

膜性肾病相关抗原的研究进展

杜蕊蕊, 席爽, 曾恒, 唐文定, 何雨晴, 聂丽敏*

石家庄市人民医院肾内科, 河北 石家庄

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月16日

摘要

膜性肾病(MN)是引起肾病综合征的众多肾小球疾病之一,也是成人肾病综合征的第二大常见原因。2009年Beck等人发现的抗磷脂酶A2受体(PLA2R)目前应用于MN的诊断以及疗效、预后的评估当中,如今PLA2R的检测在世界范围内广泛应用,众多MN病人因此获益,随后大量的研究陆续报导了其他MN相关靶抗原,包括THSD7A、NELL1、EXT1/EXT2、SEMA3B、NCAM1、PCDH7、HTRA1、TGFB3、CNTN1、FAT1、NDNF、PSCK6,这些抗原都有其独特的临床意义,对新型抗原的不断探索也让传统的MN的分类标准逐渐成为过去式,本文将对MN相关抗原的临床意义、研究进展以及新抗原的发现对MN的分类所产生的影响展开综述。

关键词

膜性肾病, 靶抗原, 抗磷脂酶A2受体, 1型血小板反应蛋白7A域, 神经表皮生长因子样蛋白1

Research Progress of Antigens Associated with Membranous Nephropathy

Xinrui Du, Shuang Xi, Heng Zeng, Wending Tang, Yuqing He, Limin Nie*

Nephrology Department, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 16th, 2024

Abstract

Membranous nephropathy (MN) is one of the many glomerular diseases that cause nephrotic syndrome and is the second most common cause of nephrotic syndrome in adults. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R), discovered by Beck *et al.* in 2009, is currently used in the diagnosis of MN and the evaluation of curative effect and prognosis. Nowadays, the detection of PLA2R is widely used in the world, and many MN patients benefit from it. Subsequently, numerous studies have consecutively

*通讯作者。

reported other target antigens associated with MN, these include THSD7A, NELL1, EXT1/EXT2, SEMA3B, NCAM1, PCDH7, HTRA1, TGFBR3, CNTN1, FAT1, NDNF, and PSCK6, all of which have unique clinical significance. The continuous exploration of new antigens has also made the traditional classification criteria of MN gradually become a past. This article will review the clinical significance and research progress of MN related antigens and the impact of the discovery of new antigens on the classification of MN.

Keywords

Membranous Nephropathy, The Target Antigen, PLA2R, THSD7A, NELL1

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膜性肾病(MN)又称为膜性肾小球病,是一种免疫介导的肾小球疾病,可以在任何年龄出现,是成人肾病综合征的第二大常见原因,仅次于糖尿病肾病。按其病因可分为原发性膜性肾病(75%~80%)和继发性膜性肾病(20%~25%)。MN的特征是免疫复合物沿肾小球基底膜的上皮下累积,从而导致肾小球基底膜(GBM)损伤、足突消失,其特点是大量蛋白尿(>3.5 g/d),临床表现为外周水肿、高血压、泡沫尿以及血栓栓塞[1][2]。足细胞是免疫反应的主要靶向目标,2009年发现的抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体证明了靶向内源性足细胞抗原的循环抗体的概念。目前大量研究已经证实 PLA2R 是大约 60% MN 病例的主要靶抗原,并在过去的 10 年中相继确定了其他靶抗原,新抗原的发现填补了部分 PLA2R 阴性相关 MN 的空白,并且每一个抗原都展现了其独特的临床意义[3]。

2. 膜性肾病的相关抗原

2.1. 抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)

