

# Formation des dépôts d'IgA dans la maladie de Berger : ce que révèle le modèle animal

Laureline Berthelot<sup>1,2,3</sup> et Renato C. Monteiro<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U699, Faculté Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

<sup>2</sup> Université Paris Diderot, Faculté de Médecine, Site Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75890 Paris Cedex 18, France

<sup>3</sup> Laboratoire d'Excellence Inflamex, Sorbonne Paris Cité, 75890 Paris Cedex 18, France

Auteur correspondant : Renato Monteiro, [renato.monteiro@inserm.fr](mailto:renato.monteiro@inserm.fr)

Reçu le 30 août 2013

**Résumé** – La néphropathie à immunoglobulines A (IgA) est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives et une des premières causes d'insuffisance rénale terminale. Elle se caractérise par des dépôts mésangiaux d'IgA1. Alors que l'épidémiologie et l'évolution clinique sont bien établies, les causes et mécanismes de cette affection restent mal connus. Les études biochimiques et moléculaires chez les patients ont montré une augmentation des taux sériques d'IgA polymériques et anormalement glycosylés. Ces modifications quantitatives et structurales des IgA jouent un rôle dans la genèse de la maladie en induisant des anomalies fonctionnelles des différents récepteurs des IgA : le RFc $\alpha$  (CD89) exprimé par les cellules sanguines circulantes et le récepteur de la transferrine (TfR1) présent sur les cellules mésangiales. Les IgA anormales induisent la libération de CD89 soluble qui participe à la formation des complexes circulants contenant des IgA. Ces complexes se déposent alors dans le mésangium en se fixant au TfR1 surexprimé par les cellules mésangiales des patients, induisant l'expression de la transglutaminase 2. Cette enzyme stabilise les dépôts d'IgA à la surface des cellules mésangiales. Ces cellules alors activées produisent des cytokines pro-inflammatoires et prolifèrent, conduisant à une perte de la fonction rénale.

**Mots clés** : Néphropathie à IgA / complexes d'IgA / récepteurs aux IgA / CD89 / TfR1 / transglutaminase 2

**Abstract** – Formation of IgA deposits in Berger's disease: what we learned from animal models.

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (N) is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and one of the first cause of end-stage renal failure. IgAN is characterized by the accumulation in mesangial areas of immune complexes containing IgA1. While epidemiology and clinical studies of IgAN are well-established, the mechanism(s) underlying disease development is poorly understood. The pathogenesis of this disease involves the deposition of polymeric and undergalactosylated IgA1 in the mesangium. Quantitative and structural changes of IgA1 play a key role in the development of the disease, due to functional abnormalities of two IgA receptors: the Fc $\alpha$ R (CD89) expressed by blood myeloid cells and the transferrin receptor (TfR1) on mesangial cells. Abnormal IgA induces release of soluble CD89, responsible for the formation of circulating IgA complexes. These complexes are trapped by the TfR1 that is overexpressed on mesangial cells in IgAN patients, inducing the expression of transglutaminase 2. This enzyme stabilises IgA deposits at the surface of mesangial cells. These cells are then activated, proliferate and produce proinflammatory cytokines, leading to the loss of renal function.

**Key words**: IgA nephropathy / IgA complexes / IgA receptors / CD89 / TfR1 / transglutaminase 2

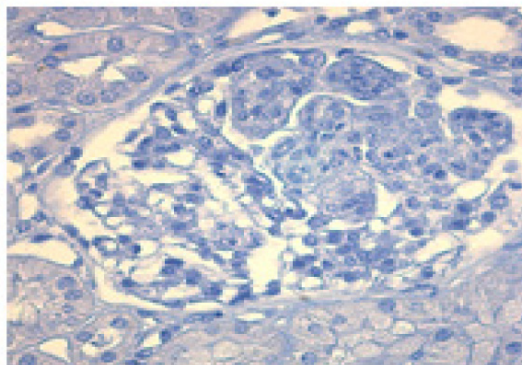
## Abréviations

CD89 : Fc alpha récepteur I  
 CD89s : CD89 soluble  
 GalNAc : N-acétylgalactosamine  
 NeuAc : Acide sialique  
 N-IgA : Néphropathie à IgA  
 TFR1 : Récepteur à la transferrine 1  
 TG2 : Transglutaminase 2

