

Received: 2009.02.03  
Accepted: 2009.03.25  
Published: 2009.04.09

## Budowa i funkcja C1q składowej dopełniacza oraz jej znaczenie w rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym

### Structure and function of complement protein C1q and its role in the development of autoimmune diseases

Katarzyna Smykał-Jankowiak, Zofia I. Niemir

Pracownia Nefrologii Molekularnej, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

Układ dopełniacza należy do głównych mechanizmów efektorowych układu odpornościowego. Istnieją trzy drogi aktywacji: klasyczna, alternatywna i lektynowa, w które zaangażowanych jest ponad 30 białek surowicy. C1q jest pierwszym składnikiem klasycznej drogi aktywacji dopełniacza. Zbudowany jest z 3 typów łańcuchów: A, B i C, które tworzą 18-peptydową cząsteczkę. Każdy łańcuch składa się z krótkiego N-końcowego odcinka, następującego po nim regionu kolagenopodobnego (odpowiadającego za aktywację kompleksu C1r<sub>2</sub>C1s<sub>2</sub>) oraz C-końcowego fragmentu wiążącego kompleksy immunologiczne. Dotychczasowe badania wykazały istnienie licznych ligandów dla C1q. Są nimi: agregaty IgG, IgM, CRP, białko gp21 ludzkiego wirusa T-limfotropowego 1 (HTLV-1), białko gp41 ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV-1), β-amyloid, składniki błony komórkowej bakterii, komórki apoptotyczne i wiele innych. Znaczenie C1q nie wiąże się wyłącznie z aktywacją układu dopełniacza. Bierze on udział w usuwaniu krążących kompleksów immunologicznych i martwych komórek, stymuluje wytwarzanie niektórych cytokin i moduluje funkcję limfocytów. Całkowity niedobór C1q jest rzadkim zaburzeniem genetycznym. Jak dotąd poznano tylko pojedyncze mutacje w genie kodującym łańcuchy C1q zlokalizowanym w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1. Mutacje te wyraźnie predysponują do nawracających infekcji i wystąpienia objawów toczenia rumieniowatego układowego (systemic lupus erythematosus – SLE). Ostatnie dane sugerują również udział przeciwciał skierowanych przeciw C1q w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym, a zwłaszcza SLE. Istnieje ścisła zależność między występowaniem przeciwciał przeciw C1q a zajęciem nerek przez proces chorobowy. Ostatnie badania kliniczne wskazują na znaczenie tych przeciwciał w diagnostyce i monitorowaniu aktywności nefropatii toczniowej.

#### Słowa kluczowe:

układ dopełniacza • C1q • przeciwciała przeciw C1q • mutacje C1q • toczeń rumieniowaty układowy

#### Summary

Complement plays an important role in the immune system. Three different pathways of complement activation are known: the classical, alternative, and lectin dependent. They involve more than 30 serum peptides. C1q is the first subcomponent of the classical pathway of complement activation. It is composed of three types of chains, A, B, and C, which form a molecule containing 18 peptides. Each of the chains has a short amino-terminal region followed by a collagen-like region (playing a role in the activation of C1r<sub>2</sub>C1s<sub>2</sub>) and a carboxy-terminal head, which binds to

immune complexes. Recent studies have shown a great number of ligands for C1q, including aggregated IgG, IgM, human T-cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1), gp21 peptide, human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) gp21 peptide,  $\beta$ -amyloid, fragments of bacterial walls, apoptotic cells, and many others. However, the role of C1q is not only associated with complement activation. It also helps in the removal of immune complexes and necrotic cells, stimulates the production of some cytokines, and modulates the function of lymphocytes. Complete C1q deficiency is a rare genetic disorder. The C1q gene is located on the short arm of chromosome 1. So far, only a few mutations in C1q gene have been reported. The presence of these mutations is strongly associated with recurrent bacterial infections and the development of systemic lupus erythematosus (SLE). Recent clinical studies point to the significance of anti-C1q antibodies in the diagnosis and assessment of lupus nephritis activity.

**Key words:** complement • C1q • anti-C1q antibody • mutations of C1q gene • systemic lupus erythematosus

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=882648>

**Word count:** 2568

**Tables:** 1

**Figures:** 2

**References:** 93

**Adres autorki:** prof. dr hab. n. med. Zofia I. Niemir, Pracownia Nefrologii Molekularnej, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań; e-mail: zniemir@ump.edu.pl

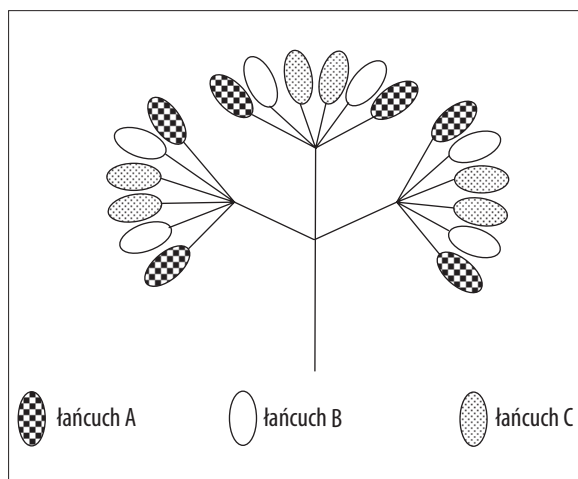
## WPROWADZENIE

Układ dopełniacza należy do głównych mechanizmów efektorowych układu odpornościowego. Stanowi on ogniwo łączące nieswoistą i swoistą odpowiedź immunologiczną. Istnieją trzy drogi aktywacji: klasyczna, alternatywna i lektynowa, w które zaangażowanych jest ponad 30 białek surowicy. Do podstawowych funkcji tego układu należy: opsonizacja, chemotaksja, bezpośrednia eliminacja bakterii i zakażonych komórek z udziałem kompleksu atakującego błonę (membrane attacking complex – MAC) oraz wspomniana już modulacja odpowiedzi swoistej. Równie ważną funkcją jest usuwanie z organizmu martwych i apoptotycznych komórek oraz krążących kompleksów immunologicznych. Jednak nadmierna aktywacja układu dopełniacza może doprowadzić do rozwoju niekontrolowanego procesu zapalnego i nieodwracalnego uszkodzenia tkanek i narządów [35]. Ostatnie badania potwierdzają ważne znaczenie układu dopełniacza nie tylko w kształtowaniu odpowiedzi przeciwwakacyjnej, ale również w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym, zwłaszcza tocznia rumieniowatego układowego (systemic lupus erythematosus – SLE) [9,18,34,35,45,83]. Na szczególną uwagę zasługuje tutaj C1q, białko wytwarzane głównie przez monocyty i makrofagi [74]. C1q w połączeniu z C1r i C1s tworzy pierwszy składnik klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza [3,4,21,35,69]. Przełomem było odkrycie wrodzonych niedoborów C1q, co wiązało się z występowaniem nawracających infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz wyraźną predyspozycją do rozwoju SLE lub zespołu toczniopodobnego [9,11,30,31,40,48,49,61,76]. Kolejne badania wskazują, iż C1q może stanowić cel nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, czego wyrazem jest występowanie autoprzeciwciał przeciw C1q w wielu chorobach [18,58,83].

