, Y. 2000. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 35, 13-20.
- DAVIN, J. C., TEN BERGE, I. J. & WEENING, J. J. 2001. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int*, 59, 823-34.
- DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. 1986 Meta-Analysis in Clinical Trials. Control. *Clin. Trials*, 188, 177–188.
- DILLON, J. J. 1997. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol*, 8, 1739-44.
- DINARELLO, C. A. 2009. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519-550.
- DING, X.; MEI, Y.; MAO, Z.; LONG, L.; HAN, Q.; YOU, Y.; ZHU, H. 2021, Association of Immune and Inflammatory Gene Polymorphism with the Risk of IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 45 Studies. *Front. Immunol.* 12.
- DONADIO, JV., BERGSTRALH, EJ., GRANDE, JP., RADEMCHER, DM. 2002. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17, 1197-203.

- DU, Y.; CHENG, T.; LIU, C.; ZHU, T.; GUO, C.; LI, S.; RAO, X.; LI, J. 2023 IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics* 13, 303.
- DUQUE, N., GOMEZ-GUERRERO, C. & EGIDO, J. 1997. Interaction of IgA with Fc alpha receptors of human mesangial cells activates transcription factor nuclear factor-kappa B and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and IFN-inducible protein 10. *J Immunol*, 159, 3474-82.
- DYSART, NK. JR., SISSON, S., VERNIER, RL., 1983, Immunoelectron microscopy of IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* , 29,254
- EITNER, F., WESTERHUIS, R., BURG, M., WEINHOLD, B., GRONE, H. J., OSTENDORF, T., RUTHER, U., KOCH, K. M., REES, A. J. & FLOEGE, J. 1997. Role of interleukin-6 in mediating mesangial cell proliferation and matrix production in vivo. *Kidney Int*, 51, 69-78.
- EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315, 629–634.
- ELINAV, E., NOWARSKI, R., THAISS, C. A., HU, B., JIN, C. & FLAVELL, R. A. 2013. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*, 13, 759-71.
- EMANCIPATOR, S. N. 1994. IgA Nephropathy: Morphologic Expression and Pathogenesis. *American Journal of Kidney Diseases*, 23, 451-462.
- ESPINOSA, M., ORTEGA, R., SANCHEZ, M., SEGARRA A, SALCEDO MT, GONZÁLEZ F, CAMACHO R, VALDIVIA MA, CABRERA R, LÓPEZ K, PINEDO F, GUTIERREZ E, VALERA A, LEON M, COBO MA, RODRIGUEZ R, BALLARÍN J, ARCE Y, GARCÍA B, MUÑOZ MD, PRAGA M. 2014. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 897-904.
- FISHBANE, S., CHITTINENI, H., PACKMAN, M., DUTKA, P., ALI, N., DURIE, N. 2009. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 54, 647-52.
- FOGAZZI, GB., IMBASCIATI, E., MORONI, G., SCALIA, A., MIHATSCH, MJ., PONTICELLI, C. 1995. Reversible acute renal failure from gross haematuria due to glomerulonephritis: not only in IgA nephropathy and not associated with intratubular obstruction. *Nephrol Dial Transplant*, 10, 624-9.
- FRIEDMAN, W. J. 2001. Cytokines regulate expression of the type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia. *Exp Neurol*, 168, 23-31.

- FRISCH,G., LIN, J., ROSENSTOCK, J., GLEN, MARKOWITZ., VIVETTE, D'AGATI., JAI,RADHAKRISHNAN, DEAN,PREDIE, JOHN,CREW, ANTHONY, VALER,I., GERALD, APPEL 2005. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 2139-4.
- GAO J, WEI L, FU R, WEI J, NIU D, WANG L, GE H, YU Q, WANG M, LIU X, ZHANG W. KIDNEY BLOOD 2017 Association of Interleukin-10 Polymorphisms (rs1800872, rs1800871, and rs1800896) with Predisposition to IgA Nephropathy in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Press Res.* 42,89-98.
- GALLA, JH. 1995. IgA nephropathy. *Kidney Int* , 47, 377.
- GALLA, J. H. 2001. Molecular genetics in IgA nephropathy. *Nephron*, 88, 107-12.
- GEDDES CC, RAUTA V, GRONHAGEN-RISKA C, BARTOSIK LP, JARDINE AG, IBELS LS, PEI Y, CATTRAN DC. 2003. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 18,1541-8.
- GEMMA, C. & BICKFORD, P. C. 2007. Interleukin-1beta and caspase-1: players in the regulation of age-related cognitive dysfunction. *Rev Neurosci*, 18, 137-48.
- GHARAVI AG, YAN Y, SCOLARI F, SCHENA FP, FRASCA GM, GHIGGERI GM, COOPER K, AMOROSO A, VIOLA BF, BATTINI G, CARIDI G, CANOVA C, FARHI A, SUBRAMANIAN V, NELSON-WILLIAMS C, WOODFORD S, JULIAN BA, WYATT RJ, LIFTON RP. 2000 IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23.. *Nat Genet.* 26,354-7.
- GHARAVI AG, MOLDOVEANU Z, WYATT RJ, BARKER CV, WOODFORD SY, LIFTON RP, MESTECKY J, NOVAK J, JULIAN BA. 2008 Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 19, 1008-14.
- GHARAVI, A. G., KIRYLUK, K., CHOI, M., LI, Y., HOU, P., XIE, J., SANNA-CHERCHI, S., MEN, C. J., JULIAN, B. A., WYATT, R. J., NOVAK, J., HE, J. C., WANG, H., LV, J., ZHU, L., WANG, W., WANG, Z., YASUNO, K., GUNEL, M., MANE, S., UMLAUF, S., TIKHONOVA, I., BEERMAN, I., SAVOLDI, S., MAGISTRONI, R., GHIGGERI, G. M., BODRIA, M., LUGANI, F., RAVANI, P., PONTICELLI, C., ALLEGRI, L., BOSCUCCI, G., FRASCA, G., AMORE, A., PERUZZI, L., COPPO, R., IZZI, C., VIOLA, B. F., PRATI, E., SALVADORI, M., MIGNANI, R., GESUALDO, L., BERTINETTO, F., MESIANO, P., AMOROSO, A., SCOLARI, F., CHEN, N., ZHANG, H. & LIFTON, R. P. 2011. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*, 43, 321-7.

