

# **LA GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE, UNE MALADIE AUTO-IMMUNE : IMPLICATIONS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES**

par

D. J. SALANT\*

## **INTRODUCTION**

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une cause majeure de syndrome néphrotique chez l'adulte. C'est une maladie auto-immune du rein dont l'évolution clinique est variable. Environ 15 à 30 % des patients peuvent entrer en rémission spontanée, près de 30 % progressent jusqu'à l'insuffisance rénale terminale et les autres patients présentent une protéinurie persistante s'ils ne sont pas traités par des agents immunosuppresseurs puissants. Il a été rapporté que 30 à 50 % des patients atteints de GEM au stade terminal qui reçoivent une transplantation rénale développent une récurrence de la maladie dans l'allogreffeon [1, 3-6]. Le diagnostic de GEM repose exclusivement sur la biopsie rénale et il n'existe pas de test diagnostique ou permettant de détecter une maladie évolutive.

Les signes histologiques de la GEM sont caractéristiques [2]. Il existe un épaississement diffus de la membrane basale glomérulaire (MBG) mais sans augmentation de la cellularité. La coloration argentique de Jones montre des expansions, ou spicules, qui se projettent à partir de la MBG pour s'étendre entre et autour des dépôts immuns. L'expansion de la MBG est le mieux vue en micro-

\* Evans Department of Clinical Research, Boston University Medical Center, Boston, MA.

scopie électronique, qui révèle également des dépôts denses à localisation sous-épithéliale pathognomoniques, un effacement extensif des pédicelles du podocyte recouvrant la membrane basale avec effondrement du cytosquelette d'actine et rupture des fentes de filtration entre les pédicelles. L'immunofluorescence montre des dépôts granulaires dans les parois des capillaires glomérulaires, contenant de façon prédominante des IgG et du C3, typiques d'une maladie à complexes immuns. De façon remarquable, les IgG4 sont la sous-classe d'IgG qui prédomine dans la GEM idiopathique.

La glomérulonéphrite extra-membraneuse peut être idiopathique ou secondaire à différentes pathologies. Environ 80 % des cas de GEM sont idiopathiques dans la plupart des cohortes. La GEM lupique (néphropathie lupique de classe V) est la cause la plus courante de GEM secondaire dans les pays développés, tandis que les infections telles que l'hépatite B, la bilharziose (schistosomiase), le paludisme et la syphilis prédominent dans les pays en développement. La GEM peut également être associée à différents médicaments et toxiques tels que les AINS, l'or, la pénicillamine et le mercure. Il existe également une association avec différents types de tumeurs solides. La GEM secondaire peut parfois être différenciée de la forme idiopathique par la présence de dépôts immuns sur des sites autres que l'espace sous-épithélial et par la prédominance d'IgG1 ou d'IgG3 au lieu d'IgG4 [7].

## MÉCANISMES DES DÉPÔTS DE COMPLEXES IMMUNS

Une grande partie de ce que nous avons appris à propos de la pathogénie de la glomérulonéphrite extra-membraneuse est issue du modèle de GEM expérimentale chez le rat connu sous le nom de néphrite de Heymann. Ce modèle a été décrit pour la première fois il y a 50 ans par le Docteur Walter Heymann qui a induit une GEM chez des souches de rats sensibles en les immunisant avec un extrait de cortex rénal de rat [8]. Il a été découvert plus tard que l'immunogène était situé dans une fraction de la bordure en brosse des tubules contournés proximaux appelée fraction 1A (Fx1a). Les rats immunisés avec Fx1A développent une protéinurie après 6 à 8 semaines et une glomérulonéphrite à complexes immuns comparable à la GEM humaine [9, 10]. Le développement du modèle de néphrite passive de Heymann, dans lequel les rats deviennent protéinuriques dans les 5 jours suivant l'injection d'anticorps anti-Fx1A hétérologues, a permis une analyse plus critique des mécanismes de formation des dépôts immuns et de l'atteinte glomérulaire. Jusqu'au milieu des années 1970, on pensait couramment que les dépôts immuns sous-épithéliaux étaient dus à la séquestration de complexes immuns circulants, mais il s'est avéré difficile de reproduire ces dépôts en perfusant des complexes immuns préformés [11]. En 1978, des études des équipes de William Couser à Boston et de Philip Hoedemaeker aux Pays-Bas ont établi que les dépôts immuns sous-épithéliaux qui se forment in situ sont dus à la liaison d'anticorps circulants à un antigène glomérulaire intrinsèque [12, 13]. Cela a été démontré en perfusant des reins de rat isolés avec un anticorps anti-Fx1A de façon à ce que la formation et la séquestration des complexes immuns circulants soient impossibles.

