

补体系统在葡萄膜炎发病机制中的作用

熊慧¹, 杨明明², 于旭辉¹

引用: 熊慧, 杨明明, 于旭辉. 补体系统在葡萄膜炎发病机制中的作用. 国际眼科杂志 2022;22(8):1293-1297

作者单位:¹(150000)中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院;²(518020)中国广东省深圳市人民医院暨南方科技大学第二临床医学院 南方科技大学第一附属医院

作者简介: 熊慧, 女, 硕士, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 于旭辉, 女, 毕业于哈尔滨医科大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. yu_xuhui@163.com

收稿日期: 2021-12-10 修回日期: 2022-07-06

摘要

葡萄膜炎是一组累及虹膜、睫状体、脉络膜、玻璃体、视网膜及视网膜血管的炎症性疾病, 可造成视力减退甚至视力丧失。葡萄膜炎的发病机制复杂多样, 如感染、自身免疫、创伤及理化损伤、免疫遗传机制等。近年有研究表明, 补体系统的激活是葡萄膜炎的发病机制之一, 多种补体蛋白包括 CFH、CFB、CFI、MAC、CD59 等通过严密的机制调控补体系统介导的宿主组织损伤, 研究发现补体蛋白在基因层面和生物学功能等方面参与了葡萄膜炎的发生发展。另外 C2、C3、C4、C5 等补体成分在拷贝数变异、基因多态性及调节 T 细胞反应介导自身免疫发展等方面影响葡萄膜炎的发病机制。因此, 补体抑制疗法和相关基因疗法为葡萄膜炎的治疗提供了新的思路及作用靶点。

关键词: 葡萄膜炎; 补体系统; 基因

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.11

Role of complement system in the pathogenesis of uveitis

Hui Xiong¹, Ming-Ming Yang², Xu-Hui Yu¹

¹Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China;

²Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical Medicine College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xu-Hui Yu. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. yu_xuhui@163.com

Received: 2021-12-10 Accepted: 2022-07-06

Abstract

• Uveitis is a group of inflammation diseases involving the iris, ciliary body, choroid, vitreous body, retina and retinal vessels, which can lead to visual deterioration and

even visual loss. The pathogenesis of uveitis is complex and diverse, including infection, autoimmunity, trauma, physical and chemical injury, immune genetic mechanism and so on. Recent studies have shown that the activation of complement system is one of the pathogenesis of uveitis. Various complement proteins, including CFH, CFB, CFI, MAC, CD59 and so on, regulate host tissue damage through a rigorous mechanism mediated by the complement system. And studies have found that those complement proteins are involved in the occurrence and development of uveitis at the gene level and biological function. In addition, complement components like C2, C3, C4 and C5 can affect the pathogenesis of uveitis in terms of copy number variation, gene polymorphism and the regulation of T-cell-mediated autoimmune response. Therefore, complement inhibition therapy and related gene therapy provide new ideas and targets for the treatment of uveitis.

• KEYWORDS: uveitis; complement system; gene

Citation: Xiong H, Yang MM, Yu XH. Role of complement system in the pathogenesis of uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1293-1297

0 引言

葡萄膜炎是临床常见的一组可致盲的眼内炎症疾病^[1]。感染、自身免疫、创伤及理化损伤、免疫遗传等均可引起葡萄膜炎, 但葡萄膜炎的发病机制至今尚未完全阐明。近年越来越多证据表明, 葡萄膜炎的发生发展与补体系统的失调相关。因此, 探究补体在葡萄膜炎发病机制中的作用非常必要。补体系统是人类先天性免疫防御系统的一部分, 其稳定状态受补体调节蛋白的严格调控, 当调控失衡时, 自身细胞、组织受到破坏, 引发多种炎症反应, 进而导致葡萄膜炎的发生^[2]。本综述对补体系统在葡萄膜炎发病机制中的进展情况进行阐述。