- GHARAVI, A. G., YAN, Y., SCOLARI, F., SCHENA, F. P., FRASCA, G. M., GHIGGERI, G. M., COOPER, K., AMOROSO, A., VIOLA, B. F., BATTINI, G., CARIDI, G., CANOVA, C., FARHI, A., SUBRAMANIAN, V., NELSON-WILLIAMS, C., WOODFORD, S., JULIAN, B. A., WYATT, R. J. & LIFTON, R. P. 2000. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*, 26, 354-7.
- DI GIOVINE, F. S. D., TAKHSH, E., BLAKEMORE, A. I. F. & DUFF, G. W. 1992. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 β gene (IL-1B). *Human Molecular Genetics*, 1, 450-450.
- GLASSOCK, R. J. 2008. IgA nephropathy: challenges and opportunities. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 75, 569-576.
- GORGI, Y., SFAR, I., GOUCHA, R., AOUADI, H., AMRI, M., MAKHLOUF, M., BEN ROMDHANE, T., CHERIF, M., JENDOUBI-AYED, S., BEN ABDALLAH, T. & AYED, K. 2010. [IL1/IL1 Ra, CTLA-4 and Apo1/Fas genes polymorphisms and susceptibility to IgA nephropathy in Tunisian patients]. *Tunis Med*, 88, 789-93.
- GOTO, M., WAKAI, K., KAWAMURA, T., ANDO, M., ENDOH, M. & TOMINO, Y. 2009. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 3068-3074.
- GUTIERREZ, E., GONZALEZ, E., HERNANDEZ, E., MORALES, E., MARTINEZ, M. A., USERA, G., & PRAGA, M. 2007. Factors That Determine an Incomplete Recovery of Renal Function in Macrohematuria-Induced Acute Renal Failure of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2,51-57.
- GHARAVI, AG., MOLDOVEANU, Z., WYATT, RJ., BARKER, CV., WOODFORD, SY., LIFTON, RP., MESTECKY, J., NOVAK, J., JULIAN, BA. 2008. Aberrant IgA1 glycosylation inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19, 1008-14.
- HAHN, W. H., CHO, B. S., KIM, S. D., KIM, S. K. & KANG, S. 2009. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 24, 1329-36.
- HALL, CL., BRADLEY, R., KERR, A., ATTOTI, R., PEAT, D. 2004. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 62, 267-72.
- HAN, J., BAE, S. Y., OH, S. J., LEE, J., LEE, J. H., LEE, H. C., LEE, S. K., KIL, W. H., KIM, S. W., NAM, S. J., KIM, S. & LEE, J. E. 2014. Zerumbone suppresses IL-1 β -induced cell migration and invasion by inhibiting IL-8 and MMP-3 expression in human triple-negative breast cancer cells. *Phytother Res*, 28, 1654-60.

- HARADA, K., AKAI, Y., KURUMATANI, N., IWANO, M. & SAITO, Y. 2002. Prognostic value of urinary interleukin 6 in patients with IgA nephropathy: an 8-year follow-up study. *Nephron*, 92, 824-6.
- HAAS, M. 1997. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*, 29,829-42.
- HAAS M, VERHAVE JC, LIU ZH, ALPERS CE, BARRATT J, BECKER JU, CATTRAN D, COOK HT, COPPO R, FEEHALLY J, PANI A, PERKOWSKA-PTASINSKA A, ROBERTS IS, SOARES MF, TRIMARCHI H, WANG S, YUZAWA Y, ZHANG H, TROYANOV S, KATAFUCHI R. 2017. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 28, 691-701.
- HERZENBERG, AM., FOGO, AB., REICH, HN., TROYANOV, S., BAVBEK, N., MASSAT, AE., HUNLEY, TE., HLADUNEWICH, MA., JULIAN, BA., FERVENZA, FC., CATTRAN, DC. 2011. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int*, 80, 310-7.
- HERNANDEZ, J. L. & WEIR, B. S. 1989. A Disequilibrium Coefficient Approach to Hardy-Weinberg Testing. *Biometrics*, 45, 53.
- HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* , 327, 557–560.
- HOSKING, L.; LUMSDEN, S.; LEWIS, K.; YEO, A.; MCCARTHY, L.; BANSAL, A.; RILEY, J.; PURVIS, I.; XU, C.-F. 2004. Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *Eur. J. Hum. Genet.*, 12, 395–399.
- HSU, S. I., RAMIREZ, S. B., WINN, M. P., BONVENTRE, J. V. & OWEN, W. F. 2000. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int*, 57, 1818-35.
- HSU, S. I. 2008. Racial and genetic factors in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*, 28: 48-57
- HUNG, A. M., ELLIS, C. D., SHINTANI, A., BOOKER, C., & IKIZLER, T. A. 2011. IL-1 Receptor Antagonist Reduces Inflammation in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(3), 437–442.
- HUWILER, A., REN, S., HOLTHOFER, H., PAVENSTADT, H. & PFEILSCHIFTER, J. 2003. Inflammatory cytokines upregulate nephrin expression in human embryonic kidney epithelial cells and podocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 305, 136-42.
- IKKEE, R., KOBAYASHI, S., SAIGUSA, T., NAMIKOSHI, T., YAMADA, M., HEMMI, N., IMAKIIRE, T., KIKUCHI, Y., SUZUKI, S., MIURA, S. 2006. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. *Hypertens Res* 29,15-22.

