

© М.Малер, Р.А. ван Шаренбург, Л.А.Трау, 2014
УДК 616-97:616-07

М. Малер¹, Р.А. ван Шаренбург², Л.А. Трау²

АНТИ-C1_q АУТОАНТИТЕЛА: НОВЫЕ ТЕСТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

M. Mahler, R.A. van Schaarenburg, L.A. Trouw

ANTI-C1_q AUTOANTIBODIES, NOVEL TESTS, AND CLINICAL CONSEQUENCES

¹ INOVA Diagnostics, Inc, Сан-Диего, Калифорния, США; ² отделение ревматологии Медицинского центра Лейденского университета, г.Лейден, Нидерланды

РЕФЕРАТ

Хотя анти-C1q аутоантитела были описаны более четырех десятилетий назад, постоянный поток статей, описывающих клинические ассоциации или функциональные последствия подтверждает, что анти-C1q антитела по-прежнему актуальны. Безусловное большинство исследований сосредоточились на анти-C1q антителах при системной красной волчанке (СКВ). При СКВ анти-C1q антитела ассоциированы с наличием волчаночного нефрита и при их отсутствии развитие обострения нефрита маловероятно. Анти-C1q антитела встречаются не только при ряде аутоиммунных состояний, но также и у здоровых лиц. Несмотря на значительный прогресс, который был достигнут в понимании того, как анти-C1q антитела могут участвовать в повреждении тканей, до сих пор еще многое предстоит узнать о процессах, приводящих к нарушению толерантности к этому белку. Значительно усовершенствованы тесты, используемые для выявления анти-C1q антител. Надо надеяться, что эти новые стандартизированные тесты будут в ближайшее время использоваться при проведении крупных исследований клинических ассоциаций с независимой оценкой результатов. Подобные крупномасштабные исследования выявят истинное значение тестов на анти-C1q аутоантитела при ряде клинических состояний.

Ключевые слова: C1q, комплемент, аутоантитела, диагноз, СКВ.

ABSTRACT

Although anti-C1q autoantibodies have been described more than four decades ago a constant stream of papers describing clinical associations or functional consequences highlights that anti-C1q antibodies are still hot and happening. By far the largest set of studies focus on anti-C1q antibodies is systemic lupus erythematosus (SLE). In SLE anti-C1q antibodies associate with involvement of lupus nephritis in such a way that in the absence of anti-C1q antibodies it is unlikely that a flare in nephritis will occur. Anti-C1q antibodies occur in several autoimmune conditions but also in healthy individuals. Although considerable progress has been made in the understanding of how anti-C1q antibodies may contribute to tissue injury there is still a lot to learn about the processes involved in the breaking of tolerance to this protein. There has been considerable improvement in the assays employed to test for the presence of anti-C1q antibodies. Hopefully with these new and standardized assays at hand larger clinical association studies will be conducted with independent replication. Such large-scale studies will reveal the true value of clinical testing for anti-C1q autoantibodies in several clinical conditions.

Key words: C1q, complement, autoantibody, diagnosis, SLE.

ВВЕДЕНИЕ

Из всех аутоантител, взаимодействующих с белками комплемента, анти-C1q аутоантитела удостоены наибольшего внимания [1, 2]. C1q является иницирующей молекулой классического пути активации комплемента, обладает уникальной способностью связываться с Fc-фрагментом антител подклассов IgG и IgM [3]. Это происходит с C1q только тогда, когда, по крайней мере, две молекулы IgG пространственно ориентированы таким образом, что они могут синхронно взаимодействовать с молекулой C1q, как, например, в иммунном ком-

плексе [4]. Кроме того, C1q может образовывать с одной молекулой IgM конфигурацию, подобную «скобке» [5]. Связывание C1q с неагрегированными молекулами IgG или IgM жидкой фазы является слабым. Тот факт, что C1q может связываться с IgG иммунных комплексов, можно рассматривать и как благо, и как зло. Благо заключается в том, что обнаружение анти-C1q антител явилось следствием исследований по фракционированию по размеру иммунных комплексов, способных связываться с C1q. В результате этих исследований было обнаружено, что у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) иммуноглобулины, которые могут связываться с C1q, содержатся не только во фракции с высокой молекулярной массой, но

Leendert A. Trouw, Department of Rheumatology, C1R Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA, Leiden, Netherlands. E-mail: l.a.trouw@lumc.nl

также и во фракции с низкой молекулярной массой [6] (табл. 1).

