

Advancing Treatment Strategies for IgA Nephropathy: A Comprehensive Review

Saeed Hoseininia, Sousan Mohammadikebar*

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* *Corresponding author.* Tel: 09144544526, Fax: +984533262140, E-mail: s.mohammadikebar@gmail.com

Received: Oct 18, 2024 Accepted: Dec 14, 2024

ABSTRACT

IgA nephropathy, a leading form of primary glomerulonephritis globally, is marked by the accumulation of IgA-containing immune complexes in the glomerular mesangium, resulting in progressive kidney damage. The disease presents with diverse clinical features, including proteinuria, hematuria, and kidney failure, with varying progression among patients, making treatment particularly challenging. Due to its heterogeneity, treatment strategies are continually evolving, with a growing emphasis on personalized approaches guided by genetic data and biomarkers.

This review highlights recent advancements in IgA nephropathy treatment, focusing on innovative therapies that have demonstrated potential in clinical trials or are under active investigation. Continued research and therapeutic breakthroughs hold promise for better symptom management and improved kidney outcomes.

Keywords: Chronic Kidney Disease; IgA Nephropathy; Treatment; Glomerulonephritis

پیشرفت‌های درمانی در نفروپاتی IgA: یک مرور جامع

سعید حسینی نیا، سوسن محمدی کبار*

گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۴۵۴۴۵۲۶ فکس: ۰۴۵۳۳۲۶۲۱۴۰ ایمیل: s.mohammadikebar@gmail.com

چکیده

IgA نفروپاتی یکی از شایع‌ترین گلودرولونفریت‌های اولیه در سراسر جهان است که با رسوب کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgA در مزانژیم گلودرول مشخص می‌شود و آسیب پیشرونده و تدریجی کلیه‌ها را به همراه دارد. این بیماری تظاهرات بالینی متعددی مثل پروتئینوری و همآچوری و نارسایی کلیه دارد و سیر بیماری در افراد مبتلا به آن می‌تواند متغیر باشد؛ در نتیجه، چالش‌های متعددی در درمان این بیماری وجود دارد. با توجه به ناهمگونی بیماری، درمان‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده که این درمان‌ها در حال تکامل هستند اما به نظر می‌رسد بهتر است رویکرد درمان به سمت درمان‌های شخصی‌سازی شده تغییر یابد و درمان بر اساس داده‌های ژنتیکی و بیومارکرها انجام شود.

این مرور با هدف ارائه یک دیدگاه جامع از پیشرفت‌های اخیر در درمان IgA نفروپاتی، با تمرکز ویژه بر درمان‌های نوآورانه که در آزمایشات بالینی اخیر نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند یا در حال حاضر تحت بررسی هستند، تهیه شده است.

امید است با ادامه تحقیقات و نوآوری درمانی، پیشرفت‌های بیشتری در کنترل علائم و بهبود عملکرد کلیوی داشته باشیم.

واژه‌های کلیدی: نارسایی مزمن کلیه، IgA نفروپاتی، درمان، گلودرولونفریت

پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۲۴

دریافت: ۱۴۰۳/۷/۲۷

مقدمه

IgA نفروپاتی، که به عنوان بیماری برگرنیز شناخته می‌شود، شایع‌ترین گلودرولونفریت اولیه در سراسر جهان است [۱]. این بیماری بیشترین شیوع را در کشورهای آسیای شرقی و افراد سفیدپوست دارد و در سیاه‌پوستان نادر است. تفاوت در شیوع بیماری در مناطق مختلف می‌تواند بدلیل تفاوت در نحوه غربالگری بیماری و میزان انجام بیوپسی کلیه باشد. این بیماری با رسوب کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgA در مزانژیم گلودرولی مشخص می‌شود و می‌تواند منجر به آسیب پیشرونده کلیه و در برخی موارد، بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) شود [۲]. تنوع در تظاهرات بالینی و سیر بیماری IgA

نفروپاتی، چالش‌های قابل توجهی را در توسعه استراتژی‌های درمانی موثر ایجاد کرده است. با این حال، سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی در درک ما از پاتوژنز بیماری بوده که منجر به ظهور رویکردهای درمانی جدید شده است [۳]. این مرور با هدف ارائه یک دیدگاه جامع از پیشرفت‌های اخیر در درمان IgA نفروپاتی، با تمرکز ویژه بر درمان‌های نوآورانه که در آزمایشات بالینی اخیر نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند یا در حال حاضر تحت بررسی هستند، تهیه شده است.