- IMAI, H.; MIURA, N. 2012 A treatment dilemma in adult immunoglobulin A nephropathy: What is the appropriate target, preservation of kidney function or induction of clinical remission?. *Clin. Exp. Nephrol.*, 16, 195–201.
- IZZI, C., RAVANI, P., TORRES, D., PRATI, E., VIOLA, BF., GUERINI, S., FORAMITTI, M., FRASCA, G., AMOROSO, A., GHIGGERI, GM., SCHENA, FP., SCOLARI, F. 2006. IgA nephropathy: the presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. *Am J Kidney Dis* 47, 761-9.
- JENNETTE, JC., NEWMAN, WJ., DIAZ-BUXO, JA. 1987. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol* 88-74.
- JENNETTE, JC., 1988. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 12, 348–352
- JOHNSTON, PA., BROWN, JS., BRAUMHOLTZ, DA., DAVISON, AM. 1992. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* 84, 619-27.
- JEONG, K.H.; KIM, J.S.; LEE, Y.H.; KIM, Y.G.; MOON, J.-Y.; KIM, S.K.; KANG, S.W.; KIM, T.H.; LEE, S.H.; KIM, Y.H. 2019 Genome-wide association study identifies new susceptible loci of IgA nephropathy in Koreans. *BMC Med. Genom.*, 12, 122.
- KIM, S. D., KIM, H. N., LEE, J. H., JIN, W. J., HWANG, S. J., KIM, H. H., HA, H. & LEE, Z. H. 2013. Trepidil, a platelet-derived growth factor antagonist, inhibits osteoclastogenesis by down-regulating NFATc1 and suppresses bone loss in mice. *Biochem Pharmacol*, 86, 782-90.
- KINANE, D. F. & HART, T. C. 2003. Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14, 430-449.
- KIM, Y.-C., CHIN, H. J., KOO, H. S., & KIM, S. 2013. Tacrolimus Decreases Albuminuria in Patients with IgA Nephropathy and Normal Blood Pressure: A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Efficacy of Tacrolimus on IgA Nephropathy. *PLoS ONE*, 8(8), e71545.
- KIMMEL PL, PHILLIPS TM, FERREIRA-CENTENO A, FARKAS-SZALLASI T, ABRAHAM AA, GARRETT CT. 1992 Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 3, 702-6.
- KIRYLUK K, GHARAVI AG, IZZI C, SCOLARI F. 2010 IgA nephropathy--the case for a genetic basis becomes stronger. *Nephrol Dial Transplant*, 5, 336-8.
- KIRYLUK, K., LI, Y., SANNA-CHERCHI, S., ROHANIZADEGAN, M., SUZUKI, H., EITNER, F., SNYDER, H. J., CHOI, M., HOU, P., SCOLARI, F., IZZI, C., GIGANTE, M., GESUALDO, L., SAVOLDI,

