

*Originalni rad/
Original article*

ANTI-C1Q ANTITELA KAO MARKER
SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

ANTI-C1Q ANTIBODIES AS A MARKER IN
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Biljana Milić^{1,2}, Tatjana Ilić^{1,2}, Milica Popović^{1,2}, Sonja Golubović^{1,2}, Dejan Čelić^{1,2}

Correspondence to:

Biljana Milić

Puškinova 22, Novi Sad,
021 452213, 0637197561,
biljana.milic@mf.uns.ac.rs

¹ Klinički Centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Novi Sad

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

Ključne reči

systemski eritemski lupus, lupus nefritis,
anti-C1q antitela

Key words

systemic lupus erythematosus, lupus
nephritis, anti-C1q antibodies

Sažetak

Cilj rada: Utvrditi značaj anti-C1q antitela kao markera aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa i lupus nefritisa. **Metode:** Ispitivanjem je obuhvaćeno 97 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) od kojih je 47 imalo biopsijom potvrđen lupus nefritis, a 50 je bilo bez bubrežne manifestacije ove bolesti. Aktivnost bolesti je određivana putem Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) indeksa aktivnosti. Titar anti-C1q antitela je određivan iz seruma bolesnika komercijalnim enzimskim imunoesejom. **Rezultati:** Bolesnici sa lupus nefritisom su imali viši titar anti-C1q antitela u odnosu na one bez nefritisa (41,12±49,93 prema 19,08±35,15, p<0,01), ali nije utvrđena značajna razlika između bolesnika sa aktivnim i neaktivnim lupus nefritisom (46,94±54,88 prema 33,25±42,43, p=0,39). Nije utvrđena razlika u pogledu pozitivnog nalaza i titra anti-C1q antitela između bolesnika sa lupus nefritisom u odnosu na patohistološki nalaz bioptata bubrege (p=0,399). Titar anti-C1q antitela je pozitivno korelirao sa SLEDAI indeksom (r=0,36, p<0,01), titrom anti-dsDNA antitela (r=0,44, p<0,01), a negativno sa C3 (r=-0,42, p<0,01) i C4 komponentom komplementa (r=-0,43, p<0,01). Značajna povezanost je utvrđena i sa 24h proteinurijom (r=0,272, p<0,01). Analiza ROC krive je utvrdila prediktivnu sposobnost anti-C1q antitela u raspoznavanju bolesnika sa aktivnim lupus nefritisom u odnosu na ostale bolesnike sa SLE-a (AUC=0,65)(95%ci 0,52-0,77). **Zaključak:** Titar anti-C1q antitela u SLE-u mogu služiti kao marker bubrežne manifestacije SLE-a i globalne aktivnosti bolesti ali ne i aktivnog lupus nefritisa.

UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE) je multisistemski autoimuni poremećaj koji odlikuje široka paleta kliničkih manifestacija kako u domenu inicijalne prezentacije tako i u relapsima bolesti. Smatra se da je ovo oboljenje prototip autoantitelima-posredovanih autoimunih poremećaja (1). Lupus nefritis (LN) se javlja kod oko 40-70% bolesnika, najčešće u toku prvih 5 godina trajanja bolesti i glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta. Glavna serološka odlika SLE-a je prisustvo cirkulišućih autoantitela na mnoštvo nuklearnih, citoplazmatskih i membranskih antigena. Iako postoji najmanje 2000 potencijalnih intracelularnih antigena, autoimuni odgovor je sužen na njih svega 30-40, pri čemu su autoantitela pretežno usmerena na delove nukleo-proteina (98% bolesnika imaju antinuklearna antitela). 70% bolesnika ima autoantitela protiv dvostrukospiralne DNA (ds-DNA), a 10-30% anti-Smith antitela i ova dva antitela su