1 补体系统及生物学作用

补体系统由血浆补体成分、可溶性和膜型补体调节蛋白、补体受体等多种蛋白构成, 是一个具有精密调控机制的蛋白质反应系统。根据补体系统各成分的生物学功能, 可将其分为三类: (1) 补体固有成分: 指存在于血浆和体液中的参与补体激活的蛋白质, 包括 C1~C9、甘露糖结合凝集素、相关丝氨酸蛋白酶、B 因子、D 因子和 P 因子等; (2) 补体调节蛋白: 指以可溶性或膜结合形式存在, 参与调节补体活化和效应的一类蛋白质分子, 包括 C1 抑制物、I 因子、C4 结合蛋白、H 因子、S 蛋白、衰变加速因子 (DAF, CD55)、膜辅蛋白 (MCP, CD46) 等; (3) 补体受体: 指表达于不同类型的细胞表面, 能与补体活性片段结合而

介导生物学效应的蛋白,包括 CR1 ~ CR5、C3aR、C5aR、C1q-R和 CFH-R 等^[3]。

补体系统通过经典途径、旁路途径和凝集素途径激活,均导致 C3 转化酶(C3bBb)的形成,进一步裂解 C5 形成 C5b,最后与 C6、C7、C8、C9 结合形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC),导致细胞溶解或死亡,促进炎症和组织损伤的发展^[3],见图 1。在该级联反应中,过敏毒素 C3a(C3aR 的配体)和 C5a(C5aR1 和 C5aR2 的配体)是有效的趋化因子,可募集单核细胞、粒细胞和肥大细胞,诱导平滑肌细胞收缩和血管舒张,嗜中性粒细胞和肥大细胞脱颗粒以及多种免疫细胞分泌细胞因子,从而介导炎症介质的释放^[4];调理素 C3b、C4b 与 C5b 可增强吞噬细胞吞噬病原体,协助清除血液中的可溶性抗原抗体复合物。补体系统是机体固有免疫的重要组成部分,参与抗感染免疫、调节炎症反应、处理自身抗原、调控免疫相关基因表达等多重作用^[5]。

2 补体系统与葡萄膜炎的关联分析

2.1 补体系统失调导致的炎症反应与免疫失衡参与葡萄膜炎发病

补体系统在补体调节蛋白的严格调控下保持平衡稳态以保护机体免受“异己”成分的损伤,当平衡失调时,会介导葡萄膜炎的发展^[6-7]。临床研究发现白塞病(Behcet's disease, BD)患者血浆中的 Ba、Bb、C4d 和 sC5b-9 水平升高, BD 和小柳原田(Vogt-Koyanagi-Harada, VKH)综合征患者外周血单核细胞 C3aR 表达增加^[8-9]。实验性自身免疫性前葡萄膜炎(experimental autoimmune anterior uveitis, EAAU)的研究也表明,补体系统的激活对 EAAU 的发生至关重要,相反,宿主补体系统的耗竭可导致 EAAU 的完全抑制,证实补体系统激活参与了葡萄膜炎的发生^[10]。同时遗传学研究表明,补体系统内的多态性可以影响免疫相关疾病的发展,如补体因子 H(complement factor H, CFH)、补体因子 I(complement factor I, CFI)和补体因子 B(complement factor B, CFB)等因子与葡萄膜炎的发生相关^[11-13]。综上所述,补体系统与葡萄膜炎息息相关,补体系统调节失衡参与葡萄膜炎的发生和发展。

2.1.1 CFH 和 CFB 与葡萄膜炎的关系

CFH 和 CFB 是补体旁路调节蛋白,在调节补体旁路途径中发挥重要作用。在补体系统激活过程中,CFB 与 C3 结合形成 C3bBb 启动下一步级联反应,CFH 可与 CFB 竞争结合 C3b,进而使 C3b 与 Bb 解离,加速 C3bBb 的失活,从而抑制旁路途径激活^[3]。近年来,CFH 和 CFB 的基因多态性与葡萄膜炎发病的关系越来越成为研究热点。具体机制可能是 CFH 和 CFB 蛋白的结构改变会影响其与 C3b 结合的亲和力,影响旁路途径激活,导致葡萄膜炎的发生^[2]。相关研究证实 CFH 184G 多态性与前葡萄膜炎相关,CFH I62V 与非感染性中、后葡萄膜炎相关,呈性别特异性^[14-15]。也有研究表明 CFH-rs1065489 TT 基因型是葡萄膜炎复发率较高的临床标志,与人类白细胞抗原(HLA)-B27 有关,CFH 的 Y402H 多态性与后、全葡萄膜炎发病风险增加有关^[14,16]。此外,有学者报道 CFHR2-rs2986127 可作为中国人急性前葡萄膜炎(acute anterior uveitis, AAU)的遗传保护标记^[12]。C2 和 CFB 是一对同源基因,位于主要组织相容性