- S., AMOROSO, A., CUSI, D., ZAMBOLI, P., JULIAN, B. A., NOVAK, J., WYATT, R. J., MUCHA, K., PEROLA, M., KRISTIANSSON, K., VIKTORIN, A., MAGNUSSON, P. K., THORLEIFSSON, G., THORSTEINSDOTTIR, U., STEFANSSON, K., BOLAND, A., METZGER, M., THIBAUDIN, L., WANNER, C., JAGER, K. J., GOTO, S., MAIXNEROVA, D., KARNIB, H. H., NAGY, J., PANZER, U., XIE, J., CHEN, N., TESAR, V., NARITA, I., BERTHOUX, F., FLOEGE, J., STENGEL, B., ZHANG, H., LIFTON, R. P. & GHARAVI, A. G. 2012. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet*, 8, e1002765.
- KIRYLUK, K., MOLDOVEANU, Z., SANDERS, JT., EISON, TM., SUZUKI, H., JULIAN, BA., NOVAK, J., GHARAVI, AG., WYATT, RJ. 2011. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schonlein purpura nephritis. *Kidney Int* 80, 79–87.
- KITSIOS, G. D. & ZINTZARAS, E. 2009a. Genome-wide association studies: hypothesis-“free” or “engaged”? *Translational Research*, 154, 161-164.
- KITSIOS, G. D. & ZINTZARAS, E. 2009b. Genomic Convergence of Genome-wide Investigations for Complex Traits. *Annals of Human Genetics*, 73, 514-519.
- KLAHR, S., LEVEY, A. S., BECK, G. J., CAGGIULA, A. W., HUNSICKER, L., KUSEK, J. W. & STRIKER, G. 1994. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*, 330, 877-84.
- KROEGER, K.M.; CARVILLE, K.S.; ABRAHAM, L.J. 1997 The 308 Tumor Necrosis Factor- α Promoter Polymorphism Effects Transcription. *Mol. Immunol.*, 34, 391–399.
- KUROWSKA-STOLARSKA, M., HUEBER, A., STOLARSKI, B. & MCINNES, I. B. 2011. Interleukin-33: a novel mediator with a role in distinct disease pathologies. *J Intern Med*, 269, 29-35.
- LAI, FM., SZETO, CC., CHOI, PC., LI, PK., TANG, NL., CHOW, KM., LUI, SF., WONG, TY., HO, KK., TO, KF. 2002. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? *Am J Kidney Dis*, 39, 401-6.
- LAI, KN., LAI, FM., LI, PK., VALLANCE-OWEN, J. 1987. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* , 295, 1165-8.
- LAI, K. N., HO, R. T., LEUNG, J. C., CHUI, Y. L., LIM, P. L., LUI, S. F. & LI, P. K. 1994. CD4-positive cells from patients with IgA nephropathy demonstrate increased mRNA of cytokines that induce the IgA switch and differentiation. *J Pathol*, 174, 13-22.

- LAI, K. N., LEUNG, J. C., CHAN, L. Y., SALEEM, M. A., MATHIESON, P. W., LAI, F. M. & TANG, S. C. 2008. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulo-podocytic communication in IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294, F945-55.
- LAU, KK., GABER, LW., DELOS, SANTOS, NM., FISHER, KA., GRIMES, SJ., WYATT, RJ., 2004. Pediatric IgA nephropathy: clinical features at presentation and outcome for African-Americans and Caucasians. *Clin Nephrol* 62,167-72
- LE, W., LIANG, S., HU,Y., DENG, K., BAO, H., ZENG, C., LIU, Z. 2012 Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* , 27,1479-85
- LEE, HS., CHOI, Y., LEE, JS., YU, BH., KOH, HI. 1989. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int*, 35,880-6.
- LEE, E.Y.; YANG, D.H.; HWANG, K.Y.; HONG, S.Y. Is Tumor Necrosis Factor Genotype (TNFA2/TNFA2) a Genetic Prognostic Factor of an Unfavorable Outcome in IgA Nephropathy? *J. Korean Med. Sci.* 2001, 16, 751–755
- LEUNG, J. C., CHAN, L. Y., TSANG, A. W., LIU, E. W., LAM, M. F., TANG, S. C. & LAI, K. N. 2004. Anti-macrophage migration inhibitory factor reduces transforming growth factor-beta 1 expression in experimental IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1976-85.
- LEUNG, J. C., TANG, S. C., CHAN, L. Y., TSANG, A. W., LAN, H. Y. & LAI, K. N. 2003. Polymeric IgA increases the synthesis of macrophage migration inhibitory factor by human mesangial cells in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 18, 36-45.
- LI, Z.; ZHANG, Z.; HE, Z.; TANG, W.; LI, T.; ZENG, Z.; HE, L.; SHI, Y. 2009 A partition-ligation-combination-subdivision em algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: Update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>). *Cell Res.*, 19, 519–523.
- LIU, D. J., LIU, Y., RAN, L. M. & LI, D. T. 2014. Genetic variants in interleukin genes and susceptibility to IgA nephropathy: a meta-analysis. *DNA Cell Biol*, 33, 345-54.
- LIU, LJ., LV, JC., SHI, SF., CHEN, YQ., ZHANG, H., WANG, HY. 2012. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 59, 67-74.
- LIU, X. Q., PATERSON, A. D., HE, N., ST GEORGE-HYSLOP, P., RAUTA, V., GRONHAGEN-RISKA, C., LAAKSO, M., THIBAUDIN, L., BERTHOUX, F., CATTRAN, D. & PEI, Y. 2008. IL5RA and TNFRSF6B gene variants are associated with sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 19, 1025-33.