В последующие годы эти низкомолекулярные фракции были далее идентифицированы как мономерные неконъюгированные молекулы IgG, которые специфически взаимодействуют с коллагеноподобной хвостовой частью молекулы C1q [8–10]. Зло заключается в том, что для того, чтобы отличить IgG в иммунных комплексах, связывающихся с C1q и анти-C1q аутоантитела, связывающиеся с C1q необходимо использовать разные методики [11]. Эта проблема может быть преодолена путем добавления 1 М NaCl в инкубационный буфер в пробе. Низкоавидные взаимодействия между глобулярными головными доменами C1q с доменами CH₂ концевых участков Fc-фрагментов IgG полностью нарушаются в этих условиях, в то время как высокая авидность взаимодействия анти-C1q аутоантител с коллагеноподобным хвостовым фрагментом C1q сохраняется интактной [11]. В настоящее время остается неясным, в какой степени высокосолевые условия могут приводить к заниженному определению анти-C1q аутоантител низкой авидности.

Тесты для обнаружения анти-C1q аутоантител

Со временем было разработано несколько методов обнаружения анти-C1q аутоантител как у человека, так и в моделях экспериментальных животных. Первые предложенные методики применяли непосредственное напыление неповрежденной C1q, что требовало использования высокосолевых

условий, чтобы отличить связывание иммунных комплексов и связывание анти-C1q аутоантител [11]. Еще на ранних этапах развития представлений об анти-C1q аутоантителах было обнаружено, что большинство этих аутоантител направлено против коллагеноподобной части молекулы C1q [10]. Основываясь на равновесных исследованиях и на наблюдениях, в которых анти-C1q антитела могли быть обнаружены в присутствии свободно циркулирующего C1q, было высказано предположение, что анти-C1q антитела могут взаимодействовать с эпитопами, которые не представлены на C1q в жидкой фазе [12]. Позже эти доводы были поддержаны элегантными исследованиями с использованием технологии фагового отображения с генерацией Fab-фрагментов, которые взаимодействовали только с C1q твердой фазы [13]. Далее были разработаны методики, которые использовали только коллагеноподобный фрагмент C1q, образованный при ферментативном расщеплении антигена [9, 14]. Это позволило избавиться от использования высокоионного буфера. Сообщается также об использовании пептидов, полученных из C1q, которые имеют интересные свойства обнаруживать главный линейный эпитоп у большого процента пациентов при отсутствии высокоионного буфера [15]. В отличие от более ранних результатов, согласно которым было известно, что анти-C1q антитела направлены только против коллагеноподобного фрагмента C1q, в 2007 году было обнаружено, что есть также антитела, которые специфически связываются с шаровидными головными фрагментами C1q [16].

Таблица 1

История изучения анти-C1q антител

Год	Основные этапы	Библиография
1971/1988	Идентификация C1q как мишень для антител	[6, 10]
1982	Экспрессия эпитопов C1q в твердой фазе	[12]
1984	Идентификация коллагено-подобного домена как главной мишени анти- C1q антител	[8, 9]
1987	Анти- C1q антитела ассоциированы с волчаночным нефритом	[7, 28]
1991	Идентификация анти- C1q антител у мышей	[59]
1996	При волчаночном нефрите в гломерулах обнаружены C1q и анти- C1q антитела	[17]
1993	Анти- C1q антитела определяются также у здоровых и их частота увеличивается с возрастом	[33]
2004	Экспериментальное подтверждение патогенности анти- C1q антител в почках при волчаночном нефрите	[19]
2007	Идентификация анти- C1q антител, направленных против глобулярного головного домена	[16]