پاتوژنز و اهداف درمانی

درک پاتوژنز نفروپاتی IgA برای توسعه درمان‌های هدفمند ضروری است. فرضیه فعلی چند ضربه‌ای در

پاتوژنز نفروپاتی IgA شامل چهار مرحله کلیدی است [۴]:

۱. تولید IgA1 با کمبود گالاکتوز (Gd-IgA1)

۲. تشکیل اتوآنتی‌بادی علیه Gd-IgA1

۳. تشکیل کمپلکس‌های ایمنی

۴. رسوب این کمپلکس‌ها در مزانژیوم، منجر به التهاب و فیبروز

هر یک از این مراحل، اهداف درمانی بالقوه‌ای را ارائه می‌دهند و تحقیقات اخیر بر توسعه درمان‌هایی که در نقاط مختلف این مسیر پاتوژنیک مداخله می‌کنند، متمرکز شده است [۵].

استاندارد مراقبت فعلی

قبل از پرداختن به درمان‌های جدید، مهم است که استاندارد مراقبت فعلی برای نفروپاتی IgA را مرور کنیم، که پایه و اساس درمان‌های جدید می‌باشد:

۱. مراقبت‌های حمایتی

سنگ بنای مدیریت نفروپاتی IgA همچنان مراقبت‌های حمایتی است، که شامل موارد زیر می‌شود [۶]:

- کنترل فشار خون، عمدتاً از طریق استفاده از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs)
- محدودیت سدیم رژیم غذایی
- اصلاحات سبک زندگی (ترک سیگار، مدیریت وزن)

۲. سرکوب ایمنی

برای بیمارانی که علیرغم مراقبت‌های حمایتی بهینه، پروتئینوری پایدار دارند، سرکوب ایمنی سیستمیک یک رویکرد استاندارد بوده است. دستورالعمل‌های KDIGO (به‌بود نتایج جهانی بیماری کلیوی) یک دوره ۶ ماهه کورتیکواستروئید را برای بیمارانی با پروتئینوری بیش از ۱ گرم در روز علیرغم ۳-۶ ماه مراقبت حمایتی بهینه شده پیشنهاد می‌کنند [۷]. با این حال، نقش کورتیکواستروئیدهای سیستمیک پس از نتایج آزمایشات STOP-IgAN و TESTING مورد سوال قرار گرفته است، که مزایای محدود و

عوارض جانبی قابل توجه مرتبط با درمان استروئیدی با دوز بالا را نشان دادند [۸،۹].

درمان‌های جدید و نوظهور

سال‌های اخیر شاهد افزایش تحقیقات متمرکز بر توسعه درمان‌های هدفمند برای نفروپاتی IgA بوده است. در اینجا، برخی از امیدوارکننده‌ترین رویکردها را مرور می‌کنیم:

۱. فرمولاسیون رهایش هدفمند بودزوناید (نفکون)

نفکون^۱ یک فرمولاسیون جدید رهایش هدفمند بودزوناید است که برای تحویل دارو به پلاک‌های پایر در ایلئوم طراحی شده است، جایی که بخش زیادی از IgA1 با گالاکتوزیلاسیون ضعیف تولید می‌شود [۱۰]. مطالعه کارآزمایی فاز ۳ NefIgArd نشان داد که نفکون به طور قابل توجهی پروتئینوری را کاهش داده و میزان تخمینی فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) را در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA تثبیت می‌کند. در ۹ ماه، بیمارانی که نفکون دریافت کردند، ۳۱ درصد کاهش در پروتئینوری نسبت به دارونما نشان دادند و این اثر در ۱۲ ماه پایدار بود [۱۱].

بر اساس این نتایج امیدوارکننده، نفکون در دسامبر ۲۰۲۱ تأییدیه تسریع شده FDA را برای درمان نفروپاتی IgA در بزرگسالان در معرض خطر پیشرفت سریع بیماری دریافت کرد [۱۲].