Beck 等人于 2009 年发布了一篇开创性的报道,他们将 MN 患者的血清与正常肾小球提取物混合,并通过质谱法从免疫沉淀物中分离出 PLA2R。他们的研究表明 PLA2R 是特发性膜性肾病的主要靶抗原,并经活检证实 70%的特发性膜性肾病患者的 IgG 抗体(主要是 IgG4 亚类)与 PLA2R 上存在还原敏感表位反应[4][5],后续的研究已验证 PLA2RAb 作为 IMN 血清生物标志物,其循环抗 PLA2R 水平与临床疾病活动密切相关,检测和测量该抗体可能为监测疾病活动和治疗效果提供有效帮助[6]。PLA2R 具有保守的细胞外结构,由富含半胱氨酸(Ricin B)结构域(Cys-R)、纤连蛋白 II 结构域和 8 个 C 型凝集素结构域(CDLD 1-8)的串联重复序列组成,有研究表明,这些不同的表位可能具有其特有的临床意义,如针对 Cys-R 表位的抗 PLA2R 患者可能比针对 CDL1 和 CDL7 结构域的抗 PLA2R 患者所表现出的病情更轻,自发缓解比例更高,而扩散到 Cys-R 结构域之外的表位可能会带来更差的预后,这些观察结果仍需大量实验证实[7][8]。自 2009 年以来,PLA2R 抗原的鉴定让我们对原发性 MN 的潜在病理生理过程的理解及其后续的管理都产生了彻底的改变,PLA2RAb 在原发性 MN 病例中的敏感性为 70%~80%,临床上肾内科医生已经将该抗体的检测作为一种重要的诊断方式,但是肾活检仍是临床诊断的主要工具[9]。

2.2. 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)

2014 年,法国研究人员 Tomas 等人在足细胞表面发现了含血小板反应蛋白结构域的 7A (THSD7A),

并将 THSD7A 确定为参与成人特发性膜性肾病的第二种自身抗原,该抗原仅表达于抗 PLA2R 抗体血清反应阴性的患者中,血清 THSD7A 抗体主要属于 IgG4 亚型,特发性膜性肾病患者中约有 2.5%至 5%具有针对 THSD7A 的自身抗体[10]。THSD7A 是一种大跨膜蛋白,表达于肾小球足细胞上,位于足细胞的蒂部位、胞质溶胶和内吞区域[11]。到目前为止,已经发现 THSD7A 可以通过以下方式破坏肾小球滤过屏障:形成原位免疫复合物、激活凝集素-补体途径或直接破坏足细胞来破坏[12]。THSD7A 相关 MN 的患病率因地区而异,我国相关研究显示,国内 THSD7A 相关 MN 的患病率较低,578 名 IMN 患者中只有 2%的患者与 THSD7A 相关,该研究结果仍需大样本量的相关研究验证[13]。此外,有研究表明 20%的 THSD7A 阳性患者同时存在恶性肿瘤,但目前并没有证据证明与 MN 存在机制关联,因此,癌症与 THSD7A 相关 MN 之间的关联需要进一步研究[14]。血清 THSD7A 抗体的浓度与患者的疾病严重程度相关,也可应用于 MN 的诊断、监测、治疗以及免疫抑制剂的治疗效果评估中[15],但目前临床上关于 THSD7A 的检测尚未得到广泛的应用。

2.3. 神经表皮生长因子样蛋白 1 (NELL1)

2019 年, Sethi 等人检测到了一种独特的蛋白质 NELL-1,这是一种具有表皮生长因子(EGF)样重复的神经组织编码蛋白,该研究结果表明 NELL-1 是原发性 MN 中第二常见的抗原(仅次于 PLA2R) [16]。NELL 相关性 MN 的平均发病年龄为 63 岁,且两性患病率大致相等。相关研究在原发性 MN 病人中发现了 3.8%的 NELL1 相关 MN,且这些 MN 病人的 PLA2R 和 THSD7A 均呈阴性[17]。因初步研究并没有发现大部分 NELL1 相关 MN 与其他疾病存在潜在关联,遂将 NELL1 相关性 MN 归类为 IMN。在随后的研究中表明 NELL1 MN 与使用含硫醇的药物以及含汞量过高的传统本土药物和皮肤产品有关,并且很大一部分此类的 NELL1 MN 患者预后良好,可能不需要使用免疫抑制剂[18]。研究表明 1/3 的 NELL1 相关 MN 患者有恶性肿瘤病史[17],NELL1 相关 MN 与恶性肿瘤之间的关系尚需大量相关临床试验验证。此外,NELL1 MN 还被发现于感染、自身免疫性疾病(包括系统性红斑狼疮)、肾移植、造血干细胞移植的相关 MN 中,目前,NELL1 是原发性膜性肾病与继发性膜性肾病分界最为模糊的靶抗原[19]。