复合体(major histocompatibility complex, MHC)的 III 类区域的 6p21 染色体簇,与感染和自身免疫有关^[11]。C2rs3020644 位于调控基因表达的启动子处,CFB-rs1048709 与 AU 相关且受 HLA-B27 状态的影响,也与非感染性中、后葡萄膜炎有关,尤其是 VKH 综合征^[11,17]。以上研究表明补体系统相关基因多态性导致蛋白结构变化,补体系统过度激活驱动炎症反应,在葡萄膜炎发病中起重要作用,不同人群的遗传异质性有待进一步验证。

2.1.2 C3 和 C5 与葡萄膜炎的关系

C3 和 C5 是联系三种激活途径的枢纽,在血浆中被裂解为 C3a 和 C5a,将炎症细胞募集到补体激活部位,激活补体,消除感染因子^[18]。相关研究表明,C3 和 C5 的拷贝数变异和基因多态性影响了葡萄膜炎的发生,Xu 等^[19-20]研究结果显示 C3 的高基因拷贝数是 BD 和 VKH 综合征的危险因素,C3 rs408290 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与 BD 的易感性有关,C3 rs408290 GG 基因型个体的 C3-mRNA 表达和细胞因子(包括 IL-17 和 IFN- γ)产生增加;此外,在致病型 C5(高拷贝数和 rs2269067 GG 基因型)中,C5-mRNA 和蛋白表达增强,IL-17 产生增加,表明 C3 和 C5 浓度及蛋白结构的改变打破补体系统的平衡影响葡萄膜炎的进展。最近,有研究^[21-22]用实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)模型观察到血浆和房水中 C3a 和膜攻击复合物 C5b-9 含量升高,接着他们又发现 EAU 视网膜 C3 和 C9 蛋白水平升高,这种补体差异表达蛋白导致的补体功能失调参与了葡萄膜炎的发病机制。抑制补体激活的药物可以迅速减轻组织炎症反应,为葡萄膜炎的治疗带来新的可能。

2.1.3 CFI 与葡萄膜炎的关系

CFI 是一种丝氨酸蛋白酶,在辅助因子存在的条件下抑制补体蛋白 C3b 和 C4b 的激活,进而阻止经典与旁路途径中 C3bBb 的形成,抑制补体级联反应^[23-24]。Wang 等^[25]研究表明,CFI 和补体途径的 C3 级联是 AAU 发病的重要因素,性别和 HLA-B27 状态影响 CFI 等位基因的易感性,且 CFI-rs7356506 可能降低 AAU 的发病风险。也有研究发现 CFI-rs7356506 与 VKH 综合征的复发情况有关^[23]。近年来, Huang 等^[26]研究证实 CFI-rs13104777 与 AAU 的发生有直接关系,遗传影响可能与 HLA-B27 相关。这些发现均提示 CFI 通过影响补体经典和旁路途径在葡萄膜炎的发病机制中发挥重要作用,CFI 在葡萄膜炎的发病机制中的确切作用,尚需多中心、多种族的研究。

2.1.4 CD59 和 MAC 与葡萄膜炎的关系

CD59 是一种 GPI 锚定蛋白,存在于大多数有核细胞的膜上,防止 C9 与 C5b-8 复合物结合,阻止 MAC 的形成,在补体级联的终末途径中起重要作用。CD59 基因也被证明与一些免疫相关疾病有关。MAC 由 1 个 C5b、C6、C7、C8 分子和 12 个 C9 分子组成,在细胞表面形成跨膜离子通道,释放细胞因子,导致细胞溶解和死亡^[3]。AAU 是葡萄膜炎中最常见的类型,由免疫介导并受多种内源性因素的影响, Wang 等^[7]研究首次发现 CD59-rs831626 可能是 HLA-B27 阴性队列 AAU 的遗传保护因子,对 AAU 的影响可能与 HLA-B27