## BUDOWA CZĄSTECZKI C1q

Składowa układu dopełniacza C1q jest kompleksem 18 łańcuchów polipeptydowych o łącznej masie molekularnej 460 kDa. Strukturę tę tworzy 6 łańcuchów A (po 223 aa każdy), 6 łańcuchów B (po 226 aa) i 6 łańcuchów C (po 217 aa) (ryc.1) [3,20,34].

Każdy łańcuch składa się z krótkiego N-końcowego odcinka (3-9 aa) zawierającego cystynę, która umożliwia tworzenie mostków disulfidowych między poszczególnymi łańcuchami, z regionu kolagenopodobnego (około 81 aa), który odpowiada za  $\text{Ca}^{2+}$ -zależną aktywację kompleksu C1r<sub>2</sub>C1s<sub>2</sub> oraz z tzw. główki, czyli C-końcowego odcinka (ghC1q; globular head) składającego się z około 135 aa [20,32,33,34,35,59]. Dzięki swoistemu układowi przestrzennemu C-końcowych odcinków wszystkich łańcuchów struktura C1q jest porównywana do bukietu tulipanów. Dwa dimery łańcuchów A-B i jeden C-C dimer tworzą heksametryczną cząsteczkę, która rozpoznaje określone ligandy. Dotychczasowe badania wykazały olbrzymią liczbę ligandów, z którymi może się łączyć C1q. Należą do nich m.in. agregaty IgG, IgM, białko C-reaktywne (CRP), białko gp21 ludzkiego wirusa T-limfotropowego 1 (human T-lymphotropic virus 1 – HTLV-1), białko gp41 wirusa ludzkiego niedoboru odporności (human immunodeficiency virus – HIV-1),  $\beta$ -amyloid, składniki błony komórkowej bakterii, komórki apoptotyczne i wiele innych [1,5,8,12,17,20,29,32, 36,43,44,53,71,75,90]. Z tego wynika, że C1q jest zaangażowany w wiele procesów w organizmie. Kishore i wsp. wykazali, iż każda z ghC1q ma pewną autonomię i preferencję w rozpoznawaniu i wiązaniu określonych ligandów. Na przykład C-końcowy odcinek łańcucha A preferuje połączenie z agregatami IgG (ale nie pojedynczymi cząsteczkami), IgM oraz z wiru-



Ryc. 1. Schemat budowy C1q

sem HIV. Natomiast łańcuch B odpowiada za wiązanie  $\beta$ -amyloidu, a łańcuch C- wirusa HTLV-I [35]. Gaboriaud i wsp. zbadali bardzo dokładnie strukturę C1q za pomocą promieni rentgenowskich próbując wyjaśnić istotę tak ogromnej ilości potencjalnych ligandów dla C1q. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że jest to możliwe dzięki skomplikowanej, ale i plastycznej strukturze przestrzennej oraz odpowiedniemu rozkładowi ładunków elektrycznych na powierzchni poszczególnych łańcuchów cząsteczki C1q [20].

Na przełomie lat 80 i 90 ub.w. badacze stwierdzili istnienie grupy białek pochodzących z różnych tkanek i narządów wykazujących duże podobieństwo strukturalne z C-końcowym regionem C1q. Należą do nich: kolagen typu VIII [93] i X [46] oraz białka związane z hibernacją u ssaków (HP-20, -25, -27; hibernation proteins) [73], białko adipocytów (adipocyte complement related protein of 30 kDa – Acrp-30) [57], swoiste białko występujące w uchu wewnętrznym [16], związana z neurogenezą precerebellina [85] i multimeryna, której ekspresję wykazano na płytkach krwi i komórkach śródbłonna [26]. Shapiro i wsp. zauważyli również analogię między strukturą C1q a czynnikiem martwicy nowotworów (tumour necrosis factor – TNF) [62]. Wyjaśnienie związku między tymi białkami a składową dopełniacza C1q wymaga jeszcze wielu badań.

## FUNKCJA C1q

C1q odgrywa główną rolę w aktywacji układu dopełniacza drogą klasyczną. W pierwszym etapie wiąże się za pomocą tzw. główki utworzonej przez C-końcowe odcinki łańcuchów A, B i C z kompleksami immunologicznymi zawierającymi IgG lub IgM. Dzięki zmianom konformacyjnym w cząsteczce C1q dochodzi do połączenia, a następnie aktywacji C1r i C1s [23]. W ten sposób uruchomiona zostaje kaskada białek układu dopełniacza, czego następstwem jest powstanie MAC i ostatecznie liza komórki [33,34,69]. C1q przyczynia się do eliminacji bakterii również dzięki zdolności pobudzenia granulocytów obojętnochłonnych do wybuchu tlenowego [24]. Stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych, tj. interleukiny 6 i 8 (IL-6, IL-8) oraz białka chemotaktycznego monocytów (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1) [88]. Ważną funkcją C1q jest

