

# 补体调节蛋白与眼病

唐敏,张军军,范玮

基金项目:中国国家自然科学基金资助项目(No. 81070742)

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科

作者简介:唐敏,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:范玮,女,教授,博士,研究方向:白内障. fanwei55@yahoo.com

收稿日期:2012-03-08 修回日期:2012-04-11

关键词:补体;补体调节蛋白;角膜;葡萄膜炎;老年性黄斑变性;糖尿病性视网膜病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.15

唐敏,张军军,范玮.补体调节蛋白与眼病.国际眼科杂志2012;12(5):856-860

## Complement regulatory protein and ocular disease

Min Tang, Jun-Jun Zhang, Wei Fan

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81070742)

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei Fan, Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. fanwei55@yahoo.com

Received: 2012-03-08 Accepted: 2012-04-11

### Abstract

• Complement and complement regulatory protein are present in the normal human eyes. Many studies support the concept that effective regulation by complement regulatory protein on complement system plays an important role in pathogenesis of various ocular diseases, such as keratitis, uveitis, age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. So, further studies are tend to get insight of the roles of complement regulatory proteins in development and treatment of these diseases.

• KEYWORDS: complement; complement regulatory protein; cornea; uveitis; age-related macular degeneration; diabetic retinopathy

Tang M, Zhang JJ, Fan W. Complement regulatory protein and ocular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(5):856-860

### 摘要

在正常人眼,即存在着补体和补体调节蛋白。许多研究证实,补体调节蛋白对补体系统的有效调控在许多眼病的发病机制中起着重要作用,如角膜炎、葡萄膜炎、老年性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变等。所以,对于补体调节蛋白在这些疾病中所起的作用,以及通过补体调节蛋白治疗这些疾病的研究将是未来的一个趋势。

### 0 引言

补体系统是先天性免疫系统的重要组成部分,由三十多种血浆蛋白和膜结合蛋白组成,是宿主抵御致病菌感染的第一防线,并且在调节免疫和炎症方面也起着重要作用。补体系统在体内通过3条途径激活:经典途径、选择途径和外源凝集素途径。虽然每个途径激活初始信号不同,但都在激活C3时汇合,通过这3个途径顺序激活补体成分,最终在细胞表面形成具有细胞溶解作用的膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)。激活的补体系统是一把“双刃剑”,一方面它可以帮助机体防御病原体,另一方面它也有破坏自身组织细胞的可能。在正常情况下,补体系统的激活是在补体调节蛋白(complement regulatory protein, CRP)的严格调控下进行。但是,CRP的表达或功能出现问题都会使补体系统异常激活,最终导致宿主组织损伤。最近,关于CRP在自身免疫和炎症方面的疾病中所起的作用及以其为基础的治疗研究越来越多。现将眼疾病与CRP的相关性及最新研究进展综述如下。

### 1 补体调节蛋白的分类与功能

CRP主要分为两类:膜结合CRP和溶解性CRP。膜结合CRP主要包括衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF/CD55),膜辅蛋白(membrane cofactor protein, MCP/CD46),补体受体1(complement receptor 1, CR1/CD35)和存在于啮齿动物的CR1相关基因/蛋白 $\gamma$ (Cry),以及膜反应性溶解抑制因子(membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL/CD59)。溶解性CRP不仅可以限制血浆中补体激活,还能通过特定的识别机制保护宿主细胞。其主要包括补体因子H(complement factor H, CFH),补体因子B(complement factor B, FB),补体因子I(complement factor I, CFI),C1抑制因子(C1 inhibitor, C1INH)以及C4结合蛋白(C4-binding protein, C4bp)。

DAF可以抑制自身补体的级联式激活,保护细胞免受补体介导的细胞溶解作用。DAF是一种糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白质,其作用机制正如它名字一样,主要是加速C3和C5转化酶的衰变以及抑制转化酶的形成,从而限制C3和C5的活化。MCP具有细胞表面标记及辅助活性,是一种跨膜蛋白,通过与C3b/C4b结合,促进补体抑制因子CFI介导的C3b和C4b裂解灭活,从而在早期阶段中断补体激活。CR1也是一种跨膜蛋白,可作为