Таблица 2

Обзор доступных коммерческих методик для определения анти-C1q антител

Торговое название	Компания	Технология	Библиография
Anti-C1q autoantibody ELISA (EK-AC1QA)	«Buehlmann Laboratories AG»	ELISA	[21, 22, 24, 27]
IMTEC-anti-C1q-antibodies (ITC59033)	«IMTEC»	ELISA	[25]
QUANTA lite anti-C1q (704565)	«INOVA Diagnostics»	ELISA	[26]
Anti-C1q (ORG549)	«Orgentec»	ELISA	[23, 27]
Anti-C1q (ORG249)	«Orgentec»	Alegria	NA

Для изучения анти-C1q антител в экспериментальных моделях на животных были разработаны методики, которые использовали покрытие из очищенного мышинового C1q и высокосолесовые условия, как и у человека [17, 18]. Далее для того, чтобы обойти очищение мышинового C1q, был разработан метод, который использовал покрытие пептидами, связывающими C1q, которые захватывали C1q из Rag $-/-$ сыворотки, как антигенный источник для анти-C1q ELISA [19, 20].

Имеется несколько коммерческих методик для обнаружения анти-C1q антител (табл. 2).

Эти методики основаны в большинстве на технологии ELISA и на рынке представлены «Bühlmann Laboratories AG» (CH-4124 Шоненбух, Швейцария), «IMTEC» (HUMAN, Висбаден, Германия), «Orgentec» (Мфйнци, Германия), и «INOVA Diagnostics» (Сан-Диего, Калифорния, США). Система ALEGRIA является полуавтоматизированной системой анализа на основе планшета с пациент-специфичными модифицированными микротитрационными полосами. Некоторые из методик определения анти-C1q антител были использованы в клинических исследованиях [21–27]. До сегодняшнего времени ни один из методов определения анти-C1q антител не получил одобрения Комиссии по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) в связи с отсутствием проспективных исследований. Кроме того, отсутствуют методические исследования, сравнивающие тесты на анти-C1q антитела разных компаний.

Встречаемость C1q аутоантител и клинические ассоциации

За последние четыре десятилетия анти-C1q аутоантитела были изучены при самой разнообразной аутоиммунной и почечной патологии, а также при инфекционных заболеваниях [28]. В популяции здоровых лиц распространенность анти-C1q аутоантител находится в диапазоне между 2 и 8% [14, 29, 30–32] и увеличивается с возрастом [33]. Синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита (HUVS) представляет собой клиническое состояние с самым высоким процентом анти-C1q позитивности – 100% [34]. К другим состояниям, характеризующимся высокой распространенностью анти-C1q антител, относят смешанное заболевание соединительной ткани (94%), синдром Фелти (76%) и СКВ (30–60%) [22, 28, 29, 35]. Появление анти-C1q аутоантител, как было показано, характеризуется семейной агрегацией, что указывает на наличие генетической предрасположенности, при которой под воздействием факторов окружающей

среды может происходить выработка этих антител [36]. Анти-C1q аутоантитела также были описаны при инфекционных заболеваниях. Например, у ВИЧ-инфицированных индивидуумов они встречаются в 13% случаев против 5% у здоровых [37], а у пациентов с вирусным гепатитом С – в 26% случаев против 10% у здоровых людей [38].