针对 PLA2R、THSD7A、NELL1 三种靶抗原,临床上也观察到双抗原阳性的病人,但病例数相对罕见,其中约 1%为 PLA2R 和 THSD7A 双阳性,与 PLA2R 单抗原阳性的 IMN 患者相比,双抗原阳性患者达到缓解所需的时间更长,研究显示双抗原阳性 IMN 患者尿蛋白的变化与其血清 PLA2R 抗体水平的变化一致[20]。

2.4. 外生骨疣素 1 和外生骨疣素 2 (EXT1/EXT2)

EXT1/EXT2 两种新型生物标志蛋白的发现是由 Sethi 为代表的研究小组于 2019 年公布,EXT1/EXT2 均只在 PLA2R 阴性的 MN 病例中检测到,并且沿 GBM 积累,它们属于异二聚体酶,是定位于高尔基体的糖基转移酶类。该研究结果表明,EXT1/EXT2 相关 MN 主要在具有自身免疫表现(包括系统性红斑狼疮)在内的疾病患者中被发现,EXT1/EXT2 可能是继发性自身免疫性 MN 的潜在生物标志物或靶抗原,目前并没有发现针对 EXT1/EXT2 的抗体,因此尚不能将 EXT1/EXT2 定义为靶抗原[21] [22]。

2.5. 信号素 3b (SEMA3b)

SEMA3b 是一种分泌蛋白,具有 sema 结构域、一个 plexin-semaphorin-integrin 结构域、一个 Ig 结构域和一个碱性结构域,在内皮细胞、足细胞和肾小管上皮细胞中均可以检测到 SEMA3b 及其受体[23],SEMA3b 相关 MN 主要发生于儿童及年轻人群中,成人 SEMA3b 相关 MN 相对罕见,约占 MN 总数的 1%~3% [24]。

2.6. 神经细胞粘附分子 1 (NCAM1)

NCAM1 是一种属于免疫球蛋白超家族的糖蛋白, 在成人肾脏中, NCAM1 表达于皮髓质交界处附近的间质细胞, 在足细胞水平的表达程度较小, 在间质纤维化中表达水平升高, NCAM1 相关 MN 在系统性红斑狼疮患者中富集, 是某些膜性狼疮肾炎病例和罕见的原发性膜性肾病病例的靶抗原, 目前仍需要进一步的研究来确定抗 NCAM1 抗体水平是否与疾病活动或对治疗的反应相关[22] [25]。

2.7. 原钙粘蛋白 7 (PCDH7)

PCDH7 是由 Sethi 等人于 2021 年在 PLA2R 阴性 MN 队列中检测到的被称为 PCDH7 的 116-kD 蛋白的另一种独特蛋白质, 钙粘蛋白是细胞表面的一大类跨膜蛋白, 可介导细胞间识别和粘附, PCDH7 相关 MN 似乎是一种与 PCDH7 过表达相关的独特肾脏疾病, 主要在老年患者群体中被发现, 目前已经将 PCDH7 与循环抗 PCDH7 自身抗体一起确定为 PLA2R 阴性 MN 成年患者亚群中的一种新型抗原[24] [26]。

2.8. 高温需求因子 A1 (HTRA1)

HTRA1 是丝氨酸蛋白酶家族的一员, 在肾脏中由肾小球内的足细胞表达, 发现于 PLA2R 和 THSD7A 阴性的相关 MN 病例中, HTRA1 相关 MN 发病年龄较晚(平均发病年龄为 67 岁), 男女比例为 4:3, 它约占未分类原发性 MN (PLA2R、THSD7A、Nell1 阴性)的 4%和所有 MN 的 1%~2%左右, 患者常表现为大量蛋白尿, 抗 HTRA1 抗体主要属于 IgG4 亚类, 其次是 IgG3 和 IgG1, 与其他形式的原发性自身免疫性 MN 一致[22] [27]。目前仍需大量研究实验对该抗原行进一步挖掘。

2.9. 转化生长因子 β 受体 3 (TGFB3)

