

Przeciwciała przeciw cząsteczkom protekcyjnym w toczeniu rumieniowatym układowym

Antibodies against protective molecules in systemic lupus erythematosus

Dorota Cieślak, Ilona Górską, Zofia Niemir, Paweł Hrycaj

Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

Słowa kluczowe: toczeń, apoptoza, cząsteczki protekcyjne.

Key words: lupus, apoptosis, protective molecules.

Streszczenie

Wstęp: W licznych badaniach wykazano, że u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) występują zaburzenia usuwania produktów apoptozy, co prowadzi do przedłużonej ekspozycji autoantygenów wobec komórek układu odpornościowego i rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej.

Celem badania było ustalenie częstości występowania przeciwciał przeciw CRP, SAP, C1q i MBL w badanej grupie chorych na TRU oraz ustalenie związku między liczbą cząsteczek protekcyjnych oraz badanych przeciwciał a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI.

Materiał i metody: U 45 chorych na TRU oznaczono obecność cząsteczek protekcyjnych w toczeniu i przeciwciał przeciw tym cząsteczkom.

Wyniki: Stężenie hsCRP i anti-C1q w grupie badanej było istotnie zwiększone w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie MBL w grupie badanej było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem hsCRP, MBL, C1q, C4, anti-C1q, anti-CRP a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI oraz zajęciem poszczególnych układów i narządów.

Wnioski: Większe stężenie CRP u chorych z aktywnym TRU jest związane ze znacząco niższym nasileniem apoptozy. Być może spowodowane jest to działaniem ochronnym większych stężeń CRP. Istotnie mniejsze stężenia białka MBL u chorych na TRU świadczą o roli protekcyjnej tej cząsteczki w procesach immunologicznych. Nie wykazano roli przeciwciał przeciw cząsteczkom protekcyjnym w TRU, co było spowodowane małą częstością występowania tych przeciwciał u badanych chorych.

Summary

Background: Many experiments *in vitro* and *in vivo* show that, in patients with SLE, there is impairment in the clearance of apoptotic cells. This leads to prolonged exposure of autoantigens to the immune system and to autoimmunity.

The aim of the study was to investigate the relationship between antibodies against protective molecules and the activity of lupus measured by the SLEDAI scale.

Material and methods: 45 lupus patients were assessed for the presence of protective molecules in lupus and antibodies against these molecules.

Results: Levels of hsCRP and anti-C1q were higher in SLE patients compared to the control group, whereas the level of MBL was statistically lower in the SLE group. There was no correlation between levels of hsCRP, MBL, C1q, C4, anti-C1q or anti-CRP in patients and the activity of the disease.

Conclusions: CRP plays the most important role in the clearance of apoptotic material in SLE, and therefore is protective in lupus. The lower levels of MBL in patients with SLE suggest its protective value in this disease. There was low incidence of the presence of assessed antibodies, and therefore there was no possibility to evaluate their role in SLE.

Adres do korespondencji:

dr med. Dorota Cieślak, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, e-mail: d.cieslak@interia.pl

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o szerokim spektrum objawów klinicznych. Jest to choroba przewlekła, klinicznie heterogenna, charakteryzująca się dużą zmiennością zaawansowania, a także różną odpowiedzią na stosowane leczenie. Choroba rozwija się najczęściej u kobiet w wieku rozrodczym; kobiety chorują 9-krotnie częściej niż mężczyźni [1]. Patogeneza TRU jest złożona i nie w pełni wyjaśniona, nowsze badania wskazują na rolę czynników genetycznych, środowiskowych i hormonalnych w tym zakresie [2].

Apoptoza jest aktywnym, programowanym i podlegającym regulacji procesem komórkowym, który odgrywa rolę w utrzymaniu równowagi między liczbą starych i nowych komórek oraz w dojrzewaniu i homeostazie układu immunologicznego [3, 4].