一种免疫黏附受体促进清除来自循环的免疫复合物及病原体,并且具有加速衰变和辅因子的活性。Crry 是啮齿类动物特有的调节蛋白,与人的 CR1 具有同源性,其作用跟 CR1 相同,但是没有免疫黏附功能。CD59 也是通过 GPI 锚定于细胞表面,主要通过结合 C8 的亚基及 C9b 来抑制膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成,从而调节所有补体激活途径的终点。

CFH 主要通过与激活的 C3b 结合,加速 C3 转化酶的失活,抑制 C3 激活,还可同 FB 竞争与 C3b 的结合,阻止 C3b 与 FB 的相互作用,从而抑制选择途径 C3 转化酶形成,同时还可与 CFI 共同作用,阻止补体系统激活。此外,CFH 还有补体调节之外的功能,它可作为一种黏附蛋白,与细胞整合素受体 CR3 (CD11b/CD18) 相结合显示趋化活性。FB 的作用则与 CFH 相反,FB 可被 D 因子裂解为较大的 Bb 片段和较小的 Ba 片段,Bb 片段与 C3b 结合后可形成 C3 转化酶(C3bBb)或 C5 转化酶(C3bBb),促进补体系统激活。CFI 主要同许多辅因子一起催化 C3b 和 C4b 的裂解灭活。C1INH<sup>[1]</sup> 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要抑制补体激活的开始阶段,其不可逆的与 C1r, C1s 结合并使其灭活,抑制 C1 的活化,从而调节补体系统的经典途径。C4bp 也是 CFI 的辅因子,主要与 C4b 结合,催化 C4b 的裂解及失活,但也能在一定程度上灭活 C3b。

## 2 补体调节蛋白在眼的表达分布

众所周知,眼是免疫赦免器官,但是这并不意味着它就没有补体系统,不同的 CRP 在眼的分布也有所不同。Bora 等<sup>[2]</sup>、Cocuzzi 等<sup>[3]</sup> 研究发现 DAF 在人的结膜上皮、结膜成纤维细胞、角膜上皮、角膜内皮、睫状体、小梁网、虹膜及视网膜等中均有表达,可溶性 DAF 可在泪液、房水及玻璃体液中出现,其中结膜和角膜上皮中表达量较高。MCP 主要在人的角膜上皮表达,在角膜基质的角膜细胞及感光细胞也有表达<sup>[2]</sup>。CD59 则在泪腺、结膜、角膜上皮、角膜基质(角膜细胞)、虹膜、睫状体、脉络膜和视网膜中等眼组织中有表达。正常啮齿动物的眼内也发现了 Crry 和 CD59。Sohn 等<sup>[4]</sup> 通过免疫印迹的方法证实了正常人眼内液(房水和玻璃体)含有 MCP, DAF 和 CD59。Yang 等<sup>[5]</sup> 的团队通过 real-time RT-PCR, Western blot 和流动细胞计数等方法对人视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)中膜结合 CRP 的表达量进行测定,发现不同膜结合 CRP 在人 RPE 细胞中的表达量有所不同,其顺序是 CD59>MCP>DAF。不同膜结合 CRP 在视网膜中表达的位置也不一样<sup>[6]</sup>, MCP 主要在 RPE 的基底面表达, DAF 则主要集中在神经纤维层, CD59 遍及神经纤维层和神经节细胞层、内丛状层及内核层的血管内皮。

现阶段的研究表明 CFH<sup>[7,8]</sup> 主要在 RPE 中表达,但晶状体上皮、视网膜、巩膜、视神经等组织中也发现了 CFH。具有与 CFH 相反作用的 FB 则在泪液、巩膜及 RPE 中有表达<sup>[9,10]</sup>。Luo 等<sup>[11]</sup> 在老鼠的视网膜及脉络膜组织中发现了 CFI 的表达。而 C1INH<sup>[12]</sup> 则在人的角膜、感光细胞、内核层神经元、脉络膜毛细血管层和脉络膜细胞外基质中均有表达。现暂没有关于 C4bp 在人类眼组织有表达的报道。