TGFB3 是 TGF- β 信号转导的辅助受体, 在肾小球足细胞、系膜细胞和内皮细胞中表达, TGFB3 在免疫沉积物中的表达在膜性狼疮性肾炎(MLN)十分多见(占 MLN 患者的 6%), 而在特发性 MN 中却十分罕见, TGFB3 是继 NELL1 和 EXT1/EXT2 之后的另一种与 MLN 相关的生物标志物, 目前尚未检测到 TGFB3 循环自身抗体, 故其是否是 MN 中的抗原靶标仍有待确定[28]。

2.10. 接触蛋白 1 (CNTN1)

CNTN1 是一种锚定在糖基磷脂酰肌醇上的膜蛋白, 到目前为止, 还没有证据表明特异性抗 CNTN1 IgG4 沉积在肾小球中, 靶抗原也未显示在沉积物中。相关研究报导了一名被诊断患有 MN 和炎性神经病变的患者携带抗 CNTN1 IgG4 抗体的病例, 并且 CNTN1 抗原与 IgG4 共定位于免疫沉积物内, 这也提供了两种情况之间可能的致病联系。在血清中也发现了针对 CNTN1 的抗体, 并且在用利妥昔单抗治疗后, 抗体逐渐减少。目前研究表明 CNTN1 是与炎症性神经病相关的 MN 的新候选抗原[22] [29]。

2.11. 原钙粘蛋白 1 (FAT1)

造血干细胞移植(HSCT)的并发症之一就是 MN, 而 HSCT 继发 MN 的相关抗原尚不清楚, Sethi 等人在 2022 年的研究报道中指出, 他们通过激光显微解剖和串联质谱法(MS/MS)发现了一种新型蛋白, 即原钙粘蛋白 FAT1, FAT1 是 FAT 钙粘蛋白的 4 个成员(FAT1-FAT4)之一, 是 500~600 kD 的大跨膜蛋白, 该蛋白的独特之处在于, 它既不存在于 PLA2R 阳性的 MN 患者中, 也不存在于其余 PLA2R 阴性的 MN 患者中, 该研究所发现的 9 例 FAT1 相关性 MN 均是经历 HSCT 之后的患者, 相关数据还显示, FAT1 是在 HSCT 相关 MN 中检测到的最常见抗原, 在两组研究队列中分别在 83.3%和 100%的 HSCT 相关 MN 患者中发现了 FAT1, FAT1 是作为一种新型蛋白质, 可能是大多数异基因造血干细胞移植相关 MN 病例的代表抗原靶标[30] [31]。

2.12. 神经元衍生神经营养因子(NDNF)

梅毒是由梅毒螺旋体引发的一种常见的性传播疾病,梅毒患者也常继发膜性肾病,从而产生大量蛋白尿,Sethi 为代表的研究小组于 2023 年再次公布了一个新型靶抗原,即神经元衍生神经营养因子(NDNF),NDNF 是一种糖基化、二硫键结合的高度保守的分泌蛋白,相关研究表明来源于神经元的新型神经营养因子,可能有助于治疗神经元变性疾病和神经损伤。NDNF 相关 MN 的平均年龄为 43.7 ± 17 岁,研究过程中发现,所有 NDNF 相关 MN 病例对所有已知 MN 抗原均呈阴性,且所有梅毒相关 MN 病例都与 NDNF 相关,Sethi 等人通过沿着 GBM 进行 NDNF 颗粒状染色,并在梅毒相关 MN 患者冰冻活检残余材料的洗脱液中检测到 NDNF 结合 IgG 的方法,进一步确认 NDNF 是梅毒相关 MN 中可能的靶抗原。而梅毒感染是如何触发 NDNF 从而引发一系列的免疫反应,以及 NDNF 抗体是否在其他继发性(梅毒外的其他疾病,如肿瘤) MN 患者中扮演重要角色,仍是一个需要大量相关研究来探索的重大未知领域[32] [33]。

2.13. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 6 (PCSK6)