Sur la base de ces observations, il a été fait l'hypothèse que l'antigène pourrait être un composant de la surface du podocyte [11] ; cependant, la nature de l'antigène était inconnue jusqu'en 1985, lorsque Kerjaschki et coll. dans le laboratoire de Marilyn Farquhar ont découvert la cible sur la surface du podocyte et l'ont appelée GP330 [14, 15]. Ils ont observé que les anticorps dirigés contre GP330 se liaient à l'antigène et le redistribuaient sur la surface du podocyte tandis que les complexes étaient libérés pour former les dépôts immuns sous-épithéliaux caractéristiques de la GEM [16]. La nature réelle de GP330 a été découverte plusieurs années plus tard grâce aux travaux de plusieurs équipes [17-19]. La protéine, appelée mégaline, est une protéine transmembranaire de 600 kDa de la famille des récepteurs des LDL qui est fortement exprimée dans la bordure en brosse des tubules proximaux et les glomérules de rat.

## RÔLE DU COMPLÉMENT

Pour déterminer comment les anticorps dirigés contre l'antigène podocytaire causent une protéinurie dans la GEM expérimentale, nous avons examiné le rôle du complément. Jusqu'à présent, le seul rôle connu du complément dans l'atteinte tissulaire était un processus inflammatoire impliquant les leucocytes attirés par les propriétés chimiotactiques de la fraction C5a. Nous avons observé que des rats déficients en complément ne développaient pas de protéinurie après une injection d'anti-Fx1A, tandis qu'une déplétion leucocytaire n'a pas eu d'effet [20]. Cela nous a conduits à émettre l'hypothèse que l'effet du complément pourrait être le résultat des lésions podocytaires induites par la voie terminale du complément agissant via C5b-9, le complexe d'attaque membranaire. Cette hypothèse a été confirmée ultérieurement par des études sur le modèle de rein de rat isolé perfusé avec des sérums déficients en C6 et C8 [21, 22]. Nous avons constaté que les reins de rats contenant des dépôts immuns sous-épithéliaux d'anticorps anti-Fx1A fixant le complément qui sont perfusés avec du sérum humain déficient en C8 ou du sérum de lapin déficient en C6 présentent une morphologie normale des podocytes, sans albuminurie. La restauration des déficits en complément a permis l'assemblage de C5b-9 et entraîné une albuminurie massive et une atteinte podocytaire. Les études chez des rats déficients en C6 présentant une néphrite passive de Heymann et chez des lapins déficients en C6 présentant une GEM induite par un antigène planté ont encore confirmé le rôle du complexe d'attaque membranaire du complément dans la GEM expérimentale [23, 24]. Des études *in vitro* ultérieures ont démontré qu'une agression podocytaire sublétales induite par C5b-9 mettait en jeu un influx de calcium, l'activation de phospholipases, des voies de stress, des protéine kinases et des facteurs de transcription, des altérations des régulateurs du cycle cellulaire, la dissociation du cytosquelette d'actine et la disparition des complexes d'adhésion focaux, la production de dérivés oxygénés, des lésions de l'ADN et une augmentation de synthèse des protéines matricielles extracellulaires [25]. Nous avons également observé que le développement de la protéinurie induite par le complément dans le modèle de NPH est associé à la dissociation de la liaison de la néphrine au cytosquelette d'actine et à la rupture et au déplacement des diaphragmes de fente.