Apoptoza jest inicjowana przez połączenie cząsteczek Fas (CD95) z ich ligandami (FasL) na powierzchni aktywowanych limfocytów oraz komórek prezentujących antygen. Interakcja Fas-FasL powoduje trimeryzację receptora Fas i przyciąga wewnątrzkomórkowe białko FADD (*Fas-associated death domain*), co pobudza prokaspazę 8, która jest następnie aktywowana. Aktywna kaspaza 8 doprowadza do aktywacji kaspaz efektorowych. Morfologicznie towarzyszy im kondensacja oraz fragmentacja komórek i jąder, a także wytwarzanie pęcherzyków na powierzchni błony komórkowej [5]. Ten łańcuch zdarzeń prowadzi do aktywacji wewnątrzkomórkowych proteaz i DNazy aktywowanej przez kaspazy, która tnie DNA w odcinkach między sąsiadującymi nukleosomami, czyli co 180 par zasad.

W błonie komórkowej komórek ulegających apoptozie dokonują się zmiany w układzie fosfolipidów i polisacharydów. Błona komórkowa pozostaje nienaruszona w trakcie tego procesu, co zapobiega uwalnianiu wewnątrzkomórkowych komponentów [6]. W późniejszych stadiach apoptozy komórki tracą integralność – nazywają się wtedy wtórnymi komórkami nekrotycznymi i uwalniają zawierające DNA nukleosomy, razem z sygnałami prozapalnymi. Aby zapobiec dalszemu uszkodzeniu tkanek, komórki ulegające apoptozie muszą zostać usunięte z organizmu [7]. Jeśli nie dojdzie do ich usunięcia, błona komórkowa traci integralność i zostają uwolnione autoantygeny pochodzące z nukleosomów [8], co wywołuje indukcję reakcji immunologicznych.

Nieprawidłowości w jednym z procesów odpowiedzialnych za regulację apoptozy mogą zaburzyć równowagę panującą w układzie immunologicznym oraz predysponują do wystąpienia autoimmunizacji. Znane są dowody na istnienie zaburzeń usuwania komórek

apoptotycznych w mysich modelach tocznia oraz u ludzi [9]. Uszkodzone oczyszczanie może być powodem akumulacji komórek apoptotycznych w tkankach osób chorych na TRU. Zwiększona obecność produktów apoptozy u chorych na TRU może być również spowodowana zwiększonym poziomem aktywacji komórek ulegających apoptozie. Apoptoza, jako mechanizm fizjologiczny, toczy się nieustannie i ulega jej bardzo duża liczba komórek (np. każdego dnia na każdy kilogram masy ciała 2×10^9 neutrofilów ulega apoptozie i podlega eliminacji z krwi obwodowej) [10]. Podczas apoptozy antygeny wewnątrzkomórkowe mogą być eksponowane na powierzchni błony komórkowej komórek ulegających apoptozie [11]. Odpowiednie usuwanie produktów apoptozy przez monocyty i makrofagi zapobiega zatem przedłużonej ekspozycji autoantygenów wobec komórek układu odpornościowego [12–14].

Celem badania było:

- ustalenie częstości występowania przeciwciał przeciw: CRP, SAP, C1q, MBL w badanej grupie chorych na TRU,
- ustalenie związku między liczbą cząsteczek protekcyjnych oraz badanych przeciwciał a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 45 osób, w tym 43 kobiety i 2 mężczyzn chorujących na TRU, spełniających kryteria klasyfikacyjne choroby wg *American College of Rheumatology* (ACR) z 1997 r. Średni wiek chorych wynosił 39,1 roku, średni czas trwania choroby 6,6 roku. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o założeniach badania oraz jego przebiegu i wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