karakteristična za bolesnike sa SLE-om. Ali, pored ovih antitela, postoje i ona usmerena ka pojedinim serumskih proteinima kao što je C1q komponenta komplementa, prva komponenta klasičnog puta aktivacije komplementa. Glavna fiziološka funkcija C1q je uloga u čišćenju imunih kompleksa i self-antigena koji se stvaraju tokom procesa programirane smrti ćelije (2,3). Deficijencija C1q vodi ka neadekvatnom čišćenju autoantigena poreklom iz apoptotičnih ćelija, što pogoduje razvoju autoimuniteta. Osim ove uloge pretpostavlja se da C1q ima ulogu u negativnoj selekciji autoreaktivnih B-ćelija, te u slučaju njegove deficijencije može doći do ekspanzije ovih autoreaktivnih ćelija koje sekretuju patološka autoantitela. Postoje dokazi da je prisustvo hereditarne homozigotne deficijencije C1q snažan faktor rizika za nastanak SLE-a (4). Kod bolesnika sa SLE-om se često detektuju niski nivoi C1q komponente komplementa, pogotovo tokom relapsa bolesti. Nizak nivo C1q je

udružen sa prisustvom antitela protiv C1q, a ona su prisutna kod oko 20-50% SLE bolesnika i čak 100% onih sa aktivnim proliferativnim lupus nefritisom (5,6). I mada je većina sprovedenih studija dokazala povezanost ovih antitela sa bubrežnom manifestacijom bolesti kao i sa globalnom aktivnošću SLE-a, ipak su rezultati kontradiktorni u pogledu toga da li su anti-C1q antitela jasan marker aktivnog lupus nefritisa. Zbog toga je cilj ovog rada bio da se uvrđi značaj anti-C1q antitela kao markera aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa i lupus nefritisa u našem uzorku bolesnika.

MATERIJAL I METODE

Radom je obuhvaćeno 97 bolesnika sa dijagnozom SLE koji su u momentu postavljanja dijagnoze ispunjavali najmanje 4 od 11 kriterijuma datim od strane American College of Rheumatology (ACR) (7). Svi bolesnici su u momentu uzimanja uzoraka bili stariji od 18 godina i potpisali su pristanak za učestvovanje u ispitivanju. Ispitivanje je izvršeno kao prospektivna transverzalna studija.

Status aktivnosti bolesti je određivan putem Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2000) skora (8). Svi bolesnici koji su imali dijagnozu LN-a su bili podvrgnuti biopsiji bubrega, nakon čega je klasifikovan tip patohistološke lezije prema klasifikaciji Internacionalnog društva nefrologa/Društva renalnih patologa (ISN/RPS) (9), dok nijedan bolesnik sa sistemskim eritemskim lupusom bez lupus nefritisa nije imao dokumentovano bubrežno oboljenje.

Bolesnici su podeljeni na četiri grupe u zavisnosti od toga da li su imali biopsijom potvrđeni lupus nefritis i da li je bolest u momentu uzimanja uzoraka krvi i urina bila u aktivna ili u remisiji.

Za standardna kliničko-laboratorijska ispitivanja uzeti su uzorci krvi (5 ml) i urin bolesnika i analizirani standardnim metodama: sedimentacija eritrocita (Westergreen) (SE), serumski kreatinin i urea, klirens kreatinina, 24h proteinurija, C3, C4 komponenta komplementa, anti-dsDNA antitela.

Serumska koncentracija humanih antitela klase IgG na C1q komponentu komplementa je određivana ELISA tehnikom, pomoću komercijalnih mikroploča (Euroimmun, Lübeck, Germany). Diluirani serum bolesnika su transferisani na mikroploču, inkubirani 30 minuta na sobnoj temperaturi, dodat je enzim-konjugat (antihumano antitelo klase IgG obeleženo peroksidazom), a potom substrat i stop-rastvor. Intenzitet dobijenog rastvora je izmeren u ELISA čitaču na talasnoj dužini od 450

nm. Podaci dobijeni iz kalibracione krive su množeni faktorom 4. Proizvođač je preporučio da gornja granica normalnih vrednosti (cut-off vrednost) bude 20 RU/ml.