## MISE EN ÉVIDENCE DE DÉPÔTS IMMUNS IN SITU DANS LA GEM HUMAINE

Malgré ces progrès dans la connaissance de la pathogénie de la glomérulo-néphrite extra-membraneuse, il existait un certain scepticisme sur la pertinence de ces observations dans la GEM humaine. La raison était que la mégaline n'est pas présente dans les podocytes humains et que personne n'était capable de détecter des anticorps anti-mégaline circulants dans la GEM humaine. De plus, les IgG4, la sous-classe d'IgG prédominante dans les dépôts glomérulaires de la GEM humaine, ne se lient pas à la fraction C1q du complément [26-29]. Ce scepticisme a été largement contrecarré par la description remarquable d'un cas de GEM anténatale allo-immune due à la production d'allo-anticorps contre l'endopeptidase neutre (EPN) chez une mère déficiente en EPN et sensibilisée au cours d'une grossesse précédente [30]. L'EPN est exprimée sur les podocytes des reins humains où elle peut servir de cible pour le passage transplacentaire des allo-anticorps anti-EPN. La découverte d'autres cas similaires et la démonstration que le développement de la protéinurie dépendait de la présence d'IgG fixant le complément plutôt que d'IgG4 anti-EPN a largement résolu ces doutes et démontré que le paradigme établi dans le modèle de GEM expérimentale de Heymann s'applique également à la GEM humaine [31].

## IDENTIFICATION DU RÉCEPTEUR DE TYPE M DE LA PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> COMME AUTOANTIGÈNE DANS LA GEM HUMAINE

Si les études sophistiquées de l'allo-immunisation fœto-maternelle contre l'EPN ont montré clairement que le paradigme in situ établi dans le modèle de GEM expérimentale de Heymann s'applique également à la GEM humaine, la nature de l'antigène cible dans la GEM idiopathique n'est pas élucidée. Pour y répondre, nous avons réalisé une série d'études utilisant des extraits protéiques de glomérules humains sains isolés et des sérums de patients atteints de GEM idiopathique et secondaire, ainsi que du sérum de sujets présentant plusieurs autres maladies et de témoins sains [32]. Les extraits de protéines glomérulaires ont fait l'objet d'une électrophorèse en conditions non réductrices et d'un Western blot avec les sérums des patients et des témoins. Dans ces conditions, nous avons pu identifier une glycoprotéine de 185 kDa avec le sérum des patients atteints de GEM idiopathique mais pas avec les sérums des patients présentant une GEM secondaire ou des autres témoins. L'électrophorèse en condition réductrice a complètement supprimé la réactivité avec les sérums des patients, ce qui indique que l'épitope reconnu par les autoanticorps est un épitope conformationnel. L'analyse protéomique de la protéine totalement glycosylée et déglycosylée a révélé plusieurs protéines candidates, incluant certaines protéines connues pour être exprimées sur les podocytes. Cependant, aucune des candidates connues n'a réagi avec les sérums de patients atteints de GEM. Parmi les protéines identifiées par l'analyse protéomique figurait le récepteur de la phospholipase A<sub>2</sub> de type M (PLA<sub>2</sub>R) [33]. On sait que PLA<sub>2</sub>R est exprimé dans le rein [34], mais il