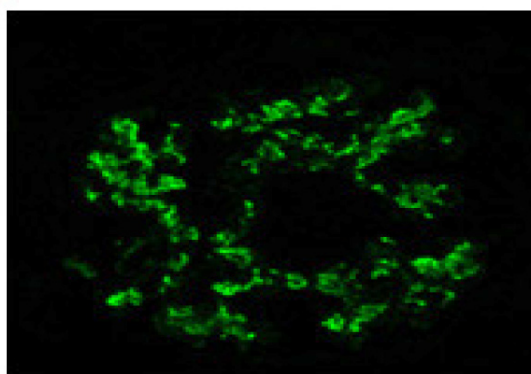
## La néphropathie à IgA

La néphropathie à IgA (N-IgA) est caractérisée par des dépôts glomérulaires d'IgA au niveau du mésangium. La N-IgA peut survenir secondairement à une autre pathologie (par exemple la cirrhose du foie) ou apparaître comme pathologie primaire. Cette maladie est une des premières causes mondiales de glomérulonéphrite primaire. Elle représente, selon l'origine géographique et ethnique des populations, 10 à 46 % des glomérulonéphrites primitives. La N-IgA atteint l'homme 3 à 4 fois plus souvent que la femme et essentiellement l'adulte jeune. Longtemps considérée comme une affection bénigne, la N-IgA est actuellement reconnue comme une cause importante d'insuffisance rénale. En effet, 30 à 40 % des patients évoluent vers une insuffisance rénale terminale après 20 ans d'évolution et 10 % des transplantations rénales en France concernent des patients atteints de N-IgA (Simon *et al.*, 1994). La N-IgA est définie aujourd'hui encore par les critères immunohistologiques décrits en 1968 par le professeur Jean Berger (Berger & Hinglais, 1968). Elle est caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA, exclusivement de la sous-classe IgA1, et par une prolifération mésangiale (figure 1), une expansion de la matrice extracellulaire et une altération de la fonction rénale (hématurie et protéinurie) (Berger & Hinglais, 1968; Galla, 1995). Ces symptômes macroscopiques d'hématurie apparaissent souvent 24 à 48 heures après une infection du tractus respiratoire. Au sein des dépôts mésangiaux sont également présents la fraction C3 du complément (90 % des cas), la lectine liant le mannose (MBL, un autre composant du système du complément), des IgG (40 % des cas) et, plus rarement, des IgM. Les lésions histologiques sont variables, allant d'une simple hypertrophie de la matrice mésangiale à une augmentation importante de la cellularité mésangiale. Elles peuvent être segmentaires (une partie du floculus est atteinte au sein du glomérule) et focales (une partie seulement des glomérules est concernée) ou diffuses. Elles s'associent parfois à une nécrose du floculus et à une prolifération extracapillaire des cellules épithéliales formant les croissants épithéliaux. Ces lésions peuvent évoluer finalement vers la sclérose glomérulaire irréversible. En microscopie électronique, on observe des dépôts denses dans

**A**



**B**



**Fig. 1.** Biopsie rénale d'un patient atteint de néphropathie à IgA. (A) Coloration à l'hématoxyline. Une prolifération mésangiale importante couvre la moitié du glomérule. (B) Le marquage anti-IgA couplé au fluorochrome FITC révèle les dépôts mésangiaux d'IgA.

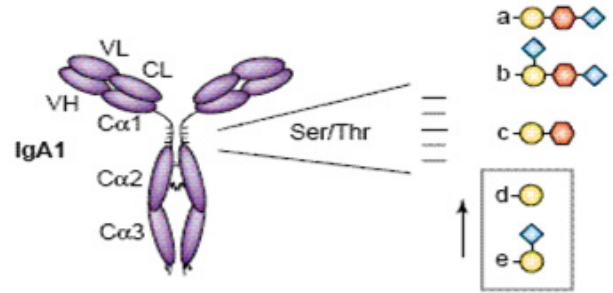
les espaces intercellulaires mésangiaux et le long de la membrane basale glomérulaire.

