

Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы A2 M-типа (*PLA2R1*) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии

И.А. Бобылева¹, П.А. Кахсурева¹, Е.С. Камышова¹, И.Н. Бобкова¹,
Е.В. Захарова², А.Г. Борисов³, Е.Е. Филатова¹, С.В. Рощупкина¹,
О.А. Ли¹, А.М. Кучиева¹, Е.Ю. Горностаева¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ

³ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко"

Для корреспонденции: Е.С. Камышова. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. kamyshova-es@yandex.ru.

Для цитирования: Бобылева И.А., Кахсурева П.А., Камышова Е.С. и др. Изучение ассоциации вариантов гена рецептора фосфолипазы A2 M-типа (*PLA2R1*) с предрасположенностью к развитию идиопатической мембранозной нефропатии. Клин фармакол тер 2019;28(3):29-33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-29-33.

Цель. Изучить в выборке российских пациентов ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с риском развития идиопатической мембранозной нефропатии (ИМН) и уровнями антител к трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 M-типа (*PLA2R*).

Материал и методы. Аллели и генотипы полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* идентифицировали у 70 пациентов с ИМН и в двух контрольных группах, в том числе у 100 доноров крови без заболеваний почек и 40 пациентов с другими морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН). У 33 больных ИМН проанализировали уровни антител к *PLA2R* в зависимости от носительства генотипов исследуемого полиморфного маркера.

Результаты. В группе больных ИМН по сравнению со здоровыми донорами выявлено статистически значимое увеличение частоты аллеля *A* (81,5% и 59,5%, соответственно) и генотипа *A/A* (66% и 34%), которое ассоциировалось с повышенным риском развития ИМН у носителей аллеля *A* (отношение шансов [ОШ] 2,98; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,79-4,98) и генотипа *A/A* (ОШ 3,97; 95% ДИ 2,09-7,52). Среди больных ИМН доля носителей аллеля *A* и генотипа *A/A* оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов с другими вариантами ХГН, а носительство этих генетических вариантов увеличивало риск развития ИМН примерно в 2,5 раза. В двух контрольных группах частота аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера значимо не различалась. У больных ИМН с генотипом *A/A* антитела к *PLA2R* определялись достоверно чаще, чем у носителей аллеля *G* (87,0% и 60,0%, соответственно, $p=0,103$).

Заключение. Статистически значимые различия распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4664308* гена

PLA2R1 у больных ИМН и лиц без данной патологии свидетельствуют об ассоциации исследуемого полиморфного маркера с развитием ИМН. Носительство аллеля *A* и генотипа *A/A* является фактором риска развития ИМН, а носительство аллеля *G* и генотипа *G/G* ассоциировано с низким риском развития этого заболевания.

Ключевые слова. Идиопатическая мембранозная нефропатия, генетическая предрасположенность, полиморфный маркер *rs4664308* гена *PLA2R1*, антитела к *PLA2R*.

Мембранозная нефропатия (МН) — наиболее частый вариант иммунокомплексного повреждения клубочков почек, приводящего к развитию нефротического синдрома у взрослых [1]. В большинстве случаев МН является первичной (идиопатической) [2,3] и обусловлена субэпителиальным отложением иммунных комплексов, состоящих из собственных антигенов клубочка и антител к ним. Однако примерно в 1/4-1/3 случаев МН развивается вторично на фоне аутоиммунных заболеваний, инфекций, злокачественных новообразований в результате отложения в клубочках иммунных комплексов, содержащих экзогенные антигены и антитела к ним [2-4].

В прошедшем десятилетии представления о патогенезе идиопатической МН (ИМН) изменились благодаря идентификации специфических подоцитарных антигенов, в первую очередь, трансмембранного рецептора фосфолипазы A2 M-типа (*PLA2R*). В 2009 г. L. Weck и соавт. [5] показали, что данный антиген экспрессируется в составе гломерулярных депозитов у больных с ИМН, а антитела к *PLA2R* определяются в крови и клубочках почек примерно у 70% взрослых пациентов с ИМН, в то время как при вторичной МН и других формах гломерулонеф-

рита они отсутствуют. Позднее эти результаты нашли подтверждение и в других исследованиях [6-10], что послужило обоснованием целесообразности определения антител к PLA2R для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм ИМН. Однако причины выработки антител к PLA2R и развития ИМН до сих пор не установлены. В качестве возможных факторов обсуждается генетическая детерминированность.