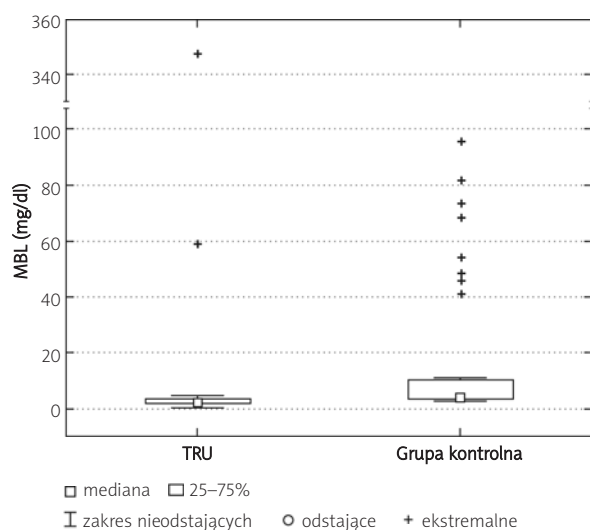
Kryteria wykluczenia z badania stanowiły:

- wiek poniżej 18. roku życia,
- ostra infekcja w trakcie badania lub w ciągu 4 tyg. przed badaniem,
- inna niż TRU przewlekła choroba zapalna,
- towarzysząca choroba nowotworowa,
- zapalenie wątroby lub inne choroby wątroby,
- ciąża.

Każdy chory został poddany szczegółowej ocenie klinicznej, która obejmowała badanie podmiotowe i przedmiotowe, rutynowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej po 5-minutowym odpoczynku oraz ocenę aktywności choroby według skali SLEDAI.

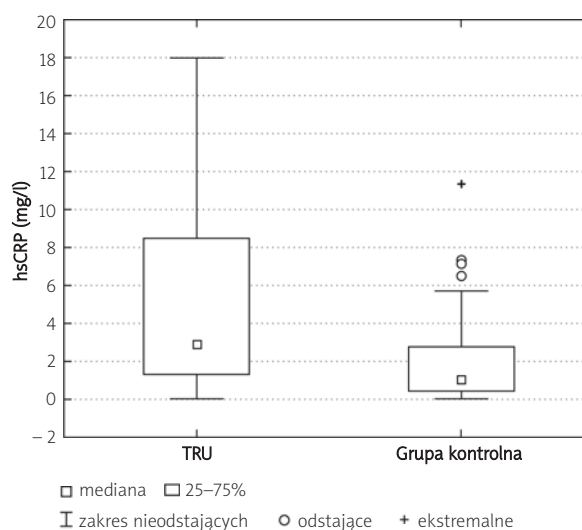
Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

U każdego chorego wykonano następujące oznaczenia laboratoryjne: poziom przeciwciał przeciwjądro-



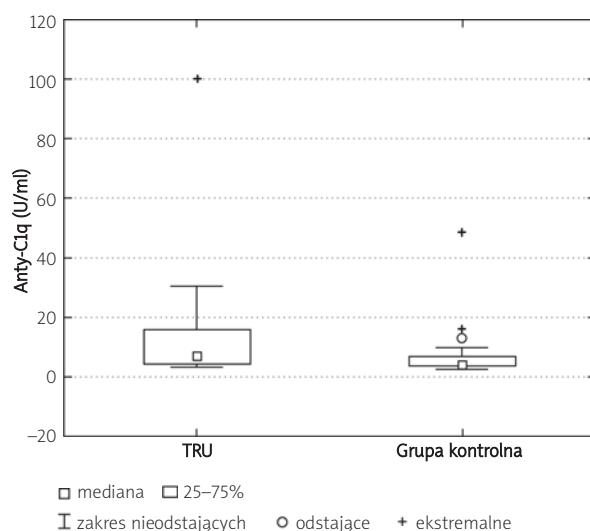
Ryc. 1. Porównanie stężeń białka MBL ($\mu\text{g/l}$) w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

Fig. 1. Comparison of concentrations of the MBL protein in the examined and the control groups.



Ryc. 2. Porównanie stężeń hsCRP (mg/l) w grupie badanej i kontrolnej ($p < 0,05$).

Fig. 2. Comparison of concentrations of C-reactive protein (mg/l) in the examined and the control groups ($p < 0,05$).



Ryc. 3. Porównanie stężeń przeciwciał anti-C1q w grupie badanej i kontrolnej ($p < 0,05$).