udział w usuwaniu kompleksów immunologicznych. Ich powstawanie jest procesem naturalnym, w którym usuwane są antygeny zarówno endo-, jak i egzogenne. Skutkiem zaburzenia równowagi między wytwarzaniem a usuwaniem kompleksów jest ich odkładanie w tkankach, co ostatecznie może doprowadzić do rozwoju procesu zapalnego i uszkodzenia tkanek i narządów [8,36,45]. W patogenezie chorób autoimmunologicznych dużą rolę odgrywa defekt w usuwaniu martwych komórek oraz pozostałości jąder komórkowych. Przedłużona ekspozycja na te antygeny może pobudzać wytwarzanie autoanticypiał i prowadzi do rozwoju tzw. chorób z autoagresji, takich jak SLE. C1q wiąże resztki martwych komórek za pomocą, takich białek jak: białko C-reaktywne (CRP), białko amyloidu osoczkowego (serum amyloid protein – SAP), pentraxin 3 (PTX3) i usuwa je z organizmu. W ten sposób bierze udział w kształtowaniu tolerancji wobec własnych antygenów hamując rozwój procesów autoimmunologicznych [1,7,43,44,71]. Ostatnie badania wykazują, że C1q może regulować także inne procesy komórkowe – proliferację oraz apoptozę [6,22]. Poza tym może modulować funkcję płytek, fibroblastów, komórek dendrytycznych i limfocytów T, działa jako czynnik chemotaktyczny neutrofilów i eozynofiliów [6,15,37,38,47]. Zrozumienie wszystkich funkcji, jakie spełnia C1q w organizmie ludzkim wymaga jednak dalszych badań.

## GEN KODUJĄCY C1q

Głównym źródłem C1q w surowicy są monocyty i makrofagi [4,74]. Gen kodujący wszystkie trzy łańcuchy składowej C1q dopełniacza znajduje się w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p 34,1–1p 36,3) [27,59,60]. Gen ludzkiego C1q obejmuje 24 kb DNA. Od końca 5' kodowany jest łańcuch A, w następnej kolejności C, a od strony 3' łańcuch B. Gen kodujący łańcuch A jest oddzielony od genu łańcucha C o około 4 kb, a C od B oddziela około 11 kb. Każdy łańcuch składa się z 2 eksonów i 1 intronu. W obrębie chromosomu 1 umiejscowione są także geny innych składowych układu dopełniacza, m.in. dla łańcucha  $\alpha$  i  $\beta$  białka wiążącego C4, receptora 1 i 2 układu dopełniacza (complex receptor – CR1 i CR2), czynnika F, czy łańcuchów  $\alpha$  i  $\beta$  składowej C8. Sellar i wsp. porównali N- i C-końcowe regiony ludzkich i mysich łańcuchów A, B i C składowej C1q dopełniacza. Zarówno mysie jak i ludzkie łańcuchy zawierają hydrofobowy peptyd początkowy, który nie występuje w dojrzałej cząsteczce C1q wykrytej w surowicy. Wykazano 50% podobieństwo w sekwencji tego fragmentu DNA między ludzkimi a mysimi łańcuchami A i B. Istnieje również około 25% zbieżność między sekwencjami C-końcowego odcinka. Poza tym w każdym łańcuchu są 4 konserwatywne reszty cystynowe, wpływające na interakcje między poszczególnymi łańcuchami i służące utrzymaniu prawidłowej struktury całej cząsteczki C1q [54,59]. Wspomniana również poprzednio analogia w strukturze C-końcowego regionu i kolagenem typu VIII i X a C1q ma odzwierciedlenie częściowo w sekwencji aminokwasów [46,59,93]. Pewne podobieństwa zaobserwowano również między kolagenopodobnym odcinkiem C1q a białkiem wiążącym mannozę (mannan binding protein – MBP). Jak wynika z przeprowadzonych badań MBP ma zdolność aktywacji kompleksu C1r<sub>2</sub>C1s<sub>2</sub>, z pominięciem C1q oraz wiązania się z jego receptorem na komórkach układu immunologicznego [59].

Tabela 1. Mutacje w genie kodującym C1q

łańcuch	Mutacja	C1q w surowicy	Pochodzenie probanta
A	C T Gln-186-Stop ekson 2	brak	Słowacja [49] Turcja [51] Cypr [76]
	C T Arg-150-Stop ekson 2	brak	Meksyk [41]
B	G A Gly-15-Asp ekson 1	LMW-C1q	Maroko [50]
	Gly-217-Arg	brak	Grenlandia [40]
	G A Gly-6-Arg ekson 1	LMW-C1q	Niemcy [51] Indie [70] Arabia Saudyjska [72]
C	C T Arg-41-Stop ekson 2	brak	Jugosławia [70]
	del C 43 108- Stop ekson 2	brak	Anglia [70]

LMW-C1q (low molecular weight C1q) - C1q o niskiej masie molowej.

### MUTACJE W GENIE C1q

Całkowity niedobór składowej dopełniacza C1q jest rzadkim wrodzonym zaburzeniem, które predysponuje do nawracających infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz rozwoju objawów typowych dla SLE [45]. Podkreślić jednak należy, że zmiany genetyczne w obrębie genu C1q wykazano tylko u nielicznych chorych na SLE. Poza tym, tylko homozygoty danej mutacji wykazują jakiegokolwiek objawy choroby, podczas gdy heterozygotyczni członkowie ich rodzin są zdrowi.

Z każdym rokiem zwiększa się liczba mutacji wykrywanych w obrębie genu kodującego jeden z łańcuchów białka C1q (tab.1). Istnieją różne próby klasyfikacji tych mutacji, z których najpopularniejszy jest podział na:

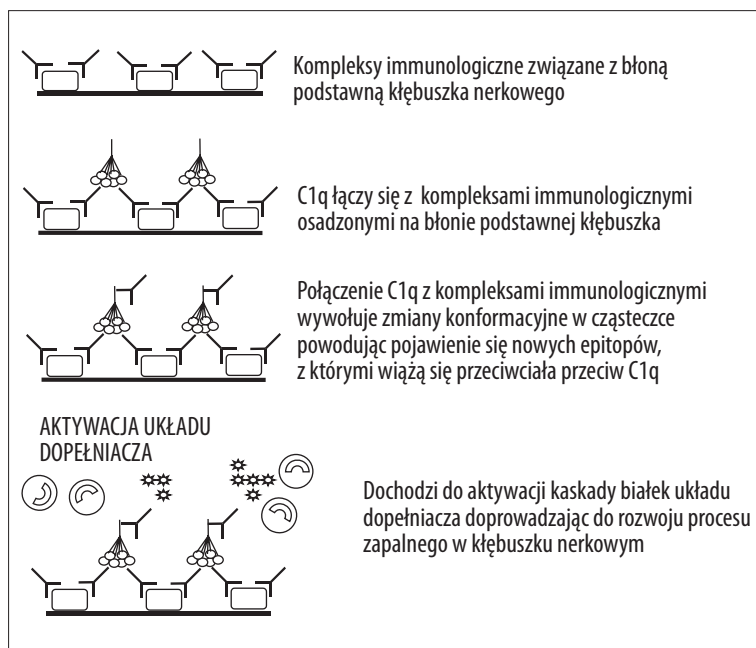
- mutacje nonsensowne, w wyniku których C1q jest niewykrywalny w surowicy,
- mutacje zmiany sensu, gdzie zamiana jednego aminokwasu na inny prowadzi do pojawienia się w surowicy C1q o mniejszej masie molowej tzw. LMW-C1q (low molecular weight C1q) [55].