## 3 补体调节蛋白与眼表疾病

泪膜、结膜及角膜处于眼的最表层,它们长期暴露于各种各样的物理化学损伤,而正常眼表所拥有的补体激活功能可以在一定程度上抵御那些伤害。事实上,在泪膜、结膜及角膜等眼表结构中均检测到了 CD59, DAF, C3, C3a, C3b, FB, MAC 等补体成分的存在<sup>[3,10]</sup>,而这些研究也进一步证实了眼表存在持续性低水平的补体激活。Peltonen 等<sup>[13]</sup> 研究测定暴露于霉菌环境的患者和对照患者的泪液 C3a 水平,发现暴露于霉菌环境会影响泪液中 C3a 的水平。Mondino 等<sup>[14,15]</sup> 的团队做了关于补体与角膜损伤的关系研究,他们把来自正常人的角膜分别暴露于脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、核糖醇壁酸免疫复合物、HCl 和 NaOH,在暴露于这些因素的眼表中检测出了过敏毒素类产物(C3a, C4a, C5a),但是 MAC 只在暴露于 LPS 和免疫复合物的角膜中检测到了,在酸碱处理的角膜中没有发现 MAC。这些对 LPS 和免疫复合物的免疫应答很像机体对抗病原体(如革兰阴性菌)的反应。

但是,如果眼表的补体系统在对抗病原体等各种伤害的过程中出现异常的激活也会导致眼表疾病的发生。像 MCP, DAF, Crry 和 CD59 等 CRP 在眼表均有表达,它们可以保护眼表使其免受补体介导的免疫损伤。Szczotka 等<sup>[16]</sup> 通过对比配戴角膜接触镜的正常人与有角膜接触镜相关并发症的患者泪液中 DAF 的水平,发现有角膜接触镜相关并发症(CLARE, GPC 和浸润性角膜炎)的患者其泪液中 DAF 水平有降低的趋势,并且浸润性角膜炎患者的 DAF 下降更明显。还有研究发现,细菌会产生磷脂酶类或一些其它酶来减少眼细胞表面的 DAF 和 CD59<sup>[17]</sup>。这些研究都表明,病原体感染或者眼表的炎症都可能会使 CRP 表达下降,导致眼表疾病的发生。然而,CRP 表达的减少或异常对于眼表疾病的作用机制及其病理过程,则需要更多系统性的关于眼表疾病与 CRP 关系的研究,为治疗眼表疾病寻找新的途径。

## 4 补体调节蛋白与葡萄膜炎

葡萄膜炎多发于青壮年,常反复发作,可引起一些严重并发症如白内障、青光眼和黄斑囊样水肿等,导致不可逆的视力损害,是一类常见而又重要的致盲性眼病。葡萄膜炎较易合并全身性自身免疫性疾病,如 Behcet 病、Vogt-小柳原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH 综合征)等。虽然葡萄膜炎的具体发病机制不明,但是补体系统在其中起着重要的作用。已经有一些研究报道了补体系统在自身免疫性葡萄膜炎发生发展中的作用。Jha 等<sup>[18]</sup> 的团队,通过给路易鼠注射牛黑色素相关抗原来制造实验性自身免疫性前葡萄膜炎(experimental autoimmune anterior uveitis, EAAU)的动物模型,结果发现在 EAAU 期间,眼的补体系统被激活(通过 Western blot 检测 iC3b);宿主补体的缺失会导致 EAAU 的发病率、持续时间以及疾病的严重程度都减少;并且补体缺失小鼠的 IFN- $\gamma$ , IP-10, ICAM-1 和 LECAM-1 的水平都明显降低,这些都表明局部补体系统在 EAAU 的发展中起着重要的作用。这样,我们也许可以通过某些方法来抑制补体系统的激活从而预防该类疾病的发生。