Fig. 3. Comparison of level of antibodies against C1q in the examined and the control groups ($p < 0,05$).

wych ANA (immunofluorescencja pośrednia), panel przeciwciał ANA (*line blot*), stężenie surowicze składowej dopełniacza C1q (ELISA), stężenie surowicze białka MBL (ELISA), stężenie surowicze białka hsCRP (ELISA), poziom przeciwciał przeciw C1q (ELISA), poziom przeciwciał przeciw białku CRP (ELISA), poziom przeciwciał przeciw MBL (ELISA), poziom przeciwciał przeciw SAP (ELISA).

Dane demograficzne grupy badanej analizowano za

pomocą metod statystyki opisowej.

W celu porównania stężeń cząsteczek protekcyjnych i odpowiednich przeciwciał u chorych na TRU i osób z grupy kontrolnej zastosowano test U Manna-Whitneya dla dwóch prób niezależnych. Do oceny zależności między ocenianymi cząsteczkami w TRU oraz aktywnością choroby w grupie badanej użyto nieparametrycznych testów korelacji porządku rang Spearmana i τ Kendalla. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Wszyscy chorzy na TRU przyjmowali doustne glikokortykosteroidy (średnia dawka 11,2 mg równoważnika prednizonu), 10 chorych otrzymywało dodatkowo metylprednizolon dożylnie w formie terapii pulsacyjnej, a u 11 osób stosowano jednocześnie glikokortykosteroidy i cyklofosfamid *i.v.* Ponadto 4 chorych było leczonych azatiopryną w dawce 100 mg/dobę, a 11 chorych otrzymywało chlorochinę w dawce 250 mg/dobę. Dwudziestu trzech chorych stosowało przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), 6 osób było dodatkowo leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, a 5 osób z powodu chorób tarczycy.

W badanej grupie przeciwciała przeciwjądrowe wykryto u 35 chorych (77,78%). Najwyższe miano (1 : 1280) miało 6 chorych.

W grupie kontrolnej u jednej osoby stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych w mianie 1 : 160. U pozostałych osób przeciwciała przeciwjądro-

we nie występowały.

Stężenie hsCRP w grupie badanej było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej (ryc. 1). Stężenie MBL w grupie badanej było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej (ryc. 2). Stężenie przeciwciał przeciw C1q w grupie badanej było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej (ryc. 3).

Zanotowano brak statystycznie istotnej różnicy między średnim mianem przeciwciał przeciw CRP w grupie badanej i grupie kontrolnej. Przeciwciała te były obecne wyłącznie u chorych na TRU ($n = 3$) i nie występowały w grupie kontrolnej. Przeciwciała przeciw SAP były obecne wyłącznie u chorych na TRU ($n = 3$) i nie występowały w grupie kontrolnej. U 10 chorych na TRU wykazano przeciwciała przeciw MBL i ich brak w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono korelacji między stężeniem hsCRP a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI oraz zajęciem poszczególnych układów i narządów.

Nie znaleziono zależności między stężeniem MBL a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI oraz zajęciem poszczególnych układów i narządów.

Nie stwierdzono korelacji między C1q-CIC i C4 a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI oraz zajęciem poszczególnych układów i narządów.

Nie stwierdzono zależności między obecnością przeciwciał przeciw C1q i przeciw CRP a aktywnością choroby mierzoną za pomocą skali SLEDAI oraz zajęciem poszczególnych układów i narządów.

Omówienie

Przedstawione wyniki sugerują, że CRP bierze czynny udział w prawidłowym usuwaniu produktów apoptozy, a jego małe stężenia przyczyniają się do zaburzeń tego procesu. Białko C-reaktywne wiąże się z powierzchnią komórek ulegających apoptozie (zwłaszcza w jej późnej fazie), co aktywuje klasyczną drogę dopełniacza i nasila fagocytozę produktów apoptozy przez makrofagi [15, 16]. Gershov i wsp. [17] wykazali, że CRP i składowe klasycznej drogi aktywacji dopełniacza współdziałają ze sobą, czego rezultatem jest promowanie usuwania produktów apoptozy bez inicjacji reakcji zapalnej.