Pierwszą mutacją wykrytą przez McAdama i wsp. [41] była mutacja w miejscu restrykcyjnym dla Taq I w pozycji 150 genu kodującego łańcuch B. Następstwem mutacji było powstanie kodonu stop i przedwczesne ukończenie syntezy produktu białkowego. Brak prawidłowego łańcucha B uniemożliwia wytwarzanie pełnowartościowego C1q, który nie był wykrywany w surowicy krwi. Kolejną mutacją wykrytą niezależnie przez kilku badaczy wśród pacjentów pochodzących z różnych zakątków świata: Słowacji, Turcji i Cypru była mutacja punktowa zmiany sensu w obrębie genu kodującego łańcuch A. Ponownie miała ona miejsce

w punkcie restrykcyjnym, tym razem dla enzymu restrykcyjnego PvuII. W wyniku zamiany C na T w kodonie 186 zamiast Gln powstał przedwczesnie kodon stop [49,51,76]. Slingsby i wsp. wykryli kolejne 3 mutacje w obrębie odcinka genu kodującego łańcuch C. Jedną z nich, wykrytą u chorego pochodzącego z Jugosławii, polegała na zamianie C na T w pozycji 41. Druga u chorego z Anglii polegała na delecji C w pozycji 43. W obu przypadkach doszło do pojawienia się przedwczesnie kodonu stop. Natomiast u chorych pochodzących z Indii w wyniku mutacji zmiany sensu (zamiana G na A w pozycji 6) wykryto w surowicy niefunkcjonalną cząsteczkę LMW-C1q [70]. Tę samą mutację znaleziono także u chorych pochodzących z Niemiec i Arabii Saudyjskiej [51, 72]. Petry i wsp. wykryli LMW-C1q w surowicy u chorych z kolejną mutacją (zamiana G na A w pozycji 15 genu łańcucha B) [50]. W 2007 roku Marqart i wsp. wykryli LMW-C1q u chorej z zamianą Gly na Arg w pozycji 217 genu łańcucha B [40]. Należy dodać, że większość badaczy po wykryciu określonej mutacji badała grupę chorych na SLE pochodzących z tej samej grupy etnicznej, z której wywodził się probant. Żadna z mutacji nie powtórzyła się w badanej grupie kontrolnej. Dowodzi to, że choć u osób z udowodnioną mutacją w genie C1q zawsze występują objawy SLE, to jednak większość pacjentów z rozpoznaniem SLE nie wykazuje zmian genetycznych w genie kodującym łańcuchy A, B i C składowej C1q dopełniacza.

### PRZECIWCIAŁA PRZECIW C1q

Niedawne badania wykazały, iż C1q stanowi nie tylko ogniwo łączące wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną, ale równie dobrze może stanowić cel nieprawidłowej reakcji immunologicznej w postaci wytwarzania autoprze-



Ryc. 2. Hipotetyczny model rozwoju nefropatii z udziałem przeciwciał przeciw C1q

ciwciał [58,77,78,83]. Jak dotąd przeciwciała przeciw C1q wykryto w wielu chorobach o podłożu autoimmunologicznym, zwłaszcza w SLE, w którym ich wykrywanie ściśle koreluje z zajęciem nerek przez proces chorobowy [2,10,14,18,19,25,28,58,63,64,65]. SLE jest typowym przykładem choroby z autoagresji, w której wykrywane są różnorodne przeciwciała skierowane przeciw własnym antygenom oraz krążące kompleksy immunologiczne.

Rola układu dopełniacza może być rozpatrywana dwukierunkowo. Z jednej strony, nadmierna aktywacja doprowadza do rozwoju niekontrolowanego procesu zapalnego, czego skutkiem może być uszkodzenie tkanek i narządów [18,89]. Z drugiej strony, niedobór składowych dopełniacza (w tym C1q) może upośledzać usuwanie kompleksów immunologicznych i komórek apoptotycznych, co może zapoczątkować nadmierne wytwarzanie autoprzeciwciał. Wrodzony niedobór C1q wyraźnie predysponuje do rozwoju SLE, przy czym dużo częściej hipokomplementemiam jest wtórna do obecności krążących przeciwciał przeciw C1q. Częstość występowania tych przeciwciał u pacjentów z SLE wynosi średnio 30–50%, a u chorych z nefropatią toczniową liczba ta sięga nawet 100% [18,25,28,58,67,78]. Przeciwciała te wykrywano także u wszystkich pacjentów z przewlekłą pokrzywką z zapaleniem naczyń i hipokomplementemiam (hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome – HUVS) oraz u chorych na zespół Felty’ego, mieszaną chorobę tkanki łącznej, układowe zapalenia naczyń (w tym mieszaną krioglobulinemiam z zajęciem nerek), różne postaci kłębuszkowych zapaleń nerek (najczęściej w błoniasto-rozplamowym KZN) [28,63,66,79,81,91,92]. Przeciwciała przeciw C1q można stwierdzić także w grupie osób zdrowych. Liczba ta waha się od 4% w piątej do 18% w ósmej dekadzie życia [58,65].