L'absence d'atteinte extra-rénale permet de distinguer la N-IgA du purpura rhumatoïde, également caractérisé par des dépôts mésangiaux d'IgA1, mais présentant également une vascularite systémique touchant principalement la peau, les intestins et les articulations. Les présentations cliniques de la N-IgA et du purpura rhumatoïde sont classiquement très différentes; toutefois, certains symptômes tels les arthralgies ou les douleurs abdominales, fréquentes au cours du purpura rhumatoïde, peuvent être également observées au cours d'une N-IgA et quelques enfants présentent, plusieurs années après une poussée de purpura rhumatoïde, des épisodes isolés d'hématurie macroscopique. Des formes familiales ont été décrites où coexistaient, au sein d'une même famille, des cas de N-IgA et de purpura rhumatoïde et l'évolution de la néphrite est la même dans les deux maladies, soulignant les rapports étroits entre ces deux affections (Meadow & Scott, 1985; Oh *et al.*, 2012).

Les mécanismes physiopathologiques de la N-IgA restent en grande partie inconnus et semblent faire intervenir une composante génétique et des facteurs environnementaux. Leur compréhension, essentielle pour mettre au point des stratégies thérapeutiques innovantes et performantes, a connu des progrès récents. Les recherches, précédemment orientées essentiellement vers l'étude de l'IgA1 puisque celle-ci constitue la sous-classe d'IgA exclusivement déposée dans le mésangium, s'orientent désormais également sur les différents récepteurs aux IgA.

### Anomalies des IgA1 dans la néphropathie à IgA

La pathogénèse de la N-IgA semble être associée à des anomalies du système IgA, en particulier avec la formation de complexes immuns circulants contenant des IgA (Valentijn *et al.*, 1984). Les dépôts mésangiaux d'IgA sont principalement composés d'IgA de type 1 (IgA1) et d'IgA polymériques (Monteiro *et al.*, 1985). Les preuves de l'origine extra-rénale de la N-IgA incluent les récurrences de N-IgA chez 50 à 60 % des patients après transplantation rénale (Berger *et al.*, 1975; Novak *et al.*, 2008). De plus, des reins provenant de donneurs diagnostiqués *a posteriori* comme atteints de N-IgA, greffés à des patients souffrant d'insuffisance rénale due à une autre pathologie, ne présentaient plus de dépôts d'IgA après quelques semaines (Silva *et al.*, 1982). Par ailleurs, les taux sériques d'IgA sont 2 à 3 fois plus élevés pour environ 50 % des patients atteints de N-IgA (Valentijn *et al.*, 1984; Galla, 1995; Novak *et al.*, 2008). Les IgA1 présentent la particularité (absente sur les IgA2) de posséder 5 sites Sérine/Thréonine d'O-glycosylation potentielle dans leur région charnière entre le domaine CH2 et le domaine CH3 (figure 2) (Greer *et al.*, 1998). Au résidu N-acétylgalactosamine (GalNac), peut être ajouté un résidu galactose (Gal) et deux acides sialiques (NeuAc). Des études utilisant des lectines (protéines capables de se lier à différents O-glycans) ont montré chez les patients atteints de N-IgA que les formes circulantes d'IgA1 sont hypo-galactosylées et que les résidus majoritaires sont GalNac et GalNac-NeuAc (Tanaka *et al.*, 2011). De plus, des modifications des enzymes de glycosylation ont été décrites chez les patients N-IgA (pour revue, Tanaka *et al.*, 2011). Dans les cas de formes familiales et sporadiques de N-IgA, les patients et leurs parents présentent des taux plus élevés d'IgA1 déficientes en résidus Gal que des individus sains (Gharavi *et al.*, 2008), résultats en faveur d'une prédisposition génétique impliquée dans la dégalactosylation des IgA1 chez les patients. Ces IgA1 dégalactosylées se déposent plus facilement dans le rein (Sano *et al.*, 2002). Les IgA1



**Fig. 2.** Configurations possibles des O-glycans dans la région charnière des IgA1 humaines. Le résidu N-acétylgalactosamine (GalNac) (cercle jaune) est lié en  $\beta$ 1,3 au galactose (Gal) (hexagone rouge). Les acides sialiques (carré bleu) sont liés en  $\alpha$ 2,6 au GalNac et  $\alpha$ 2,3 au Gal. Les IgA1 des patients atteints de N-IgA possèdent une proportion accrue ( $\uparrow$ ) des formes (d) GalNac et (e) GalNac-NeuAc. Abréviations : C $\alpha$  : région constante des IgA; CL : région constante de la chaîne légère; VL : région variable de la chaîne légère; VH : région variable de la chaîne lourde. Figure issue de Monteiro *et al.* (2002).

