proLékaře.cz | 16.11.2026

IgA nefropatie – otázky, které nastolil výzkum

Milan Raška[1,3], Josef Zadražil[4], Milada Stuchlová Horynová[1], Leona Rašková Kafková[2], Alena Vráblíková[1], Karel Matoušovic[5], Jan Novák[3], Jiří Městecký[3,7,8]

[1]*Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc*
[2]*Ústav biologie LF UP v Olomouci*
[3]*Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA*
[4]*III. interní klinika LF UP a FN Olomouc*
[5]*Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*
[6]*Oddělení transplantací a tkáňové banky FN v Motole, Praha*
[7]*Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK, Praha*
[8]*Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, Praha*

Souhrn
IgA nefropatie (IgAN) je nejčastější glomerulonefritida. Na její etiologii se podílí zvýšená tvorba polymerního imunoglobulinu A1 s abnormálním složením některých cukerných řetězců, reakce těchto abnormálních forem IgA1 se specifickými autoprotilátkami za vzniku cirkulujících imunitních komplexů a depozice těchto komplexů do mezangia ledvin s následnou zánětlivou aktivací mezangiálních buněk vedoucí až v 50 % případů k terminálnímu selhání ledvin. Součástí patogeneze je souhra genetické predispozice a vlivy prostředí, zejména mikrobiální povahy. Současná terapie není dostatečně efektivní a není zaměřena na příčinu onemocnění, a proto se hledají účinnější a specifičtější cesty terapie, které by zasahovaly jednotlivé etapy patogenetického procesu vývoje IgAN. S hromaděním poznatků přibývají nové otázky ohledně přesných mechanizmů rozvoje patologického procesu, z nichž ty hlavní jsou diskutovány v textu.

Klíčová slova: autoimunita – glykosylace pantové oblasti IgA – IgA nefropatie – imunoglobulin IgA – pantová oblast IgA1

IgA nephropathy – research-generated questions

IgA nephropathy (IgAN) is the most common type of glomerulonephritis. Its etiology involves an increased production of polymeric immunoglobulin A1 with an abnormal composition of some carbohydrate chains. The reaction of these abnormal forms of IgA1 with specific autoantibodies while circulating immune complexes arise and settle in the renal mesangium with subsequent inflammatory activation of mesangial cells which in up to 50% of cases results in end-stage kidney failure. Pathogenesis involves an interplay of genetic predisposition and environmental effects, mainly of microbial nature. Current therapy is not sufficiently effective and lacks the focus on the cause of the disease, therefore more efficient and specific ways of therapy are being sought to target the individual stages of the pathogenetic process of IgAN development. With the accumulation of knowledge, new questions arise, concerning detailed mechanisms of the pathological processes, as discussed in the text.

Key words: autoimmunity – glycosylation of IgA hinge region – IgA nephropathy – immunoglobulin IgA – IgA1 hinge region

Úvod

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově jakož i v České republice nejčetnější glomerulonefritida. Byla popsána v roce 1968 Bergerem a Hinglaisem [1]. Jedná se o chronické onemocnění spojené s renální depozicí cirkulujících imunitních komplexů (CIK) charakterizované průkazem imunoglobulinu A (IgA) v mezangiu glomerulů, většinou doprovázeného IgG a C3 složkou komplementu. Až u poloviny pacientů choroba postupuje do konečného stadia renálního selhání mimo jiné i proto, že není známa kauzální léčba [2], ačkoliv v posledních 30 letech bylo popsáno mnoho etiopatogenetických faktorů přispívajících k rozvoji IgAN. IgAN má velmi variabilní geografickou distribuci s nejvyšší incidencí ve východní Asii a nejnižší v centrální Africe. V ČR je incidence 11,4 případů na milion obyvatel [3]. Uvedené geografické rozdíly mohou být vysvětleny rozdílnou distribucí rizikových alel a lokálním výskytem některých infekčních agens [4–6]. CIK u IgAN vznikají zřejmě v cirkulaci a klíčovou molekulou je IgA1 charakteristická zvýšeným množstvím abnormálních O vázaných glykanů připojených k pantové oblasti (HR) IgA1, která spojuje 1. a 2. konstantní doménu

proLékaře.cz | 16.11.2026

těžkého řetězce. Abnormalita spočívá v absenci galaktózy (Gal) a postihuje jen některé z 5–6 O glykanů připojených k HR, hovoříme o galaktózově deficientním IgA1 (Gd-IgA1) [7–10]. Gd-IgA1 se uplatňuje jako autoantigen. CIK vznikají reakcí autoprotilátek specifických k Gd-IgA1, jehož abnormální glykany tvoří základ rozlišovaného epitopu [9,11]. Jelikož abnormality v galaktosylaci IgA1 mohou vést k tvorbě agregátů, objevily se hypotézy vysvětlující tvorbu glomerulárních depozit jako důsledek nestability Gd-IgA1 [12]. Není však jasné, zda se tato depozita vyskytují in vivo a zda mohou stimulovat proliferaci mezangiálních buněk, která nastává po depozici některých CIK a která je dalším klíčovým krokem v rozvoji onemocnění. Současný pohled na etiopatogenezi IgAN je tak možné shrnout do několika kritických faktorů, které na sebe navazují, aby u predisponovaných jedinců vyústily v klinicky manifestní příznaky onemocnění [13–15] (schéma 1). V dalším textu budeme diskutovat některé otázky a dále bude srovnána současná terapie s výhledy terapie kauzální.

Jaké jsou genetické faktory IgAN?

Ačkoliv byla popsána familiární forma IgAN, není IgAN vysloveně familiárním onemocněním [16,17]. Asi třetina pokrevních příbuzných má zvýšenou sérovou koncentraci Gd-IgA1 bez jakýchkoliv klinických známek choroby. V posledním desetiletí bylo publikováno mnoho asociačních studií (genome-wide association studies – GWAS), které identifikovaly několik lokusů s charakteristickými jednonukleotidovými polymorfizmy (single nucleotide polymorphism – SNP). Většina popsaných SNP je spojena se slizničním imunitním systémem, zejména střeva. Mnoho identifikovaných IgAN lokusů je buď přímo asociováno s rizikem nespecifických střevních zánětů (*HLA-DQ/HLA-DR* lokus kódující lidské leukocytární antigeny; *CARD9* gen zapojený do fungování intracelulárních NOD-like receptorů významných pro rozlišování některých patogenů; *HORMAD2* lokus obsahující gen kódující protein patřící do IL6-JAK-STAT signalizační dráhy významné pro rozvoj zánětlivé odpovědi a produkci Gd-IgA1) nebo se jedná o lokusy kódující proteiny zapojené do fungování slizničních bariér nebo do regulace slizničního imunitního systému (*DEFA* kódující α-defenziny významné pro slizniční antimikrobiální obranu; *TNFSF13* kódující APRIL protein, který je významným aktivátorem B-lymfocytů schopným samostatně indukovat izotypový přesmyk směrem k IgA; *VAV3* gen zapojený do chemokinové signalizace, adheze, a tvorby IgA; geny pro integriny αM a αX uplatňující se rovněž jako receptory pro komplement) [6]. Uvedená studie asociovala rozdílný geografický výskyt IgAN s klimatickými, dietetickými a zejména infekčními faktory, z nichž nejvýznamnější asociace byla prokázána s geografickou diverzitou parazitických červů [6]. Další SNP byly identifikovány v lokusech 1q32 ve spojení s delecí genů kódujících analog H faktoru komplementové kaskády (CFHR1,3); SNP v lokusu kódujícím PSMB8 podjednotku imunoproteazomu zapojeného do prezentace antigenů na HLA molekulách [6]. Asociace IgAN s abnormální reakcí na slizniční infekce je zřejmá i z klinického pozorování náhle vzniklé nebolestivé makroskopické hematurie, která se objeví současně (hodiny) s běžnou respirační (synfaryngitická hematurie), nebo gastrointestinální infekcí. Depozita IgA v glomerulech však pravděpodobně byla přítomna již dříve.