- LIU, H., LIANG, D., WANG, L., ZHOU, N., YAO, C., HONG, T., CHEN, X. 2005. *Effects of specific interleukin-1beta-converting enzyme inhibitor on ischemic acute renal failure in murine models*. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(11), 1345–1351.
- LOVETT, D. H. & LARSEN, A. 1988. Cell cycle-dependent interleukin 1 gene expression by cultured glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 82, 115-122.
- LOVETT, D. H., SZAMEL, M., RYAN, J. L., STERZEL, R. B., GEMSA, D. & RESCH, K. 1986. Interleukin 1 and the glomerular mesangium. I. Purification and characterization of a mesangial cell-derived autogrowth factor. *J Immunol*, 136, 3700-5.
- MAES, BD., OYEN, R., CLAES, K., EVENEPOEL, P., KUYPERS, D., VANWALLEGHEM, J., VAN., DAMME, B., VANRENTERGHEM, YF. 2004. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* , 65,1842-9.
- MAGISTRONI, R., D'AGATI, V. D., APPEL, G. B. & KIRYLUK, K. 2015. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*, 88, 974-89.
- MAIXNEROVA, D., BAUEROVA, L., SKIBOVA, J., RYSAVA, R., REITEROVA, J., MERTA, M., HONSOVA, E., TESAR, V. 2012 The retrospective analysis of 343 Czech patients with IgA nephropathy--one centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 27, 1492-9.
- MCDOWELL, T. L., SYMONS, J. A., PLOSKI, R., FØRRE, Ø. & DUFF, G. W. 1995. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1 α polymorphism. *Arthritis & Rheumatism*, 38, 221-228.
- MCGUIRE BM, JULIAN BA, BYNON JS JR, COOK WJ, KING SJ, CURTIS JJ, ACCORTT NA, ECKHOFF DE 2006 Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. . *Ann Intern Med.*,16 ,735-41.
- MCGROGAN, A., FRANSSEN, C. F. & DE VRIES, C. S. 2011. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 414-30.
- MEDJERAL –THOMAS, NR., TROLDORG, A., CONSTANTINO, N., LOMAX-BROWNE, HJ., HANSEN, AG., WILLICOMBE, M., PUSEY, CD., COOK, HT., THIEL, S., PICKERING, MC. 2018. Progressive IgA Nephropathy Is Associated With Low Circulating Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3 (MASP-3) and Increased Glomerular Factor H-Related Protein-5 (FHR5) Deposition. *Kidney Int Rep* 3, 426-438.
- MEIRMANS, P.G. 2006. Using the AMOVA framework to estimate a standardized genetic differentiation measure. *Evol. Int. J. Org. Evol.*, 60, 2399–2402.

- MONTINARO, V., HEVEY, K., AVENTAGGIATO, L., FADDEN, K., ESPARZA, A., CHEN, A., FINBLOOM, D. S. & RIFAI, A. 1992. Extrarenal cytokines modulate the glomerular response to IgA immune complexes. *Kidney International*, 42, 341-353.
- MUCHA, K., PAC, M. AND PĄCZEK, L. 2023 'Omics are Getting Us Closer to Understanding IgA Nephropathy', *Archivum immunologiae et therapiarum experimentalis*, 71(1), pp. 12-12.
- MUSTONEN, J., PASTERNAK, A., RANTALA, I., 1983 The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20-172.
- MYLLYMAKI, J. M., HONKANEN, T. T., SYRJANEN, J. T., HELIN, H. J., RANTALA, I. S., PASTERNAK, A. I. & MUSTONEN, J. T. 2007. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*, 71, 343-8.
- NEELAKANTAPPA, K.; GALLO, G.R.; BALDWIN, D.S. 1988. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 33, 716–721.
- NEDWIN, G.E.; NAYLOR, S.L.; SAKAGUCHI, A.Y.; SMITH, D.; JARRETT-NEDWIN, J.; PENNICA, D.; GOEDEL, D.V.; GRAY, P.W. 1985 Human Lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: Structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res*, 13,6361–6373
- NOBLE-JAMIESON G, THIRU S, JOHNSTON P, FRIEND P, BARNES ND. 1992 Glomerulonephritis with end-stage liver disease in childhood. *Lancet*. 21,06-7.
- NOLIN, L. & COURTEAU, M. 1999. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*, 70, S56-62.
- NOVAK, J., JULIAN, BA. TOMANA, M. MESTECKY, J. 2008. IgA nephropathy and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*, 28, 78-87
- NOZAWA, R., SUZUKI, J., TAKAHASHI, A., ISOME, M., KAWASAKI, Y., SUZUKI, S., SUZUKI, H., 2005. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol*, 64, 171-9.
- PACKHA, DK. 2007 Thin basement membrane nephropathy and IgA glomerulonephritis: can they be distinguished without renal biopsy? *Nephrology (Carlton)*, 12, 481.
- PACKHAM, DK., HEWITSON, TD., YAN, HD., ELLIOTT, CE., NICHOLLS, K., BECKER, GJ. 1994 Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 42, 349-53.
- PAQUETTE, B., THERIAULT, H. & WAGNER, J. R. 2013. Role of interleukin-1beta in radiation-enhancement of MDA-MB-231 breast cancer cell invasion. *Radiat Res*, 180, 292-8.
- PASTERNAK A, COLLIN P, MUSTONEN J, REUNALA T, RANTALA I, LAURILA K, TEPPONEN AM. 1990 Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol*, 34, 56-60