Prikupljeni podaci su obrađeni putem statističkog paketa SPSS.17. Korišćeni su: a) standardni deskriptivni statistički pokazatelji, b) razlike između grupa su ispitivane primenom Man-Whitney testa za kontinuirane promenljive ukoliko se radilo o poređenju između dve grupe, odnosno Kruskal-Volisovim testom ukoliko se radilo o poređenju između 3 i više grupa c) poređenje između grupa za kategorijalne promenljive je sprovedeno pomoću hi-kvadrat testa i Fišerovog egzaktnog testa, d) korelacije su određivane pomoću Spearmanov-e rank korelacije, e) analiza ROC krive. Statistička značajnost je procenjena na vrednostima $p < 0,05$.

REZULTATI

Klinički i laboratorijski parametri ispitivanih bolesnika sa SLE su opisani u tabeli broj 1. Od ukupnog broja bolesnika ($n=97$), njih 91 ili 93,81% su činile žene, a 6 ili 6,18% muškarci, bez značajne razlike između grupa. Bolesnici u remisiji bez LN su bili stariji u odnosu na ostale tri grupe ($p=0,003$) i imali su najduže vreme trajanje bolesti ($p < 0,001$). Serumski kreatinin je imao najvišu vrednost u grupi bolesnika sa aktivnim LN, a grupe sa LN su se razlikovale od grupa bez LN prema vrednosti kreatinina ali ne i klirensa kreatinina. Očekivano, bolesnici sa aktivnim LN su imali najviše vrednosti 24h proteinurije u odnosu na ostale grupe ($p < 0,001$). Grupe bolesnika sa aktivnom bolešću su se razlikovale u odnosu na one u remisiji po tome što su imale značajno više vrednosti SE i anti-ds DNA antitela, a niže C3 i C4 komponente komplementa.

Tabela broj 1. Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika u momentu uzimanja uzoraka krvi i urina

	Aktivni LN (n=27)	Remisija LN (n=20)	Aktivni SLE bez LN (n=23)	Remisija SLE bez LN (n=27)	p
Ženski pol, n (%)	23 (85,18%)	20 (100%)	22 (95,65%)	26 (96,3%)	0,391
Starost (god.), $\bar{x} \pm \text{SD}$	40,54±13,46	37,85±13,69	37,04±11,93	48,67±13,16	0,003
Dužina bolesti (god.), $\bar{x} \pm \text{SD}$	5,7±6,1	5,65±4,82	3,04±5,12	9,78±7,18	<0,001
SLEDAI skor, $\bar{x} \pm \text{SD}$	11,74±4,84	2,15±1,31	7,26±1,28	1,33±0,96	<0,001
SE (mm/h), $\bar{x} \pm \text{SD}$	38,22±26,8	25,7±16,53	55,69±31,5	22,55±19,43	<0,001
Kreatinin u serumu (umol/l), $\bar{x} \pm \text{SD}$	131,2±112,3	85,56±24,52	68,91±9,09	18,78±12,32	<0,001
Klirens kreatinina (ml/min), $\bar{x} \pm \text{SD}$	82,85±41,67	88,4±18,4	98,7±7,22	103,07±14,7	0,057
24h proteinurija (mg/DU), $\bar{x} \pm \text{SD}$	3040,5±2793,8	333,3±509,9	181,2±80,5	131,5±59,4	<0,001
C3(g/l), $\bar{x} \pm \text{SD}$	0,59±0,24	0,95±0,2	0,67±0,22	1,01±0,2	<0,001
C4(g/l), $\bar{x} \pm \text{SD}$	0,06±0,09	0,18±0,11	0,11±0,06	0,2±0,13	<0,001
Anti-dsDNA At (IU/ml), $\bar{x} \pm \text{SD}$	334±362,4	115±277,03	425±280,03	110±196,01	<0,001
Anti-C1q At (RU/ml), $\bar{x} \pm \text{SD}$	46,9±54,88	33,25±42,43	28,64±46,18	11,29±20,45	0,014
Anti-C1q At >20 RU/ml, n(%)	13(48)	8(40)	8(36,4)	3(11,1)	0,028