CRP可以防止补体系统过度激活,所以我们研究的重点可以放在CRP预防治疗葡萄膜炎。像国外的一些团队已经开展了类似的研究,如Jha等<sup>[19]</sup>就研究了CRP对EAAU的影响。他们发现当EAAU发生时,眼内组织的CRP水平上升,并且其上升不是来源于炎症细胞,因为在眼前房的炎症细胞消失以后其CRP水平仍然上升;此外,当CRP的功能或表达被抑制时,EAAU的早期表现更加严重且恢复也延迟。Read等<sup>[20]</sup>也发现转基因小鼠在视网膜表达溶解性Crry,并且能够降低实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis, EAU)的发病率和严重程度;这些转基因小鼠的EAU并没有完全被抑制,这可能是因为其Crry的水平比抑制补体系统所需要的Crry水平低。Kure等<sup>[21]</sup>对Behcet病患者的CRP如CR1, MCP, DAF等研究发现,CRP在Behcet病患者中明显降低,而其CH50和ACH50则明显高于对照组,这可以推测Behcet患者的补体系统异常激活,其发病可能与CRP的缺乏有关。

这些研究都证实了CRP在葡萄膜炎的发病机制中起着重要的作用。因此,我们未来的研究除了进一步探寻CRP在葡萄膜炎中具体作用机制外,还需要探索CRP作为治疗葡萄膜炎的靶点,为葡萄膜炎的治疗开辟新的途径。

### 5 补体调节蛋白与老年性黄斑变性

老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是50岁以上人群不可逆性中心视力损害的最主要原因。临床上,AMD可分为干性(非渗出性)和湿性(渗出性)两类。干性AMD以脉络膜毛细血管及RPE严重萎缩和丧失为特征,其早期有Drusen——脂质蛋白沉着物——沉着于RPE下及Bruch's膜。而湿性AMD则以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成及新生血管侵入视网膜下腔为特征。AMD的病因及发病机制仍不十分清楚,但是年龄、种族、高血压、吸烟、肥胖、遗传等都是其危险因素。最近许多研究表明,补体激活及炎症反应在AMD的发生机制中具有重要作用。在与AMD密切相关的Drusen及CNV中,存在许多补体蛋白及CRP,如C3, C5, MAC, CD46等<sup>[22-24]</sup>。

近年来对影响AMD易感性的单核苷酸基因多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNP)的研究进一步揭示了CRP对AMD发生的影响。多个独立的研究组分别报道了CFH基因多态性与AMD发生的关系<sup>[25-28]</sup>,发现位于1q32染色体上的CFH基因发生变异,在外显子9上1277位点的核苷酸由T→C变异,导致CFH蛋白中第402位缬氨酸被组氨酸取代(Y402H),此发现被《科学》杂志评为2006年十大科学进展之一。Edwards等<sup>[25]</sup>的团队通过在两组独立病例对照人群中检测SNPs,发现CFH编码基因中第402位的缬氨酸变为组氨酸,且在第402氨基酸位点上有一个组氨酸就会增加2.7倍的AMD患病风险。Hageman等<sup>[26]</sup>通过大样本研究进一步证实了CFH Y402H变异与人类对AMD的敏感性强相关。Haines等<sup>[27]</sup>则对1q32染色体的多个SNPs与AMD进行关联分析,证实了1q32存在与AMD相关的单倍体型,发现AMD患者中出