- PATERSON, A. D., LIU, X. Q., WANG, K., MAGISTRONI, R., SONG, X., KAPPEL, J., KLASSEN, J., CATTRAN, D., ST GEORGE-HYSLOP, P. & PEI, Y. 2007. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. *J Am Soc Nephrol*, 18, 2408-15.
- PEAKALL, R.; SMOUSE, P.E. GenAEx 6.5: Genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research--an update. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 2012, 28, 2537–2539.
- PETERS, J. L., SUTTON, A. J., JONES, D. R., ABRAMS, K. R. & RUSHTON, L. 2006. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*, 295, 676-80.
- POCIOT, F., MOLVIG, J., WOGENSEN, L., WORSAAE, H. & NERUP, J. 1992. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*, 22, 396-402.
- PRAGA, M., GUTIERREZ-MILLET, V., NAVAS, JJ., RUILOPE, LM., MORALES, JM., ALCAZAR, JM., BELLO, I., RODICIO, JL. 1985. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* , 28, 69-74.
- RADFORD, M. G., JR., DONADIO, J. V., JR., BERGSTRALH, E. J. & GRANDE, J. P. 1997. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 8, 199-207.
- RAUTA, V. A.M., TEPPON, T., TORNROTH, E., HONKANEN. & C., GRONHAGEN-RISKA 2003. *Lower urinary-interleukin-1 receptor-antagonist excretion in IgA nephropathy than in Henoch-Schonlein nephritis. Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(9), 1785–1791.
- REICH, H. N., TROYANOV, S., SCHOLEY, J. W., CATTRAN, D. C. & TORONTO GLOMERULONEPHRITIS, R. 2007. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 18, 3177-83.
- REID, S., CAWTHON, PM., CRAIG, JC., SAMUELS, JA., MOLONY, DA., STRIPPOLI, GF. 2011. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003962.
- REKOLA S, BERGSTRAND A, BUCHT H. 1991, Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. *Kidney Int.* 40,1050-4.
- REN, K. & TORRES, R. 2009. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev*, 60, 57-64.
- ROACH, D. R., BEAN, A. G. D., DEMANGEL, C., FRANCE, M. P., BRISCOE, H. & BRITTON, W. J. 2002. TNF Regulates Chemokine Induction Essential for Cell Recruitment, Granuloma Formation, and Clearance of Mycobacterial Infection. *The Journal of Immunology*, 168, 4620-4627.
- ROBERTS , IS. ,2014. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 10,445–454.

- RODRIGUES, J. C., HAAS, M. & REICH, H. N. 2017. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 677-686.
- ROOS, A., RASTALDI MP., CALVARESI, N., et al. 2006. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17,1724.
- SCHENA, F. P., GESUALDO, L. & MONTINARO, V. 1992. Immunopathological aspects of immunoglobulin A nephropathy and other mesangial proliferative glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2, S167-72.
- SEGARRA, A., ROMERO, K., AGRAZ, I., RAMOS, N., MADRID, A., CARNICER, C., JATEM, E., VILALTA, R., LARA, LE., OSTOS, E., VALTIERRA, N., JARAMILLO, J., ARREDONDO, KV., ARICETA, G., MARTINEZ, C. 2018. Mesangial C4d Deposits in Early IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13, 258-264.
- SEHIC, A. M., GABER, L. W., ROY, S., 3RD, MILLER, P. M., KRITCHEVSKY, S. B. & WYATT, R. J. 1997. Increased recognition of IgA nephropathy in African-American children. *Pediatr Nephrol*, 11, 435-7.
- SHEN, P., HE, L., LI, Y., WANG, Y. & CHAN, M. 2007. Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. *Nephron Clin Pract*, 106, c157-61.
- SHEN, P. C., HE, L. Q., TANG, Y., WANG, Q., WANG, W. & LI, J. 2010. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of asymptomatic IgA nephropathy. *J Investig Med*, 58, 560-5.
- SHIN, DH., LIM, BJ., HAN, IM., HAN, SG., KWON, YE., PARK, KS., LEE, MJ., OH, HJ., PARK, JT., HAN, SH., KANG, SW., YOO, TH. 2016. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Mod Patho*, 29, 743-52.
- SHI, Y. Y. & HE, L. 2005. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci. *Cell Res*, 15, 97-8.
- SHU, K. H., LEE, S. H., CHENG, C. H., WU, M. J. & LIAN, J. D. 2000. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int*, 58, 783-9.
- STOKES, MB., ALPERS, CE. 1998. Combined membranous nephropathy and IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 32,649-59.

- SPIES, T.; MORTON, C.C.; A NEDOSPASOV, S.; FIER, W.; PIOUS, D.; STROMINGER, J.L. 1986 Genes for the tumor necrosis factors alpha and beta are linked to the human major histocompatibility complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8699–8702.
- STOREY, J. D. & TIBSHIRANI, R. 2003. Statistical significance for genomewide studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 9440-9445.
- SUH, J. S., CHO, S. H., CHUNG, J. H., MOON, A., PARK, Y. K. & CHO, B. S. 2013. A polymorphism of interleukin-22 receptor alpha-1 is associated with the development of childhood IgA nephropathy. *J Interferon Cytokine Res*, 33, 571-7.
- SUZUKI, K., HONDA, K., TANABE, K., TOMA, H., NIHEI, H. & YAMAGUCHI, Y. 2003. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*, 63, 2286-94.
- SUZUKI, H., KIRYLYK, K., NOVAK, J. 2011 The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 22, 1795–1803.
- SUZUKI, H., FAN, R., ZHANG, Z BROWN, R., HALL, S., JULIAN, BA., CHATHAM, WW., SUZUKI, Y., WYATT, RJ., MOLDOVEANU, Z., LEE, JY., ROBINSON, J., TOMANA, M., TOMINO, Y., MESTECKY, J., NOVAK, J. 2009. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 119, 1668–77.
- SYRJANEN, J., HURME, M., LEHTIMAKI, T., MUSTONEN, J. & PASTERNAK, A. 2002. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int*, 61, 1079-85.
- SYRJÄNEN, J., MUSTONEN, J., PASTERNAK, A. 2000. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 15, 34-42.
- SZETO, CC., CHOW, KM., KWAN, BC., CHUNG, KY., LEUNG, CB., LI, PK. 2008. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*, 51, 724-31.
- SZETO, CC., LAI, FM., TO, KF., WONG, TY., CHOW, KM., CHOI, PC., LUI, SF., LI, PK., 2001. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*, 110, 434-7.
- TANG, SC., TANG, AW., WONG, SS., LEUNG, JC., HO, YW., LAI, KN. 2010. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 77, 543-801.
- TARLOW, J., BLAKEMORE, A. F., LENNARD, A., SOLARI, R., HUGHES, H., STEINKASSERER, A. & DUFF, G. 1993. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Human Genetics*, 91.