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ; SE-sedimentacija eritrocita; Anti-dsDNA At-antitela protiv dvostrukospiralne DNA; anti-C1q At-antitela protiv C1q komponente komplementa

Srednje vrednosti anti-C1q antitela su bile značajno više u grupama bolesnika sa LN u odnosu na one bez ove manifestacije ($p=0,014$), ali se grupe sa LN (aktivni i neaktivni) nisu razlikovale međusobno. Na osnovu preporučene granične vrednosti za anti-C1q At date od strane proizvođača ELISA kita koja je iznosila 20 RU/ml, određen je broj bolesnika sa pozitivnom vrednošću. Od ukupnog broja bolesnika njih 34/97 je imalo pozitivne vrednosti anti-C1q At (28,47%). U grupi bolesnika sa aktivnim LN-om broj onih sa pozitivnim vrednostima anti-C1q At je bio 13 (48%), u grupi sa remisijom LN-a 8 (40%), u grupi sa aktivnim SLE-om 8 (36,4%), dok je u grupi sa remisijom SLE-a samo 3 bolesnika ili 11,1% imalo pozitivan nalaz. Statistički je utvrđeno da se jedino grupa bolesnika sa SLE u remisiji statistički razlikovala od ostalih grupa po znatno manjem procentu pozitivnih bolesnika, dok se ostale grupe međusobno nisu razlikovale.

Vrednost anti-C1q At je značajno pozitivno korelirala sa vrednostima SE i anti-dsDNA At, a negativno sa vrednostima C3 i C4 komponente komplementa. Takođe, utvrđeno je da je vrednost ovog markera pozitivno korelirala sa vrednošću 24h proteinurije, ali ne i sa vrednošću klirensa kreatinina i serumskog kreatinina. Ostvarena je pozitivna korelacija između koncentracije anti-C1q At i SLEDAI skora (tabela broj 2).

Tabela broj 2. Korelacija nivoa anti-C1q At sa SLEDAI skorom i laboratorijskim parametrima

	Koeficijent korelacije*	p
SLEDAI skor	0,368	<0,001
Anti-dsDNA At	0,441	<0,001
C3	-0,42	<0,001
C4	-0,433	<0,001
24h proteinurija	0,272	0,007
Serumski kreatinin	0,142	0,169
Klirens kreatinina	-0,064	0,53

*Spearman-ov koeficijent korelacije (r)

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ; Anti-dsDNA At-antitela protiv dvostrukospiralne DNA;

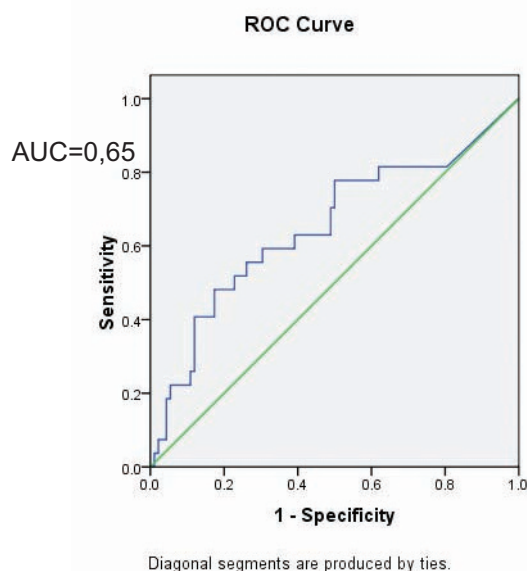
Svim bolesnici sa LN je dijagnoza postavljena biopsijom bubrega. Bolesnici su na osnovu patohistološkog nalaza i nalaza imunofluorescencije klasifikovani u jednu od 6 klasa prema međunarodnoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO). Najviše bolesnika je klasifikovano u IV klasu LN- njih 28 ili 60%), potom klasu II (9 ili 19%), klasu III (7 ili 15%), klasu I (2 ili 4%) i klasu V (1 ili 2%).

