

Anticuerpos anti C1q en enfermos con lupus eritematoso sistémico en fase activa

Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in active phase

Ana María Guerreiro Hernández, Rinaldo Villaescusa Blanco, Aymara Leyva Rodríguez, Julio César Merlín Linares, Ada A Arce Hernández, Rosa María Lam Díaz

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Diversos estudios han demostrado la presencia de anticuerpos anti C1q en enfermos con lupus eritematoso sistémico, aunque su participación en la fisiopatogenia de la enfermedad no se encuentra totalmente esclarecida. El C1q es fundamental en la eliminación de los inmunocomplejos y de los debris celulares apoptóticos, conocida fuente de autoantígenos, y en el mantenimiento del endotelio vascular. Existe una amplia variedad de autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares, los anti DNA de doble y simple cadena que junto a los anticuerpos anti C1q son usados como marcadores de diagnóstico en pacientes con esta enfermedad.

Objetivo: Determinar la prevalencia de los anticuerpos anti C1q en la fase activa de la enfermedad.

Métodos : Se determinaron los niveles de los anticuerpos anti C1q, mediante un ensayo inmunoenzimático en el suero de 64 enfermos: 20 con lupus eritematoso sistémico en fase activa según el índice de actividad del lupus eritematoso sistémico, 44 con otras enfermedades autoinmunes reumatológicas y 30 donantes sanos. El estudio se realizó en el período comprendido entre el 2013 al 2015 y todos los ensayos inmunoenzimáticos pertenecen a la firma comercial Orgentec.

Resultados: Se detectaron anticuerpos anti C1q en el suero de 8 de los 20 enfermos con lupus en fase activa (40 %), se demostró la presencia de anticuerpos anti C1q en 9 de los que tenían otras enfermedades reumatológicas autoinmunes (20,5 %) y en 4 de los individuos sanos (13,3 %).

Conclusiones : estos resultados sugieren la posible participación de los anticuerpos anti C1q en el daño existente en la fase activa de la enfermedad.

Palabras clave : anti-C1q, anti-DNA ds, lupus eritematoso sistémico, autoanticuerpos.

ABSTRACT

Introduction : Several studies have demonstrated the presence of anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, although their participation in the pathogenesis of the disease is not fully clarified. The C1q plays a role in removing immune complexes and apoptotic cell debris, known source autoantigens, and maintenance of the vascular endothelium. There is a wide variety of autoantibodies as antinuclear antibodies, anti double and single stranded DNA alongside the anti-C1q antibodies are used as diagnostic markers in patients with this disease.

Objective : To determine the prevalence of antibodies to C1q in the active phase of the disease.

Methods : The levels of anti-C1q antibodies were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (Orgentec) in the serum of 64 patients: 20 with systemic lupus erythematosus in active phase according to the index of activity of systemic lupus erythematosus, 44 with other rheumatic autoimmune diseases, and 30 healthy donors. The study was conducted in the period from 2013 to 2015.

Results : Anti C1q antibodies were detected in the sera of 8 of the 20 patients with lupus in active phase (40%), the presence of anti C1q antibody was demonstrated in nine of those with other rheumatologic diseases autoimmune (20.5%) and 4 of the healthy individuals (13.3%).

Conclusions : These results suggest the possible involvement of anti C1q antibodies in the existing damage in the active phase of the disease.

Keywords: anti-C1Q antibodies, Anti DNA antibodies, systemic lupus erythematosus, autoantibodies.

INTRODUCCIÓN

El sistema complemento es muy importante en la respuesta inmune innata. El C1q es el primer componente involucrado en la cascada de activación por la vía clásica y participa en la solubilización y eliminación de los inmunocomplejos, en la remoción de los debris celulares apoptóticos, conocida fuente de autoantígenos, y en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular¹⁻³.