- THOMAS, D. C. 2006. Are We Ready for Genome-wide Association Studies? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15, 595-598.
- TIMOSHANKO, J. R., KITCHING, A. R., IWAKURA, Y., HOLDSWORTH, S. R. & TIPPING, P. G. 2004a. Contributions of IL-1beta and IL-1alpha to crescentic glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol*, 15, 910-8.
- TIMOSHANKO, J. R., KITCHING, A. R., IWAKURA, Y., HOLDSWORTH, S. R. & TIPPING, P. G. 2004b. Leukocyte-derived interleukin-1beta interacts with renal interleukin-1 receptor I to promote renal tumor necrosis factor and glomerular injury in murine crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 164, 1967-77.
- TOPHAM PS, HARPER SJ, FURNESS PN, HARRIS KP, WALLS J, FEEHALLY J. 1994 Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med*, 87,329-35.
- TOMINO, Y. 2007. *IgA nephropathy today*, Basel ; London, Karger.
- TRIMARCHI H, BARRATT J, CATTRAN DC, COOK HT, COPPO R, HAAS M, LIU ZH, ROBERTS IS, YUZAWA Y, ZHANG H, FEEHALLY J; 2017 Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. *Kidney Int*, 91,1014-1021.
- TZIASTOYDI, M., CHRONOPOULOU,I., PISSAS, G., CHOLEVAS, C., ELEFTERIADIS.T., STEFANIDIS, I., 2023.Tumor Necrosis Factor- α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. *Genes (Basel)* 21,1488.
- TZIASTOUDI, M.; STEFANIDIS, I.; ZINTZARAS, E. 2020. The genetic map of diabetic nephropathy: Evidence from a systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Clin. Kidney J.* 13, 768–781.
- TUGLULAR, S.; BERTHOUX, P.; BERTHOUX, F. 2003 Polymorphisms of the tumour necrosis factor gene at position 308 and TNFd microsatellite n primary IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18, 724–731.
- UTSUNOMIYA, Y., KODA, T., KADO, T., OKADA, S., HAYASHI, A., KANZAKI, S., KASAGI, T., HAYASHIBARA, H. & OKASORA, T. 2003. Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 18, 511-5.
- VAN DEN DOBBELSTEEN, M. E., VAN DER WOUDE, F. J., SCHROEIJERS, W. E., VAN DEN WALL BAKE, A. W., VAN ES, L. A. & DAHA, M. R. 1994. Binding of dimeric and polymeric IgA to rat renal mesangial cells enhances the release of interleukin 6. *Kidney Int*, 46, 512-9.

- VAN DEN WALL BAKE, AW., BRUIJN, JA., ACCAVITTI, MA., CROWLEY-NOWICK, PA., SCHROHENLOHER, RE., JULIAN, BA., JACKSON, S., KUBAGAWA, H., COOPER, MD., DAHA, MR. 1993. Shared idiotypes in mesangial deposits in IgA nephropathy are not disease -specific. *Kidney Int*, 44, 65-74
- VARIS, J., RANTALA, I., PASTERNAK, A., OKSA, H., JANTTI, M., PAUNU, E. S. & PIRHONEN, R. 1993. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol*, 46, 607-10.
- VIVANTE, A., AFEK, A., FRENKEL-NIR, Y., TZUR, D., FARFEL, A., GOLAN, E., CHAITER, Y., SHOHAT, T., SKORECKI, K., CALDERON-MARGALIT, R. 2011. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 306, 729-36
- VON HIPPEL, P.T. 2015 The heterogeneity statistic $I(2)$ can be biased in small meta-analyses. *BMC Med. Res. Methodol.* 15, 35.
- WALDHERR, R., RAMBAUSEK, M., DUNKER, WD., RITZ, E. 1989. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant*, 4-943-6.
- WAKAI, K., KAWAMURA, T., ENDOH, M., KOJIMA, M., TOMINO, Y., TAMAKOSHI, A., OHNOM, Y., INABA, Y., SAKAI, H. 2006. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 2800-8.
- WALSH, M., SAR, A., LEE, D., YILMAZ, S., BENEDIKTSSON, H., MANN, B. & HEMMELGARN, B. 2010. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 425-30.
- WANG, R., WAN, Q., ZHANG, Y., HUANG, F., YU, K., XU, D., WANG, Q. & SUN, J. 2007. Emodin suppresses interleukin-1 β induced mesangial cells proliferation and extracellular matrix production via inhibiting P38 MAPK. *Life Sci*, 80, 2481-8.
- WANG NS, WU ZL, ZHANG YE, GUO MY, LIAO LT. 2003 Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol*, 9, 2004-8
- WANG, Z. & MOULT, J. 2001. SNPs, protein structure, and disease. *Hum Mutat*, 17, 263-70.
- WARDLE, N. 1991. Cytokine Growth Factors and Glomerulonephritis. *Nephron*, 57, 257-261.
- WEBER, CL., ROSE, CL., MAGIL, AB. 2009. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. *Nephrol Dial Transplan*, 24, 483-8
- WEIR, B. S. 1996. Genetic data analysis II : methods for discrete population genetic data, *Sunderland, Mass., Sinauer Associates.*