Особенно большое внимание уделяется связи между наличием анти-C1q антител и поражением почек при СКВ [39]. Своевременная диагностика обострения волчаночного нефрита (ВН) по-прежнему представляет собой сложную задачу. Серологическая диагностика обострения была бы предпочтительнее повторным биопсиям почек. Хотя ряд антиядерных антител ассоциируются с поражением почек и активностью заболевания [23], наличие анти-C1q антител либо самостоятельно, либо в сочетании с другими серологическими маркерами лучше коррелирует с активностью ВН, что уже было отмечено ранее [28, 35]. В ряде исследований продемонстрировано, что анти-C1q аутоантитела превосходят другие серологические маркеры при диагностике обострения ВН [26, 40]. Напротив, в других исследованиях показано, что комбинации анти-C1q антител с другими серологическими маркерами имеют преимущество перед определением только анти-C1q антител [27, 41, 42]. Особенно впечатляет значительная отрицательная прогностическая значимость анти-C1q тестирования при ВН. При отсутствии анти-C1q аутоантител очень маловероятно, что у пациента с ВН разовьется обострение [21, 24, 30, 40, 41, 43]. Поскольку многие из этих исследований основываются на сравнительно небольших группах пациентов разной этнической принадлежности, включая Бразилию [41], Китай [44], Индию [45] и Египет [46], вполне вероятно, что среди них существуют значительные различия в степени взаимосвязи анти-C1q антител с ВН и их роли как предиктора обострений ВН. Некоторые из более крупных исследований, проведенных в Европе и Гонконге, также указывают на это [27, 41, 48], а кроме того, недавний мета-анализ подтверждает диагностическую ценность сывороточных анти-C1q антител для диагностики ВН [48].

Связаны ли анти-C1q антитела также и с активностью болезни при ВН остается неясным, и консенсус по этому вопросу в настоящее время отсутствует [27, 49, 50]. Один из механизмов удаления из циркуляции анти-C1q аутоантител заключается в использовании иммуноабсорбции на C1q-колонках [51]. Этот метод, наряду с циркулирующими иммунными комплексами, удаляет также

анти-C1q аутоантитела, что, как было показано, дает положительный эффект при СКВ [52, 53].

Анти-C1q антитела как часть мультиплекс технологий

Мультиплекс технологии становятся все более доступными для обнаружения аутоантител и других серологических маркеров, что способствует сочетанному определению анти-C1q антител и других маркеров [54]. Современные исследования демонстрируют, что профили биомаркеров представляют собой потенциал для улучшения диагноза СКВ [55].

Это важно также и в свете новых возможностей лечения СКВ [56] и персонализации медицины, на что можно надеяться в ближайшем будущем [57]. Конечная цель заключается в разработке панели серологических маркеров, способных предсказать обострения СКВ, которые затем могут быть предотвращены назначением соответствующего лечения. В первую очередь речь идет о предотвращении особенно опасных для жизни осложнений, таких как почечная недостаточность. Согласно последним данным, анти-хроматиновые (анти-нуклеосомные) антитела представляют собой многообещающий серологический маркер тяжелого ВН, требующего трансплантации почки [58]. Имеет ли тестирование на анти-C1q антитела в рамках мультиплекс-технологий потенциал для улучшения ведения пациентов с ВН, остается предметом дальнейшего изучения.

Патогенность анти-C1q аутоантител

В ряде исследований рассматриваются механизмы, с помощью которых C1q аутоантитела могут приводить к повреждению тканей, особенно при ВН. При выделении из пораженных клубочков больных людей и экспериментальных животных иммунных комплексов обнаружено их интенсивное обогащение анти-C1q антителами, причем отложение последних, вероятно, происходит через твердофазный C1q [20, 59, 60]. Вслед за ранее упомянутыми исследованиями клинических ассоциаций проведены также исследования *in vitro* и *in vivo* на животных [17, 19, 20, 61, 62]. Некоторые модели волчанки у мышей характеризуются развитием прогрессирующего аутоиммунного заболевания с образованием аутоантител, формированием иммунных комплексов и последующим развитием тяжелого гломерулонефрита. В зависимости от типа модели на мышах эти аутоиммунные феномены могут быть различной степени тяжести и возникать в разном возрасте. У мышей MRL/lpr, BXSB