déglycosylées peuvent s'auto-agréger et former des complexes IgA1-IgA1 (Kokubo *et al.*, 1998) et générer aussi des déterminants antigéniques qui peuvent être reconnus par des anticorps IgG et IgA, aboutissant également à la formation de complexes immuns circulants IgA1-IgG (Tomana *et al.*, 1999; Suzuki *et al.*, 2009). Les déterminants idiotypiques sont partagés par les complexes circulants et les dépôts mésangiaux (Gonzalez-Cabrero *et al.*, 1989), même si les idiotypes spécifiques de la maladie ne sont pas identifiés (van den Wall Bake *et al.*, 1993). Les anomalies structurales des IgA1 semblent donc jouer un rôle dans la pathogénèse de la maladie.

### Implication des récepteurs aux IgA et mécanismes pathologiques

Un défaut de la glycosylation des IgA1 des patients atteints de N-IgA induirait une altération dans l'interaction des IgA et de leur récepteur (Fc $\alpha$ R1 ou CD89) exprimé par les cellules de la lignée myéloïde (Monteiro & Van De Winkel, 2003) pouvant être responsable d'une augmentation de l'affinité pour le récepteur ou d'une augmentation de l'agrégation du récepteur. En conséquence, un clivage du domaine extracellulaire du récepteur CD89 dépourvu de chaîne  $\gamma$  et la formation de complexes circulants néphrotoxiques IgA1-CD89 soluble (CD89s) se produisent (Launay *et al.*, 2000). Le CD89s est une glycoprotéine de 50–70 kDa avec un polypeptide de 24-kDa correspondant à la partie extracellulaire du CD89 (Launay *et al.*, 2000). Dans