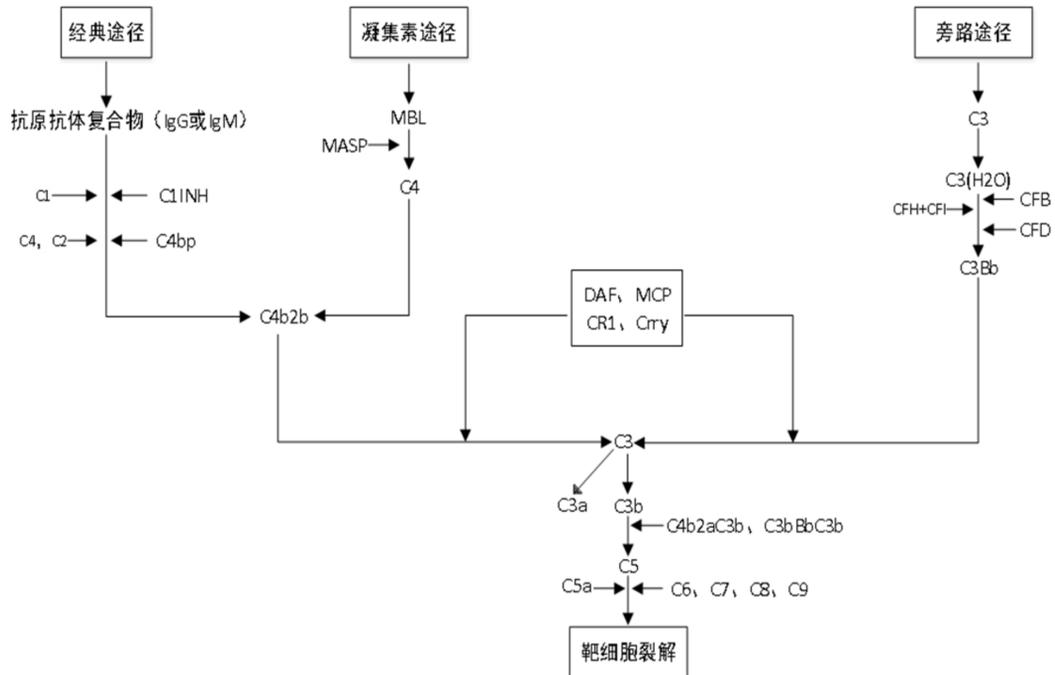


图1 补体激活的3条途径 MASP:甘露糖结合凝集素途径;C3bBbC3b、C4b2aC3b为C5转化酶。

和AS状态有关。另外,有学者发现在C9^{-/-}(C9基因敲除)的EAU小鼠中发现视网膜上不能形成MAC,同时伴有NLRP3炎症小体的激活减少,提示MAC可能通过减弱NLRP3炎症小体激活影响葡萄膜炎的发病机制,腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的sCD59表达能有效抑制MAC的沉积,进而抑制NLRP3炎症小体的活化,单次玻璃体腔注射AAVCAGsCD59可有效抑制小鼠EAU的发生,其作为一种潜在的葡萄膜炎基因疗法值得进一步研究^[27]。CD59和MAC在葡萄膜炎发病过程中扮演重要角色,更多相关性仍有待我们进一步探索。

2.1.5 C1和C4与葡萄膜炎的关系 补体成分1r亚组分a(C1ra)是人类C1r的同源物,C1r是一种高水平的特异性丝氨酸蛋白酶,在免疫和炎症反应中诱导经典途径的激活,基于此,Yang等^[28]研究首次表明川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)滴眼液可能通过下调补体系统相关基因(C1ra)在眼部炎症中发挥抗炎作用。C4在自身免疫性疾病中的作用矛盾。虽然大多数缺乏C4的患者(>75%)发展成狼疮样的自身免疫性疾病,其中一些与自身免疫性葡萄膜炎有关,VKH综合症患者中C4拷贝数减少,表明C4具有保护作用,但也有报道称,与对照组相比,活动性BD患者的C4水平显著升高,高C4a拷贝数通过促进C4a和IL-6的表达增加了BD的风险,表明C4具有致病性^[23,29-31]。C4在BD与VKH综合症中的作用不同,可能的原因是BD是一种针对微生物抗原的异常反应所介导的自身炎症性疾病,而VKH综合症是一种对黑色素细胞抗原的自身免疫性疾病。C4的作用差异可能与葡萄膜炎复杂的遗传背景和免疫反应失衡有关。