۲. مهار کمپلمان

سیستم کمپلمان نقش مهمی در پاسخ التهابی در نفروپاتی IgA ایفا می‌کند. چندین مهارکننده کمپلمان در حال حاضر تحت بررسی هستند:

۱.۲ اپیتاکوپان (LNP023)

اپیتاکوپان یک مهارکننده خوراکی و انتخابی فاکتور B کمپلمان، یکی از اجزای مسیر جایگزین کمپلمان است. مطالعه کارآزمایی فاز ۲ APPLAUSE-IgAN نشان داد که اپیتاکوپان به طور قابل توجهی پروتئینوری را در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA کاهش می‌دهد. بیمارانی که اپیتاکوپان دریافت کردند، در ۹۰ روز،

^۱ Nefecon

کاهش وابسته به دوز در پروتئینوری تا ۲۳ درصد در مقایسه با دارونما نشان دادند [۱۳].

یک مطالعه کارآزمایی فاز ۳ (APPLAUSE-IgAN) در حال حاضر برای ارزیابی بیشتر اثربخشی و ایمنی اپیتاکوپان در نفروپاتی IgA در جریان است [۱۴].

۲.۲ نارسوپلیماب (OMS721)

نارسوپلیماب^۱ یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که سرین پروتئاز ۲ مرتبط با لکتین متصل شونده به مانوز (MASP-2) را هدف قرار می‌دهد، که یک آنزیم کلیدی در مسیر فعال‌سازی کمپلمان است. یک مطالعه کارآزمایی فاز ۲ با کاهش قابل توجه پروتئینوری و تثبیت عملکرد کلیوی نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داد [۱۵].

یک مطالعه کارآزمایی فاز ۳ دیگر (ARTEMIS-IGAN) نیز در حال جذب شرکت‌کننده است تا اثربخشی و ایمنی نارسوپلیماب را در نفروپاتی IgA بیشتر ارزیابی کند [۱۶].

۳. تخلیه سلول‌های B

با توجه به نقش سلول‌های B در تولید IgA1 پاتوژنیک و اتوآنتی‌بادی‌ها، درمان‌های تخلیه سلول‌های B در نفروپاتی IgA مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

۱.۳ ریتوکسیماب

ریتوکسیماب، یک آنتی‌بادی مونوکلونال کایمیریک علیه CD20، نتایج متفاوتی را در نفروپاتی IgA نشان داده است. در حالی که برخی مطالعات کوچک مزایایی را گزارش کرده‌اند، یک آزمایش کنترل شده تصادفی نتوانست بهبود قابل توجهی در پروتئینوری یا عملکرد کلیوی نشان دهد [۱۷].

۲.۳ اینوتوزوماب

اینوتوزوماب^۲، یک آنتی‌بادی مونوکلونال گلیکوانجینیئر شده نوع II ضد CD20، در حال حاضر در مطالعه کارآزمایی فاز ۳ REGENCY برای درمان نفروپاتی

IgA تحت بررسی است. این آزمایش با هدف ارزیابی اثربخشی و ایمنی اینوتوزوماب در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA پرخطر انجام می‌شود [۱۸].

۴. هدف قرار دادن ایمنی مخاطی

۱.۴ بلیسیبیمود^۳

بلیسیبیمود یک آنتاگونیست انتخابی فاکتور فعال‌کننده سلول (BAFF) B است، سیتوکینی که برای بقا و بلوغ سلول‌های B ضروری است. مطالعه کارآزمایی فاز ۲ BRIGHT-SC نشان داد که بلیسیبیمود به طور قابل توجهی پروتئینوری را در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA کاهش می‌دهد [۱۹].

یک مطالعه کارآزمایی فاز ۳ دیگر نیز (BRILLIANT-SC) در حال انجام است تا اثربخشی و ایمنی بلیسیبیمود را در نفروپاتی IgA بیشتر ارزیابی کند [۲۰].

۲.۴ آتاسیپست

آتاسیپست^۴ یک پروتئین فیوژن نوترکیب است که هم BAFF و هم لیگاند القاکننده تکثیر (APRIL)، یک فاکتور مهم دیگر بقای سلول B، را مسدود می‌کند. یک مطالعه کارآزمایی فاز ۲ (ORIGIN) نشان داد که آتاسیپست به طور قابل توجهی سطوح سرمی IgA و Gd-IgA1 را در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA کاهش می‌دهد [۲۱].