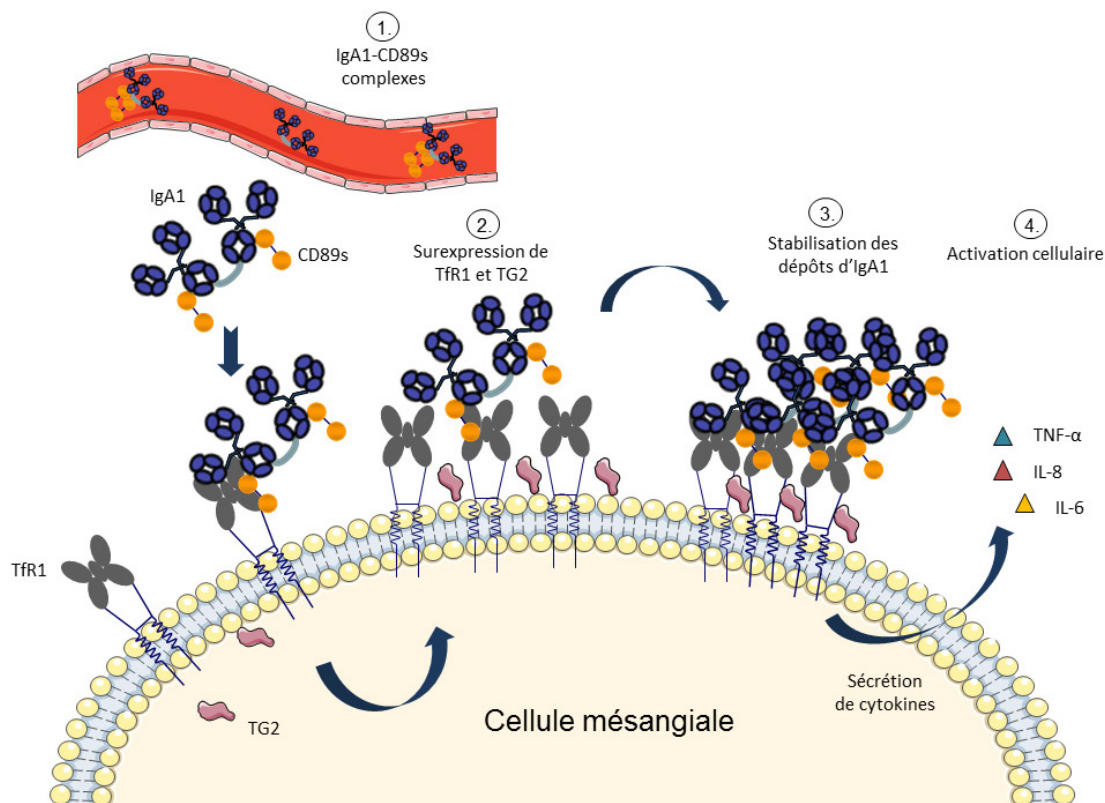
un modèle murin de N-IgA, exprimant le récepteur humain CD89 au niveau des monocytes/macrophages (Launay *et al.*, 2000), les souris développent spontanément une N-IgA découlant de l'interaction des IgA polymériques des souris et du récepteur humain CD89, ce qui conduit à la formation de complexes IgA-CD89s (Launay *et al.*, 2000). Une boucle rétroactive, en grande partie responsable de la progression de la maladie et de ses poussées chroniques, aboutirait à la diminution (par clivage) de l'expression membranaire du CD89 et de la diminution de la clairance des IgA polymériques (Grossetête *et al.*, 1998). De plus, le récepteur à la transferrine (TfR1 ou CD71) a été identifié comme le récepteur mésangial de ces complexes d'IgA (Moura *et al.*, 2001). Une deuxième boucle prendrait place avec les dépôts d'IgA1 et induirait un accroissement de l'expression du TfR1 (Haddad *et al.*, 2003; Moura *et al.*, 2004, 2005) qui, en retour, augmenterait les dépôts de complexes. Ceux-ci seraient responsables de la prolifération mésangiale et de l'intensification locale de l'inflammation après infiltration du rein par des leucocytes exprimant le CD89 associé à la chaîne FcR $\gamma$  (Kanamaru *et al.*, 2007). Ces phénomènes pourraient être aggravés par un défaut de régulation négative *via* le domaine ITAM de la chaîne  $\gamma$  et par des facteurs génétiques, aboutissant à l'insuffisance rénale. En effet, le récepteur CD89 existe sous deux formes à la surface des cellules (associé ou non à la sous-unité commune des récepteurs aux Fc, la chaîne  $\gamma$ ) (Monteiro & Van De Winkel 2003). Le récepteur CD89, qui n'est pas clivé des cellules des patients, reste occupé par les IgA à leur surface (Monteiro *et al.*, 2002).

Afin d'étudier le rôle du FcR $\gamma$  associé au CD89 dans la N-IgA, l'équipe a généré une souris transgénique exprimant un récepteur muté (R209L) qui ne peut pas s'associer au FcR $\gamma$  (Kanamaru *et al.*, 2007). Ces souris développent également des dépôts mésangiaux d'IgA mais ne présentent pas d'infiltrat macrophagique. Des expériences de transfert de macrophages activés provenant de souris transgéniques pour le CD89 humain non muté, à des souris exprimant le CD89-R209L, ont montré que ces cellules migraient dans le rein. La stimulation *via* le FcR $\gamma$  associé au CD89 active les MAP kinases et la production de TNF $\alpha$  et de MCP-1, faisant le lien entre l'activation du CD89 et la chémo-attraction. L'activation du CD89 associé au FcR $\gamma$  conduit à une production de cytokines et de chimiokines participant à la progression de la N-IgA, par un recrutement des leucocytes, et à l'induction des lésions rénales. L'ensemble de ces travaux suggère que le CD89 intervient dans deux phases : le CD89 soluble (excrété) joue un rôle dans la formation des dépôts au niveau du mésangium, et sa forme transmembranaire cellulaire dans l'aggravation de la maladie *via* l'activation des macrophages.