К настоящему времени в гене *PLA2R1* идентифицирован ряд однонуклеотидных полиморфизмов, для которых описаны ассоциации с развитием и клиническими особенностями ИМН в разных этнических популяциях пациентов [11-20], однако в нашей стране подобные исследования не проводились.

Целью исследования было изучить в выборке российских пациентов ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с риском развития ИМН и уровнями антител к PLA2R.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ИМН, наблюдавшихся в нефрологических отделениях Клиники им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» в 2016-2019 гг. У всех больных диагноз ИМН подтверждали морфологически. При исключении в ходе стандартного клинико-лабораторного обследования вторичных причин нефропатии и/или обнаружении антител к PLA2R ИМН считали первичной.

Уровни антител к PLA2R определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы компании Euroimmun (Германия). Титры антител к PLA2R <1:10 рассматривали как референсные значения.

Генетическую предрасположенность к ИМН оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* у больных ИМН, пациентов с другими формами хронического гломерулонефрита и здоровых доноров. Идентификацию аллелей полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Синтез праймеров, выделение ДНК из биоматериала (венозная кровь) и ПЦР в режиме реального времени проводились в сотрудничестве с компанией «Синтол». В зависимости от выявленных аллелей каждого участника исследование идентифицировали как гомозиготу *A/A*, гетерозиготу *A/G* или гомозиготу *G/G*.

Количественные переменные приведены в виде средних значений и стандартных отклонений или медианы и межквартильного размаха в зависимости от соответствия нормальному распределению, качественные – в виде частоты. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, t-критерия Стьюдента, точного критерия Фишера и U-критерия Манна-Уитни (в зависимости от типа переменной, объема выборки и характера распределения). Для оценки относительного риска развития ИМН рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 26.0.

Результаты

Характеристика участников исследования. В исследование были включены 70 пациентов с ИМН в возрасте в среднем $46,6 \pm 15,1$ лет. Длительность ИМН составила в

среднем $13,9 \pm 22,3$ мес. У 51 (72,6%) больного наблюдался нефротический синдром (протеинурия $>3,5$ г/сут и концентрация альбумина в крови <33 г/л). У 36 пациентов протеинурия превышала 4 г/сут (критерий ИМН среднего и высокого риска прогрессирования), а у 20 больных определялась субнефротическая протеинурия. Артериальная гипертония (АГ) (систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт. ст.) отмечалась у 35 больных. У 7 пациентов на момент постановки диагноза наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), оцененной по формуле СКД-ЕРІ, которое соответствовало хронической болезни почек (ХБП) 3а стадии у 6 больных и ХБП 3б стадии у 1. Пациентов с ХБП 4-5 стадии не было.

Большинство больных получали нефропротективную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II), 12 – иммуносупрессивную терапию преднизолоном внутрь в виде монотерапии (n=1) или в сочетании с «пульс»-терапией преднизолоном и циклофосфамидом (n=11).

Первую контрольную группу составили 100 доноров крови без заболеваний почек, вторую – 40 пациентов с другими морфологическими вариантами ХГН, в том числе мезангиопролиферативным гломерулонефритом (n=14), болезнью минимальных изменений (n=8), мезангиокапиллярным гломерулонефритом (n=8), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=5), нефросклерозом (n=3), С3-нефропатией (n=1) и болезнью тонких мембран (n=1).

Анализ ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с предрасположенностью к развитию ИМН. При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* выявлено статистически значимое увеличение частоты аллеля *A* и генотипа *A/A* у больных ИМН по сравнению со здоровыми донорами, что ассоциировалось с повышением риска развития ИМН у носителей аллеля *A* и генотипа *A/A* почти в 3 и 4 раза, соответственно (табл. 1). Аналогичные данные получены при сравнении распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в группах больных ИМН и пациентов с другими морфологическими вариантами ХГН: среди пациентов с ИМН доля носителей аллеля *A* и генотипа *A/A* оказалась статистически значимо выше, а носительство этих генетических вариантов увеличивало риск развития ИМН примерно в 2,5 раза. У пациентов с другими морфологическими вариантами ХГН и доноров частота аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера была сопоставимой.

Таким образом, носительство аллеля *A* и генотипа *AA* полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* ассоциировалось с увеличением риска развития ИМН, а носительство аллеля *G* и генотипа *G/G* – со снижением риска развития данного заболевания.