Schéma 1. U geneticky predisponovaných jedinců dochází vlivem faktorů prostředí, zřejmě zejména infekčních, k aktivaci imunitní odpovědi spojené s produkcí prozánětlivých cytokinů, na které reagují některé populace IgA1 produkujících buněk zvýšenou produkcí Gd-IgA1

Toto Gd-IgA1 je rozlišováno specifickými autoprotilátkami, které vedou ke vzniku CIK. Proč tyto autoprotilátky tvoří jen někteří jedinci, není jasné. Gd-IgA1 obsažené v CIK není katabolizováno játry na rozdíl od volného Gd-IgA1. Pouze velké CIK (molekulární hmotnost 800–900 kDa) stimulují po depozici do ledvin proliferaci mezangiálních buněk, tvorbu zánětlivých cytokinů a tvorbu komponent extracelulární matrix, což ve svém důsledku může vést k terminálnímu selhání ledvin [104]. Není zcela jasné, jaký je receptor na mezangiálních buňkách a proč pouze velké CIK stimulují mezangiální buňky. Další otázkou je, proč pouze někteří jedinci reagují na depozici CIK do ledvin a jiní ne. Proč uvedený sled faktorů vede pouze u některých jedinců k rozvoji klinicky manifestní IgAN a proč pouze u některých dochází k progresi do terminálního selhávání ledvin. S IgAN je spojena celá řada otázek, které čekají na odpovědi, které by mohly přispět k lepší diagnostice IgAN a k návrhu efektivnější kauzální léčby [2,13,14]. Uvedená vícefaktorová hypotéza předpokládá systémový původ CIK nikoliv jejich formování v mezangiu. To je ve shodě s pozorováními případů, v nichž transplantace ledviny od pacienta se subklinickou IgAN příjemci, který netrpěl IgAN, vedla během několika týdnů k odstranění depozit IgA1, a naopak transplantace ledviny od zdravých dárců příjemcům s IgAN vedla k znovuobjevení depozit IgA1 [105–107].

faktor # 0	genetická predispozice a vnější faktory
faktor # 1	zvýšená produkce Gd-IgA1
faktor # 2	tvorba autoprotilátek proti Gd-IgA1
faktor # 3	tvorba patogenních CIK
faktor # 4	depozice CIK do glomerulů a poškození renálních funkcí

proLékaře.cz | 16.11.2026

IgAN je spojena s abnormalitami glykosylace výhradně u IgA1

Ačkoliv sérové koncentrace IgA jsou nižší než IgG, celková produkce IgA včetně slizničního IgA je nejvyšší ze všech imunoglobulinů (> 5 g/den) [18]. Zástupci čeledi hominidae tvoří na rozdíl od ostatních savců kromě IgA2 také IgA1, které má oproti IgA2 pantovou oblast prodlouženou o 13 aminokyselin v důsledku genové inzerce, což zajišťuje vyšší flexibilitu IgA1 umožňuje IgA1 vázat epitopy s větší prostorovou vzdáleností. Jinak je ale IgA1 vysoce homologní s IgA2 (> 93 %) [18,19]. Delší hinge region (HR) obsahuje série aminokyselin serin a treonin, ke kterým je připojeno 3–6 O glykanů. Pantová oblast IgA1 je citlivá k proteázám identifikovaným u několika bakteriálních respiračních patogenů, které jsou jedinečné svou substrátovou specificitou, výlučně k IgA1 HR [20]. To svědčí zřejmě o adaptaci některých bakterií na slizniční imunitní obranu hominoidů. IgA1 proteázy na druhou stranu představují významný nástroj studia IgA1 a IgAN [9,21,22] a potenciálně i nástroj terapeutický [23].

Jaká je molekulární forma a původ Gd-IgA1 u IgAN?

Technologií izolace a imortalizace IgA1 produkujících buněk z periferní krve pacientů s IgAN bylo potvrzeno, že Gd-IgA1 je produkováno buňkami s abnormalitami v expresi některých enzymů zodpovědných za tvorbu O glykanů a abnormalitami v jejich transkripční a funkční aktivitě v reakci na některé cytokiny, zejména IL6 [24,25]. Otázkou však je, odkud tyto buňky pocházejí. Gd-IgA1 v glomerulárních depozitech je polymerní (pIgA1), což je molekulární forma charakteristická pro slizniční IgA [18]. Makroskopická hematurie je často asociována s infekcemi slizničního systému (viz výše) [2,14,26], což nasvědčuje tomu, že lokální slizniční cytokinová stimulace IgA1 produkujících buněk může vést u predisponovaných jedinců k tvorbě Gd-IgA1 [25,27]. Jak se lokálně produkované polymerní Gd-IgA1 dostanou do systémového kompartmentu, není jasné, ale experimenty nasvědčují tomu, že subpopulace pIgA1 vstupuje do systému, namísto do lumen slizničních orgánů, na které za normálních okolností směrováno prostřednictvím receptoru pro polymerní imunoglobuliny (pIgR) exprimovaného na epitelových buňkách sliznic [28]. Mutace pIgR popsaná u populace Japonců může přispívat k vzniku IgAN [29]. Jiné vysvětlení spočívá v poruchách směrování IgA1 produkujících buněk do podslizniční tkáně během migrace z induktivních slizničních lokalit do lokalit efektorových, v nichž jedinou cestou je systémová cirkulace [30]. Naopak, produkce pGd-IgA1 plazmatickými buňkami kostní dřeně nebyla jednoznačně nikdy potvrzena [31,32].

Jak již bylo zmíněno, patologické CIK vznikají reakcí pGd-IgA1 a specifické autoprotilátky [9,11], nejčastěji IgG a IgA izotypu [8,13]. Nekomplexované pGd-IgA1 nestimulují proliferaci mezangiálních buněk [14,33]. Několik studií potvrdilo, že sérová koncentrace CIK obsahujících IgA koreluje s aktivitou choroby [34–36] a sérová koncentrace CIK, Gd-IgA1 a Gd-IgA1 specifických autoprotilátek umožňuje predikovat progresi choroby a u IgAN pacientů po transplantaci ledviny i rekurenci choroby [37–39]. Je tedy zřejmé, že zavedení laboratorního stanovení uvedených markerů by mělo upřesnit prognózování u IgAN pacientů.

Jaká je struktura epitopu Gd-IgA1 rozlišovaného autoprotilátkami?

Přestože zvýšená koncentrace autoprotilátek specificky reagujících s IgA byla popsána u IgAN opakovaně od roku 1987 [9,11,40], dosud není detailně známa struktura jimi rozlišovaného epitopu na Gd-IgA1. Podobné protilátky se zřejmě nacházejí v cirkulaci i u mnoha zdravých jedinců [40–46]. Tyto autoprotilátky reagují s Fab, ale nikoliv s Fc fragmenty Gd-IgA1 získanými štěpením IgA specifickou proteázou z *Haemophilus influenzae* [9] a jejich reaktivita roste po enzymatickém odstranění galaktóz či sialových kyselin z oligosacharidové struktury O glykanů HR Gd-IgA1, ale klesá po odstranění celých O glykanových struktur [9,11]. Experimentálně bylo prokázáno, že epitop rozlišovaný autoprotilátkou je formován za přispění terminálního N-acetylgalaktosaminu (GalNAc), prvního monosacharidu připojeného k aminokyselinové páteři HR, během výstavby O glykanů probíhající v Golgiho komplexu IgA1 produkující buňky. V dalším kroku je ke GalNAc připojena galaktóza a případně i sialová kyselina [47]. Detailní analýzy struktury a pozice O glykanů připojených k pantové oblasti IgA1 byly dosud provedeny na myelomových IgA1 proteinech a IgA1 ze séra zdravých jedinců [22,48–50]. Byl identifikován vzor, podle kterého je všech 5–6 dominantních O glykanů připojováno, složení a pozice, ve kterých se vyskytují abnormální O glykany [22,51]. Vzhledem k tomu, že pGd-IgA1 je minoritní vzhledem k celkovému IgA1 v sérech všech pacientů s IgAN, není technicky snadno proveditelné a dosud jednoznačně potvrzené, jaká je struktura jednotlivých O glykanů připojených k Gd-IgA1 u pacientů s IgAN, zda je vzor identický u všech IgAN pacientů a zda existuje vztah určitého glykosylačního motivu jednotlivých O glykanů s progresí choroby [13]. Z výše uvedeného je možné uzavřít, že epitop Gd-IgA1 rozlišovaný autoprotilátkami pacientů s IgAN pravděpodobně zahrnuje glykopeptid v pantové oblasti Gd-IgA1, obsahující terminální GalNAc připojený k aminokyselině/ám Thr 228 nebo Ser 230 [9,15,52–54].