Malgré les nombreux modèles de N-IgA disponibles (Muso *et al.*, 1996; Zheng *et al.*, 1999; Launay *et al.*, 2000), aucun ne reproduisait complètement la maladie humaine à cause des différences du système IgA humain et murin (Launay *et al.*, 2000). Chez l'Homme, il existe deux isoformes des IgA : IgA1 et IgA2, dont les différences sont dues essentiellement à l'absence de 13 acides aminés dans la région charnière de l'IgA2. Ces deux formes d'IgA se lient au récepteur CD89 (Monteiro & Van De Winkel, 2003). Chez la souris, par contre, existe une seule forme courte d'IgA, qui contient une région charnière hybride entre les IgA1 et IgA2 humaines et, de façon surprenante, il n'existe pas d'homologue du CD89. Les souris transgéniques exprimant le récepteur CD89 développent spontanément une N-IgA avec des caractéristiques communes à la maladie humaine : des dépôts mésangiaux d'IgA, une hématurie et des infiltrats macrophagiques. La prédominance des IgA polymériques chez la souris pourrait être la cause du développement spontané de la maladie dans les souris transgéniques. Chez l'Homme, le fait que 90 % des IgA sériques soient monomériques pourrait expliquer l'absence de maladie chez les individus sains. L'augmentation des IgA polymériques et les défauts de glycosylation pourraient induire la maladie chez les patients atteints de N-IgA. Cette possibilité a été confirmée par l'injection d'IgA provenant de patients N-IgA ou d'individus sains à des souris immunodéficientes et transgéniques pour le CD89 (Monteiro *et al.*, 2003). Seules les IgA des patients ont induit une hématurie et des dépôts d'IgA. Ces résultats confirment que les complexes d'IgA jouent un rôle central dans le développement de la N-IgA et valident des données obtenues par d'autres équipes (Rifai *et al.*, 1979), montrant que les complexes d'IgA préformés peuvent se déposer dans le mésangium.

Cependant, le modèle des souris transgéniques exprimant CD89 ne développe pas toutes les caractéristiques de la maladie humaine, en particulier la protéinurie et la progression vers l'insuffisance rénale, probablement en raison de la faible affinité des IgA murines pour le récepteur CD89 humain. Nous avons donc croisé des souris exprimant des IgA1 humaines ( $\alpha$ 1KI, générées par l'équipe du Pr Michel Cogné, Université de Limoges) et les souris transgéniques pour leur récepteur humain CD89 afin de décrypter les mécanismes pathologiques conduisant aux dépôts d'IgA1 chez ces souris  $\alpha$ 1KI-CD89Tg (Berthelot *et al.*, 2012). Ces dernières présentent une inflammation rénale, une hématurie et une protéinurie associées à des dépôts mésangiaux d'IgA (Monteiro, 2005), contrairement aux souris  $\alpha$ 1KI (exprimant uniquement les IgA1 et pas le récepteur CD89) qui présentent des dépôts endothéliaux-capillaires d'IgA1 avec une fonction rénale normale sans dommages





**Fig. 3.** Mécanismes pathologiques des dépôts mésangiaux d'IgA. Les complexes circulants d'IgA1-CD89s entrent en contact dans le mésangium avec le Tfr1 faiblement exprimé à la surface membranaire. CD89s induit alors la surexpression du Tfr1 et de la TG2 qui stabilise le Tfr1 à la surface membranaire (probablement par sa fonction d'agrégation de protéines), augmentant en conséquence les dépôts de complexes IgA1-CD89s. La structure quaternaire résultante contient les IgA1, CD89s, TG2 et le Tfr1 et semble activer les cellules mésangiales de façon chronique, conduisant à la sécrétion *in situ* de cytokines pro-inflammatoires et à la progression de la maladie.

glomérulaires. L'injection de CD89s à des souris  $\alpha 1\text{KI}$  induit des dépôts mésangiaux d'IgA1. En utilisant un nouvel anticorps polyclonal anti-CD89, des dépôts de CD89s ont été détectés pour la première fois dans le mésangium des souris  $\alpha 1\text{KI-CD89Tg}$  et de patients atteints de N-IgA. Ces dépôts d'IgA1 impliquent une liaison directe du CD89s au Tfr1 exprimé par les cellules mésangiales aboutissant à la surexpression du Tfr1 sur ces cellules. L'interaction CD89s-Tfr1 induit en plus l'expression membranaire mésangiale de la transglutaminase 2 (TG2), une protéine aux nombreuses fonctions (déamination, polymérisation de protéines...), impliquée dans la fibrose (Lorand & Graham, 2003) et aussi dans la fibrose rénale (Shweke *et al.*, 2008). Ikee *et al.* (2007) avaient montré précédemment que l'expression de la TG2 au niveau glomérulaire chez les patients atteints de N-IgA est corrélée avec la sévérité de la N-IgA. Chez les souris  $\alpha 1\text{KI-CD89Tg-TG2 KO}$ , les dépôts de complexes IgA1-CD89s sont drastiquement diminués, montrant le rôle crucial joué par la TG2