现Y402H变异的频率要比正常对照组高1倍。Klein等<sup>[28]</sup>通过研究AMD患者的SNP基因型,发现CFH基因多态性与AMD的发生强相关,C等位基因会增加AMD的患病风险,其纯合子患病风险增加7.4倍。Thakkinsitian等<sup>[29]</sup>对2005年发表的8个关于CFH Y402H基因多态性与AMD关联的研究进行Meta分析,该分析表明CFH与AMD强相关,CC和TC基因型的患者比TT基因型患AMD的可能性分别高6.0倍和2.5倍,提示该遗传模式为共显性倍增型,其CC/TC基因型的人群归因危险度为58.9%。最近的研究显示,除了CFH外,其他补体成分的基因多态性也与AMD相关。Gold等<sup>[30]</sup>报道了FB, C2与AMD的相关性,发现其高风险等位基因和两个保护性等位基因与AMD有关。另外一些独立研究也报道了FB及C2基因多态性与AMD的相关性<sup>[31,32]</sup>。Hughes等<sup>[32]</sup>发现FB的32W(rs12614;T)与AMD相关,其可以减少AMD的患病风险。尽管在不同人种中,CRP基因的变异与AMD发生的相关性有所差别,但是越来越多的证据显示,补体及CRP的改变的确与AMD的发生发展密切相关<sup>[33]</sup>。

以CNV形成为特征的湿性AMD虽然在只占AMD总发病的10%~20%,却严重影响患者的视力,而且在我国湿性AMD的发病比较多见。最近许多报道显示,CNV的形成与补体系统有着密切的关系。首先,许多补体及CRP沉着于AMD患者的Drusen及脉络膜新生血管中<sup>[34]</sup>。还有许多研究显示,在激光诱导的CNV动物模型中,CNV的形成与补体激活,尤其是与C3a, C5a及MAC密切相关<sup>[34,35]</sup>。Lyzogubov等<sup>[36]</sup>通过激光诱导小鼠CNV模型来研究CFH在CNV形成中的作用,发现CFH的表达在激光损伤后第1d就出现下降,在损伤后第5,7d下降最快,而MAC则在损伤后第1,3d出现升高,在损伤后第5,7d出现下降(但其水平仍高于未被损伤的小鼠),特异性抑制CFH的表达会使MAC沉积增加,并且激光诱导的CNV更早发生,推测CFH和MAC对CNV的形成有着重要作用,且CFH可以抑制CNV的形成。

上述研究都表明CRP与AMD的发生有着重要关系,我们希望通过加深对CRP与AMD发病过程及机制进行研究,可以找到更好的治疗AMD的靶向分子,也许通过CRP抑制补体系统异常激活会成为很有潜力的治疗AMD的手段。也希望通过对基因的深入研究,在未来可以对AMD高危人群进行早期筛查、早期治疗,攻破眼科的一大难题,使更多人免受失明的威胁或者重见光明。

### 6 补体调节蛋白与糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见的视网膜血管病,是50岁以上人群主要致盲眼病之一,微血管病变是DR的基本病理过程,以周细胞的缺失、基底膜的增厚、内皮渗漏、新生血管形成和纤维增生为特点。最近一些研究发现其发病机制可能与补体系统也有关系。Gerl等<sup>[37]</sup>报道在DR眼的脉络膜毛细血管存在异常的补体激活,通过免疫组化发现在脉络膜中存在大量MAC和C3d。另外一个独立研究也在DR患者的视网膜中发现MAC和C3,该研究还发现DR患者视网膜中的CD55和CD59下降,指示其发病机制可能与CRP的缺失

导致补体系统异常激活有关;他们还通过链脲霉素诱导 DR 大鼠,研究其补体激活,发现 DR 大鼠的补体激活增加而 CD55 和 CD59 却减少,这也进一步证实了 CRP 与 DR 之间的关系<sup>[38]</sup>。Garcia-Ramirez 等<sup>[39]</sup>在增生性 DR 患者的玻璃体液中检测到了 FB,还发现玻璃体液中的 C3,C4b 和 C9 的水平升高。这些研究都表明,CRP 在 DR 中所起的重要作用。所以,对于 DR 的治疗我们也可以从 CRP 着手研究,为治疗 DR 提供更多更好的方法。