2.2 补体系统通过调节T细胞的反应影响葡萄膜炎进展

越来越多的证据表明补体系统通过调节适应性免疫系统的T细胞反应影响葡萄膜炎的进展。补体系统对T细胞的调节机制通过磷脂酰肌醇3激酶介导的AKT磷酸化

实现:(1)上调T细胞内抗凋亡基因Bcl-2的表达,下调促凋亡分子Fas的表达;(2)激活APC上调表达协同刺激因子CD80(B7-1)和CD86(B7-2),促进产生炎症因子IL-12和IL-23^[32]。在葡萄膜炎病程中,抗原诱导致外周交叉反应性T细胞产生,效应T细胞活化穿透血视网膜屏障进入眼内,新抗原释放,积聚到局部淋巴结,自体反应性T细胞随之产生,病情进展。参与葡萄膜炎发病过程的T细胞亚群包括:Th1、Th2、Th17和调节性T细胞(regulatory T cell, Tregs),Th1细胞分泌IL2、干扰素IFN- γ ,Th2细胞分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL13,Th17细胞分泌IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、TNF- α 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF),Tregs分泌TGF- β 和IL-10^[33],各种复杂的细胞因子网络介导自身免疫及炎症反应,细胞之间的相互作用与平衡失衡导致了葡萄膜炎的发生发展。

补体C1、C3和C5对T细胞的调节作用日益受到重视。Schrijver等^[34]发现有葡萄膜炎的活动性结核病患者血清C1q水平比无葡萄膜炎患者高,C1q可以通过降低CD8⁺T细胞、Th1和Th17细胞的活性,增强Tregs活性来调节T细胞反应,并通过调节1型IFN信号通路增加活动性结核病患者葡萄膜炎的发生。有学者报道,C3可以促进T细胞分泌IFN- γ ,通过NF- κ B活化促进IL-17释放,C3a还可诱导Th17刺激单核细胞产生细胞因子,并促进CD4⁺T细胞分泌IL-17,抑制IL-10^[9,35]。另有实验表明,C5a阻断可通过减少IFN- γ 的产生,降低EAU的进展和严重程度^[36]。Lajoie等^[37]发现C5a通过抑制IL-23的表达,调节Th17的分化和增殖,减少IL-17A的产生。这些研究表明C3、C5可能通过增强IFN- γ 和IL-17A的产生参与葡萄膜炎的发病机制。考虑到补体系统和T细胞的关系,补体抑制剂受到研究者们关注,诺玛科潘(nomacopan)是一种从蝗虫唾液中提取的药物,具有抑制

白三烯 B4 (LTB4)和 C5 激活的双重功能,显著减少效应 Th17 细胞和炎症巨噬细胞,对 EAU 有良好的治疗效果^[38]。

过敏性毒素受体 C3aR 和 C5aR 作为补体因子直接调节 T 细胞反应,广受研究者们关注。抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC)和 T 细胞都可表达 C3aR 和 C5aR。在 APC 上,过敏毒素 C3a 和 C5a 与 C3aR 和 C5aR 结合,促进 MHC 和共刺激分子的表达,启动级联反应;在 T 细胞上,C3a 和 C5a 与 C3aR 和 C5aR 结合可以抑制 T 细胞凋亡,促进 Th1 和 Th17 效应 T 细胞分化^[18],并抑制 Foxp3⁺T 调节细胞的发育^[39],导致更严重的 T 细胞反应。Zhang 等^[18]对 WT 和 C3aR/C5aR-KO 小鼠进行不同的影像学研究和免疫学检测,发现 C3aR 和 C5aR 是 EAU 充分发育和相关 Th1 和 Th17 效应反应所必需的重要受体。此外,Wang 等^[9]研究发现 C3aR 表达增加可能导致 Th17 细胞反应过度激活,从而可能参与 BD 和 VKH 综合征的发病机制。

C4、MAC 等对 T 细胞的调节作用同样不可小觑。Zhang 等^[29]通过研究野生型和 C4 基因敲除 (C4-KO) 小鼠的 EAU 发育,发现 C4-KO 小鼠视网膜炎症减弱,T 细胞反应减少及功能受损,证明 C4 是正常 T 细胞活化、增殖和存活所必需的,C4 通过影响 T 细胞内在机制调节 EAU 的发生。Binit 等^[27]研究发现 MAC 沉积在 EAU 视网膜,导致 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 β 产生,促进 Th1 和 Th17 细胞的分化继而诱发葡萄膜炎。综上所述,研究出补体及其受体拮抗剂或阻断补体介导的 T 细胞反应激活通路的制剂将对葡萄膜炎的治疗有重大意义。