dans la formation des dépôts. Les résultats de ce travail ont ainsi révélé une coopération délétère entre les IgA1, CD89s, CD71 et la TG2 au niveau des cellules mésangiales, nécessaire au développement de la N-IgA. La TG2 serait donc responsable d'une amplification pathogénique facilitant les dépôts de complexes IgA1-CD89s et l'activation des cellules mésangiales (figure 3). Par conséquent, la TG2 se révèle être une cible thérapeutique potentielle dans cette maladie.

## Références

- Berger J., Hinglais N., Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1968, 74, 694-695.
- Berger J., Yaneva H., Nabarra B., Barbanel C., Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int*, 1975, 7, 232-241.
- Berthelot L., Papista C., Maciel T.T., Biarnes-Pelicot M., Tissandie E., Wang P.H., Tamouza H., Jamin A., Bex-Coudrat J., Gestin A., Boumediene A.,

- Arcos-Fajardo M., England P., Pillebout E., Walker F., Daugas E., Vrtovsniak F., Flamant M., Benhamou M., Cogné M., Moura I.C., Monteiro R.C., Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med*, 2012, 209, 793–806.
- Galla J.H., IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1995, 47, 377–387.
- Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J., Barker C.V., Woodford S.Y., Lifton R.P., Mestecky J., Novak J., Julian B.A., Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19, 1008–1014.
- Gonzalez-Cabrero J., Egido J., Mampaso F., Rivas M.C., Hernando L., Characterization of circulating idiotypes containing immune complexes and their presence in the glomerular mesangium in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*, 1989, 76, 204–209.
- Greer M.R., Barratt J., Harper S.J., Allen A.C., Feehally J., The nucleotide sequence of the IgA1 hinge region in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13, 1980–1983.
- Grossetête B., Launay P., Lehuen A., Jungers P., Bach J.F., Monteiro R.C., Down-regulation of Fc alpha receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int*, 1998, 53, 1321–1335.
- Haddad E., Moura I.C., Macher M.A., Baudouin V., Alberti C., Loirat C., Monteiro R.C., Peuchmaur M., Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schonlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14, 327–337.
- Ike R., Kobayashi S., Hemmi N., Saigusa T., Namikoshi T., Yamada M., Imakiire T., Kikuchi Y., Suzuki S., Miura S., Involvement of transglutaminase-2 in pathological changes in renal disease. *Nephron Clin Pract*, 2007, 105, 139–146.
- Kanamaru Y., Arcos-Fajardo M., Moura I.C., Tsuge T., Cohen H., Essig M., Vrtovsniak F., Loirat C., Peuchmaur M., Beaudoin L., Launay P., Lehuen A., Blank U., Monteiro R.C., Fc alpha receptor I activation induces leukocyte recruitment and promotes aggravation of glomerulonephritis through the FcR gamma adaptor. *Eur J Immunol*, 2007, 37, 1116–1128.
- Kokubo T., Hiki Y., Iwase H., Tanaka A., Toma K., Hotta K., Kobayashi Y., Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9, 2048–2054.
- Launay P., Grossetête B., Arcos-Fajardo M., Gaudin E., Torres S.P., Beaudoin L., Patey-Mariaud de Serre N., Lehuen A., Monteiro R.C., Fc alpha receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med*, 2000, 191, 1999–2009.
- Lorand L., Graham R.M., Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4, 140–156.
- Meadow S.R., Scott D.G., Berger disease: Henoch-Schonlein syndrome without the rash. *J Pediatr*, 1985, 106, 27–32.
- Monteiro R.C., New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nefrologia*, 2005, 25, 82–86.
- Monteiro R.C., Van De Winkel J.G., IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21, 177–204.
- Monteiro R.C., Halbwegs-Mecarelli L., Roque-Barreira M.C., Noël L.H., Berger J., Lesavre P., Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1985, 28, 666–671.
- Monteiro R.C., Moura I.C., Launay P., Tsuge T., Haddad E., Benhamou M., Cooper M.D., Arcos-Fajardo M., Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy. *Trends Mol Med*, 2002, 8, 464–468.
- Monteiro R.C., Leroy V., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Benhamou M., Haddad E., Pathogenesis of Berger's disease: recent advances on the involvement of immunoglobulin A and their receptors. *Med Sci (Paris)*, 2003, 19, 1233–1241.
- Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M., Malheiros D.M., Collawn J.F., Cooper M.D., Monteiro R.C., Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med*, 2001, 194, 417–425.
- Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Sadaka C., Leroy V., Benhamou M., Novak J., Vrtovsniak F., Haddad E., Chintalacharuvu K.R., Monteiro R.C., Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15, 622–634.
- Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Gdoura A., Leroy V., Sadaka C., Mahlaoui N., Lepelletier Y., Vrtovsniak F., Haddad E., Benhamou M., Monteiro R.C., Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16, 2667–2676.
- Muso E., Yoshida H., Takeuchi E., Yashiro M., Matsushima H., Oyama A., Suyama K., Kawamura T., Kamata T., Miyawaki S., Izui S., Sasayama S., Enhanced production of glomerular extracellular matrix in a new mouse strain of high serum IgA ddY mice. *Kidney Int*, 1996, 50, 1946–1957.
- Novak J., Julian B.A., Tomana M., Mestecky J., IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*, 2008, 28, 78–87.
- Oh H.J., Ahn S.V., Yoo D.E., Kim S.J., Shin D.H., Lee M.J., Kim H.R., Park J.T., Yoo T.H., Kang S.W., Choi K.H., Han S.H., Clinical outcomes, when matched at presentation, do not vary between adult-onset Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2012, 82, 1304–1312.