Przeciwciała przeciw C1q należą głównie do podklas IgG1 i IgG2 oraz IgA [23,52,63,66]. W odróżnieniu od kompleksów immunologicznych, które łączą się z ghC1q utworzoną przez C-końcowe odcinki łańcuchów C1q, przeciwciała

przeciw C1q wiążą się z dużym powinowactwem z regionem kolagenopodobnym (collagen-like region – CLR-C1q). Przeciwciała przeciw C1q mają zdolność wiązania się z C1q, gdy jest on poprzednio związany z kompleksami immunologicznymi (nie dotyczy to prawdopodobnie krążącego wolnego C1q) [52]. Poza tym nie łączą się z całym kompleksem składowej dopełniacza C1, którą tworzą C1q+C1r<sub>2</sub>+C1s<sub>2</sub> [13,82,84,86,87]. Wyniki ostatnich badań wskazują na znaczenie tych przeciwciał w rozwoju nefropatii toczniowej. Pozytywna wartość predykcyjna sięga 58%, natomiast negatywna nawet 100% [19,42]. Stężenie tych przeciwciał koreluje z aktywnością nefropatii toczniowej z czułością 44–100% i swoistością 70–92% [42,68,81]. Wykrywanie przeciwciał przeciw C1q u chorych na SLE wykazuje ujemną korelację ze stężeniem składowych dopełniacza C3 i C4 w surowicy i prawdopodobnie może wskazywać na cięższy przebieg i zajęcie nerek przez proces chorobowy.

Z dotychczasowych obserwacji wynika, że narastanie stężenia przeciwciał może wyprzedzać zaostrzenie nefropatii toczniowej nawet o 2–6 miesięcy [14,42,64,68], a skuteczne leczenie powoduje obniżenie, lub nawet zanik tych przeciwciał z surowicy [56,79]. Istnieją różne próby wyjaśnienia udziału C1q i przeciwciał przeciw C1q w rozwoju nefropatii [18,39,82,84]. Upośledzona funkcja układu dopełniacza zwiększa liczbę krążących w surowicy martwych komórek i resztek jąder komórkowych. W tej sytuacji może dojść do nadmiernego wytwarzania autoprzeciwciał, tj. przeciwciał przeciw natywnemu dwuniciowemu DNA i nukleosomom. Tworzą one kompleksy immunologiczne, które odkładają się w obrębie kłębuszka nerkowego (ryc. 2).

Do nich przyłącza się C1q za pomocą ghC1q, czego skutkiem jest obserwowana u pacjentów z SLE wtórna hipokomplementemiam. Połączenie C1q z kompleksami immunologicznymi wywołuje zmiany konformacyjne w cząsteczce powodując pojawienie się nowych epitopów w regionie

CLR-C1q, z którymi wiążą się przeciwciała przeciw C1q. W wyniku aktywacji układu dopełniacza rozwija się proces zapalny z uszkodzeniem kłębuszka nerkowego.

Podanie myszom przeciwciał przeciw C1q wywołuje odkładanie się ich wraz z C1q wzdłuż błony podstawnej kłębuszka nerkowego oraz w mezangium [13,84,86]. W surowicy zmniejsza się poziom C1q, a w kłębuszku powstaje naciek z leukocytów i obserwuje się niewielką proliferację komórek. Jednak obserwowane zmiany nie prowadziły do pogorszenia funkcji nerek i tylko w nielicznych przypadkach pojawiła się niewielka albuminuria. Z dalszych badań wynika, iż przeciwciała przeciw C1q są niezbędne, ale niewystarczające do wystąpienia jawnej klinicznie choroby nerek. Trouw i wsp. wyjaśnili prawdopodobną kolejność wydarzeń przyjmując teorię „podwójnego uderzenia” [82]. Wyszuli oni hipotezę, że przeciwciała przeciw C1q mogą wywołać uszkodzenie nerek tylko na podłożu już istniejącej choroby autoimmunologicznej, w której doszło do osadzenia w kłębuszku kompleksów immunologicznych wraz z przyłączonym do nich C1q. Wstrzykując przeciwciała przeciw C1q myszom z pierwotnie istniejącą nefropatią wywołaną przeciwciałami skierowanymi przeciw błonie podstawnej kłębuszka nerkowego (do których przyłączony został C1q) zaobserwowano wyraźne zmiany histologiczne w obrębie kłębuszka: znaczny naciek komórek zapalnych, zmiany martwicze z obecnością resztek jąder komórkowych, ogniskowe mikrozakrzepy we włosniczkach, znacznie zwiększony indeks aktywności i złogi zawierające przeciwciała przeciw błonie podstawnej kłębuszka, przeciw C1q i C1q. U większości my-

szy pojawiła się znaczna albuminuria. Wynika z tego, iż sama obecność przeciwciał przeciw C1q prawdopodobnie nie powoduje uszkodzenia nerek, czego dowodem jest wykrywanie przeciwciał przeciw C1q w chorobach przebiegających bez uszkodzenia nerek, takich jak: HUVS i zespół Felty'ego. Znaczenie tych przeciwciał pozostaje ciągle sprawą otwartą i wymaga dalszych badań eksperymentalnych, a zwłaszcza badań u ludzi.