- WESTHOFF, TH., WALDHERR, R., LODDENKEMPER, C., RIES, W., ZIDEK, W., VAN, DER, GIET, M. 2006. Mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: coincidence of different entities or variant of minimal change disease? *Clin Nephrol*, 65,203-7.
- WILSON, A.G.; SYMONS, J.A.; MCDOWELL, T.L.; MCDEVITT, H.O.; DUFF, G.W. 1997 Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor promoter on transcriptional activation (geneticsmajor histocompatibility complexcytokinegene regulationautoimmune diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 3195–3199.
- WU, T.-H., WU, S.-C., HUANG, T.-P., YU, C.-L., & TSAI, C.-Y. 1996. Increased Excretion of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 1 β in Urine from Patients with IgA Nephropathy and Schönlein-Henoch Purpura. *Nephron*, 74(1), 79–88
- WU, Y. J., XUE, M. & CHEN, H. 2012. Licofelone inhibits interleukin-18-induced pro-inflammatory cytokine release and cellular proliferation in human mesangial cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 111, 166-72.
- WYATT, R.J., JULIAN, B.A. 2013. IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 368,2402–14.
- YAMAMOTO, R., NAGASAWA, Y., SHOJI, T., IWATANI, H., HAMANO, T., KAWADA, N., INOUE, K., UEHATA, T., KANEKO, T., OKADA, N., MORIYAMA, T., HORIO, M., YAMAUCHI, A., TSUBAKIHARA Y, IMAI E, RAKUGI H, ISAKA Y. 2010.Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 56, 313-24.
- YANO, N., ENDOH, M., NOMOTO, Y., SAKAI, H., FADDEN, K. & RIFAI, A. 1997. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. *J Clin Immunol*, 17, 396-403.
- YOKOTA, H., HIRAMOTO, M., OKADA, H., KANNO, Y., YURI, M., MORITA, S., NAITOU, M., ICHIKAWA, A., KATOH, M. & SUZUKI, H. 2007. Absence of increased alpha1-microglobulin in IgA nephropathy proteinuria. *Mol Cell Proteomics*, 6, 738-44.
- YOKOYAMA, H., WADA, T., FURUICHI, K., SEGAWA, C., SHIMIZU, M., KOBAYASHI, K., SU, S., MUKAIDA, N. & MATSUSHIMA, K. 1998. Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukoc Biol*, 63, 493-9.
- YOSHIOKA, K., TAKEMURA, T., MURAKAMI, K., OKADA, M., YAGI, K., MIYAZATO, H., MATSUSHIMA, K. & MAKI, S. 1993. In situ expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney International*, 44, 825-833.
- ZHANG, D., XIE, M., YANG, X., ZHANG, Y., SU, Y., WANG, Y., HUANG, H., HAN, H., LI, W., FU, K., SU, H., XU, W., HAN, Y., WANG, R., ZHANG, P., WU, W., HUANG, Y., CHEN, D., JIN, T. & WEI, J. 2017. Determination of IL-1B (rs16944) and IL-6 (rs1800796) genetic

- polymorphisms in IgA nephropathy in a northwest Chinese Han population. *Oncotarget*, 8, 71750-71758.
- ZINTZARAS, E. 2010a. The Generalized Odds Ratio as a Measure of Genetic Risk Effect in the Analysis and Meta-Analysis of Association Studies. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 9.
- ZINTZARAS, E. 2010b. Impact of Hardy–Weinberg equilibrium deviation on allele-based risk effect of genetic association studies and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 25, 553-560.
- ZINTZARAS, E. 2012. The power of generalized odds ratio in assessing association in genetic studies with known mode of inheritance. *Journal of Applied Statistics*, 39, 2569-2581.
- ZINTZARAS, E. & IOANNIDIS, J. P. 2008. Meta-analysis for ranked discovery datasets: theoretical framework and empirical demonstration for microarrays. *Comput Biol Chem*, 32, 38-46.
- ZINTZARAS, E. & IOANNIDIS, J. P. A. 2012. METRADISC-XL: A program for meta-analysis of multidimensional ranked discovery oriented datasets including microarrays. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108, 1243-1246.
- ZINTZARAS, E. & LAU, J. 2008a. Synthesis of genetic association studies for pertinent gene–disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61, 634-645.
- ZINTZARAS, E. & LAU, J. 2008b. Trends in meta-analysis of genetic association studies. *J Hum Genet*, 53, 1-9.
- ZINTZARAS, E. 2010. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 9, 21.
- ZINTZARAS, E. & SANTOS, M. 2011. Estimating the mode of inheritance in genetic association studies of qualitative traits based on the degree of dominance index. *BMC Medical Research Methodology*, 11.
- ZINTZARAS, E. & SANTOS, M. 2012. Performance of MAX Test and Degree of Dominance Index in Predicting the Mode of Inheritance. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 11.
- ZINTZARAS, E. 2012. The power of generalized odds ratio in assessing association in genetic studies. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 39, 2569–2581.