La deficiencia hereditaria de la fracción C1q del complemento es considerado un fuerte riesgo genético de desarrollar manifestaciones cutáneas parecidas al lupus eritematoso sistémico (LES), así como una alta predisposición a las infecciones bacterianas⁴. Las deficiencias de los primeros componentes de la vía clásica del complemento como el C4 y la lectina de unión a manosa (MBL), reactante de fase aguda y responsable de la activación del complemento por la vía de las lectinas, han emergido como posibles causas de susceptibilidad al LES que es el prototipo de

enfermedad autoinmune caracterizada por una desregulación de células T y B que provoca la producción de autoanticuerpos, la deposición de inmunocomplejos, la infiltración de células mononucleares y finalmente el daño tisular^{5, 6}.

En la patogénesis de las enfermedades autoinmunes están involucrados casi un centenar de anticuerpos dirigidos contra un gran número de autoantígenos intracelulares, tanto nucleares como citoplasmáticos, entre los que se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti DNA de doble y simple cadena, así como contra algunas ribonucleoproteínas que tienen la propiedad de ser extraíbles en solución salina (ENA) con diferentes especificidades, anti SS-A (SS-52, SS-60), anti SS-B, anti Sm, anti RNP, anti SCL- 70, antinucleosoma y más recientemente los anticuerpos anti C1q^{7, 8}.

Ya en la década de los 80 del siglo pasado, se publicaron reportes de la presencia de anticuerpos anti C1q en el suero de pacientes con LES⁹⁻¹¹, pero también han sido estudiados en una amplia variedad de condiciones autoinmunes como la vasculitis urticarial hipocomplementémica¹², en el Sjögren¹³, en la enfermedad *Behçet*¹⁴, glomerulonefritis membrano proliferativa¹⁵, así como en enfermedades infecciosas como el HIV¹⁶ y la hepatitis C¹⁷. En individuos sanos la prevalencia se encuentra entre el 2-8 % aunque se incrementan con la edad¹⁸.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los anticuerpos anti C1q en enfermos con LES en la fase activa de la enfermedad.

MÉTODOS

Se estudiaron pacientes con enfermedades autoinmunes provenientes de la consulta de Inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología y de los servicios de Reumatología, Dermatología y Medicina Interna del Hospital General Docente "Enrique Cabrera", atendidos en el período entre marzo de 2013 y marzo de 2015. Se dividieron en dos grupos: LES en la fase activa según el índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI), otras enfermedades reumatológicas autoinmunes también en fase activa. Se incluyó un grupo formado por 30 donantes sanos del Banco de Sangre. Las muestras se obtuvieron por punción venosa, se centrifugaron y se guardaron a - 20°C hasta el momento de la determinación. Los sueros hemolizados y lipémicos fueron eliminados por su posible interferencia.

Se determinó la concentración de anticuerpos anti C1q en el suero de los tres grupos estudiados mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) cuantitativo de la firma comercial (Orgectec) según las instrucciones previstas por el fabricante.

Se utilizó un test de Chi cuadrado para comparar la prevalencia de los anticuerpos anti C1q en las diferentes enfermedades. No fue significativamente más alta en los pacientes con LES (40 %) que en los pacientes con otras enfermedades reumatológicas autoinmunes (20,5 %) y en individuos sanos (13,3 %).

RESULTADOS

Del total de enfermos estudiados (n=64), 58 eran mujeres (90,6 %); 20 tenían LES en fase activa según criterios SLEDAI y 44 otras enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Se encontró presencia de anticuerpos anti C1q en 8 de los pacientes con LES en fase activa, lo que representa el 40 % de positividad. En el grupo de enfermos con otras enfermedades 9 resultaron positivos (20,5 %). Entre los donantes sanos 4 (13,3 %) presentaban presencia de anticuerpos anti C1q.

La prevalencia de los anticuerpos anti C1q. no fue significativamente más alta en los pacientes con LES que en los pacientes con otras enfermedades reumatológicas autoinmunes y en individuos sanos.

DISCUSIÓN

De los pacientes estudiados existió un predominio del sexo femenino, lo que concuerda con lo reportado para estas enfermedades, en las que el factor hormonal pudiera ser importante en el desencadenamiento. Resulta relevante el elevado porcentaje de enfermos con anticuerpos anti C1q demostrados en el grupo con LES en fase activa. Este hallazgo pudiera explicar la afectación de las funciones biológicas del C1q al depositarse una mayor cantidad de inmunocomplejos, provocando que se amplifique el daño tisular que existe en esta enfermedad, con lo que se empeora el fenómeno inflamatorio¹⁹⁻²¹. Los trastornos en la eliminación de los debris celulares apoptóticos, provocan un incremento en la producción de autoanticuerpos que contribuye a incrementar el daño existente¹⁹⁻²¹.