3 展望

葡萄膜炎是一种慢性炎症性疾病,其发病和病程多种多样,传统疗法对部分患者很难治愈,给患者带来极大的困扰。与葡萄膜炎有关的补体蛋白贯穿补体激活过程的始终,但补体蛋白在葡萄膜炎发病中的具体机制仍未完全阐明,未来的研究可以着眼于补体蛋白在葡萄膜炎的发病机制、病程变化、信息调控、信号转导、细胞通讯等方面的作用,从而在此基础上找到最佳的治疗靶点。目前 C3、C5、CFB、CFH、CFI 和 CD59 抑制剂在干性黄斑变性的临床试验阶段已取得一定成效^[40]。Li 等^[41]研究结果也表明,以 VEGF 和补体成分为靶点的基因治疗可以为眼部炎症和新生血管疾病提供一种新的、长期的治疗策略。补体抑制疗法和相关基因疗法有望为葡萄膜炎患者的治疗带来新的曙光。

参考文献

- 1 Suttorp-Schulten MS, Schuthova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80(9):844-848
- 2 Yang MM, Lai TYY, Luk FOJ, et al. The roles of genetic factors in uveitis and their clinical significance. *Retina* 2014;34(1):1-11
- 3 Bora NS, Jha P, Bora PS. The role of complement in ocular pathology. *Semin Immunopathol* 2008;30(2):85-95
- 4 Heeger PS, Kemper C. Novel roles of complement in T effector cell regulation. *Immunobiology* 2012;217(2):216-224
- 5 Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48(14):

- 1643-1655
- 6 李圣杰, 张爱平, 曹文俊. 补体缺陷及其疾病. *检验医学* 2015;30(2):195-200
- 7 Wang QF, Huang XF, Zheng ZL, et al. Association of CD59 and CFH polymorphisms with acute anterior uveitis in Chinese population. *Eye (Lond)* 2016;30(11):1452-1457
- 8 Mohlin C, Sandholm K, Ekdahl KN, et al. The link between morphology and complement in ocular disease. *Mol Immunol* 2017;89:84-99
- 9 Wang CK, Cao S, Zhang DK, et al. Increased Complement 3a Receptor is Associated with Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Sci Rep* 2017;7(1):15579
- 10 Yang MM, Wang J, Dong L, et al. Lack of association of C3 gene with uveitis; additional insights into the genetic profile of uveitis regarding complement pathway genes. *Sci Rep* 2017;7(1):879
- 11 Yang MM, Fan JJ, Wang J, et al. Association of the C2-CFB locus with non-infectious uveitis, specifically predisposed to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Immunol Res* 2016;64(2):610-618
- 12 Huang XF, Wang YQ, Li FF, et al. CFHR2-rs2986127 as a genetic protective marker for acute anterior uveitis in Chinese patients. *J Gene Med* 2016;18(8):193-198
- 13 Zhao J, Chen M, Xu H. Experimental autoimmune uveoretinitis (EAU)-related tissue damage and angiogenesis is reduced in CCL2^{-/-} CX₃CR1^{gfp/gfp} mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7572-7582
- 14 Yang MM, Lai TYY, Tam PO, et al. CFH 184G as a genetic risk marker for anterior uveitis in Chinese females. *Mol Vis* 2011;17:2655-2664
- 15 Yang MM, Lai TYY, Tam POS, et al. Complement factor H and interleukin gene polymorphisms in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis. *Mol Vis* 2012;18:1865-1872
- 16 Yang MM, Lai TYY, Tam POS, et al. Association of CFH and SERPING1 polymorphisms with anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1475-1480
- 17 Yang MM, Lai TYY, Tam POS, et al. Association of C2 and CFB polymorphisms with anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4969-4974
- 18 Zhang LJ, Bell BA, Yu MZ, et al. Complement anaphylatoxin receptors C3aR and C5aR are required in the pathogenesis of experimental autoimmune uveitis. *J Leukoc Biol* 2016;99(3):447-454
- 19 Xu DF, Hou SP, Jiang YN, et al. Complement C5 gene confers risk for acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4954-4960
- 20 Xu DF, Hou SP, Zhang J, et al. Copy number variations and gene polymorphisms of complement components in ocular Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Sci Rep* 2015;5:12989
- 21 Guo DD, Hu B, Tang HY, et al. Proteomic profiling analysis reveals a link between experimental autoimmune uveitis and complement activation in rats. *Scand J Immunol* 2017;85(5):331-342
- 22 Liu B, Yin XW, Wei HX, et al. Quantitative proteomic analysis of rat Retina with experimental autoimmune uveitis based on tandem mass tag (TMT) peptide labeling coupled with LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020;1153:122293
- 23 Dai ML, Huang XF, Wang QF, et al. CFI-rs7356506 polymorphisms associated with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Mol Vis* 2016;22:9-17
- 24 Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 2013;33(6):479-492