n'avait jamais été détecté dans les podocytes humains et n'avait jamais été impliqué dans les néphropathies humaines, bien qu'il ait été démontré qu'il était régulé positivement et exprimé par les cellules mésangiales lésées dans le modèle anti-Thy1 chez le rat [35]. Les analyses par Western blot de PLA<sub>2</sub>R recombinant avec des sérums de patients atteints de GEM et d'extraits glomérulaires humains avec un anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R spécifique ont établi clairement l'identité de PLA<sub>2</sub>R comme cible potentielle reconnue par les autoanticorps dans la GEM humaine. Cela a été confirmé par l'immunoprécipitation de l'antigène naturel présent dans des extraits glomérulaires humains par des sérums de patients atteints de GEM et l'identification avec l'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R spécifique. La microscopie confocale en immunofluorescence avec anti-PLA<sub>2</sub>R a montré que PLA<sub>2</sub>R est exprimé sur les podocytes de coupes de rein humain normal. Il a de plus été observé une co-localisation des anticorps IgG4 et de PLA<sub>2</sub>R dans les coupes de rein de patients atteints de GEM idiopathique, mais pas dans celles de patients présentant une GEM secondaire à une néphrite lupique. Par conséquent, il semblerait que le mécanisme de redistribution induite par l'anticorps et de libération du complexe anticorps-antigène podocytaire qui a été démontré dans la GEM expérimentale pourrait également s'appliquer à la maladie humaine. La spécificité de la sous-classe d'IgG des autoanticorps anti-PLA<sub>2</sub>R circulants et tissulaires a été examinée et l'analyse a montré qu'il s'agissait essentiellement, mais pas exclusivement, d'IgG4. Nous avons donc pu conclure que le récepteur de type M à la PLA<sub>2</sub> est un antigène cible majeur dans la forme idiopathique de la GEM mais pas dans les formes secondaires et qu'un pourcentage élevé de patients atteints de GEM idiopathique ont des anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R circulants dirigés contre un épitope conformationnel de PLA<sub>2</sub>R [32]

## CARACTÉRISTIQUES DE PLA<sub>2</sub>R

PLA<sub>2</sub>R est un membre de la famille des récepteurs du mannose, qui comprend le récepteur du mannose proprement dit, Endo180, Dec-205 et PLA<sub>2</sub>R. Un récepteur pour le fragment Fc d'une immunoglobuline aviaire appartient également à cette famille de protéines. Tous les membres de la famille comportent un domaine N-terminal riche en cystine, suivi d'une région de fibronectine II et de 8 à 10 domaines C-terminaux de type lectine, un segment transmembranaire et une queue cytoplasmique avec un domaine de signal d'endocytose [36]. La fonction de PLA<sub>2</sub>R dans les podocytes reste incertaine, mais il a été démontré que la stimulation de cellules exprimant PLA<sub>2</sub>R par la sPLA<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub> sécrétée) entraîne l'activation de la cPLA<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub> cytosolique), la synthèse d'éicosanoïdes et la génération de dérivés oxygénés [37, 38]. De plus, la surexpression de PLA<sub>2</sub>R induit des lésions de l'ADN et entraîne la sénescence cellulaire [39]. Une autre observation intéressante est que pour d'autres membres de la famille des récepteurs du mannose il existe deux configurations possibles, tendue ou relâchée [36, 40]. S'il se révèle que PLA<sub>2</sub>R existe également sous ces deux configurations, ceci pourrait expliquer que les liaisons des autoanticorps à l'antigène de la GEM soient dépendantes de la conformation de l'épitope reconnu. À cet égard, nous avons observé que les autoanticorps reconnaissent un épitope conformationnel (sensible à la réduction) présent dans la région terminale de PLA<sub>2</sub>R qui est connue pour être le siège des changements

de conformation chez d'autres membres de la famille des récepteurs au mannose. De plus, on sait que cette région contient plusieurs SNP codants non synonymes, et les variations dans cette région pourrait conférer une prédisposition à la GEM [41, 42] et expliquer la nature conformationnelle de l'épitope cible.