۵. تعدیل سیگنالینگ اینترلوکین

۱.۵ سکوکینوماب

سکوکینوماب^۵، یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد اینترلوکین-۱۷، برای پتانسیل خود در درمان نفروپاتی IgA تحت بررسی است. یک مطالعه کارآزمایی فاز ۲ در حال حاضر برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی آن در بیماران مبتلا به نفروپاتی IgA در جریان است [۲۲].

^۳ Blisibimod

^۴ Atacicept

^۵ Secukinumab

^۱ Narsoplimab

^۲ Obinutuzumab

۲.۵ اسپارستان

اسپارستان یک آنتاگونیست دوگانه گیرنده نوع A اندوتلین و نوع ۱ آنژیوتانسین II است که در نوع خود اولین به شمار می‌رود و به صورت خوراکی فعال است. مطالعه کارآزمایی فاز ۳ PROTECT نشان داد که اسپارستان در مقایسه با ایربساتان، کاهش قابل توجهی در پروتئینوری در بیماران مبتلا به نروپاتی IgA ایجاد کرده است [۲۳].

۶. سایر رویکردهای جدید

۱.۶ هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی کلروکین، یک داروی ضد مالاریا با خواص تعدیل کننده ایمنی، در مطالعات کوچک نتایج امیدوار کننده‌ای در بهبود پروتئینوری در نروپاتی IgA نشان داده است. یک آزمایش کنترل شده تصادفی بزرگتر (HEAT-IgA) در حال حاضر برای ارزیابی بیشتر اثربخشی آن در جریان است [۲۴].

۲.۶ آتراستان

آتراستان، یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده A اندوتلین، در مطالعه کارآزمایی فاز ۳ ALIGN برای پتانسیل خود در کاهش پروتئینوری و کند کردن پیشرفت بیماری در نروپاتی IgA تحت بررسی است [۲۵].

درمان‌های ترکیبی

با توجه به پاتوژنز پیچیده IgA نروپاتی، درمان‌های ترکیبی که چندین مسیر را هدف قرار می‌دهند، در حال بررسی هستند. به عنوان مثال، ترکیب بودزوناید با رهایش هدفمند با یک آنتاگونیست گیرنده اندوتلین برای اثرات هم‌افزایی احتمالی در حال بررسی است [۲۶].

رویکردهای پزشکی شخصی سازی شده

پیشرفت‌های اخیر در درک ما از پایه ژنتیکی IgA نروپاتی، امکانات جدیدی را برای رویکردهای پزشکی شخصی سازی شده فراهم کرده است. امتیازات خطر ژنتیکی در حال توسعه هستند تا بیماران را طبقه‌بندی کنند و احتمالاً تصمیمات درمانی را هدایت کنند [۲۷].

علاوه بر این، درمان هدایت شده با بیومارکر یک حوزه تحقیقاتی فعال است. سطوح Gd-IgA1 اتوآنتی‌بادی‌های ضد Gd-IgA1 و محصولات فعال سازی کمپلمان به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای هدایت انتخاب درمان و نظارت بر پاسخ به درمان در حال بررسی هستند [۲۸].

چالش‌ها و جهت‌گیری‌های آینده

علیرغم پیشرفت‌های امیدوار کننده در درمان IgA نروپاتی، چندین چالش همچنان باقی مانده است:

۱. ناهمگونی بیماری: نروپاتی IgA با سیر بالینی متفاوتی ظاهر می‌شود، که طراحی درمان‌های یکسان برای همه را دشوار می‌سازد [۲۹].

۲. نتایج طولانی مدت: بسیاری از درمان‌های جدید نتایج کوتاه مدت امیدوار کننده‌ای نشان داده‌اند، اما اثربخشی و ایمنی طولانی مدت آنها نیاز به ارزیابی بیشتر دارد [۳۰].

۳. استراتژی‌های ترکیبی: تعیین ترکیب‌های بهینه درمان‌ها و توالی آنها حوزه‌ای است که نیاز به تحقیقات بیشتر دارد [۳۱].