Анализ ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с уровнем антител к PLA2R. Демогра -

ТАБЛИЦА 1. Частота выявления различных аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1*

Аллель/генотип	Частота, %			ОШ (95% ДИ)*	p	ОШ (95% ДИ)**	p
	Больные ИМН (n=70)	Здоровые (n=100)	Другие формы ХГН (n=40)				
A	81,5	59,5	6,0	2,98 (1,79-4,98)	<0,001	2,23 (1,19-4,19)	0,01
G	18,5	40,5	34,0	0,33 (0,20-0,55)	<0,001	0,45 (0,24-0,83)	0,01
A/A	66,0	34,0	43,0	3,97 (2,09-7,52)	<0,001	2,76 (1,25-6,09)	0,01
A/G	30,0	51,0	47,0	0,39 (0,20-0,74)	0,003	0,44 (0,20-0,99)	>0,05
G/G	4,0	15,0	10,0	0,24 (0,07-0,87)	0,021	0,40 (0,08-1,90)	>0,05

Примечание: *по сравнению со здоровыми донорами; ** по сравнению с пациентами с другими формами ХГН

фическая характеристика и клинико-лабораторные показатели в группах пациентов, выделенных в зависимости от генотипа полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1*, представлены в табл. 2. В связи с малым числом пациентов с генотипом *G/G* их объединили с больными, имеющими генотип *A/G*, и дальнейший анализ проводили в группах носителей аллеля *G* (*A/G+G/G*) и пациентов с генотипом *A/A*. Среди обследованных больных преобладали мужчины как в целом (54,8%), так и в группах *A/A* и *G*, однако статистически значимая ассоциация полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с полом отсутствовала.

У большинства пациентов заболевание проявлялось нефротическим синдромом, однако у носителей генотипа *A/A* он был более выражен, о чем свидетельствует статистически значимо более высокий уровень протеинурии, а также тенденция к более частому выявлению протеинурии >4 г/сут, большей выраженности гипоальбуминемии и гиперхолестеринемии. Возраст пациентов на момент развития ИМН и первого обследования, длительность ИМН к моменту первого обследования, показатели функции почек, значения систолического и диастолического АД в исследуемых группах были сопоставимы.

У больных с генотипом *A/A* антитела к *PLA2R* определялись чаще, чем у носителей аллеля *G* (87,0% и 60,0%, соответственно), однако различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,103).

Обсуждение

Идентификация L.H. Beck и соавт. [5] в 2009 г. подоцитарного антигена *PLA2R* стала ключевым моментом в изучении патогенеза ИМН, за которым последовал ряд работ, подтверждающих роль данного антигена и антител к нему в развитии ИМН. Одновременно встал вопрос о возможных факторах, способствующих “узнаванию” *PLA2R* собственной иммунной системой человека и обуславливающих выработку антител к *PLA2R*. В качестве одного из таких факторов обсуждалась роль вариантов гена *PLA2R1*.

В ранних работах изучались полиморфные маркеры, расположенные в кодирующих участках гена *PLA2R1*: *rs35771982* в экзоне 5 и *rs3828323* в экзоне 24 [10,11]. Обсуждались гипотезы о том, что в результате однонуклеотидных замен может измениться конформация антигена *PLA2R* и его способность к связыванию с антителами (субстратом), а изменение длины транскрипта может повлиять на функцию белка.

В дальнейшем были описаны ассоциации между развитием ИМН и полиморфными маркерами, расположенными как в экзонах, так и в других структурных областях гена *PLA2R1*, в том числе интронах, регуляторных регионах и т.п. (*rs3749119*, *rs4664308*, *rs4665143*, *rs3749117*, *rs17830307*, *rs2715918*, *rs3828323*, *rs1511223*, *rs1511223*) [11-17,19,20]. Для некоторых из них ассоциация наблюдалась только у представителей определен-

ТАБЛИЦА 2. Демографическая характеристика и клинико-лабораторные показатели больных ИМН в зависимости от генотипа полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1*