Jaký je původ autoprotilátek specificky reagujících s Gd-IgA1?

Není jasné, jak vznikají autoprotilátky rozlišující terminální GalNAc na IgA1 HR. Mnoho přirozených protilátek rozlišuje terminální GalNAc na různých strukturách včetně glykoproteinu. Takové protilátky byly identifikovány nejen u člověka, ale i u mnoha jiných savců [55]. Podobně jako izohemaglutininy, přirozené protilátky rozlišující terminální galaktózu nebo GalNAc krevně skupinových antigenů, protilátky proti jiným glykokonjugátům obsahujícím GalNAc mohou být indukovány zkříženě antigeny mikrobiálního původu [56]. Mnoho

proLékaře.cz | 16.11.2026

mikrobiálních agens (virus Epsteina-Barrové, respirační syncyciální virus, herpes simplex virus a streptokoky) bylo zmíněno jako možné spouštěče tvorby autoprotilátek u IgAN [9,11], neboť tyto mikroorganizmy obsahují GalNAc na svých površích [9,55,57–61]. Podobně antigeny gramnegativních bakterií indukují autoprotilátky IgM proti terminálnímu GalNAc O glykanů exprimovaných na povrchu erytrocytů, destiček, monocytů a dalších leukocytů u pacientů s Tn syndromem [62]. Rovněž některé enterobakterie exprimují Tn antigen (což je terminální GalNAc na glykoproteinu) a vysoce imunogenní T antigen (Gal-GalNAc), a odpovídající autoprotilátky tak vznikají jako odpověď na normální mikrobiotu střeva, což bylo potvrzeno na bezmikrobních zvířatech [56]. U člověka byly autoprotilátky anti-Tn vyvolány perorální aplikací bakterií *Escherichia coli* (O86) u dětí i dospělých [56]. Charakter většiny uvedených protilátek však napovídá, že se jedná o přirozené protilátky, tedy převážně IgM protilátky, které rozlišují glykopeptidový epitop bezprostředně po rekombinaci genu pro těžký a lehký řetězec imunoglobulinu v B-lymfocytech diferencujících se z prekurzorů v kostní dřeni. V roce 2009 však Suzuki et al izolovali z periferní krve pacientů klony buněk produkujících autoprotilátky IgG tvořící s Gd-IgA1 imunitní komplexy, které po dodání tepelně labilní sérové komponenty měly potenciál aktivovat mezangiální buňky [11,63]. Detailní analýza ukázala, že jde v naprosté většině o imunoglobuliny produkované buňkami, které prošly afinitní maturací v periferních lymfatických uzlinách, jak je zřejmé ze somaticky hypermutovaných úseků genu pro těžký řetězec imunoglobulinu kódujících hypervariabilní region 3 (CDR3) [64]. Co však vedlo k indukci takových autoprotilátek u analyzovaných IgAN pacientů, není jasné. Jedno z vysvětlení souvisí s již zmíněnými abnormalitami slizniční obrany u pacientů s IgAN [5,6]. Slizniční infekce horních cest dýchacích nebo GIT může vést u predisponovaných jedinců k extenzivní stimulaci antigenně specifické humorální odpovědi vůči antigenům slizničních patogenů, jako kompenzace alterované nespecifické slizniční obrany ústící v produkci vysoce afinních hypermutovaných IgG [64].

Současné možnosti terapie IgAN

Všichni pacienti s IgAN a proteinurií > 0,5 g/24 hod mají být léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB) [2]. Tyto léky selektivně dilatují glomerulární eferentní arteriolu a mají antihypertenzivní a antiproteinurický efekt a zřejmě v souvislosti s blokádou některých dalších nepříznivých nehemodynamických účinků angiotenzinu II (např. stimulace fibrózy) působí renoprotektivně. Mnoho randomizovaných intervenčních i observačních studií přesvědčivě prokázalo prospěšnost antiproteinurické a antihypertenzivní léčby na zpomalení progrese proteinurických forem chronických onemocnění ledvin. Proteinurie je nejzávažnější prognostický faktor IgAN a velikost proteinurie zásadně ovlivňuje rychlost progrese onemocnění. U pacientů s proteinurií ≥ 3 g/24 hod byl pozorován až 25krát rychlejší pokles glomerulární filtrace (GF) v porovnání s pacienty, jejichž proteinurie byla < 1 g/24 hod. Neléčená nebo špatně léčená arteriální hypertenze je asociována s větší proteinurií a rychlejším poklesem GF [65–67].

Obvykle začínáme menší dávkou těchto léků, kterou postupně zvyšujeme tak, abychom u pacientů s proteinurií < 1 g/24 hod dosáhli cílového TK < 130/80 mm Hg a u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hod cílového TK < 125/75 mm Hg. V současné době nemáme k dispozici žádná definitivní data o tom, zda v léčbě IgAN máme preferovat ACE inhibitory nebo ARB. V našich podmínkách je zvykem zahájit léčbu ACE inhibitory a při jejich intoleranci nebo manifestaci nežádoucích účinků (závratě a bolesti hlavy, únava a tělesná slabost, suchý kašel, nevolnost, průjem, svalové křeče a enantém) přecházíme na léčbu ARB [68].

U pacientů, u kterých po 3–6 měsících léčby ACE inhibitory nebo ARB a optimální kontrole krevního tlaku přetrvává proteinurie ≥ 1,0 g/24 hod, doporučuje skupina expertů KDIGO, na základě současných poznatků, léčbu doplnit rybím olejem v dávce 3,3 g/den. Rybí olej zásahem do metabolizmu arachidonové kyseliny inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů a naopak zvyšuje produkci tromboxanu A3, leukotrienu B5 a prostaglandinu I3, které působí protizánětlivě. Navíc je třeba připomenout, že podávání rybího oleje má nepochybné kardiovaskulární benefity. Dochází k poklesu systolického krevního tlaku, snížení klidové tepové frekvence, snížení hladiny triacylglycerolů v krvi a úpravě některých ukazatelů endoteliální dysfunkce [68,69].

Imunosupresivní terapii glukokortikoidy musíme u IgAN volit velmi uvážlivě. Glukokortikoidy jsou indikovány u pacientů se známkami aktivity a progrese onemocnění. Kromě perzistující hematurie, která je známkou přetrvávající imunologické aktivity onemocnění, mezi tyto známky patří přetrvávající proteinurie > 1 g/24 hod i při maximální antiproteinurické terapii, narůstající koncentrace kreatininu v séru při opakovaných vyšetřeních a histologické známky aktivity onemocnění v biopsii, zvláště nález proliferativních a nekrotizujících změn v glomerulech. Léčba glukokortikoidy není indikována u nemocných s lehkými a stabilizovanými formami onemocnění, u pacientů s velmi pomalou progresí IgAN, ani u nemocných s dlouhodobou, ale neprogredující elevací kreatininemie a u pacientů, u kterých v bioptickém nálezu dominuje glomeruloskleróza a tubulointersticiální atrofie a fibróza. Metaanalýza 9 studií publikovaná v roce 2012 potvrdila, že glukokortikoidy u IgAN signifikantně zpomalují pokles GF a rozvoj chronické renální insuficience a selhání ledvin [70,71], ovšem recentní studie skupiny STOP-IgAN benefit podávání glukokortikoidů nepotvrdila [72].