众所周知,长期使用非甾体抗炎药(NSAID)是导致膜性肾病的原因之一,2023 年 Sethi 等人通过 MS/MS 研究,在 NSAID 相关 MN 患者中发现了一种新型蛋白质—前蛋白转化酶枯草溶菌素 6(PCSK6),PCSK6 相关 MN 的平均年龄为 46.9 ± 11.8 岁,相关研究人员通过蛋白 G 免疫沉淀方法从冷冻残余肾活检组织中提取了含 IgG 的免疫复合物,这也表明 PCSK6 上存在抗 PCSK6 IgG 抗体。需要指出的是,在 PCSK6 相关 MN 患者的研究队列中,有 71.5%的病例有 NSAID 的使用史,另外 28.5%则没有,这表明 PCSK6 也可能是一小部分自身免疫性疾病相关 MN 病例的靶抗原,需要进一步的研究来证实这一发现[34]。

3. MN 相关抗原的发现也影响着 MN 的分类

近年来,MN 在靶抗原发现方面取得了快速进展,新抗原的陆续发现将 MN 之谜慢慢揭开,然而,MN 的分类却因为新抗原的不断出现而变得日渐模糊。膜性肾病历来根据其有无继发性病因(如下述),被分类为原发性膜性肾病和继发性膜性肾病。

3.1. MN 的继发性原因[35]

3.1.1. 感染

乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒、寄生虫、麻风病、包虫病等。

3.1.2. 恶性肿瘤

实体瘤(肺 26% 前列腺 15% 血液 14%)、间皮瘤、黑色素瘤、嗜铬细胞瘤、部分良性肿瘤等。

3.1.3. 自身免疫性疾病

系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、甲状腺炎、皮炎、糖尿病、强直性脊柱炎、混合性结缔组织病、腹膜后纤维化、ANCA 相关性血管炎、移植物抗宿主病、自体干细胞移植、膜样肾小球病伴隐匿性 IgG κ 沉积等。

3.1.4. 药物/毒素

非甾体抗炎药、环氧合酶-2 抑制剂、青霉胺、布西拉明、卡托普利、丙磺舒、舒林酸、硫普罗宁、汞、锂、碳氢化合物、甲醛、空气污染等。

3.2. 新抗原的发现对 MN 分类的影响

在目前所发现的抗原中,与 Sema3B 或 PCDH7 相关的 MN 可能不存在潜在的疾病关联,即作为原发性 MN 存在,而其他 MN 抗原可能与继发性疾病存在着潜在的联系,例如 THSD7A 与恶性肿瘤相关的 MN, NELL1 与恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病、肾移植、造血干细胞移植相关的 MN, EXT1/EXT2、NCAM1 与自身免疫性疾病(包括系统性红斑狼疮)相关的 MN, FAT1 与造血干细胞移植相关 MN, CNTN1 与脱髓鞘神经病变相关 MN, NDNF 与梅毒相关 MN, PCSK6 与非甾体抗炎药相关 MN。

不同的特异性抗原相关 MN 在病理生理机制、疾病关联、治疗效果等方面也可能是不同的,随着各种新型抗原的出现,对 MN 的分类方式也会随之改变。曾有相关研究学者提议根据检测到的抗原对 MN 进行分类,若检测到相关抗原(如 PLA2R、THSD7A、NELL1 等),则进一步根据疾病关联进行分类,若未检测到,则使用术语“未确定”[24]。MN 的分类标准与新抗原的不断发现紧密相关,面对 MN 的未知性,仍需大量相关研究去探索、揭秘。