- Rifai A., Small P.A. Jr., Teague P.O., Ayoub E.M., Experimental IgA nephropathy. *J Exp Med*, 1979, 150, 1161–1173.
- Sano T., Hiki Y., Kokubo T., Iwase H., Shigematsu H., Kobayashi Y., Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17, 50–56.
- Shweke N., Boulous N., Jouanneau C., Vandermeersch S., Melino G., Dussaule J.C., Chatziantoniou C., Ronco P., Boffa J.J., Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration. *Am J Pathol*, 2008, 173, 631–642.
- Silva F.G., Chander P., Pirani C.L., Hardy M.A., Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation*, 1982, 33, 241–246.
- Simon P., Ramée M.P., Autuly V., Laruelle E., Charasse C., Cam G., Ang K.S., Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int*, 1994, 46, 1192–1198.
- Suzuki H., Fan R., Zhang Z., Brown R., Hall S., Julian B.A., Chatham W.W., Suzuki Y., Wyatt R.J., Moldoveanu Z., Lee J.Y., Robinson J., Tomana M., Tomino Y., Mestecky J., Novak J., Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 2009, 119, 1668–1677.
- Tanaka M., Seki G., Someya T., Nagata M., Fujita T., Aberrantly glycosylated IgA1 as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011, 470803.
- Tomana M., Novak J., Julian B.A., Matousovic K., Konecny K., Mestecky J., Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest*, 1999, 104, 73–81.
- Valentijn R.M., Radl J., Haaijman J.J., Vermeer B.J., Weening J.J., Kauffmann R.H., Daha M.R., van Es L.A., Circulating and mesangial secretory component-binding IgA-1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1984, 26, 760–766.
- van den Wall Bake A.W., Bruijn J.A., Accavitti M.A., Crowley-Nowick P.A., Schrohenloher R.E., Julian B.A., Jackson S., Kubagawa H., Cooper M.D., Daha M.R., Mestecky J., Shared idiotypes in mesangial deposits in IgA nephropathy are not disease-specific. *Kidney Int*, 1993, 44, 65–74.
- Zheng F., Kundu G.C., Zhang Z., Ward J., DeMayo F., Mukherjee A.B., Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med*, 1999, 5, 1018–1025.