Kombinovanou terapii kortikosteroidy a cyklofosfamidem (CFA) je nutno zvážit u pacientů se závažnými formami IgAN, které jsou charakterizovány rychlým zhoršováním funkce ledvin, nefrotickou proteinurií nebo pokročilými a floridními zánětlivými projevy v histologickém obraze. Podle současných názorů bychom neměli

proLékaře.cz | 16.11.2026

imunosupresivní terapii podávat pacientům s IgAN, jejichž GF je < 0,5 ml/s a pokročilou sklerózou glomerulů a intersticia. Důležitou výjimkou jsou pacienti s rychle progredující formou IgAN a nálezem floridních srpků v renální biopsii, které jsou přítomny ve více než 50 % glomerulů. Tito pacienti mají špatnou prognózu, a nejsou-li včas a adekvátně léčeni, u značné části z nich se v průběhu několika let vyvine chronické selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo transplantací [68,70].

Současná doporučení ohledně využití dalších imunosupresivních léčiv u IgAN, jako je azatioprin, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A, případně takrolimus nejsou jednotná, ale většina expertů tyto léky nedoporučuje a kloní se k názoru, že zejména mykofenolát mofetil může být indikován jen u pečlivě selektovaných pacientů, kteří z různých důvodů nemohou být léčeni cyklofosfamidem [73,74].

Pozitivní vliv diety s nízkou antigenní zátěží, tedy diety s nízkým obsahem glutenu, mléčných výrobků, vajec a masa, nebyl u IgAN potvrzen. Rovněž intravenózní imunoglobuliny nejsou podle stanoviska expertů součástí léčebného armamentaria u IgAN, ačkoliv některé dřívější studie vykázaly slibné výsledky zejména u těžkých forem IgAN [75]. V minulosti byla v léčbě IgAN často zvažována eradikace ložisek fokální infekce. Zánět mandlí, zejména recidivující bakteriální tonzilitida, může být u IgAN asociována s epizodami makroskopické hematurie. V recentně publikované evropské studii, která zahrnovala kohortu 1 147 pacientů s IgAN, však prospěšnost tonzilektomie na snížení proteinurie nebo zpomalení poklesu glomerulární filtrace nebyla prokázána [76]. Dle současných názorů proto není tonzilektomie u IgAN indikována. Japonské léčebné postupy zveřejněné v roce 2015 uvádějí, že kombinace tonzilektomie společně s pulzem steroidů může zlepšit močový nález a zpomalit progresi choroby [77].

Z nových možností léčby jsou velké naděje vkládány zejména do budesonidu, což je glukokortikoid s nízkou mineralokortikoidní aktivitou, který je určen k lokální aplikaci a má silný protizánětlivý účinek. Byla vyvinuta specifická forma budesonidu k perorální aplikaci (NEFECON), kdy k uvolnění aktivní látky dochází v oblasti ilea a vzestupného tračníku, především v oblasti ileocekálního přechodu, v němž se nacházejí Peyerovy pláty (plaky). Peyerovy pláty jsou shluky uzlin ve slizniční mukóze a tvoří hlavní složku slizniční imunity v trávicím traktu. Peyerovy pláty obsahují B-lymfocyty a jsou považovány za spouštěcí místa slizniční imunity. Usuzuje se, že lokální redukce aktivace a proliferace B-lymfocytů v Peyerových plátech povede ke snížení tvorby aberantně glykosylovaných forem IgA1, menší tvorbě cirkulujících imunitních komplexů a následně i k poklesu jejich depozice v mezangiu. Systémová dostupnost budesonidu je malá, protože až 90 % léku je metabolizováno při první pasáži játry (first pass efekt) cytochromem P 450 (CYP3A4). Nefrologickou veřejností jsou netrpělivě očekávány výsledky multicentrické randomizované studie NEFIGAN, která byla zahájena v roce 2013 a jejímž hlavním cílem je vyhodnotit efektivitu léčby budesonidem u pacientů s mírnými formami IgAN (GF > 0,75 ml/s, proteinurie > 0,75 g/24 hod) a velkým potenciálem k úpravě renálních funkcí [78]. Probíhá rovněž studie BRIGHT-SC s monoklonální protilátkou anti-BAFF (B Cell Activating Factor), která bude hodnotit efektivitu monoklonální protilátky blisibimod podávané subkutánně u pacientů s IgAN a proteinurií ≥ 1 g/24 hod, ale ≤ 6,0 g/24 hod [79].

Jaké jsou výhledy kauzální terapie IgAN?

V souladu s výše uvedenými faktory zapojenými do etiopatogeneze IgAN můžeme selektivně ovlivňovat každý z uvedených faktorů (schéma 1) [33,80]. Několik nových přístupů bylo hypoteticky navrženo k omezení produkce Gd-IgA1 [81], k prevenci tvorby patogenních CIK [14,15,82], k omezení proliferační a zánětlivé reakce mezangiálních buněk.

Inhibice tvorby Gd-IgA1

Selektivní eliminace buněk produkujících Gd-IgA1 se jeví jako nejefektivnější cesta vzhledem k jejich minoritě, a tudíž minimálnímu riziku navození jakéhokoliv imunodeficitu. Tato cesta však zatím není schůdná, protože není znám ani původ ani specifické povrchové fenotypové znaky buněk produkujících Gd-IgA1. Zatím ani není zcela jasné, zda Gd-IgA1 sekretující buňky exprimují produkovaný imunoglobulin IgA1 na svém povrchu, neboť bylo potvrzeno, že některé IgA sekretující buňky se vyvíjejí přímo z prekurzorů, které mají na svém povrchu IgM [83]. Dále není ani jasné, jak je regulována diferenciace směrem k Gd-IgA1 sekretujícím buňkám [84].

Na druhou stranu jsou dostupné relativně rozsáhlé informace ohledně procesu intracelulární tvorby Gd-IgA1, o funkci a regulaci enzymů (glykosyltransferáz), které jsou do syntézy O glykanů zapojeny, což nabízí možnost ovlivnit tvorbu Gd-IgA1 zejména zásahem do jejich exprese či do regulačních drah ovlivňujících jejich expresi [25,81]. Několik glykosyltransferáz je zapojeno do syntézy O glykanů na IgA1: syntéza řetězce O glykanů začíná v Golgiho aparátu připojením GalNAc aktivitou N-acetylgalaktosaminyltransferázy (GalNAc-T). Z rodiny zahrnující 20 GalNAc-T enzymů pouze několik (zejména velmi podobné GalNAc-T2 a -T14) připojuje GalNAc k HR IgA1, ale pouze GalNAc-T14 je zvýšeně transkribována v buňkách produkujících Gd-IgA1 [85,86]. Syntéza O glykanů IgA1 pokračuje připojením galaktózy na GalNAc aktivitou jediné známé β1,3-galaktosyltransferázy (C1GalT1) za účasti chaperonu Cosmc. Tento enzym je sníženě transkribován v buňkách produkujících Gd-IgA1, a tak může přispět ke galaktózové deficienci [24,25]. Dalším krokem je připojení sialové kyseliny (SA) ke galaktóze aktivitou α2,3-sialyltransferázy (ST3Gal) nebo ke GalNAc aktivitou α2,6-s-ialyltransferázy (ST-6GalNAc-II) [47,87,88] (schéma 2B, schéma 2C).