## PODSUMOWANIE

Przedstawione wyżej informacje wyraźnie wskazują na główną rolę składowej C1q dopełniacza nie tylko w kształtowaniu odpowiedzi przeciwzakaźnej, lecz także w funkcjonowaniu wielu komórek i układów (w szczególności układu immunologicznego). Dzięki wnikliwym badaniom struktury cząsteczki C1q możliwa staje się analiza interakcji między C1q i poszczególnymi ligandami. Na szczególną uwagę zasługuje znaczenie C1q oraz przeciwciał przeciw C1q w patogenezie chorób autoimmunologicznych. W stanach wrodzonego niedoboru C1q upośledzony proces usuwania kompleksów immunologicznych i martwych komórek wydaje się mieć decydujące znaczenie w rozwoju SLE. Wykrycie kolejnych mutacji w genie kodującym łańcuchy C1q umożliwiłoby wyłonienie rodzin o znacznym ryzyku zachorowania na SLE, a być może także na inne choroby autoimmunologiczne. Przeciwciała przeciw C1q wydają się doskonałym markerem uszkodzenia nerek i być może wprowadzenie ich oznaczania do praktyki klinicznej pozwoli w przyszłości na wyodrębnienie wśród chorych na SLE osób szczególnie narażonych na rozwój lub zaostrzenie nefropatii toczniowej.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Agrawal A., Shrivastava A.K., Greenhough T.J., Volanakis J.E.: Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J. Immunol.*, 2001; 166: 3998–4004
- [2] Appel G.B., Silva F.G., Pirani C.L., Meltzer J.I., Estes D.: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine*, 1978; 57: 371–410
- [3] Arlaud G.J., Gaboriaud C., Thielens N.M., Budayova-Spano M., Rossi V., Fontecilla-Camps J.C.: Structural biology of the C1 complex of complement unveils the mechanisms of its activation and proteolytic activity. *Mol. Immunol.*, 2002; 39: 383–394
- [4] Bensa J.C., Reboul A., Colomb M.G.: Biosynthesis *in vitro* of complement subcomponents C1q, C1s and C1 inhibitor by resting and stimulated human monocytes. *Biochem. J.*, 1983; 216: 385–392
- [5] Bobak D.A., Washburn R.G., Frank M.M.: C1q enhances the phagocytosis of Cryptococcus neoformans blastospores by human monocytes. *J. Immunol.*, 1988; 141: 592–597
- [6] Bordin S., Whitfield D.: Proliferating fibroblasts respond to collagenous C1q with phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase and apoptotic features. *J. Immunol.*, 2003; 170: 667–671
- [7] Bottazzi B., Vouret-Craviari V., Bastone A., De Gioia L., Matteucci C., Peri G., Spreafico F., Pausa M., D'Ettore C., Gianazza E., Tagliabue A., Salmons M., Tedesco F., Introna M., Mantovani A.: Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 32817–32823
- [8] Botto M., Dell'Agnola C., Bygrave A.E., Thompson E.M., Cook H.T., Petty F., Loos M., Pandolfi P.P., Walport M.J.: Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat. Genet.*, 1998; 19: 56–59
- [9] Bowness P., Davies K.A., Norsworthy P.J., Athanassiou P., Taylor-Wiedemann J., Borysiewicz L.K., Meyer P.A., Walport M.J.: Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. *QJM*, 1994; 87: 455–464
- [10] Cavallo T., Cameron W.R., Lapenas D.: Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am. J. Pathol.*, 1977; 87: 1–18
- [11] Chapuis R.M., Hauptmann G., Grosshans E., Isliker H.: Structural and functional studies in C1q deficiency. *J. Immunol.*, 1998; 129: 1509–1512
- [12] Collins C., Tsui F.W., Shulman M.J.: Differential activation of human and guinea pig complement by pentameric and hexameric IgM. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 1802–1810
- [13] Coremans I.E., Bruijn J.A., de Heer E., van der Voort E.A., Breedveld F.C., Daha M.: Stabilization of glomerular deposits of C1q by antibodies against C1q in mice. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1995; 44: 47–61
- [14] Coremans I.E., Spronk P.E., Bootsma H., Daha M.R., van der Voort E.A., Kater L., Breedveld F.C., Kallenberg C.G.: Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 26: 595–601
- [15] Cutler A.J., Botto M., van Essen D., Rivi R., Davies K.A., Gray D., Walport M.J.: T cell-dependent immune response in C1q-deficient mice: defective interferon- $\gamma$  production by antigen-specific T cells. *J. Exp. Med.*, 1998; 1789–1797
- [16] Davis J.G., Oberholtzer J.C., Burns F.R., Greene M.I.: Molecular cloning and characterization of an inner ear-specific structural protein. *Science*, 1995; 267: 1031–1034
- [17] Duncan A.R., Winter G.: The binding site for C1q on IgG. *Nature*, 1988; 332: 738–740
- [18] Flierman R., Daha M.R.: Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis – a hypothesis. *Mol. Immunol.*, 2006; 44: 133–138
- [19] Fremeaux-Bacchi V., Noel L.H., Schifferli J.A.: No lupus nephritis in the absence of anti-C1q autoantibodies? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1992; 17: 2041–2043