## IMPLICATIONS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

À ce jour, nous avons analysé les sérums de plus de 200 patients présentant une GEM idiopathique et observé des anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R dans 80 % des cas (Tableau I). Les patients étudiés provenaient de plusieurs groupes ethniques et de régions géographiques différentes. Aucun des sérums de témoins sains ou atteints d'autres maladies n'a été positif et presque tous les cas de GEM secondaire ont été négatifs. Dans une cohorte récente de 116 patients chinois, la recherche d'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R a été positive dans un cas de GEM associée à une hépatite B et un cas de GEM associée à un LED, deux cas de GEM chez des patients ayant été exposés au mercure et trois cas de GEM chez des patients cancéreux [43]. Il reste à établir s'il s'agit d'associations réelles ou d'un hasard. Nous avons observé une bonne corrélation entre la positivité des anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R et l'activité de la maladie. Dans une série de cas de GEM idiopathique traitée par le rituximab, il a été mis en évidence une diminution ou une disparition des anticorps avant la réduction de la protéinurie chez 83 % des patients entrés en rémission clinique, tandis que 71 % des patients ne présentant pas de rémission restaient positifs pour les anti-PLA<sub>2</sub>R [44]. De plus, nous avons analysé 54 échantillons de sérum de 18 patients atteints de GEM idiopathique prélevés à différents stades de la maladie clinique et constaté que le titre d'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R était fortement corrélé au stade clinique et à la protéinurie [45]. Enfin, nous avons analysé récemment les sérums de 27 patients transplantés ayant pour diagnostic primaire une GEM idiopathique confirmée par la biopsie. La biopsie rénale de l'allogreffe exigée par le protocole a montré que 19 d'entre eux avaient développé une récurrence de la GEM. Chez les patients en récurrence, 74 % avaient des anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R circulants au moment de la transplantation. Jusqu'à présent, la sensibilité de la

TABLEAU I. – STATUT ACTUEL DES TESTS SÉROLOGIQUES DE RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-PLA<sub>2</sub>R CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE PRIMITIVE ET SECONDAIRE.

	GEM PRIMITIVE <sup>a</sup>	GEM SECONDAIRE <sup>b</sup>	TÉMOINS PRÉSENTANT D'AUTRES MALADIES <sup>c</sup>	TÉMOINS SAINS
Anti-PLA <sub>2</sub> R négatifs	34	69	30	52
Anti-PLA <sub>2</sub> R positifs	171	7 <sup>d</sup>	0	0

<sup>a</sup> Inclut des patients d'Amérique du Nord, d'Europe du Nord et de Chine.

<sup>b</sup> Inclut des patients atteints de LED, hépatite B, cancer et avec exposition au mercure.

<sup>c</sup> Inclut des patients présentant d'autres maladies protéinuriques et auto-immunes.

<sup>d</sup> Inclut un patient atteint de LED, un patient atteint d'hépatite B, trois patients atteints d'un cancer et deux patients ayant été exposés au mercure.

positivité des anti-PLA<sub>2</sub>R pour le diagnostic de GEM idiopathique est d'environ 80 % et la spécificité est d'au moins 96 %. De plus, le fait que les anticorps diminuent et même disparaissent avant la résolution complète de la protéinurie peut constituer un guide plus précis pour la durée du traitement immunosuppresseur [46]. D'autres données prospectives issues des études cliniques de la glomérulonéphrite extra-membraneuse permettront d'affiner la valeur de ce test pour le suivi des patients recevant un traitement de la GEM.