- 25 Wang YQ, Huang XF, Yang MM, *et al.* CFI-rs7356506 is a genetic protective factor for acute anterior uveitis in Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2014;98(11):1592–1596
- 26 Huang XF, Lin D, Lin KH, *et al.* Genotype–phenotype association study reveals CFI-Rs13104777 to be a protective genetic marker against acute anterior uveitis. *Ocular Immunol Inflamm* 2018;26(1):51–56
- 27 Kumar B, Cashman SM, Kumar–Singh R. Complement–mediated activation of the NLRP3 inflammasome and its inhibition by AAV–mediated delivery of CD59 in a model of uveitis. *Mol Ther* 2018;26(6):1568–1580
- 28 Yang L, Qiu YG, Liu JY, *et al.* Retinal transcriptome analysis in the treatment of endotoxin–induced uveitis with tetramethylpyrazine eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019;35(4):235–244
- 29 Zhang LJ, Bell BA, Li Y, *et al.* Complement component C4 regulates the development of experimental autoimmune uveitis through a T cell–intrinsic mechanism. *Front Immunol* 2017;8:1116
- 30 Hou SP, Qi J, Liao D, *et al.* High C4 gene copy numbers protects against Vogt–Koyanagi–Harada syndrome in Chinese Han. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12):1733–1737
- 31 Dincer D, Tanacan E, Erdogan FG, *et al.* The utility of immunoglobulin A/complement 3 and immunoglobulin G/immunoglobulin M ratios in the assessment of disease activation in patients with Behçet disease. *Autoimmunity* 2021;54(3):176–180
- 32 Vieyra MB, Heeger PS. Novel aspects of complement in kidney injury. *Kidney Int* 2010;77(6):495–499
- 33 Guo KL, Zhang XM. Cytokines that modulate the differentiation of Th17 cells in autoimmune uveitis. *J Immunol Res* 2021;2021:6693542
- 34 Schrijver B, Dijkstra DJ, Borggreven NV, *et al.* Inverse correlation between serum complement component C1q levels and whole blood type–1 interferon signature in active tuberculosis and QuantiFERON–positive uveitis; implications for diagnosis. *Clin Transl Immunology* 2020;9(10):e1196
- 35 Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, *et al.* The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin–17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2010;160(3):386–393
- 36 Copland DA, Hussain K, Baalasubramanian S, *et al.* Systemic and local anti–C5 therapy reduces the disease severity in experimental autoimmune uveoretinitis. *Clin Exp Immunol* 2010;159(3):303–314
- 37 Lajoie S, Lewkowich IP, Suzuki Y, *et al.* Complement–mediated regulation of the IL–17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nat Immunol* 2010;11(10):928–935
- 38 Eskandarpour M, Chen YH, Nunn MA, *et al.* Leukotriene B4 and its receptor in experimental autoimmune uveitis and in human retinal tissues: clinical severity and LTB4 dependence of retinal Th17 cells. *Am J Pathol* 2021;191(2):320–334
- 39 Strainic MG, Shevach EM, An FQ, *et al.* Absence of signaling into CD4+ cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF– β 1 signaling and induction of Foxp3+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2013;14(2):162–171
- 40 Halawa OA, Lin JB, Miller JW, *et al.* A review of completed and ongoing complement inhibitor trials for geographic atrophy secondary to age–related macular degeneration. *J Clin Med* 2021;10(12):2580
- 41 Li YM, Zhu P, Verma A, *et al.* A novel bispecific molecule delivered by recombinant AAV2 suppresses ocular inflammation and choroidal neovascularization. *J Cell Mol Med* 2017;21(8):1555–1571