и NZB/W с фенотипом тяжелой волчанки было показано наличие анти-C1q аутоантител и взаимосвязь увеличения титра анти-C1q антител с дебютом нефрита [17, 20]. В других моделях у мышей MRL/MPJ^{+/+} с фенотипом менее тяжелой волчанки было продемонстрировано, что гломерулонефрит может возникать также при отсутствии анти-C1q антител [62]. Инъекции мышам кроличьих анти-мышинных C1q антител приводили к отложению C1q в иммунных комплексах и анти-C1q антител, но ограниченная интенсивность отложений оказалась недостаточной для развития гломерулонефрита [18]. Тем не менее, инъекции мышинных анти-мышинных C1q аутоантител животным, у которых уже были в клубочках иммунные комплексы, содержащие C1q, приводили к развитию тяжелого гломерулонефрита [19]. В совокупности эти данные отражают тот факт, что анти-C1q антитела могут присутствовать у здоровых субъектов (мышь или человек) и вызывать образование ограниченных депозитов в почках, но без развития гломерулонефрита. Только при наличии в почках иммунных комплексов, содержащих C1q, анти-C1q аутоантитела вызовут усиление локальной активации комплемента и приток клеток с развитием гломерулонефрита. Подобный механизм может быть актуален и при постстрептококковом гломерулонефрите, при котором также обнаружено, что наличие анти-C1q аутоантител ассоциируется с худшим течением заболевания [63]. В настоящее время неизвестно, почему анти-C1q аутоантитела вызывают более тяжелое тканевое повреждение преимущественно клубочков и менее тяжелое или не вызывают повреждения вообще в других тканях, которые, как известно, при волчанке также содержат иммунные комплексы. Тот факт, что анти-C1q аутоантитела могут быть специфично направлены против C1q, фиксированных на клетках на ранних стадиях апоптоза [64], требует ответа на вопрос о том, какие могут быть последствия *in vivo* усиленной активации комплемента на апоптозных клетках. Одним из возможных сценариев может быть то, что естественные механизмы, которые ограничивают чрезмерную активацию комплемента умирающими клетками, могут быть заблокированы [65, 66], что приводит к лизису клеток, и аутоантигенные компоненты становятся доступными иммунной системе. Наблюдение о том, что анти-C1q аутоантитела регистрируются также при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и что их уровень коррелирует с функцией щитовидной железы [22], предполагает, что эффект анти-C1q антител, усиливающих повреждение, опосредованное им-

мунными комплексами, может быть обнаружен не только в почках, и что присутствие анти-C1q антител может усилить повреждение ткани и при ряде других клинических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анти-C1q аутоантитела играют важную роль в тактике ведения ВН. Тестирование на анти-C1q аутоантитела в крупных, четко определенных когортах ряда заболеваний предпочтительно с дизайном проспективного исследования, вероятно, позволит выявить дополнительные клинические состояния, при которых тестирование на анти-C1q аутоантитела могло бы иметь клиническое применение.

Заявление о конфликте интересов

Д-р М. Малер является сотрудником INOVA Diagnostics Inc, компании аутоиммунной диагностики, которая поставляет тесты для обнаружения аутоантител и был приглашен доктором Л. Трау к участию, так как владеет информацией о различных коммерческих тестах, доступных для обнаружения этих аутоантител.