## CONCLUSION

Nous avons identifié PLA<sub>2</sub>R comme un antigène cible majeur dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique. La recherche d'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R était positive chez environ 80 % des patients atteints de GEM confirmée par biopsie. Les autoanticorps reconnaissent un épitope conformationnel dans la région N-terminale de PLA<sub>2</sub>R sur les podocytes. On sait que cette région subit des modifications conformationnelles chez d'autres membres de la famille des récepteurs au mannose. La positivité en anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R est hautement spécifique de la GEM idiopathique. Les anticorps sont essentiellement, sinon exclusivement, des IgG4 et la biopsie rénale montre que les IgG4 anti-PLA<sub>2</sub>R sont co-localisées avec PLA<sub>2</sub>R dans la GEM idiopathique, mais pas dans les formes secondaires de GEM. Il reste toutefois des questions à résoudre. Existe-t-il un autre antigène dans les 20 % de cas idiopathiques qui sont négatifs pour les anti-PLA<sub>2</sub>R ou les anticorps sont-ils simplement inactifs ? Quels sont les antigènes dans la GEM secondaire ? Comment les anticorps IgG4 induisent-ils une atteinte podocytaire s'ils ne peuvent pas fixer le complément ? Quel est l'élément déclenchant le développement d'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R ? Les variations génétiques dans PLA<sub>2</sub>R confèrent-elles une prédisposition à la GEM ? Quelle que soit la réponse à ces questions, il est évident que la détection d'anticorps anti-PLA<sub>2</sub>R peut servir de test diagnostique utile chez les patients qui ne sont pas candidats à une biopsie rénale, ainsi que pour suivre la réponse au traitement et, potentiellement, prévoir la récurrence de la GEM après une transplantation.

**Remerciements :** Ce travail a été soutenu par la subvention de recherche DK 30932 des National Institutes of Health.

**Conflits d'intérêts :** Le Docteur Salant déclare avoir reçu des honoraires de consultant de Taligen et Questcor et une subvention de recherche de Questcor.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CATTRAN DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2001, 59 : 1983-1994.
2. FERVENZA FC, SETHI S, SPECKS U. Idiopathic membranous nephropathy : diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 : 905-919.
3. COSYNS JP, COUCHOUD C, POUTEIL-NOBLE C et al. Recurrence of membranous nephropathy after renal transplantation : probability, outcome and risk factors. *Clin Nephrol*, 1998, 50 : 144-153.

4. EL-ZOGHBY ZM, GRANDE JP, FRAILE MG et al. Recurrent Idiopathic Membranous Nephropathy : Early Diagnosis by Protocol Biopsies and Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibodies. *Am J Transplant*, 2009, 9 : 2800-2807.
5. IVANYI B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4 : 446-457.
6. SPRANGERS B, LEFKOWITZ GI, COHEN SD et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 : 790-797.
7. HAAS M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23 : 358-364.
8. HEYMANN W, HACKEL DB, HARWOOD S et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1959, 100 : 660-664.
9. EDGINGTON TS, GLASSOCK RJ, DIXON FJ. Autologous immune-complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis. *Science*, 1967, 155 : 1432-1434.
10. EDGINGTON TS, GLASSOCK RJ, WATSON JI, DIXON FJ. Characterization and isolation of specific renal tubular epithelial antigens. *J Immunol*, 1967, 99 : 1199-1210.
11. COUSER WG, SALANT DJ. In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int*, 1980, 17 : 1-13.
12. COUSER WG, STEINMULLER DR, STILMANT MM et al. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*, 1978, 62 : 1275-1287.
13. VAN DAMME BJ, FLEUREN GJ, BAKKER WW et al. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest*, 1978, 38 : 502-510.
14. KERJASCHKI D, FARQUHAR MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79 : 5557-5561.
15. KERJASCHKI D, FARQUHAR MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med*, 1983, 157 : 667-686.
16. KERJASCHKI D, MIETTINEN A, FARQUHAR MG. Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis. gp330-anti-gp330 immune complexes form in epithelial coated pits and rapidly become attached to the glomerular basement membrane. *J Exp Med*, 1987, 166 : 109-128.
17. MAKKER SP, SINGH AK. Characterization of the antigen (gp600) of Heymann nephritis. *Lab Invest* 1984, 50 : 287-293.
18. RAYCHOWDHURY R, NILE JL, McCLUSKEY RT, SMITH JA. Autoimmune target in Heymann nephritis is a glycoprotein with homology to the LDL receptor. *Science*, 1989, 244 : 1163-1165.
19. SAITO A, PIETROMONACO S, LOO AK, FARQUHAR MG. Complete cloning and sequencing of rat gp330/"megalin", a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91 : 9725-9729.
20. SALANT DJ, BELOK S, MADAIO MP, COUSER WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest*, 1980, 66 : 1339-1350.
21. CYBULSKY AV, RENNKE HG, FEINTZEIG ID, SALANT DJ. Complement-induced glomerular epithelial cell injury : The role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest*, 1986, 77 : 1096-1107.
22. CYBULSKY AV, QUIGG RJ, SALANT DJ. The membrane attack complex in complement-mediated glomerular epithelial cell injury : formation and stability of C5b-9 and C5b-7 in rat membranous nephropathy. *J Immunol*, 1986, 137 : 1511-1516.
23. GROGEL GC, ADLER S, RENNKE HG et al. Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest*, 1983, 72 : 1948-1957.
24. BAKER PJ, OCHI RF, SCHULZE M et al. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*, 1989, 135 : 185-194.
25. CYBULSKY AV, QUIGG RJ, SALANT DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289 : F660-671.
26. DOI T, MAYUMI M, KANATSU K et al. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol*, 1984, 58 : 57-62.