Recentní studie potvrdila pomocí in vitro modelu, že prodlužování O glykanů může být zastaveno po připojení GalNAc sialylací [25], za katalýzy enzymem

proLékaře.cz | 16.11.2026

Schéma 2. Hypotetické schéma patogeneze IgA nefropatie a možnosti kauzální terapie

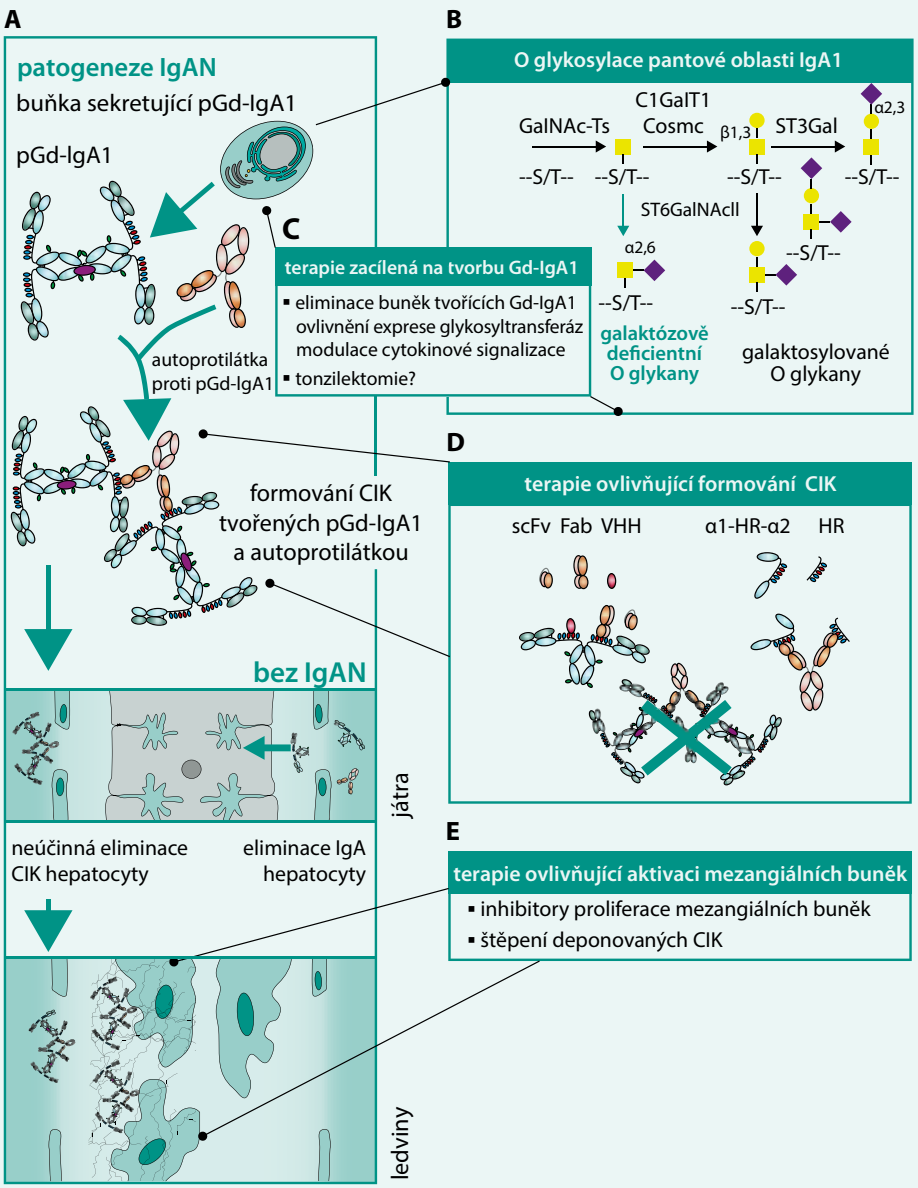
A) Multifaktoriální hypotéza etiopatogeneze IgA nefropatie vysvětluje autoimunitní povahu onemocnění. Abnormálně glykosylované polymerní IgA1 (pGd-IgA1) je cílem vazby specifických autoprotilátek za vzniku cirkulujících imunitních komplexů, které nejsou efektivně odstraňovány játry a následně se ukládají do ledvinného mezangia, kde aktivují mezangiální buňky k proliferaci, produkci komponent extracelulární matrix a tvorbu prozánětlivých cytokinů.

B) Schéma syntézy O glykanů na pantové oblasti IgA1. O glykany pantové oblasti IgA1 vznikají postupným připojováním monosacharidů aktivitou postupně zapojených glykosyltransferáz. Nejdříve je připojen GalNAc (žlutý čtverec) za katalýzy N-acetylgalaktosaminyltransferázou (GalNAc-Ts), následně je připojena galaktóza (žlutý kruh) za katalýzy β1,3-galaktosyltransferázou (C1GalT1) a za účasti chaperonu Cosmc. Dále je připojena sialová kyselina (SA, fialové kosočtverce) ke galaktóze za katalýzy α2,3-sialyltransferázou (ST3Gal) a ke GalNAc za katalýzy α2,6-sialyltransferázou (ST6GalNAc-II). U IgAN může v důsledku sialylace terminálního GalNAc dojít k zablokování připojení galaktózy a tvorbě abnormálních galaktózově deficientních O glykanů.

C) Kauzální terapie založená na ovlivnění tvorby Gd-IgA1 zacílená na mechanizmy O glykosylace.

D) Terapie založená na interferenci s tvorbou cirkulujících imunitních komplexů přípravou monovaletních analogů autoprotilátek (vlevo) nebo O glykosylovaných analogů IgA1 pantové oblasti (vpravo).

E) Terapie založená na ovlivnění aktivace mezangiálních buněk zásahem do regulačních intracelulárních drah, vazby na receptor mezangiálních buněk pro CIK, kterým je zřejmě receptor pro transferin (CD71). Zde se uplatňuje i navržená terapie založená na proteolytickém štěpení deponovaných CIK.



proLékaře.cz | 16.11.2026

ST6GalNAc-II [86–88]. U pacientů s IgAN byly tedy potvrzeny abnormality 3 glykosyltransferáz: zvýšená aktivita GalNAc-T14, snížená aktivita C1GalT1 a zvýšená aktivita ST6GalNAc-II, což individuálně i v komplexu přispívá k produkci Gd-IgA1. V roce 2014 byla publikována studie demonstrující, že u Gd-IgA1 produkujících buněk od pacientů s IgAN je exprese C1GalT1 negativně a exprese ST6GalNAc-II pozitivně regulována cytokiny IL6 a částečně i IL4 čímž se prohlubuje galaktózová deficience sekretovaného IgA1 [25]. Tytéž cytokiny jen minimálně ovlivnily produkci IgA1 u buněk od zdravých kontrol [25]. IL6 signalizuje v Gd-IgA1 produkujících buňkách prostřednictvím Jak-STAT dráhy [81], a proto je možné do budoucna uvažovat o kauzální terapii založené na selektivní a balancované inhibici této dráhy [13,14].