Мы выражаем признательность за финансовую поддержку со стороны Нидерландской организации научных исследований, проект Masterswitch FP7, IMI JU проект, финансируемый BeTheCure, Договор № 115142-2, INOVA Diagnostics Inc, Центр протеомики Нидерландов, и Центр медицинской системной биологии в рамках Инициатива геномики Нидерландов. Лендерт А. Трау имеет грант от ZON-MW Vidi и стипендию от Janssen Biologics.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Trouw LA, Roos A, Daha MR. Autoantibodies to complement components. *Mol Immunol* 2001; 38, 199–206
2. Norsworthy P, Davies KA. Complement components and their autoantibodies. *Mol Biotechnol* 2003; 23, 259–270
3. Daha NA, Banda NK, Roos A, et al. Complement activation by (auto) antibodies. *Mol Immunol* 2011; 48, 1656–1665
4. Cooper NR. The classical complement pathway: activation and regulation of the first complement component. *Adv Immunol* 1985; 37, 151–216
5. Feinstein A, Munn EA, Richardson NE. The three-dimensional conformation of M and A globulin molecules. *Ann NY Acad Sci* 1971; 190, 104–121
6. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, et al. C1g precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971; 134, 228s–241s
7. Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine(Baltimore)* 1987; 66, 85–97
8. Uwatoko S, Aotsuka S, Okawa M, et al. Characterization of C1q-binding IgG complexes in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 30, 104–116
9. Uwatoko S, Aotsuka S, Okawa M, et al. C1q solid-phase radioimmunoassay: evidence for detection of antibody directed against the collagen-like region of C1q in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987; 69, 98–106
10. Antes U, Heinz HP, Loos M. Evidence for the presence of autoantibodies to the collagen-like portion of C1q in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31, 457–464
11. Kohro-Kawata J, Wener MH, Mannik M. The effect of high salt concentration on detection of serum immune complexes and autoantibodies to C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29, 84–89
12. Golan MD, Burger R, Loos M. Conformational changes in C1q after binding to immune complexes: detection of neoantigens with monoclonal antibodies. *J Immunol* 1982; 129, 445–447
13. Schaller M, Bigler C, Danner D, et al. Autoantibodies against C1q in systemic lupus erythematosus are antigen-driven. *J Immunol* 2009; 183, 8225–8231
14. Wener MH, Uwatoko S, Mannik M. Antibodies to the collagen-like region of C1q in sera of patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1989; 32, 544–551
15. Vanhecke D, Roumenina LT, Wan H, et al. Identification of a major linear C1q epitope allows detection of systemic lupus erythematosus anti-C1q antibodies by a specific peptide-based enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum* 2012; 64, 3706–3714
16. Tsacheva I, Radanova M, Todorova N, et al. Detection of autoantibodies against the globular domain of human C1q in the sera of systemic lupus erythematosus patients. *Mol Immunol* 2007; 44, 2147–2151
17. Hogarth MB, Norsworthy PJ, Allen PJ, et al. Autoantibodies to the collagenous region of C1q occur in three strains of lupus-prone mice. *Clin Exp Immunol* 1996; 104, 241–244
18. Trouw LA, Seelen MA, Duijs JM, et al. Glomerular deposition of C1q and anti-C1q antibodies in mice following injection of antimouse C1q antibodies. *Clin Exp Immunol* 2003; 132, 32–39
19. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004; 114, 679–688
20. Trouw LA, Seelen MA, Visseren R, et al. Anti-C1q autoantibodies in murine lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135, 41–48
21. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21, 3115–3121
22. Potlukova E, Kralikova P. Complement component c1q and anti-c1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol* 2008; 67, 423–430
23. Heidenreich U, Mayer G, Herold M, et al. Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus* 2009; 18, 1276–1280
24. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11, R87
25. Cai X, Yang X, Lian F, et al. Correlation between serum anti-C1q antibody levels and renal pathological characteristics and prognostic significance of anti-C1q antibody in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2010; 37, 759–765
26. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011; 20, 1267–1274
27. Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol Int* 2012; 32, 2445–2451
28. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 27, 276–285
29. Siegert CE, Daha MR, Halma C, et al. IgG and IgA autoantibodies to C1q in systemic and renal diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10, 19–23
30. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42, 187–188
31. Horvath L, Czirkak L, Fekete B, et al. Levels of antibodies against

C1q and 60 kDa family of heat shock proteins in the sera of patients with various autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2001; 75, 103–109

32. Potlukova E, Jiskra J, Limanova Z, et al. Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 153, 96–101

33. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, et al. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67, 204–209

34. Wisnieski JJ, Jones SM. Comparison of autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1992; 148, 1396–1403

35. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173, 47–51

36. Hunnangkul S, Nitsch D, Rhodes B, et al. Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58, 1116–1124

37. Prohaszka Z, Daha MR, Susal C, et al. C1q autoantibodies in HIV infection: correlation to elevated levels of autoantibodies against 60-kDa heat-shock proteins. *Clin Immunol* 1999; 90, 247–255

38. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M, et al. Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006; 145, 308–312

39. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12, 619–624

40. Mok CC, Ho LY, Leung HW, Wong LG. Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2010; 156, 320–325

41. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* 2011; 20, 28–34

42. Yang XW, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27, 3552–3559

43. Moura CG, Manguera CL, Cruz LA, Cruz CM. Negative anti-C1q antibody titers may influence therapeutic decisions and reduce the number of renal biopsies in systemic lupus erythematosus. *Nephron Clin Pract* 2011; 118, c355–c360