Na tabeli broj 3. su navedene vrednosti ovog biomarkera u zavisnosti od klase LN-a. Poređenjem ovih vrednosti je utvrđeno da ne postoji značajna razlika između klasa LN, odnosno da ovim istraživanjem nismo dokazali povezanost koncentracije anti-C1q At sa proliferativnim oblicima LN-a. Iz razloga statističke obrade nisu uključeni bolesnici koji su pripadali klasi I (2 bolesnika) i klasi V (1 bolesnik).

Tabela broj 3. Koncentracija anti-C1q At u pojedinim klasama LN-a

	Klasa LN-a	\bar{x}	SD	χ^2	P
anti-C1q At (RU/ml)	II	18.64	26.32	1.83	0,399
	III	50.22	70.82		
	IV	42.98	48.52		

Za procenu uspešnosti ispitivanog biomarkera anti-C1q At u proceni diferencijacije bolesnika sa aktivnim lupus nefritisom koristili smo analizu ROC krive (Receiver Operating Characteristic Curve). Površina ispod ROC krive (AUC) je iznosila 0,65 (95%CI 0,522-0,778), senzitivnost 70,04%, a specifičnost 48,9% (Grafikon broj 1.)



Grafikon broj 1. ROC kriva za vrednost anti-C1q antitela

DISKUSIJA

U ovoj studiji, kao i u većini sprovedenih studija potvrđena je asocijacija anti-C1q At sa bubrežnom manifestacijom bolesti (10-16). Naime, bolesnici sa lupus nefritisom su imali značajno više srednje vrednosti ovog parametra od onih bez ove manifestacije. Takođe, najveći procenat bolesnika sa pozitivnom vrednošću anti-C1q je zabeležen u grupama sa LN-om (48% u grupi sa aktivnim i 40% u grupi sa neaktivnim) ali se statistički jedino grupa bolesnika SLE u remisiji razlikovala od ostalih grupa po manjem procentu bolesnika sa pozitivnim nalazom.

Što se tiče korelacije titra anti-C1q sa titrom drugih markera aktivnosti, većina studija je dokazala negativnu korelaciju sa nivoima C3, C4 (17-19) i pozitivnu korelaciju sa titrom anti-ds DNA At (10,18, 20). Takođe i u ovoj studiji je dokazano da serumski nivo ovih antitela korelira sa stepenom aktivnosti SLE-a kao i sa tradicionalnim markerima aktivnosti bolesti. Naime, vrednost anti-C1q At je značajno pozitivno korelirala sa vrednostima SE, anti-dsDNA At i SLEDAI indeksom, a negativno sa vrednostima C3 i C4 komponente komplementa.

Međutim rezultati su kontraverzni što se tiče pouzdanosti anti-C1q At kao markera aktivnog LN. Sinico i saradnici su u grupi od 61 bolesnika sa SLE-om našli da 44% ima pozitivna anti-C1q At, od čega je 60% pozitivnih u grupi sa

LN, odnosno 89% pozitivnih u grupi sa aktivnim LN (13). Trendelemburg i sar. su utvrdili u svom radu da je čak 97,2% bolesnika sa aktivnim proliferativnim LN-om imalo anti-C1q At, dok je procenat bio značajno niži kod neaktivnog lupusa (35%), a još niži kod ne-renalnog lupusa (25%) (6). Marto et al su u svom radu proučavali grupu od 151 bolesnika sa SLE-om. Anti-C1q antitela su bila prisutna kod 65% bolesnika sa LN u poređenju sa 32% u grupi bez nefritisa. Autori nisu pronašli signifikantnu razliku između grupe bolesnika sa neaktivnim LN-om i grupe bez nefritisa, niti između grupe sa aktivnim i neaktivnim nefritisom (10).