Selektivní ovlivnění tvorby CIK obsahujících Gd-IgA1

CIK charakteristicky zapojené do patogeneze IgAN sestávají z Gd-IgA1 a specifické autoprotilátky, mají charakteristickou hmotnost 800–900 kDa a aktivují mezangiální buňky. Naopak menší CIK inhibují mezangiální buňky [13,33,52]. Podle teorie tvorby imunitních komplexů stačí narušit poměr antigenu a autoprotilátky, aby se změnila velikost nově tvořených CIK, a tím i jejich patologický potenciál. Strategie ovlivňující formování CIK může být založena jednak na aplikaci analogu pantové oblasti Gd-IgA1 nebo na aplikaci monovalentního analogu autoprotilátky. V prvním případě je možné pomocí rekombinantní technologie připravit krátké glykopeptidy strukturně podobné pantové oblasti Gd-IgA1 popsané u IgAN [54]. Tento přístup může být založen např. na produkci fragmentu IgA1 obsahujícího HR v prokaryotním systému (neglykosyluje produkované proteiny) a následné kontrolované in vitro O glykosylaci pomocí rekombinantně připravených glykosyltransferáz, identifikovaných a charakterizovaných výše [88–90]. Jinou možností je produkce glykopeptidu v geneticky modifikovaných savčích buňkách, které svou glykosylací napodobují Gd-IgA1 produkující buňky od pacientů s IgAN [15]. Postup založený na in vitro glykosylaci rekombinantního IgA1 HR peptidu byl již experimentálně vyzkoušen [91]. Druhá strategie je založena na aplikaci monovalentního analogu autoprotilátky. Monovalence je nezbytná pro dosažení nízké molekulové hmotnosti vytvořených CIK. Pro tyto účely je možné použít fragmenty odvozené od autoprotilátek, popsaných u IgAN a připravených rekombinantní technologií [92]. Např. Fab (obsahující celý lehký řetězec a polovinu těžkého řetězce s variabilními doménami) nebo scFv (single chain fragment variable), obsahující pouze variabilní domény lehkého a těžkého řetězce kovalentně propojené pomocným peptidem, který neovlivní antigenní specificitu hypervariabilních domén (schéma 2D). Další monovalentní analog autoprotilátky může být připraven imunizací velblouda či lamy, neboť obě zvířata produkují strukturně jedinečné protilátky, které postrádají lehké řetězce [93,94], mají vysokou afinitu a je možné je zkrátit na antigen-vážící polypeptidový fragment, a tento připravit rekombinantní technologií v mikroorganizmech jako VHH nebo též nanobody [14,95]. VHH jsou značně rezistentní vůči proteázám, jsou rozpustné a termostabilní, a mají proto dlouhý poločas v organizmu. I druhý přístup je nyní experimentálně testován.

Inhibice aktivace mezangiálních buněk po depozici CIK

Depozice patologických CIK vede u predisponovaných jedinců k aktivaci mezangiálních buněk, jejich proliferaci, produkci komponent extracelulární matrix, prozánětlivých cytokinů a složek komplementu (faktor #4, schéma 1) [11,13–15,33,63]. Aktivace mezangiálních buněk může být terapeuticky modulována molekulárními inhibitory proteinkináz identifikovaných v mezangiálních buňkách aktivovaných in vitro pomocí CIK izolovaných ze sér pacientů s IgAN [33,35,63,96–98] (schéma 2E).

Proteolytické štěpení IgA1 v mezangiálních depozitech

Přístup založený na štěpení mezangiálních depozit IgA1 následujícím po injekci IgA1 HR-specifických bakteriálních proteáz byl experimentálně ověřen na myším modelu IgAN vytvořeném injekcí CIK izolovaných od pacientů s IgAN [23]. Přestože se tento přístup jeví jako atraktivní, v klinické praxi by se zřejmě setkal s několika principiálními překážkami: aplikované IgA1 proteázy by byly vystaveny obrovskému nadbytku IgA1 před dosažením ledvinového mezangia; došlo by k extenzivnímu štěpení systémového IgA1 s nepřijatelnými systémovými následky; při opakovaném podání proteáz jakožto cizorodých proteinů by došlo nejspíše k indukci specifické humorální odpovědi spojené s tvorbou protilátek, které by neutralizovaly proteázy podané v další dávce [20,99,100]. IgA1 proteázy produkované orálními bakteriemi by snad jediné neindukovaly tvorbu specifických neutralizujících protilátek v důsledku slizniční tolerance navozené v útlém dětství [20,101,102].

Výše navržené kauzální terapeutické postupy vyžadují testování podmínek aplikace vedoucích k maximální účinnosti postupu na experimentálních zvířecích modelech. Bohužel však dosud není k dispozici dostatečně relevantní zvířecí model IgAN [13]. Je to dáno hned několika aspekty, z nichž některé je velmi těžké přizpůsobit: experimentální zvířata netvoří IgA1 (možno částečně řešit transgenní technologií vnášející gen pro IgA1), IgA1 je zřejmě slizničního původu (velmi těžko napodobitelné vzhledem k neznámé etiologii IgAN, neznámé migraci Gd-IgA1 produkujících buněk a neznámému zapojení různých genů nespecifické imunity); u myší je naprostá většina IgA ve formě pIgA a je katabolizováno jak v rozpustné formě nebo ve formě CIK prostřednictvím pIgR exprimovaného na myších hepatocytech (velmi komplexní odlišnost od člověka, u nějž je katabolizmus IgA založen na vazbě IgA na asialoglykoproteinový receptor – ASGPR, který efektivně eliminuje zejména nekomplexované IgA) [103].

proLékaře.cz | 16.11.2026

Závěr

V patogenezi IgAN hraje klíčovou roli abnormalita cukerného řetězce HR navázaného na aminokyseliny serin a treonin. Ryze kauzální přístup k eliminaci etiologického agens a tvorby buněk produkujících aberantně glykosylovaný IgA zatím není možný. Jsou však dostupné experimentální možnosti kauzálního zásahu na úrovni tvorby patogenního IgA a patogenních CIK, tj. zásah do signálních drah ovlivňujících aktivity glykosyltrasferáz, blokáda již vytvořeného Gd-IgA1 antigenu či blokáda autoprotilátky, což by ve svém důsledku mohlo zabránit vzniku CIK, jejichž ukládání je podkladem IgAN. Další možností je ovlivnění proliferace mezangiálních buněk. Prohloubení znalostí a ověření účinnosti různých experimentálních terapeutických postupů by mohlo vnést nové trendy do dosud bohužel málo účinného léčebného algoritmu klinické IgA nefropatie.

Práce byla podpořena grantem MŠMT LO1304.

Přehled zkratek

ASGPR – receptor pro desialylované proteiny (asialoglycoprotein receptor) **CIK** – cirkulující imunitní komplexy **Gal** – galaktóza **GalNAc** – N-acetylgalaktosamin **Gd-IgA1** – IgA1 s abnormálními O glykany vykazující abnormálně nízké zastoupení galaktózy **HR** – pantová oblast IgA (hinge region) **IC** – imunitní komplex **IgAN** – IgA nefropatie **mIgA** – monomerní IgA **pIgA** – polymerní IgA **pIgR** – receptor pro polymerní Ig **PDGF** – růstový faktor buněk mezenchymálního původu produkovaný krevními destičkami a dalšími buňkami (platelet-derived growth factor) **SA** – sialová kyselina

Literatura

1. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris) 1968; 74(9): 694–695.

2. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013; 368(25): 2402–2414. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1206793>.

3. Rychlík I, Jancová E, Tesar V. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(12): 3040–3049. Dostupné z DOI: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507479>.

4. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. PLoS Genet 2012; 8(6): e1002765. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765>.

5. Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. Annu Rev Med 2013; 64: 339–356. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-041811–142014>.

6. Kiryluk K, Li Y, Scolari F et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014; 46(11): 1187–1196. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3118>.

7. Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 1995; 100(3): 470–474.

8. Tomana M, Matousovic K, Julian BA et al. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. Kidney Int 1997; 52(2): 509–516.

9. Tomana M, Novak J, Julian BA et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest 1999; 104(1): 73–81.

10. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. Contrib Nephrol 1993; 104: 172–182.

11. Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J Clin Invest 2009; 119(6): 1668–1677. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI38468>.

12. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. J Am Soc Nephrol 1998; 9(11): 2048–2054.

13. Knoppova B, Reily C, Maillard N et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy. Front Immunol 2016; 7: 117. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00117>.

14. Mestecky J, Raska M, Julian BA et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. Annu Rev Pathol Mech Dis 2013; 8: 217–240. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110–130216>.

15. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011; 22(10): 1795–1803. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011050464>.

16. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. N Engl J Med 1985; 312(4): 202–208.

17. Julian BA, Wyatt RJ, Matousovic K et al. IgA nephropathy: a clinical overview. Contrib Nephrol 2007; 157: 19–26.

18. Woof JM, Mestecky J. Mucosal Immunoglobulins. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW et al (eds). Mucosal Immunology. 4th ed. Elsevier/Academic Press: Amsterdam 2015: 287–324. ISBN 978–0124158474.

19. Kawamura S, Omoto K, Ueda S. Evolutionary hypervariability in the hinge region of the immunoglobulin alpha gene. J Mol Biol 1990; 215(2): 201–206.

20. Kilian M, Russell MW. Microbial evasion of IgA functions. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW et al (eds). Mucosal Immunology. 4th ed. Elsevier/Academic Press: Amsterdam 2015: 455–470. ISBN 978–0124158474.

21. Novak J, Tomana M, Kilian M et al. Heterogeneity of O-glycosylation in the hinge region of human IgA1. Mol Immunol 2000; 37(17): 1047–1056.

22. Takahashi K, Wall SB, Suzuki H et al. Clustered O-glycans of IgA1: Defining macro- and micro-heterogeneity by use of electron capture/transfer dissociation. Mol Cell Proteomics 2010; 9(11): 2545–2557. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/mcp.M110.001834>.

23. Lechner SM, Abbad L, Boedec E et al. IgA1 protease treatment reverses mesangial deposits and hematuria in a model of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2016; 27(9): 2622–2629. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015080856>.

24. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. J Clin Invest 2008; 118(2): 629–639. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33189>.

25. Suzuki H, Raska M, Yamada K et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. J Biol Chem 2014; 289(8): 5330–5339. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.512277>.

26. Yamaguchi K, Ozono Y, Harada T et al. Changes in circulating immune complex and charge distribution with upper respiratory tract inflammation in IgA nephropathy. Nephron 1995; 69(4): 384–390.

27. Suzuki H, Raska M, Moldoveanu Z et al. Mechanisms of aberrant glycosylation of IgA1 in patients with IgA nephropathy (IgAN). J Am Soc Nephrol 2009; 20: 301A.

28. Baker K, Blumberg RS, Kaetzel CS. Immunoglobulin transport and immunoglobulin receptors. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW et al (eds) Mucosal Immunology. 4th ed. Elsevier/Academic Press: Amsterdam 2015: 349–407. ISBN 978–0124158474.

proLékaře.cz | 16.11.2026

29. Obara W, Iida A, Suzuki Y et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the polymeric immunoglobulin receptor gene with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in Japanese patients. J Hum Genet 2003; 48(6): 293–299.

30. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. J Clin Immunol 1987; 7(4): 265–276.

31. Harper SJ, Allen AC, Layward L et al. Increased immunoglobulin A and immunoglobulin A1 cells in bone marrow trephine biopsy specimens in immunoglobulin A nephropathy. Am J Kidney Dis 1994; 24(6): 888–892.

32. van den Wall Bake AW, Daha MR, Radl J et al. The bone marrow as production site of the IgA deposited in the kidneys of patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 1988; 72(2): 321–325.

33. Lai KN, Tang SC, Schena FP et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16001. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.1>.

34. Coppo R, Basolo B, Martina G et al. Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schönlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity. Clin Nephrol 1982; 18(5): 230–239.

35. Novak J, Raskova Kafkova L, Suzuki H et al. IgA1 immune complexes from pediatric patients with IgA nephropathy activate cultured human mesangial cells. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(11): 3451–3457. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr448>.

36. Novak J, Tomana M, Matousovic K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. Kidney Int 2005; 67(2): 504–513.

37. Zhao N, Hou P, Lv J et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. Kidney Int 2012; 82(7): 790–796. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.197>.

38. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23(9): 1579–1587. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012010053>.

39. Berthelot L, Robert T, Vuiblet V et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. Kidney Int 2015; 88(4): 815–822. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.158>.

40. Jackson S, Montgomery RI, Julian BA et al. Aberrant synthesis of antibodies directed at the Fab fragment of IgA in patients with IgA nephropathies. Clin Immunol Immunopathol 1987; 45(2): 208–213.

41. Rivat L, Rivat C, Daveau M et al. Comparative frequencies of anti-IgA antibodies among patients with anaphylactic transfusion reactions and among normal blood donors. Clin Immunol Immunopathol 1977; 7(3): 340–348.

42. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. N Engl J Med 1986; 314(9): 560–564.

43. Wilson ID, Soltis RD, Williams RC Jr. Naturally occurring human antibodies to pepsin-digested IgA. Blood 1970; 36(3): 390–398.

44. Petty RE, Sherry DD, Johannson JM. IgG anti-IgA1 and anti-IgA2 antibodies: their measurement by an enzyme-linked immunosorbent assay and their relationship to disease. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986; 80(4): 337–341.

45. Jackson S, Montgomery RI, Mestecky J et al. Normal human sera contain antibodies directed at Fab of IgA. J Immunol 1987; 138(7): 2244–2248.

46. Jackson S, Montgomery RI, Mestecky J et al. Antibodies directed at Fab of IgA in the sera of normal individuals and IgA nephropathy patients. Adv Exp Med Biol 1987; 216B: 1537–1544.

47. Stuchlova Horynova M, Raska M, Clausen H et al. Aberrant O-glycosylation and anti-glycan antibodies in an autoimmune disease IgA nephropathy and breast adenocarcinoma. Cell Mol Life Sci 2013; 70(5): 829–839. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018–012–1082–6>.

48. Renfrow MB, Cooper HJ, Tomana M et al. Determination of aberrant O-glycosylation in the IgA1 hinge region by electron capture dissociation Fourier transform-ion cyclotron resonance mass spectrometry. J Biol Chem 2005; 280: 19136–19145.

49. Renfrow MB, Mackay CL, Chalmers MJ et al. Analysis of O-glycan heterogeneity in IgA1 myeloma proteins by Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: implications for IgA nephropathy. Anal Bioanal Chem 2007; 389(5): 1397–1407.

50. Takahashi K, Smith AD, Poulsen K et al. Naturally occurring structural isomers in serum IgA1 O-glycosylation. J Proteome Res 2012; 11(2): 692–702. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/pr200608q>.

51. Novak J, Takahashi K, Suzuki H et al. Heterogeneity of Aberrant O-Glycosylation of IgA1. In: Tomino Y (ed). Pathogenesis and treatment in IgA nephropathy. Springer, Tokio 2016: 53–68. ISBN 978-4-431-55587-2.

52. Novak J, Julian BA, Mestecky J et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Immunopathol 2012; 34(3): 365–382. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281–012–0306-z>.

53. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. Contrib Nephrol 2007; 157: 134–138.

54. Takahashi K, Suzuki H, Yamada K et al. Molecular characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 853A.

55. Mestecky J, Suzuki H, Yanagihara T et al. IgA nephropathy: current views of immune complex formation. Contrib Nephrol 2007; 157: 56–63.

56. Springer GF, Tegtmeyer H. Origin of anti-Thomsen-Friedenreich (T) and Tn agglutinins in man and in White Leghorn chicks. Br J Haematol 1981; 47(3): 453–460.

57. Wertz GW, Krieger M, Ball LA. Structure and cell surface maturation of the attachment glycoprotein of human respiratory syncytial virus in a cell line deficient in O glycosylation. J Virol 1989; 63(11): 4767–4776.

58. Springer GF. Immunoreactive T and Tn epitopes in cancer diagnosis, prognosis, and immunotherapy. J Mol Med 1997; 75(8): 594–602.