44. Zhang CQ, Ren L, Gao F et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China. *Clin Rheumatol* 2011; 30, 967–973

45. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Mahant G, et al. Anti-C1q antibodies and their association with complement components in Indian systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Nephrol* 2012; 22, 353–357

46. ElGendi SS, El-Sherif WT. Anti-C1q antibodies, sCD40L, TWEAK and CD4/CD8 ratio in systemic lupus erythematosus and their relations to disease activity and renal involvement. *Egypt J Immunol* 2009; 16, 135–148

47. Moroni G, Trendelenburg M, Del PN, et al. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37, 490–498

48. Yin Y, Wu X, Shan G, Zhang X. Diagnostic value of serum anti-C1q antibodies in patients with lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus* 2012; 21, 1088–1097

49. Horvath L, Czirkak L, Fekete B, et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001b; 19, 667–672

50. Grootscholten C, Dieker JW, McGrath FD, et al. A prospective study of anti-chromatin and anti-C1q autoantibodies in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses or azathioprine/methylprednisolone. *Ann Rheum Dis* 2007; 66, 693–696

51. Hiepe F, Pfuller B, Wolbart K, et al. C1q: a multifunctional

ligand for a new immunoadsorption treatment. *Ther Apher* 1999; 3, 246–251

52. Berner B, Scheel AK, Schettler V, et al. Rapid improvement of SLE-specific cutaneous lesions by C1q immunoadsorption. *Ann Rheum Dis* 2001; 60, 898–899

53. Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, et al. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44, 1962–1963

54. Papp K, Vegh P, Hobor R, et al. Immune complex signatures of patients with active and inactive SLE revealed by multiplex protein binding analysis on antigen microarrays. *PLoS ONE* 2012; 7:e44824

55. Kalunian KC, Chatham WW, Massarotti EM, et al. Measurement of cell-bound complement activation products enhances diagnostic performance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64, 4040–4047

56. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol* 2012; 30, 69–77

57. Kalunian K, Joan TM. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr. Med Res Opin* 2009; 25, 1501–1514

58. Stinton LM, Barr SG, Tibbles LA, et al. Autoantibodies in lupus nephritis patients requiring renal transplantation. *Lupus* 2007; 16, 394–400

59. Uwatoko S, Gauthier VJ, Mannik M. Autoantibodies to the collagen-like region of C1Q deposit in glomeruli via C1Q in immune deposits. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61, 268–273

60. Mannik M, Wener MH. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40, 1504–1511

61. Siegert CE, Daha MR, Lobatto S, et al. IgG autoantibodies to C1q do not detectably influence complement activation in vivo and in vitro in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 1992; 11, 91–97

62. Bigler C, Hopfer H, Danner D, Schaller et al. Anti-C1q autoantibodies do not correlate with the occurrence or severity of experimental lupus nephritis. *Nephro. Dial Transplant* 2011; 26, 1220–1228

63. Kozyro I, Korosteleva L, Chernoshej D, et al. Autoantibodies against complement C1q in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Immunol* 2008; 128, 409–414

64. Bigler C, Schaller M, Perahud I, et al. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol* 2009; 183, 3512–3521

65. Trouw LA, Bengtsson AA, Gelderman KA, et al. C4b-binding protein and factor H compensate for the loss of membrane bound complement inhibitors to protect apoptotic cells against excessive complement attack. *J Biol Chem* 2007; 282, 28540–28548

66. Trouw LA, Blom AM, Gasque P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol Immunol* 2008; 45, 1199–1207

Перевод: Сахно Е.А.

Редакция перевода: Трофименко И.И.

Статья переведена на русский язык и публикуется из журнала *Frontiers in Immunology*. 2013, 14;4:117. doi: 10.3389/fimm.2013.00117, с разрешения авторов и согласно условиям лицензионного соглашения Creative Commons Attribution License.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.11.2013 г.

Принята в печать 13.01.2014 г.