Показатель	Группа A/A (n=47)	Группа A/G+G/G (n=23)	p
Мужчины/женщины, n	26/21	14/9	0,429
Мужчины >50 лет, n (%)	12/24 (50,0)	4/12 (33,3)	0,278
Возраст дебюта ИМН, лет	48,7±14,2 (n=40)	42,5±16,3 (n=20)	0,137
Возраст на момент обследования, лет	49,4±14,1 (n=40)	43,3±15,6 (n=20)	0,148
Длительность заболевания, мес.	21,7 (5;209) (n=42)	39,5 (5;142) (n=20)	0,619
Нефротический синдром, n (%)	35/42 (83,3)	18/20 (90,0)	0,391
Протеинурия, г/сут	5,4 (2,4;16,5) (n=37)	3,8 (1,4;12,0) (n=19)	0,048
Протеинурия>4 г/сут, n (%)	27/37 (73,0)	9/19 (47,4)	0,056
Альбумин, г/л	24,1±5,8 (n=36)	27,6±9,4 (n=19)	0,092
Холестерин, ммоль/л	9,7±2,9 (n=32)	8,2±2,5 (n=16)	0,090
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,0 (110;200) (n=40)	130,0 (110;170) (n=19)	0,928
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (70;100) (n=40)	80,0 (70;100) (n=19)	0,959
АГ, n (%)	26/42 (61,9)	9/19 (47,4)	0,216
Креатинин, мкмоль/л	83,0 (51;218) (n=39)	89,0 (54;163) (n=19)	0,673
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,9±25,2 (n=39)	85,7±24,1 (n=19)	0,793
Стадия ХБП на момент обследования, n (%)			
С1	17/38 (44,7)	9/20 (45,0)	0,449
С2	15/38 (39,5)	10/20 (50,0)	
С3	6/38 (15,8)	1/20 (5,0)	

ных популяций. Так, в отличие от больных европеоидной расы, у афроамериканцев носительство аллелей полиморфных маркеров *rs35771982*, *rs17830307*, *rs2715918*, *rs3828323*, *rs1511223*, *rs1511223* не ассоциировалось с повышенным риском ИМН [15], а у японцев не подтвердилась взаимосвязь ИМН с полиморфными маркерами *rs3749119*, *rs4665143* и *rs3828323* [20].

При выборе полиморфного маркера мы исходили из того, что одним из критериев адекватности/релевантности любого генетического маркера должна быть его универсальность (т.е. «применимость» в разных популяциях больных), поэтому мы остановились на полиморфном маркере *rs4664308* гена *PLA2R1*, для которого уже были описаны ассоциации с развитием ИМН у представителей нескольких популяций (британцев, голландцев, испанцев, китайцев и индийцев) [12-14,16]. В российской популяции генетическая предрасположенность к ИМН и ее ассоциация с данным полиморфным маркером исследована впервые, а полученные нами результаты, свидетельствующие об ассоциации аллеля *A* и генотипа *A/A* полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с повышенным риском развития ИМН, подтвердили вклад этого гена в формирование предрасположенности к заболеванию.

Обращает на себя внимание довольно высокая частота аллеля *A* и генотипа *A/A* полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* как в группе больных ИМН (81,5% и 66,0%, соответственно), так и у здоровых доноров (59,5% и 34,0%). Это согласуется с данными ряда авторов, отметивших подобную закономерность и в отношении других полиморфных маркеров гена *PLA2R1* [18]. Возникающий в такой ситуации вопрос, почему при широкой распространенности в общей популяции аллелей гена *PLA2R1*, ассоциированных с высоким риском развития ИМН, это заболевание встречается редко, требует обсуждения. Высказывались предположения о возможности формирования из часто встречающихся вариантов редких комбинаций, обуславливающих предрасположенность к ИМН, или о том, что для развития заболевания необходимо сочетание аллелей более чем одного гена-кандидата [19].

В нашем исследовании риск развития ИМН в целом оказался сопоставимым или несколько более высоким, чем в других популяциях. Так, при носительстве аллеля *A* гена *PLA2R1* риск ИМН у обследованных нами пациентов возрастал в 2,98 раза (95% ДИ 1,79-4,98), а в китайской популяции – примерно в 2,35 раза (95% ДИ 2,02-2,73) [14], в то время как носительство генотипа *A/A* у российских пациентов ассоциировалось с увеличением риска ИМН в 3,97 раза (95% ДИ 2,09-7,52), а у испанцев – только в 2 раза (95% ДИ 1,23-3,23) [15] по сравнению с носителями аллеля *G* и генотипа *G/G*, соответственно.