Es importante contar dentro del panel diagnóstico para enfermos con LES con biomarcadores que permitan establecer el daño orgánico y la respuesta al tratamiento sin el riesgo de métodos invasivos como las biopsias u otros procedimientos que impliquen el uso de radionúclidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hasan SL, Mohdashari NS, Mohd DK, Chehusin CM. High occurrence of in vitro apoptosis of lymphocytes induced by serum from systemic lupus erythematosus patients is associated with increased serum levels of anti-C1q autoantibodies. *Int J Rheum Dis.* 2013; 16(4): 430-36.
- 2- Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mercareilly L, Dragon-Durey MA. Functional complement C1q abnormality leads to impaired immune complexes and apoptotic cell clearance. *J Immunol.* 2011; 187(8): 4369-73.
- 3- Jozsef P, Laszlo C. The endotelial deprotection hipothesis for lupus pathogenesis, the dual role of C1q as a mediator of clearance and regulator of endothelial permeability. *Research.* 2015; 4: 24.
- 4- Radanova M, Vasilev V, Dimitrov T. Associaton of C1q gene cluster polymorphism with lupus nephritis in bulgarian patients. *Lupus.* 2015; 24: 3280-9.

- 5- Sato N, Ohsawa I, Nagamachi S, Ishii M, Kusaba G, Inoshita M, et al. Significance of glomerular activation of the alternative pathway and lectin pathway in lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20:1378-86.
- 6- Kelley JM, Edberg JC, Kimberley RP. Pathways strategies for susceptibility genes in LES. *Autoimmune Rev*. 2010;9:473-9.
- 7- Bruner BF, Guthridge JM, Lu R, Vidal G, Kelly JA. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead- based assays in a large, diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3677-86.
- 8- Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*. 2012;76:223-28.
- 9- Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:42-9.
- 10- Katsumata Y, Miyake K, Kawauchi Y, Okamoto Y. 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.
- 11- Eggleton P, Ukoumunne OC, Cotrell L, Khan A. Autoantibodies against C1q as a diagnostic measure of a lupus nephritis systematic review and meta-analysis. *J Clin Cell*. 2014;22(2):210.
- 12- Wisniesky 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.
- 13- Potlukova E, Kralikova P. Complement component C1q and anti C1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol*. 2008;67:423-30.
- 14- Bassyouni H, Gamal S, Talaat RM, Siam I. Autoantibodies against complement C1q in patients with Behçet disease: Association with vascular involvement. *Mod Rheumatol*. 2014;24(2):316-2.
- 15- Takei T, Itabashi M, Moriyama T, Shimizu A. Positive C1q staining associated with poor renal outcome in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exper Nephrol*. 2013;17(1):92-8.
- 16- Prohaszka Z, Daha MR, Susal C, Daniel V, Szlavick J, Banhegyi D. C1q autoantibodies in HIV infection: correlation to elevated levels of autoantibodies against 60-KDa heat- shock proteins. *Clin Immunol*. 1999;90:247-55.
- 17- Fadda SH, Bassyouni H, Foad NA, Wali IE. Anti C1q in chronic hepatitis C virus genotype IV infection rheumatologic manifestations. *Immunol Invest*. 2014;16:1-11.
- 18- Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, Van der voort. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Immunopathol*. 1993;67:204-9.

19- 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; 21:1088-97.

20- Orbai A.M, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O. Anti- C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:42-9.

21- Mahler M, Van Scharenburg R, Trouw L. Anti C1q autoantibodies, novel tests and clinical consequences. *Frontiers Inmunol*. 2013;117: 1-5.

Recibido: noviembre 17, 2015.

Aceptado: marzo 11, 2016.

Lic. Ana María Guerreiro Hernández . Instituto de Hematología e Inmunología.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. E mail:
rchematologia@infomed.sld.cu