- [20] Gaboriaud C., Juanhuix J., Gruez A., Lacroix M., Darnault C., Pignol D., Verger D., Fontecilla-Camps J.C., Arlaud G.J.: The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 46974–46982
- [21] Gaboriaud C., Thielens N.M., Gregory L.A., Rossi V., Fontecilla-Camps J.C., Arlaud G.J.: Structure and activation of the C1q complex of complement: unraveling the puzzle. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 368–373
- [22] Ghebrehwet B., Habicht G.S., Beck G.: Interactions of C1q with its receptor on cultured cell lines induces an anti-proliferative response. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1990; 54: 148–160
- [23] Golan M.D., Burger R., Loos M.: Conformational changes in C1q after binding of immune complexes: detection of neoantigens with monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 1982; 129: 445–447
- [24] Goodman E.B., Tenner A.J.: Signal transduction mechanisms of C1q-mediated superoxide production. Evidence for the involvement of temporally distinct staurosporine-insensitive and sensitive pathways. *J. Immunol.*, 1992; 148: 3920–3928
- [25] Gunnarsson C.E., Ronnelid J., Huang Y.H., Rogberg S., Nilsson B., Lundberg I., Klareskog L.: Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1997; 36: 32–37
- [26] Hayward C.P., Hassell J.A., Denomme G.A., Rachubinski R.A., Brown C., Kelton J.G.: The cDNA sequence of human endothelial cell multi-merin. A unique protein with RGDs, coiled-coil and epidermal growth factor-like domains and a carboxyl terminus similar to the globular domain of component C1q and collagens type VIII and X. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 18246–18251
- [27] Hedge P.J., Sellar G.C., Reid K.B., Solomon E.: Assignment of the A chain of C1q (C1QA) to the short arm of chromosome 1. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1987; 46: 627–632
- [28] Horvath L., Czirjak L., Fekete B., Jakab L., Pozsonyi T., Kalabay L., Romics L., Miklos K., Varga L., Prohaszka Z., Szakacs A., Nagy E., Daha M.R., Fust G.: 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.*, 2001; 19: 667–672
- [29] Ikeda F., Haraguchi Y., Jinno A., Iino Y., Morishita Y., Shiraki H., Hoshino H.: Human complement C1q inhibits the infectivity of cell-free HTLV-I. *J. Immunol.*, 1998; 161: 5712–5719
- [30] Kaplan A.P.: C1q inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2001; 11: 211–219
- [31] Kirschfink M., Petry F., Khirwadkar K., Wigand R., Kaltwasser J.P., Loos M.: Complete functional C1q deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, 1993; 94: 267–272
- [32] Kishore U., Gupta S.K., Perdikoulis M.V., Kojouharova M.S., Urban B.C., Reid K.B.: Modular organization of the carboxyl-terminal, globular head region of human C1q A, B and C chains. *J. Immunol.*, 2003; 171: 812–820
- [33] Kishore U., Kojouharova M.S., Reid K.B.: Recent progress in the understanding of the structure-function relationships of the globular head region of C1q. *Immunobiology*, 2002; 205: 355–364
- [34] Kishore U., Reid K.B.: C1q: structure, function, and receptors. *Immunopharmacology*, 2000; 49: 159–170
- [35] Kishore U., Rokit G., Greenough T. J., Shrive A.K., Bonifati D.M., Gadjeva M.G., Waters P., Kojouharova M.S., Chakraborty T., Agrawal A.: Structural protein and functional anatomy of the globular domain of complement protein C1q. *Immunol. Lett.*, 2004; 95: 113–128
- [36] Korb L.C., Ahearn J.M.: C1q binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J. Immunol.*, 1997; 158: 4525–4528
- [37] Kuna P., Iyer M., Peerschke E.I., Kaplan A.P., Reid K.B., Ghebrehwet B.: Human C1q induces eosinophil migration. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1996; 81: 48–54
- [38] Leigh L.E., Ghebrehwet B., Perera T.P., Bird I.N., Strong P., Kishore U., Reid K.B., Eggleton P.: C1q-mediated chemotaxis by human neutrophils: involvement of gC1qR and G-protein signaling mechanisms. *Biochem. J.*, 1998; 330: 247–254
- [39] Mannik M., Wener M.H.: 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
- [40] Marquart H. V., Schejbel L., Sjöholm A., Martensson A., Nielsen S., Koch A., Svejgaard A., Garred P.: C1q deficiency in an Inuit family: Identification of a new class of C1q disease-causing mutations. *Clin. Immunol.*, 2007; 124: 33–40
- [41] McAdam R.A., Goundis D., Reid K.B.: A homozygous point mutation results in a stop codon in the C1qB-chain of a C1q-deficient individual. *Immunogenetics*, 1988; 27: 259–264
- [42] Moroni G., Trendelenburg M., Del Papa N., Quaglini S., Raschi E., Panzeri P., Testoni C., Tincani A., Banfi G., Balestrieri G., Schifferli J.A., Meroni P.L., Ponticelli C.: Anti C1q-antibodies may help in diagnosing renal flare in lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37: 490–498
- [43] Nauta A.J., Bottazzi B., Mantovani A., Salvatori G., Kishore U., Schwaeble W.J., Gingras A.R., Tzima S., Vivanco F., Egido J., Tijmsa O., Hack E.C., Daha M.R., Roos A.: Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 465–473
- [44] Nauta A.J., Trouw L.A., Daha M.R., Tijmsa O., Nieuwland R., Schwaeble W.J., Gingras A.R., Mantovani A., Hack E.C., Roos A.: Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 1726–1736
- [45] Navratil J.S., Korb L.C., Ahearn J.M.: Systemic lupus erythematosus and complement deficiency: clues to a novel role for the classical complement pathway in the maintenance of immune tolerance. *Immunopharmacology*, 1999; 42: 47–52
- [46] Ninomiya Y., Gordon M., van der Rest M., Schmid T., Linsenmayer T., Oslen B.R.: The developmentally regulated type X collagen gene contains a long open reading frame without introns. *J. Biol. Chem.*, 1986; 261: 5041–5050
- [47] Peerschke E.I., Reid K.B., Ghebrehwet B.: Platelet activation by C1q results in the induction of  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (GPIIb-IIIa) and the expression of P-selectin and procoagulant activity. *J. Exp. Med.*, 1993; 178: 579–587
- [48] Petry F.: Molecular basis of hereditary C1q deficiency. *Immunobiology*, 1998; 199: 286–294
- [49] Petry F., Berkel A.I., Loos M.: Multiple identification of a particular type of hereditary C1q deficiency in the Turkish population: review of the cases and additional genetic and functional analysis. *Hum. Genet.*, 1997; 100: 51–56
- [50] Petry F., Hauptmann G., Goetz J., Grosshans E., Loos M.: Molecular basis of a new type of C1q-deficiency associated with a non-functional low molecular weight (LMW) C1q: parallels and differences to other known genetic C1q-defects. *Immunopharmacology*; 1997; 38: 189–201
- [51] Petry F., Le D.T., Kirschfink M., Loos M.: Non-sense and missense mutations in the structural genes of complement component C1q A and C chains are linked with two different types of complete selective C1q deficiencies. *J. Immunol.*, 1995; 155: 4734–4738
- [52] Prada A.E., Strife C.F.: IgG subclass restriction of autoantibody to solid-phase C1q in membranoproliferative and lupus glomerulonephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992; 63: 84–88
- [53] Quinkal I., Hernandez J.F., Chevallier S., Arlaud G.J., Vernet T.: Mapping of the interaction between the immunodominant loop of the ectodomain of HIV-1 gp41 and human complement protein C1q. *Eur. J. Biochem.*, 1999; 265: 656–663
- [54] Reid K.B.: Molecular cloning and characterization of the complementary DNA and gene coding for the B-chain of subcomponent C1q of the human complement system. *Biochem. J.*, 1985, 231: 729–735
- [55] Reid K.B., Thompson R.A.: Characterization of a non-functional form of C1q found in patients with genetically linked deficiency of C1q activity. *Mol. Immunol.*, 1983; 20: 1117–1125
- [56] Ronnelid J., Huang Y.H., Norrlander T., Rogberg S., Nilsson B., Gustafsson R., Klareskog L.: Short-term kinetics of the humoral anti-C1q response in SLE using ELISPOT method: fast decline in production in response to steroids. *Scand. J. Immunol.*, 1994; 40: 243–250
- [57] Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 26746–26749
- [58] Seelen M.A., Trouw L.A., Daha M.R.: Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2003; 12: 619–624
- [59] Sellar G.C., Blake D.J., Reid K.B.: Characterization and organization of the genes encoding the A, B and C chains of human complement subcomponent C1q. The complete derived amino acid sequence of human C1q. *Biochem. J.*, 1991, 274: 481–490