59. Kieff E, Rickinson AB. Epstein-Barr Virus and Its Replication. In: Knipe DM, Howley PM (Eds). Fields Virology. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007: 2603–2654.

60. Cisar JO, Sandberg AL, Reddy GP et al. Structural and antigenic types of cell wall polysaccharides from viridans group streptococci with receptors for oral actinomyces and streptococcal lectins. Infect Immun 1997; 65(12): 5035–5041.

61. Johnson DC, Spear PG. O-linked oligosaccharides are acquired by herpes simplex virus glycoproteins in the Golgi apparatus. Cell 1983; 32(3): 987–997.

62. Berger EG. Tn-syndrome. Biochim Biophys Acta 1999; 1455(2–3): 255–268.

63. Huang ZQ, Anderson JC, Hall S et al. Immune Complexes from Patients with IgA Nephropathy Containing Galactose-deficient IgA1 and Anti-glycan Antibodies Induce Protein-kinase Signaling and Proliferation in Cultured Human Mesangial Cells. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 531A.

64. Huang ZQ, Raska M, Stewart TJ et al. Somatic Mutations Modulate Autoantibodies against Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2016; 27(11): 3278–3284. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014101044>.

65. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148(1): 30–48.

66. Li PK, Kwan BC, Chow KM et al. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Med 2013; 126(2): 162–168. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.028>.

67. Reid S, Cawthon PM, Craig JC et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2011; (3):

proLékaře.cz | 16.11.2026

CD003962. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003962.pub2>.

68. Podracka L, Matousovic K. Doporučené postupy a trendy v imunosupresivní léčbě glomerulonefritid podle KDIGO (Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis). Vnitř Lék 2013; 59(2): 113–118.

69. Donadio JV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. J Am Soc Nephrol 1999; 10(8): 1772–1777.

70. Lv J, Xu D, Perkovic V et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23(6): 1108–1116. Dostupné z DOI: <http://77dx.doi.org/10.1681/ASN.2011111112>.

71. Manno C, Torres DD, Rossini M et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(12): 3694–3701. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp356>.

72. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2015; 373(23): 2225–2236. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>.

73. Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21(10): 1783–1790. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010010117>.

74. Tang SC, Tang AW, Wong SS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. Kidney Int 2010; 77(6): 543–549. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.499>.

75. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. Ann Intern Med 1994; 120(6): 476–484.

76. Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. Nephron 2016; 132(1): 15–24. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000441852>.

77. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. Clin Exp Nephrol 2016; 20(4): 511–535. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157–015–1223-y>.

78. Smerud HK, Barany P, Lindstrom K et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(10): 3237–3242. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr052>.

79. Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology (Carlton) 2015; 20(11): 788–800. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12527>.

80. Novak J, Rizk D, Takahashi K et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. Kidney Dis (Basel) 2015; 1(1): 8–18.

81. Yamada K, Reily C, Huang ZQ et al. Characterization of a signaling network that enhances production of galactose-deficient IgA1 in IgA1-secreting cells from patients with IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 591A.

82. Mestecky J, Novak J, Moldoveanu Z et al. IgA nephropathy enigma. Clin Immunol 2016; 172:72–77. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.011>.

83. Conley ME, Bartelt MS. In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. The source of IgA2 plasma cells. J Immunol 1984; 133(5): 2312–2316.

84. Kiryluk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. J Clin Invest 2014; 124(6): 2325–2332. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI74475>.

85. Raska M, Yamada K, Horynova M et al. Role of GalNAc-transferases in the synthesis of aberrant IgA1 O-glycans in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 625A.

86. Raska M, Yamada K, Stewart T et al. Role of N-AcetylgalactosaminyI Transferases in the Synthesis of Aberrant IgA1 O-Glycans in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 210A–211A.

87. Raska M, Moldoveanu Z, Suzuki H et al. Identification and characterization of CMP-NeuAc:GalNAc-IgA1 α2,6-sialyltransferase in IgA1-producing cells. J Mol Biol 2007; 369(1): 69–78.

88. Stuchlova Horynova M, Vrablikova A, Stewart TJ et al. N-acetylgalactosaminide α2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2015; 30(2): 234–238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu308>.

89. Takahashi K, Raska M, Stuchlova Horynova M et al. Enzymatic sialylation of IgA1 O-glycans: implications for studies of IgA nephropathy. PLoS One 2014; 9(2): e99026. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099026>.

90. Horynova M, Takahashi K, Hall S et al. Production of N-acetylgalactosaminyl-transferase 2 (GalNAc-T2) fused with secretory signal Ig-kappa in insect cells. Protein Expr Purif 2012; 81(2): 175–180. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pep.2011.10.006>.

91. Kasperova A, Ueda H, Stuchlova Horynova M et al. Preventing of formation of IgA1- Containing Immune Complexes in IgA 1 Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2013; 23: 490A.

92. Novak J, Mestecky J. IgA Immune-complex. In: Lai KN (ed). Recent Advances in IgA Nephropathy. Imperial College Press and the World Scientific Publisher: Hong Kong 2009: 177–191. ISBN 9789812835864.

93. Wesolowski J, Alzogaray V, Reyelt J et al. Single domain antibodies: promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity. Med Microbiol Immunol 2009; 198(3): 157–174. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00430–009–0116–7>.

94. Vincke C, Muyldermans S. Introduction to heavy chain antibodies and derived Nanobodies. Methods Mol Biol 2012; 911: 15–26. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978–1-61779–968–6_2>.

95. De Meyer T, Muyldermans S, Depicker A. Nanobody-based products as research and diagnostic tools. Trends Biotechnol 2014; 32(5): 263–270. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.03.001.

96. Tamouza H, Chemouny JM, Raskova Kafkova L et al. The IgA1 immune complex-mediated activation of the MAPK/ERK kinase pathway in mesangial cells is associated with glomerular damage in IgA nephropathy. Kidney Int 2012; 82(12): 1284–1296. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.192>.

97. Kim MJ, McDaid JP, McAdoo SP et al. Spleen tyrosine kinase is important in the production of proinflammatory cytokines and cell proliferation in human mesangial cells following stimulation with IgA1 isolated from IgA nephropathy patients. J Immunol 2012; 189(7): 3751–3758.

98. Huang ZQ, Anderson J, Rohrbach TD et al. Characterization of signaling pathways in cultured human mesangial cells Induced by IgA-1-containing immune complexes from patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 824A.

99. Lamm ME, Emancipator SN, Robinson JK et al. Microbial IgA protease removes IgA immune complexes from mouse glomeruli in vivo: potential therapy for IgA nephropathy. Am J Pathol 2008; 172(1): 31–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.070131>.

100. Eitner F, Floege J. Bacterial protease for the treatment of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(7): 2173–2175. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn155>.

101. Reinholdt J, Kilian M. Titration of inhibiting antibodies to bacterial IgA1 proteases in human sera and secretions. Adv Exp Med Biol 1995; 371A: 605–608.

102. Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H et al. Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. APMIS 1996; 104(5): 321–338.

103. Stockert RJ, Kressner MS, Collins JD et al. IgA interactions with the asialoglycoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79(20): 6229–6231.

104. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008; 28(1): 78–87. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.10.009>.

proLékaře.cz | 16.11.2026

105. Silva FG, Chander P, Pirani CL et al. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. Transplantation 1982; 33(2): 241–246.

106. Coppo R, Amore A, Cirina P et al. IgA serology in recurrent and non-recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(12): 2310–2315.

107. Coppo R, Amore A, Cirina P et al. Characteristics of IgA and macromolecular IgA in sera from IgA nephropathy transplanted patients with and without IgAN recurrence. Contrib Nephrol 1995; 111: 85–92.

MUDr. et Mgr. Milan Raška, Ph.D.
✉ **raskamil@uab.edu**

Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc
www.fnol.cz

Doručeno do redakce 2. 9. 2016
Přijato po recenzi 14. 10. 2016