4. 总结

综上, MN 作为成人肾病综合征(NS)最常见的病理类型,也作为成人终末期肾脏病(ESRD)的重要原因之一,如果不进行早期医疗干预,对患者的肾功能和身体健康都具有持续的负面影响,目前肾活检仍是 MN 诊断的金标准,但无法避免该操作的有创性,面对早期诊断、精细无创诊断、个体化治疗、维持疗效等临床需求,新抗原的挖掘及其临床特定点的开发让 MN 的诊断、治疗及疗效评定等方面都取得了重大突破。新型抗原的逐步发现改变了我们对膜性肾病的原始认识,影响了膜性肾病传统的分类方式,并为治疗方案提供了新的视角,人们对 MN 发病机制的理解、治疗管理的模式也发生了转变,从而一定程度上改善了 MN 的预后,新抗原的发现让我们对 MN 的认识变得越来越精细,相信未来更加深入的探索将会让 MN 更加清晰的呈现在我们眼前,为每一个 MN 病人都制定出个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] Alok, A. and Yadav, A. (2023) Membranous Nephropathy. StatPearls.
- [2] Efe, O., So, P.N.H., Anandh, U., Lerma, E.V. and Wiegley, N. (2024) An Updated Review of Membranous Nephropathy. *Indian Journal of Nephrology*, **34**, 105-118. <https://doi.org/10.25259/ijn.317.23>
- [3] Sethi, S. and Fervenza, F.C. (2023) Membranous Nephropathy—Diagnosis and Identification of Target Antigens. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 600-606. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad227>
- [4] Gu, Y., Xu, H. and Tang, D. (2021) Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, **11**, Article 513. <https://doi.org/10.3390/biom11040513>
- [5] Beck, L.H., Bonegio, R.G.B., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., et al. (2009) M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810457>
- [6] Hofstra, J.M., Beck, L.H., Beck, D.M., Wetzels, J.F. and Salant, D.J. (2011) Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibodies Correlate with Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1286-1291. <https://doi.org/10.2215/cjn.07210810>
- [7] Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., Girard, C.A., Polidori, J., Zorzi, K., et al. (2015) Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1517-1533. <https://doi.org/10.1681/asn.2014111061>
- [8] Safar-Boueri, L., Piya, A., Beck Jr., L.H. and Ayalon, R. (2021) Membranous Nephropathy: Diagnosis, Treatment, and Monitoring in the Post-PLA2R Era. *Pediatric Nephrology*, **36**, 19-30. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04425-1>
- [9] McDonnell, T., Wu, H.H.L., Sinha, S. and Chinnadurai, R. (2023) The Role of PLA2R in Primary Membranous Nephropathy: Do We Still Need a Kidney Biopsy? *Genes*, **14**, Article 1343. <https://doi.org/10.3390/genes14071343>
- [10] Tomas, N.M., Beck, L.H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., et al. (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-