U našem uzorku bolesnika srednje vrednosti anti-C1q At se nisu razlikovale između grupa sa aktivnim i neaktivnim LN-om. Grupe bolesnika sa aktivnom bolešću, bez obzira na prisustvo LN-a su imale značajno više vrednosti SE i anti-ds DNA At, a niže C3 i C4 komponente komplementa u odnosu na one sa neaktivnom bolešću, ali se one međusobno nisu

razlikovale. Analiza ROC krive je utvrdila slabu prediktivnu sposobnost anti-C1q antitela u raspoznavanju bolesnika sa aktivnim lupus nefritisom u odnosu na one bez ove manifestacije SLE-a (AUC=0,65) (95% CI 0,52-0,77).

Ovim istraživanjem nismo uspjeli da dokažemo povezanost koncentracije anti-C1q At sa proliferativnim oblicima LN-a. Rezultati drugih istraživanja govore da, uprkos početnom entuzijazmu da je ovo antitelo marker proliferativnih oblika LN, ipak se ova pretpostavka nije u potpunosti dokazana (10,12,17).

Na osnovu navedenog možemo reći da se u ovom ispitivanju anti-C1q antitelo pokazalo kao odličan marker postojanja LN-a i kao marker globalne aktivnosti SLE-a, ali nije dokazana njegova pouzdanost kao markera aktivnog LN-a niti povezanost sa patohistološkim nalazom bubrežnog oboljenja.

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine correlation of anti-C1q antibodies with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis clinical activity. **Methods:** 97 SLE patients were studied. 47 had biopsy proven lupus nephritis (LN) and 50 had SLE without renal involvement. Activity of disease was categorized according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score. Levels of anti-C1q antibodies were measured using commercial enzyme immunoassay. **Results:** Patients with lupus nephritis had higher titres of anti-C1q antibodies than those without renal involvement (41,12±49,93 vs 19,08±35,15, p<0,01), but there was no significant difference between patients with active and non-active renal involvement (46,94±54,88 vs 33,25±42,43, p=0,39). There were no differences in anti-C1q titres between patients with different renal histopathological findings (p=0,399). Anti-C1q were positively correlated with SLEDAI score (r=0,36, p<0,01), anti ds DNA (r=0,44, p<0,01), and negative with C3 (r=-0,42, p<0,01) and C4 (r=-0,43, p<0,01). Significant correlation was found with 24h proteinuria (r=0,272, p<0,01). Analysis of receiver operator curves (ROC) underscored the predictive value of anti-C1q (AUC = 0.65) (95%CI 0,52-0,77) in distinguishing patients with active LN. **Conclusion:** Anti-C1q in SLE are associated with renal involvement and disease activity but not specifically with active LN..

REFERENCE

- Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(14):1058–1066.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(15):1140–1144.
- Bowness P, Davies KA, Norsworthy PJ, Athanassiou P, Taylor-Wiedeman J, Borysiewicz LK, et al. Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1994; 87:455–64.
- Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Fremeaux-Bacchi V, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dialysis Transplant* 2006; 21: 3115–3121.
- Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli J. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 187–188
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:28891.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
- Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64:444–8.
- Trendelenburg, M, Lopez-Trascasa, M, Potlukova, E. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3115–3121.
- Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68:234–7
- Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G: Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:47-51.
- Trad B, Ben Hassine H, Khalifa M, Idriss N, Slama F, Bahri F, et al. Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus in the Tunisian population. *Pathologie-biologie.* 2013;61:113–6.
- Zhang CQ, Ren L, Gao F, Mu FY, You YQ, Liu YH. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China. *Clinical rheumatology;* 2011;30:967–73.
- 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;27:3552–9.
- Gunnarsson, I., B. Sundelin, M. Heimbürger, R. van Vollenhoven, I. Lundberg I, S.H. Jacobson et al.. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis – predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol.* 2002; 29: 693–699.
- Siegert, C.E., M.D. Kazatchkine, A. Sjöholm, R. Würzner, M. Loos, M. R. Daha.. Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic role. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 116: 4–8.
- Horvath, L., L. Czirjak, B. Fekete, Jakab L, Pozsonyi T, Kalabay L 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.* 2001;19: 667–672
- Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8):2436-44.

■ The paper was received / Rad primljen: 28.02.2020.
Accepted / Rad prihvaćen: 13.03.2020.