Нами обнаружена ассоциация полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с лабораторными показателями на момент исследования. У носителей генотипа *A/A*, ассоциированного с повышенным риском развития ИМН, по сравнению с носителями аллеля *G* при сопоставимых длительности заболевания, распределении морфологических стадий и функции почек нефротический синдром чаще протекал с более высокой протеинурией. В единственной обнаруженной нами работе, в которой оценивалась взаимосвязь данного полиморфного маркера с клинико-лабораторными показателями, ассоциация с протеинурией, уровнями альбумина, общего белка, холестерина отсутствовала [14].

Необходимы дальнейшие исследования для изучения подобной ассоциации и определения ее патогенетических основ.

В качестве объяснения существования данной ассоциации может обсуждаться следующая гипотеза: выраженность протеинурии/нефротического синдрома обусловлена активностью ИМН, которая в свою очередь коррелирует с титрами антител к *PLA2R*, а уже выработка антител к *PLA2R* (и их титры) потенциально может ассоциироваться с носительством определенных вариантов гена *PLA2R1*. В пользу последней гипотезы свидетельствуют, в частности, результаты исследования J. Lv и соавт. [14], в котором частота выявления антител к *PLA2R* составила 74% у пациентов с генотипами «высокого риска» гена *PLA2R1* [*GG* (*rs35771982*), *TT* (*rs3749117*) и *AA* (*rs4664308*)] и только 4% у носителей «протективных» генотипов [*CC* (*rs35771982*), *CC* (*rs3749117*) и *GG* (*rs4664308*)].

В нашей выборке ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с продукцией антител к *PLA2R* не выявлено, хотя у больных с генотипом *A/A* антитела определялись недостоверно чаще, чем у носителей аллеля *G*. Сходные результаты получены D. Kanigicherla и соавт. у 90 больных ИМН (90% из них были представителями европеоидной расы) [21]: уровни антител к *PLA2R* в группах пациентов, выделенных в зависимости от генотипов полиморфных маркеров *rs3749117* (экзон 5) и *rs4664308* (интрон 1) гена *PLA2R1*, статистически значимо не различались. Тем не менее, у пациентов с генотипом *A/A* титры данных антител были недостоверно выше, чем у носителей генотипов *AG* и *GG* ($p=0,08$). В исследовании индийских авторов [17] ассоциация между вариантами локусов гена *PLA2R1* и частотой антител к *PLA2R* также отсутствовала.

Таким образом, взаимосвязь между вариантами гена *PLA2R1* и выработкой антител к *PLA2R* неоднозначна, а носительство аллелей высокого риска развития ИМН является не облигатным условием заболевания, а лишь одним из факторов риска. В пользу многофакторной модели развития ИМН свидетельствуют данные H. Stanescu и соавт. [13], которые впервые провели полногеномный поиск ассоциаций при ИМН и установили статистически значимую связь с полиморфными маркерами *rs4664308* гена *PLA2R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1*. При одновременном носительстве гомозиготных по аллелям риска вариантов обоих полиморфных маркеров риск развития ИМН возрастал почти в 80 раз (ОШ 78,5; 95% ДИ 34,6–178,2). Работа H.C. Stanescu и соавт. стала первой в ряду аналогичных исследований, продемонстрировавших сходные результаты о взаимодействии этих двух генов [14-18,20]. Полученные дан-

ные легли в основу современной концепции патогенеза ИМН, согласно которой генетически обусловленные изменения аминокислотной последовательности в PLA2R могут вызывать конформационные изменения и влиять на иммуногенность рецептора, превращая его в аутоантигенную мишень, что при носительстве определенного варианта гена HLA способствует продукции специфических антител, играющих ведущую роль в патогенезе ИМН.

Заключение

Полученные нами результаты подтвердили наличие ассоциации полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA2R1* с предрасположенностью к развитию ИМН в российской популяции. Отсутствие ассоциации данного полиморфного маркера с уровнем антител к PLA2R может быть обусловлено небольшим размером выборки, что диктует необходимость проведения дальнейших более крупных исследований, в том числе с оценкой совокупного вклада полиморфных маркеров генов *PLA2R1* и *HLA* в развитие заболевания и его течение.

Конфликт интересов: нет.

1. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest* 2014;124(6):2307-14.
2. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50 year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):157-67.
3. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous nephropathy. *Lancet* 2004;364(9441):1194-6.
4. Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Терапевтический архив* 2017;6:21-9 [Dobronravov VA, Mayer DA, Berezhnaya OV, et al. Membranous nephropathy in the Russian population. *Terapevicheskij arhiv* 2017;6:21-9 (In Russ.)].
5. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21.
6. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364(7):689-90.
7. Ronco P, Debiec H. Updates in renal medicine 1. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015;385:1983-92.
8. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, et al. Immunology of membranous nephropathy: From animal models to humans. *Clin Exp Immunol* 2016;183(2):157-65.
9. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):138-47.
10. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Res* 2019 May 24;8.
11. Liu YH, Chen CH, Chen SY, et al. Association of phospholipase A2 receptor 1 polymorphisms with idiopathic membranous nephropathy in Chinese patients in Taiwan. *J Biomed Sci* 2010;17:81.
12. Kim S, Chin HJ, Na KY, et al. Progressive Renal Disease and Medical Informatics and Genomics Research (PREMIER) members: Single nucleotide polymorphisms in the phospholipase A2 receptor gene are associated with genetic susceptibility to idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011;117(3):c253-8.
13. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364(7):616-26.
14. Lv J, Hou W, Zhou X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(8):1323-9.
15. Bullich G, Ballar n J, Oliver A, et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(2):335-43.
16. Saeed M, Beggs ML, Walker PD, Larsen CP. PLA2R-associated membranous glomerulopathy is modulated by common variants in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes. *Genes Immun* 2014;15(8):556-61.
17. Ramachandran R, Kumar V, Kumar A, et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1486-93.
18. Sekula P, Li Y, Stanescu HC, et al.; GCKD Investigators. Genetic risk variants for membranous nephropathy: Extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(2):325-32.
19. Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, et al. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):677-83.
20. Kaga H, Komatsuda A, Omokawa A, et al. Analysis of PLA2R1 and HLA-DQA1 sequence variants in Japanese patients with idiopathic and secondary membranous

- nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(2):275-82.
21. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie E, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International* 2013;83:940-8.

Variants of M-type phospholipase A2 receptor (*PLA2R1*) gene associated with susceptibility to idiopathic membranous nephropathy (IMN)

I.A. Bobyleva¹, P.A. Kakhsurueva¹, E.S. Kamyshova¹, I.N. Bobkova¹, E.V. Zakharov², A.G. Borisov², E.E. Filatova², S.V. Roshchupkina¹, A.M. Kuchieva², O.A. Li², E.Yu. Gornostaeva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia, ³Burdenko Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To study the association between variants of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R1) gene with susceptibility to idiopathic membranous nephropathy (IMN) and levels of anti-PLA2R antibodies in the Russian population.

Material and methods. We genotyped 70 patients with IMN, 100 healthy donors and 40 patients with other histological types of chronic glomerulonephritis for single nucleotide polymorphism (SNP) *rs4664308* in the *PLA2R1* gene. Levels of anti-PLA2R antibodies were assessed in 33 IMN patients according to *PLA2R1* gene variants.

Results. The frequencies of allele *A* and genotype *A/A* were significantly higher in patients with IMN compared with healthy donors (81.5% vs. 59.5% and 66.0% vs. 34.0%, respectively; $p < 0.001$). Allele *A* and genotype *A/A* were associated with an increased risk of IMN [odds ratio (OR) 2.98; 95% confidence interval (CI) 1.79-4.98] and OR 3.97; 95% CI 2.09-7.52, respectively, $p < 0,001$]. In patients with IMN, *A* allele and *A/A* genotype occurred more frequently than in patients with other types of chronic glomerulonephritis and also were associated with a 2.5-fold higher risk of IMN. There were no significant differences in the frequency of alleles and genotypes between the two control groups. In IMN patients with genotype *A/A*, anti-PLA2R antibodies were detected more often compared with carriers of allele *G* (87.0% and 60.0%, respectively), but the difference did not reach statistic significance ($p = 0.103$).

Conclusion. The SNP *rs4664308* in the *PLA2R1* gene was associated with IMN. Allele *A* and genotype *A/A* were associated with an increased risk for the development of IMN, whereas allele *G* and genotype *G/G* were associated with a lower risk of the disease.

Key words. Idiopathic membranous nephropathy, genetic susceptibility, single nucleotide polymorphism (*rs4664308*), *PLA2R1* gene, anti-PLA2R antibodies.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Kamyshova. Tareev Clinic of Internal Disease. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. kamyshova-es@yandex.ru.

To cite: Bobyleva IA, Kakhsurueva PA, Kamyshova ES, et al. Variants of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R1) gene associated with susceptibility to idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):29-33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-29-33.