2287. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409354>
- [11] Tomas, N.M., Hoxha, E., Reinicke, A.T., Fester, L., Helmchen, U., Gerth, J., *et al.* (2016) Autoantibodies against Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Induce Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 2519-2532. <https://doi.org/10.1172/jci85265>
- [12] Jiang, S., Jiang, D., Lian, Z., Huang, X., Li, T. and Zhang, Y. (2023) THSD7A as a Promising Biomarker for Membranous Nephrosis. *Molecular Biotechnology*, **66**, 3117-3135. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00934-5>
- [13] Wang, J., Cui, Z., Lu, J., Probst, C., Zhang, Y., Wang, X., *et al.* (2017) Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1642-1651. <https://doi.org/10.2215/cjn.01460217>
- [14] Hoxha, E., Wiech, T., Stahl, P.R., Zahner, G., Tomas, N.M., Meyer-Schwesinger, C., *et al.* (2016) A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **374**, 1995-1996. <https://doi.org/10.1056/nejmc1511702>
- [15] Tesar, V. and Hruskova, Z. (2021) Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 593288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.593288>
- [16] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., Charlesworth, M.C., Morelle, J., Gross, L., *et al.* (2020) Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein (NELL-1) Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **97**, 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014>
- [17] Sethi, S. (2022) The Many Faces of NELL1 Mn. *Clinical Kidney Journal*, **16**, 442-446. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac237>
- [18] Andeen, N.K., Kung, V.L. and Avasare, R.S. (2024) NELL1 Membranous Nephropathy: Clinical Associations Provide Mechanistic Clues. *Frontiers in Nephrology*, **4**, Article 1323432. <https://doi.org/10.3389/fneph.2024.1323432>
- [19] Narayanasami, S., Vijayakumar, N.A., Trivedi, M., Sekar, A., Sulaiman, S., Nayak, S., Inamdar, N., Sharma, S., Parthasarathy, R., Kadam, V., Keskar, V., Bagai, S., Kumar, A., Reen, B., Kurien, A.A., Sharma, A., Khullar, D., Hafeeq, B., Krishnakumar, A., Rahman KV, S., Na, I., Nair, S., Divyaveer, S., Rathi, M., Kohli, H.S., Nada, R. and Ramachandran, R. (2024) Clinical Characteristics and Outcomes of Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **9**, 1513-1516. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1405>
- [20] Yang, L., Wang, G., Ye, N., Xu, X., Cheng, W., Sun, L., *et al.* (2024) Clinicopathological and Prognostic Characteristics of Idiopathic Membranous Nephropathy with Dual Antigen Positivity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1297107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1297107>
- [21] Sethi, S., Madden, B.J., Debiec, H., Charlesworth, M.C., Gross, L., Ravindran, A., *et al.* (2019) Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 1123-1136. <https://doi.org/10.1681/asn.2018080852>
- [22] Rossi, M., Giannini, C., Gangemi, C. and Gambaro, G. (2022) ["New Antigens" in Membranous Glomerulonephritis: Let's Take a Closer Look]. *Giornale Italiano di Nefrologia*, **39**, 2022-vol5.
- [23] Alto, L.T. and Terman, J.R. (2016) Semaphorins and Their Signaling Mechanisms. In: Terman, J., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 1-25. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6448-2_1
- [24] Sethi, S. (2020) New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 268-278. <https://doi.org/10.1681/asn.2020071082>
- [25] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kuperman, M., Sharma, S.G., Dvanajscak, Z., Arthur, J., *et al.* (2021) Neural Cell Adhesion Molecule 1 Is a Novel Autoantigen in Membranous Lupus Nephritis. *Kidney International*, **100**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016>
- [26] Sethi, S., Madden, B., Debiec, H., Morelle, J., Charlesworth, M.C., Gross, L., *et al.* (2021) Protocadherin 7-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1249-1261. <https://doi.org/10.1681/asn.2020081165>
- [27] Al-Rabadi, L.F., Caza, T., Trivin-Avillach, C., Rodan, A.R., Andeen, N., Hayashi, N., *et al.* (2021) Serine Protease HTRA1 as a Novel Target Antigen in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1666-1681. <https://doi.org/10.1681/asn.2020101395>
- [28] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kenan, D.J., Storey, A., Arthur, J.M., Herzog, C., *et al.* (2021) Transforming Growth Factor Beta Receptor 3 (tgfbr3)-Associated Membranous Nephropathy. *Kidney360*, **2**, 1275-1286. <https://doi.org/10.34067/kid.0001492021>
- [29] Santoro, D., Debiec, H., Longhitano, E., Torreggiani, M., Barreca, A., Vegezzi, E., *et al.* (2022) Contactin 1, a Potential New Antigen Target in Membranous Nephropathy: A Case Report. *American Journal of Kidney Diseases*, **80**, 289-294. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.025>
- [30] Sadeqzadeh, E., de Bock, C.E. and Thorne, R.F. (2013) Sleeping Giants: Emerging Roles for the Fat Cadherins in Health

-
- and Disease. *Medicinal Research Reviews*, **34**, 190-221. <https://doi.org/10.1002/med.21286>
- [31] Sethi, S., Madden, B., Casal Moura, M., Nasr, S.H., Klomjit, N., Gross, L., *et al.* (2022) Hematopoietic Stem Cell Transplant-Membranous Nephropathy Is Associated with Protocadherin FAT1. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1033-1044. <https://doi.org/10.1681/asn.2021111488>
- [32] Kuang, X., Zhao, X., Xu, H., Shi, Y., Deng, J. and Sun, G. (2010) Spatio-Temporal Expression of a Novel Neuron-Derived Neurotrophic Factor (NDNF) in Mouse Brains during Development. *BMC Neuroscience*, **11**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-137>
- [33] Sethi, S., Madden, B., Casal Moura, M., Singh, R.D., Nasr, S.H., Hou, J., *et al.* (2023) Membranous Nephropathy in Syphilis Is Associated with Neuron-Derived Neurotrophic Factor. *Journal of the American Society of Nephrology*, **34**, 374-384. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000061>
- [34] Sethi, S., Casal Moura, M., Madden, B., Debiec, H., Nasr, S.H., Larsen, C.P., *et al.* (2023) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 6 (PCSK6) Is a Likely Antigenic Target in Membranous Nephropathy and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use. *Kidney International*, **104**, 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.04.006>
- [35] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 983-997.