研究补体及 CRP 与眼部疾病已经成为一种趋势。补体系统是眼的第一道防线,而它是在 CRP 的严格调控下来保护眼使其免受来自病原体的伤害。在正常情况下,泪液及眼组织既存在低水平的补体激活,一旦病原体入侵导致炎症反应时,补体激活就会增加,以抵御来自病原体的伤害<sup>[40-42]</sup>。如果补体系统过度激活,大量补体就会沉积在眼组织或者直接影响各种眼组织及免疫细胞的正常功能,对眼造成严重的损害<sup>[43,44]</sup>。这时,就需要 CRP 来发挥其重要作用,保护眼免受自身免疫的损害。一些独立的研究发现,抑制 CRP 的表达会导致眼内炎症的发生或加重,这也从侧面证明了 CRP 对眼的保护作用<sup>[19,45]</sup>。McLaughlin 等<sup>[46]</sup>研究发现 CD46 与 RPE 黏附于基底膜和 Bruch's 膜有关,抗 CD46 抗体可以减少 RPE 细胞黏附于 Bruch's 膜,可以推测 CD46 能够使 RPE 与 Bruch's 膜连接更加紧密,防止 RPE 缺失所导致的疾病。因此,关于这些疾病的治疗均可以从 CRP 入手。

综上所述,近年来关于补体系统与各类眼疾病(如角膜病、葡萄膜炎、黄斑变性、糖尿病视网膜病变等)的研究越来越多,并且取得了一定的成果,特别是关于 CRP 对于 AMD 的影响已经成为研究的热点。现已有研究发现,免疫疗法对激光诱导的老鼠湿性 AMD 有作用<sup>[47]</sup>。而 CRP 作为机体免疫调节的重要组成部分,与许多眼病都有关系,相信对其深入研究将会是治疗上述眼病的一个突破口。由于特异性的抑制补体激活对治疗实验性眼病有所帮助,CRP 可以抑制补体激活,因此,CRP 重组体可能会成为临床上治疗眼病的一个新方法。相信关于 CRP 重组体的研究将会具有巨大的潜力并成为一种新的研究趋势。

#### 参考文献

- 1 Davis AE 3rd. Biological effects of C1 inhibitor. *Drug News Perspect* 2004;17(7):439-446
- 2 Bora NS, Gobleman CL, Atkinson JP, et al. Differential expression of the complement regulatory proteins in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(13):3579-3584
- 3 Cocuzzi E, Szczotka LB, Brodbeck WG, et al. Tears contain the complement regulator CD59 as well as decay-accelerating factor (DAF). *Clin Exp Immunol* 2001;123(2):188-195
- 4 Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ, et al. Complement Regulatory Activity of Normal Human Intraocular Fluid Is Mediated by MCP, DAF, and CD59. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(13):4195-4202
- 5 Yang P, Tyrrell J, Han I, et al. Expression and modulation of RPE cell membrane complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3473-3481
- 6 Vogt SD, Barnum SR, Curcio CA, et al. Distribution of complement anaphylatoxin receptors and membrane-bound regulators in normal human retina. *Exp Eye Res* 2006;83(4):834-840