Wyniki prezentowanych w niniejszej pracy badań rzucają nowe światło na rolę CRP w patogenezie TRU. Chociaż podkreśla się, że aktywnemu klinicznie TRU nie towarzyszy znaczące zwiększenie stężenia surowiczego CRP, to jednak stężenie białka w badanej grupie chorych było statystycznie istotnie większe niż stężenie tego białka w surowicy osób zdrowych z grupy kontrolnej. Wynik ten może wskazywać na działanie ochronne CRP, być może wynikające z istotnej roli białka w usu-

waniu produktów apoptozy u chorych na TRU.

Drugim z postulowanych czynników wpływających na zaburzenia usuwania produktów apoptozy u chorych na TRU jest MBL. Uzyskane wyniki nie wykazały korelacji pomiędzy stężeniem MBL a aktywnością choroby, ocenianą za pomocą skali SLEDAI. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami Takahashi i wsp. [18], którzy udowodnili, że polimorfizm genu *MBL* wpływa na podatność na zachorowanie na TRU, ale nie wywiera wpływu na przebieg i charakterystykę choroby. Autorzy wykazali, że stężenia surowicze MBL u poszczególnych chorych podlegają dużym wahaniom w czasie trwania choroby.

Badania Boniotto i wsp. [19] sugerują, że niewydajne usuwanie produktów apoptozy, związane z niedoborem MBL, może predysponować do rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym. Badania *in vitro* także wskazują na rolę MBL w usuwaniu produktów apoptozy [19, 20]. Wyniki badań autorów niniejszej pracy, choć nie wykluczają takiej roli MBL u chorych na TRU, nie potwierdziły związku stężenia surowiczego MBL z usuwaniem produktów apoptozy ocenianym na podstawie stężenia krążących nukleosomów, aczkolwiek istotnie statystycznie mniejsze stężenia białka MBL u chorych na TRU świadczą o roli protekcyjnej tej cząsteczki w procesach immunologicznych.

Przeciwciała przeciw CRP również mogą potencjalnie wpływać na zaburzenia usuwania produktów apoptozy. W badaniu własnym wykazano obecność przeciwciał anty-CRP u 3 badanych chorych, co stanowi 6,7% wszystkich badanych chorych. Wynik ten jest porównywalny z uzyskanym przez Schoenfelda i wsp. [20]. Z przeglądu dostępnej literatury wynika, że inni badacze stwierdzali znamienne wyższy odsetek chorych na TRU z obecnymi przeciwciałami anty-CRP. Na przykład Rosenau i wsp. [21] uzyskali wynik 23%.

W jeszcze innych publikacjach odsetek ten wahał się od 32 do 78%. Niższy odsetek chorych na TRU z obecnymi przeciwciałami anty-CRP w omawianym w niniejszej pracy badaniu może być także spowodowany faktem, że wszyscy badani chorzy byli w trakcie leczenia glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, a średnia aktywność choroby nie była wysoka.

Kolejnym przeciwciałem przeciwko cząsteczce protekcyjnej w TRU jest przeciwciało przeciw C1q. Wyniki wielu badań wskazują na istotną rolę tych przeciwciał w patogenezie choroby, zwłaszcza na ich silny związek z zajęciem nerek [23, 24]. Wzrost miana tych przeciwciał może poprzedzać zaostrzenie nerkowe tocznia [25, 26]. Znaczenie przeciwciał przeciw C1q w przewidywaniu zaostrzenia nerkowego u chorych na TRU ma podobną wartość prognostyczną do oznaczania miana przeciwciał przeciw natywnemu DNA [27, 28].

W badanej grupie przeciwciała anty-C1q były obecne u 35% chorych, w tym u 77% chorych z zajęciem nerek. Jest wielce prawdopodobne, że obecność przeciwciał anty-C1q może wpływać na funkcję dopełniacza i zależne od niego mechanizmy usuwania produktów apoptozy. Dotychczas nie opublikowano żadnych wyników dotyczących zależności między zaburzeniami usuwania produktów apoptozy u chorych na TRU a mianem przeciwciał anty-C1q. Analiza uzyskanych przez autorów niniejszej pracy wyników nie wykazała istnienia istotnych statystycznie związków między mianem przeciwciał a stężeniem wolnych nukleosomów w surowicy chorych.