۴. بیومارکرها: توسعه بیومارکرهای قابل اعتماد برای تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی خطر و نظارت بر پاسخ به درمان همچنان یک اولویت است [۳۲].

جهت‌گیری‌های تحقیقاتی آینده شامل موارد زیر است:

۱. توضیح بیشتر عوامل ژنتیکی و محیطی که در پاتوژنز نروپاتی IgA نقش دارند [۳۳].

۲. توسعه درمان‌هایی که تولید Gd-IgA1 یا تشکیل اتوآنتی‌بادی‌های ضد Gd-IgA1 را هدف قرار می‌دهند [۳۴].

۳. بررسی محور روده-کلیه و درمان‌های بالقوه مبتنی بر میکروبیوم [۳۵].

۴. تحقیق در مورد درمان‌های مبتنی بر سلول، از جمله درمان‌های سلول T تنظیمی و درمان‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی [۳۶].

بحث و نتیجه‌گیری

با این مرور جامع، ما پیشرفت‌های اخیر در درمان نفروپاتی IgA را بررسی کردیم. از درمان‌های سنتی تا رویکردهای نوآورانه و امیدوارکننده مورد بحث قرار گرفتند، این حوزه به سرعت در حال تکامل است. با ادامه تحقیقات و آزمایشات بالینی، امید می‌رود که درمان‌های موثرتر و هدفمندتر برای بیماران مبتلا به این بیماری پیچیده در دسترس قرار گیرد. مهم است که توجه داشته باشیم که علیرغم این پیشرفت‌ها، درمان نفروپاتی IgA همچنان یک چالش باقی می‌ماند. هر بیمار ممکن است به طور متفاوتی به

درمان‌ها پاسخ دهد، و رویکرد شخصی‌سازی شده برای مدیریت بیماری ضروری است. همکاری نزدیک بین پزشکان، محققان و بیماران برای بهبود درک ما از این بیماری و توسعه استراتژی‌های درمانی موثرتر حیاتی خواهد بود. در نهایت، امید است که با ادامه تحقیقات و نوآوری‌ها، بتوانیم به سمت درمان‌هایی حرکت کنیم که نه تنها علائم را کنترل می‌کنند، بلکه پیشرفت بیماری را متوقف کرده و حتی آسیب‌های کلیوی را معکوس می‌کنند. این هدف بلندپروازانه، انگیزه‌ای قوی برای ادامه تلاش‌ها در این زمینه است.

References

- 1- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2402-14.
- 2- Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):677-86.
- 3- Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A personalized update on IgA nephropathy: a new vision and new future challenges. *Nephron*. 2020;144(11):555-71.
- 4- Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(5):275-83.
- 5- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney international*. 2012;81(9):833-43.
- 6- Kdigo G. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2:139.
- 7- Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: lessons from recent studies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(1):25-33.
- 8- Pozzi C. Pro: STOP immunosuppression in IgA nephropathy?. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(11):1766-70.
- 9- Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, Monaghan H, Zhao M, Barbour S, Reich H, Cattran D. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *Jama*. 2017;318(5):432-42.
- 10- Vecchio LD, Rimoldi C, Pozzi C. Nefecon (targeted-release formulation-budesonide) for the treatment of IgA nephropathy. *Future Rare Diseases*. 2021;1(4):FRD18.
- 11- Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, Tesar V, Trimarchi H, Zhang H, Eren N, Paliege A. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney international*. 2023;103(2):391-402.
- 12- Barratt J, Kristensen J, Pedersen C, Jerling M. Insights on Nefecon, a Targeted-Release Formulation of Budesonide and Its Selective Immunomodulatory Effects in Patients with IgA Nephropathy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024:3415-28.
- 13- Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, Maes B, Kashihara N, Rovin B, Trimarchi H, Sprangers B, Meier M, Kollins D, Papachristofi O. Results of a randomized double-blind placebo-controlled Phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney international*. 2024;105(1):189-99.
- 14- Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, Kashihara N, Maes B, Trimarchi H, Perkovic V, Meier M, Kollins D, Papachristofi O, Charney A. Targeting the alternative complement pathway with iptacopan to treat