- [60] Sellar G.C., Cockburn D., Reid K.B.: Localization of the gene cluster encoding the A, B and C chains of human C1q to 1p34.1-1p36.3. *Immunogenetics*, 1992; 35: 214–216
- [61] Sellar G.C., Goundis D., McAdam R.A., Solomon E., Reid K.B.: Cloning and chromosomal localisation of the A chain of human C1q: identification of molecular defect in a C1q deficient patient. *Complement Inflamm.*, 1987; 4: 225–234
- [62] Shapiro L., Scherer P.E.: The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr. Biol.*, 1998; 8: 335–338
- [63] Siegert C.E., Daha M.R., Halma C., van der Voort E.A., Breedveld F.C.: IgG and IgA autoantibodies to C1q in systemic and renal diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1992; 10: 19–23
- [64] Siegert C.E., Daha M.R., Swaak A.J.: 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
- [65] Siegert C.E., Daha M.R., Tseng C.M., Coremans I.E., van Es L.A., Breedveld F.C.: Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993; 52: 851–856
- [66] Siegert C.E., Daha M.R., van der Voort E.A., Breedveld F.C.: IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis. Rheum.*, 1990; 33: 1646–1654
- [67] Siegert C., Daha M., Westedt M.L., van der Voort E.A., Breedveld F.: IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 230–234
- [68] Siegert C.E., Kazatchkine M.D., Sjöholm A., Wurzner R., Loos M., Daha M.R.: Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic role. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999; 116: 4–8
- [69] Sim R.B., Reid K.B.: C1q: molecular interactions with activating system. *Immunol. Today*, 1991; 12: 307–311
- [70] Slingsby J.H., Norsworthy P., Pearce G., Vaishnav A.K., Issler H., Morley B.J., Walport M.J.: Homozygous hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. A New family and the molecular basis of C1q deficiency in three families. *Arthritis Rheum.*, 1996; 39: 663–670
- [71] Sorensen I.J., Nielsen E.H., Andersen O., Danielsen B., Svehag S.E.: Binding of complement proteins C1q and C4bp to serum amyloid P component (SAP) in solid central liquid phase. *Scand. J. Immunol.*, 1996; 44: 401–407
- [72] Suwairi W., Bahabri S., Beving D., Wisniewski J., Warman M.: Dysfunctional and antigenetically abnormal C1q resulting from a point mutation in codon 6 of the C chain. *Arth. Rheum.*:1997; 40: 308
- [73] Takamatsu N., Ohba K., Kondo J., Kondo N., Shiba T.: Hibernation associated gene regulation of plasma proteins with a collagen-like domain in mammalian hibernators. *Mol. Cell. Biol.*, 1993; 13: 1516–1521
- [74] Tenner A.J., Volkin D.B.: Complement subcomponent C1q secreted by cultured human monocytes has subunit structure identical with that of serum C1q. *Biochem.*, 1986; 233: 451–458
- [75] Thielens N.M., Tacnet-Delorme P., Arlaud G.J.: Interaction of C1q and mannan-binding lectin with viruses. *Immunobiology*, 2002; 205: 563–574
- [76] Topaloglu R., Bakkaloglu A., Slingsby J.H., Mihatsch M.J., Pascual M., Norsworthy P., Morley B.J., Saatci U., Schifferli J.A., Walport M.: Molecular basis of hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. *Kidney Int.*, 1996; 50: 635–642
- [77] Toth J., Starsia Z., Buc M., Stefanowicz J.: Family study of natural killer cell activity in C1q deficient patient with systemic lupus erythematosus-like syndrome: Association between impaired natural killer cell function and C1q deficiency. *Immunobiol.*, 1989; 180: 47–54
- [78] Trendelenburg M.: Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2005; 27: 276–285
- [79] Trendelenburg M., Courvoisier S., Spath P.J., Moll S., Mihatsch M., Itin P., Schifferli J.A.: Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 745–751
- [80] Trendelenburg M., Lopez-Trascasa M., Potlukova E., Moll S., Regenass S., Fremeaux-Bacchi V., Martinez-Ara J., Jancova E., Picazo M.L., Honsova E., Tesar V., Sadallah S., Schifferli J.: High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy proven active lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 3115–3121
- [81] Trendelenburg M., Marfurt J., Gerber I., Tyndall A., Schifferli J.A.: Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis. Rheum.*, 1999; 42: 187–188
- [82] Trouw L.A., Groeneveld T.W., Seelen M.A., Duijs J.M., Bajema I.M., Prins F.A., Kishore U., Salant D.J., Verbeek J.S., van Kooten C., Daha M.R.: 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
- [83] Trouw L.A., Roos A., Daha M.R.: Autoantibodies to complement components. *Mol. Immunol.*, 2001; 38: 199–206
- [84] Trouw L.A., Seelen M.A., Duijs J.M., Benediktsson H., van Kooten C., Daha M.R.: Glomerular deposition of C1q and anti-C1q antibodies in mice following injection of antimouse C1q antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 132: 32–39
- [85] Urade Y., Oberdick J., Molinar-Rode R., Morgan J.I.: Precerebellin is a cerebellum specific protein with similarity to the globular domains of complement protein C1q B-chain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 1069–1073
- [86] Uwatoko S., Gauthier V.J., 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
- [87] Uwatoko S., Mannik M.: Low molecular weight C1q-binding IgG in patients with systemic lupus erythematosus consists of autoantibodies to the collagen-like region of C1q. *J. Clin. Invest.*, 1988; 82: 816–824
- [88] von den Berg R.H., Faber-Krol M. C., Sim R.B., Daha M.R.: The first subcomponent of complement, C1q, triggers the production of IL-8, IL-6, and monocyte chemoattractant peptide-1 by human umbilical vein endothelial cells. *J. Immunol.*, 1998; 161: 6924–6930
- [89] Walport M.J.: Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res.*, 2002; 4(Suppl.4): S279–S293
- [90] Webster S., Glabe C., Rogers J.: Multivalent binding of complement protein C1q to amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ) promotes the nucleation phase of A $\beta$  aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 217: 869–875
- [91] Wisnieski J.J., Jones S.M.: 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
- [92] Wisnieski J.J., Jones S.M.: IgG autoantibodies to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus and six other skeletal or rheumatic diseases. *J. Rheumatol.*, 1992; 19: 884–888
- [93] Yamaguchi N., Benya P.D., van der Rest M., Ninomiya Y.: The cloning and sequencing of  $\alpha 1$  (VII) collagen cDNAs demonstrate that the type VIII collagen is a short chain collagen and contains triple-helical and carboxy-terminal non-triple helical domains similar to those of type X collagen. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 16022–16029

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.