27. VAN DER ZEE JS, VAN SWIETEN P, AALBERSE RC. Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies. *Clin Exp Immunol*, 1986, *64* : 415-422.
28. BRUGGEMANN M, WILLIAMS GT, BINDON CI et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J Exp Med*, 1987, *166* : 1351-1361.
29. VAN DER NEUT KOLFSCHOTEN M, SCHURMAN J, LOSEN M et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science*, 2007, *317* : 1554-1557.
30. DEBIEC H, GUIGONIS V, MOUGENOT B et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*, 2002, *346* : 2053-2060.
31. DEBIEC H, NAUTA J, COULET F et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet*, 2004, *364* : 1252-1259.
32. 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* : 11-21.
33. LAMBEAU G, SCHMID-ALLIANA A, LAZDUNSKI M, BARHANIN J. Identification and purification of a very high affinity binding protein for toxic phospholipases A2 in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1990, *265* : 9526-9532.
34. ANCIAN P, LAMBEAU G, MATTEI MG, LAZDUNSKI M. The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization. *J Biol Chem*, 1995, *270* : 8963-8970.
35. BECK S, BECK G, OSTENDORF T et al. Upregulation of group IB secreted phospholipase A(2) and its M-type receptor in rat ANTI-THY-1 glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2006, *70* : 1251-1260.
36. BOSKOVIC J, ARNOLD JN, STILION R et al. Structural model for the mannose receptor family uncovered by electron microscopy of Endo180 and the mannose receptor. *J Biol Chem*, 2006, *281* : 8780-8787.
37. LAMBEAU G, LAZDUNSKI M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends Pharmacol Sci*, 1999, *20* : 162-170.
38. HANASAKI K, ARITA H. Phospholipase A2 receptor : a regulator of biological functions of secretory phospholipase A2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, *68-69* : 71-82.
39. AUGERT A, PAYRE C, DE LAUNOIT Y et al. The M-type receptor PLA2R regulates senescence through the p53 pathway. *EMBO Rep*, 2009, *10* : 271-277.
40. LLORCA O. Extended and bent conformations of the mannose receptor family. *Cell Mol Life Sci*, 2008, *65* : 1302-1310.
41. KIM S, CHIN HJ, NA KY et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Phospholipase A(2) Receptor Gene Are Associated with Genetic Susceptibility to Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron Clin Pract*, 2010, *117* : c253-c258.
42. 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.
43. QIN WS, BECK LH, SALANT DJ et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody in Chinese Membranous Nephropathy Patients. *J Am Soc Nephrol*, 2010, *21* : 757A.
44. BECK LH, FERVENZA FC, BECK DM et al. Association of Anti-PLA2R Antibody Level with Clinical Response to Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009, *20* : 3A.
45. BECK LH, HOFSTRA JM, BECK DM et al. Anti-PLA2R Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009, *20* : 3A.
46. BECK LH Jr, SALANT DJ. Membranous nephropathy : recent travels and new roads ahead. *Kidney Int*, 2010, *77* : 765-770.