- IgA nephropathy: design and rationale of the APPLAUSE-IgAN study. *Kidney international reports*. 2023;8(5):968-79.
- 15- Barratt J, Leifke E, Whitaker S, DeTulleo L, Lafayette R. FP201 INTERIM RESULTS FROM AN ONGOING PHASE 2 STUDY EVALUATING THE USE OF A MASP-2 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF IGA NEPHROPATHY (IGAN). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(Supplement_1):gfz106-FP201.
 - 16- Lafayette R, Rovin B, Floege J, Tesar V, Zhang H, Barratt J. POS-132 trial design: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of narsoplimab safety and efficacy in IGA nephropathy (artemis-IGAN). *Kidney International Reports*. 2022;7(2):S57.
 - 17- Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, Sethi S, Tumlin JA, Mehta K, Hogan M, Erickson S. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(4):1306-13.
 - 18- Mansour I, Murugapandian S, Tanriover B, Thajudeen B. Contemporary Monoclonal Antibody Utilization in Glomerular Diseases. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2023;7(4):276-90.
 - 19- Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology*. 2015;20(11):788-800.
 - 20- Rauen T, Floege J. Inflammation in IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(12):2215-24.
 - 21- Barratt J, Maes BD, Lin CJ, Wei X, Barbour S, Phoon RK, Kim SG, Tesar V, Floege J, Jha V, Lafayette RA. Atacicept 150 mg Reduces Serum Gd-IgA1, a Biomarker Associated with Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy (IgAN): 36W Results from the Ph2b ORIGIN Study: SA-PO887. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;34(11S):974-5.
 - 22- Uriol-Rivera MG, Obrador-Mulet A, Juliá MR, Daza-Cajigal V, Delgado-Sanchez O, Garcia Alvarez A, Gomez-Lobon A, Carrillo-Garcia P, Saus-Sarrias C, Gómez-Cobo C, Ramis-Cabrer D. Sequential administration of paricalcitol followed by IL-17 blockade for progressive refractory IgA nephropathy patients. *Scientific reports*. 2024;14(1):4866.
 - 23- Barratt J, Rovin B, Wong MG, Alpers CE, Bieler S, He P, Inrig J, Komers R, Heerspink HJ, Mercer A, Noronha IL. IgA nephropathy patient baseline characteristics in the sparsentan PROTECT study. *Kidney international reports*. 2023;8(5):1043-56.
 - 24- Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, Sui GL, Chen YQ, Lv JC, Zhang H. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(1):15-22.
 - 25- Heerspink HL, Jardine M, Kohan DE, Lafayette R, Levin A, Liew A, Zhang H, Sheth K, Camargo M, Jones-Burton C, King AJ. WCN23-1085 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atrasentan in Patients with IGA Nephropathy-The Align Study. *Kidney International Reports*. 2023;8(3):S279-80.
 - 26- Mareedu N, Errabelli P. WCN24-2352 Improved Proteinuria Reduction with the use of Sparsentan and Targeted Release Budesonide in advanced IgAN. *Kidney International Reports*. 2024;9(4):S188-9.
 - 27- Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, Fasel D, Lata S, Prakash S, Shapiro S, Fischman C. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nature genetics*. 2014;46(11):1187-96.
 - 28- Tang Y, Zhu Y, He H, Peng Y, Hu P, Wu J, Sun W, Liu P, Xiao Y, Xu X, Wei M. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction promotes IgA nephropathy by increasing the production of Gd-IgA1. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:944027.
 - 29- Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. In *Seminars in nephrology* 2004; 24(3): 256-268.
 - 30- Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrologie & thérapeutique*. 2018;14:S13-21.
 - 31- Maixnerova D, Tesar V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(23):9064.

- 32- Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clinical and experimental nephrology*. 2019;23(1):26-31.
- 33- Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. In *Seminars in nephrology* 2004; 24(3): 197-217.
- 34- Gale DP, Molyneux K, Wimbury D, Higgins P, Levine AP, Caplin B, Ferlin A, Yin P, Nelson CP, Stanescu H, Samani NJ. Galactosylation of IgA1 is associated with common variation in C1GALT1. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(7):2158-66.
- 35- Haniuda K, Gommerman JL, Reich HN. The microbiome and IgA nephropathy. In *Seminars in Immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg. 2021; 43(5): 649-656.
- 36- Tang Y, He H, Hu P, Xu X. T lymphocytes in IgA nephropathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(1):186-94.