Niestety nie udało się wykazać roli pozostałych badanych przeciwciał przeciw cząsteczkom protekcyjnym w TRU, co mogło być spowodowane małą częstością występowania tych przeciwciał u badanych chorych. Przeciwciała przeciw SAP stwierdzono u 3 badanych pacjentów, a przeciw MBL u 10 osób.

Wnioski

1. Większe stężenie CRP u chorych z aktywnym TRU jest związane ze znacząco niższym nasileniem apoptozy, ocenianym na podstawie stężenia nukleosomów w surowicy. Być może jest to spowodowane działaniem ochronnym większych stężeń CRP.
2. Istotnie statystycznie mniejsze stężenie białka MBL u chorych na TRU świadczy o roli protekcyjnej tej cząsteczki w procesach immunologicznych.
3. Nie udało się wykazać roli przeciwciał przeciw cząsteczkom protekcyjnym w TRU, co mogło być spowodowane małą częstością występowania tych przeciwciał u badanych chorych.
4. Nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy mianami przeciwciał anty-CRP w grupie badanej i kontrolnej. Wydaje się zatem, że mniejsze stężenia CRP u chorych na TRU są raczej spowodowane występowaniem polimorfizmów genu dla CRP niż obecnością przeciwciał anty-CRP.

Piśmiennictwo

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-243.
2. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
3. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
4. Skulachev VP. Programmed death phenomena: from organelle to organism. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 214-237.
5. Bijl M, Limburg PC, Cees GM, Kahlenberg CG. New insights into

- the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE): the role of apoptosis. *Neth J Med* 2001; 59: 66-75.
6. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993; 959: 126-130.
 7. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 2000; 407: 784-788.
 8. Sheriff A, Gaipal US, Voll RE, et al. Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 505-527.
 9. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003; 197: 711-723.
 10. Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, et al. Apoptosis and programmed cell death and immunity. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 267-293.
 11. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; 179: 1317-1330.
 12. Kawai M. Immune complex clearance by complement receptor type 1 in SLE. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 160-164.
 13. Kawai M, Szegedi G. Immune complex clearance by monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 497-502.
 14. Katsiari CG, Lioussis SN, Sfikakis PP. The Pathophysiologic Role of Monocytes and Macrophages in Systemic Lupus Erythematosus: A Reappraisal. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 14 [Epub ahead of print].
 15. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, et al. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13043-13048.
 16. Ciurana CL, Hack CE. Competitive binding of pentraxins and IgM to newly exposed epitopes on late apoptotic cells. *Cell Immunol* 2006; 239: 14-21.
 17. Gershov D, Kim S, Brot N. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response. Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-1364.
 18. Takahashi, Tsutsumi A, Ohtani K, et al. Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 311-314.
 19. Boniotto M, Braida L, Baldas V, et al. Evidence of a correlation between mannose binding lectin and celiac disease: a model for other autoimmune diseases. *J Mol Med* 2005; 83: 308-315.
 20. James JA, Kaufman KM, Farris AD, et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 100: 3019-3026.
 21. Schoenfeld Y, Szyper-Kravitz M, Witte T, et al. Autoantibodies against protective molecules – C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose-binding lectin, and apolipoprotein A1 prevalence in systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 227-239.
 22. Rosenau BJ, Schur PH. Antibodies to C-reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 674-676.
 23. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N, et al. Anti-C1q

- antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 490-498.
24. Trouw LA, Daha MR. Role of anti-C1q autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 243-251.
 25. Daha MR. Pathogenic role of auto-antibodies against complement components in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 385-388.
 26. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 595-601.
 27. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N, et al. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 490-498.
 28. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, et al. Prevalence and clinico-serological correlations of anti-alpha-enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 695-697.