- 7 Mandal MN, Ayyagari R. Complement factor H: spatial and temporal expression and localization in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):4091-4097
- 8 Kim YH, He S, Kase S, et al. Regulated secretion of complement factor H by RPE and its role in RPE migration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5):651-659
- 9 Chen M, Muckersie E, Robertson M, et al. Up-regulation of complement factor B in retinal pigment epithelial cells is accompanied by complement activation in the aged retina. *Exp Eye Res* 2008;87(6):543-550
- 10 Willcox MD, Morris CA, Thakur A, et al. Complement and complement regulatory proteins in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(1):1-8
- 11 Luo C, Chen M, Xu H. Complement gene expression and regulation in mouse retina and retinal pigment epithelium/choroid. *Mol Vis* 2011;17:1588-1597
- 12 Mullins RF, Faidley EA, Daggett HT, et al. Localization of complement 1 inhibitor (CIINH/SERPING1) in human eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2009;89(5):767-773
- 13 Peltonen S, Kari O, Jarva H, et al. Complement activation in tear fluid during occupational mold challenge. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(5):224-229
- 14 Mondino BJ, Sumner HL. Generation of complement-derived anaphylatoxins in normal human donor corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(10):1945-1949
- 15 Mondino BJ, Chou HJ, Sumner HL. Generation of complement membrane attack complex in normal human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(8):1576-1581
- 16 Szczotka LB, Cocuzzi E, Medof ME. Decay-accelerating factor in tears of contact lens wearers and patients with contact lens-associated complications. *Optom Vis Sci* 2000;77(11):586-591
- 17 Cocuzzi E, Guidubaldi J, Bardenstein DS, et al. Release of complement regulatory proteins from ocular surface cells in infections. *Curr Eye Res* 2000;21(5):856-866
- 18 Jha P, Sohn JH, Xu Q, et al. The complement system plays a critical role in the development of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):1030-1038
- 19 Jha P, Sohn JH, Xu Q, et al. Suppression of complement regulatory proteins (CRPs) exacerbates experimental autoimmune anterior uveitis (EAAU). *J Immunol* 2006;176(12):7221-7231
- 20 Read RW, Szalai AJ, Vogt SD, et al. Genetic deficiency of C3 as well as CNS-targeted expression of the complement inhibitor sCrry ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis. *Exp Eye Res* 2006;82(3):389-394
- 21 Kure T, Kogure M. Complement regulatory proteins CR 1, MCP, DAF, and MACIF levels in patients with Behçet's disease. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100(5):376-380
- 22 Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, et al. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73(6):887-896
- 23 Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, et al. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70(4):441-449
- 24 Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134(3):411-431
- 25 Edwards AO, Ritter R3rd, Abel KJ, et al. Complement factor H

- polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):421-424
- 26 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, *et al*. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(20):7227-7232
- 27 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, *et al*. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005(5720);308:419-421
- 28 Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, *et al*. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):385-389
- 29 Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15(18):2784-2790
- 30 Gold B, Merriam JE, Zernant J, *et al*. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38(4):458-462
- 31 Maller J, George S, Purcell S, *et al*. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38(9):1055-1059
- 32 Hughes AE, Mullan GM, Bradley DT. Complement factor B polymorphism 32W protects against age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2011;17:983-988
- 33 Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, *et al*. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):95-112
- 34 Bora PS, Sohn JH, Cruz JM, *et al*. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization. *J Immunol* 2005;174(1):491-497
- 35 Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, *et al*. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2328-2333
- 36 Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Jha P, *et al*. Role of ocular complement factor H in a murine model of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2010;177(4):1870-1880
- 37 Gerl VB, Bohl J, Pitz S, *et al*. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1104-1108
- 38 Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002;51(12):3499-3504
- 39 García-Ramírez M, Canals F, Hernández C, *et al*. Proteomic analysis of human vitreous fluid by fluorescence-based difference gel electrophoresis (DIGE): a new strategy for identifying potential candidates in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2007;50(6):1294-1303
- 40 Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ, *et al*. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3492-3502
- 41 Montalvo V, Campos MM, Chan CC, *et al*. Complement deposits on ocular tissues adjacent to sites of inflammation. *Curr Eye Res* 2007;32(11):917-922
- 42 Peltonen S, Kari O, Jarva H, *et al*. Complement activation in tear fluid during occupational mold challenge. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(5):224-229
- 43 Sohn JH, Bora PS, Jha P, *et al*. Complement, innate immunity and ocular disease. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:105-114
- 44 Hu M, Liu B, Jawad S, *et al*. C5a contributes to intraocular inflammation by affecting retinal pigment epithelial cells and immune cells. *Br J Ophthalmol* 2011;95(12):1738-1744
- 45 Bardenstein DS, Cheyer CJ, Lee C, *et al*. Blockage of complement regulators in the conjunctiva and within the eye leads to massive inflammation and iritis. *Immunology* 2001;104(4):423-430
- 46 McLaughlin BJ, Fan W, Zheng JJ, *et al*. Novel role for a complement regulatory protein (CD46) in retinal pigment epithelial adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3669-3674
- 47 Bora PS, Hu Z, Tezel TH, *et al*. Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(5):2679-2684