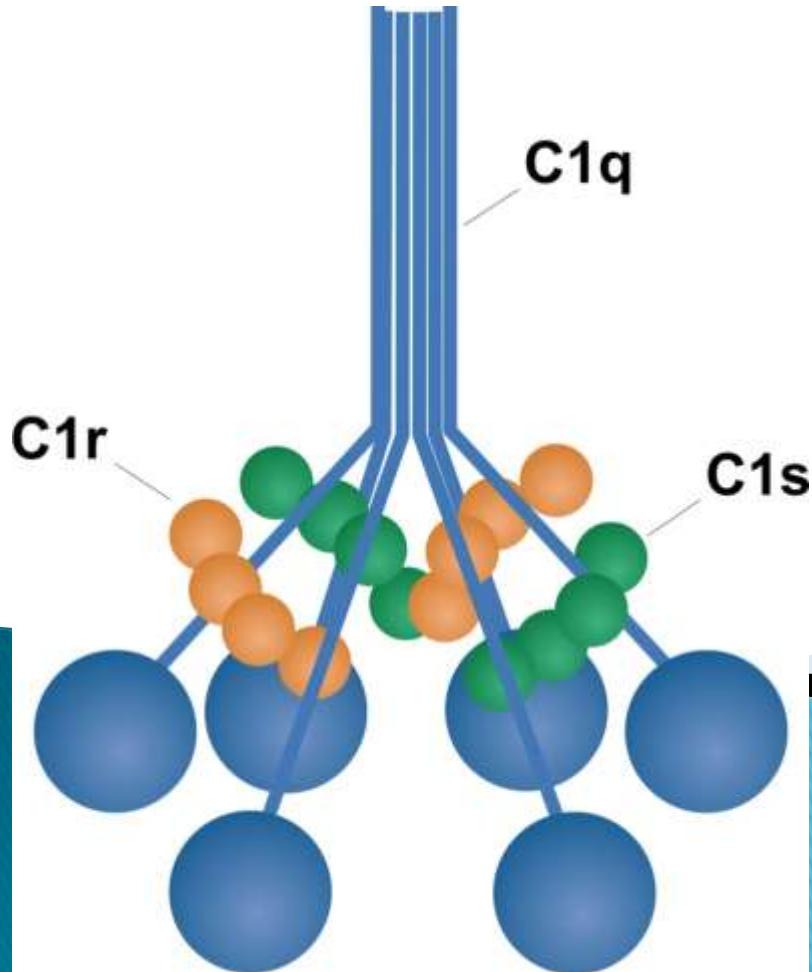


# Komplementa sistēmas klīniskā nozīme



Latvijas neiroimunologu  
asociācija  
2016.g. 5.oktobris  
Inese Mihailova

# Komplements

## Komplementa sistēma

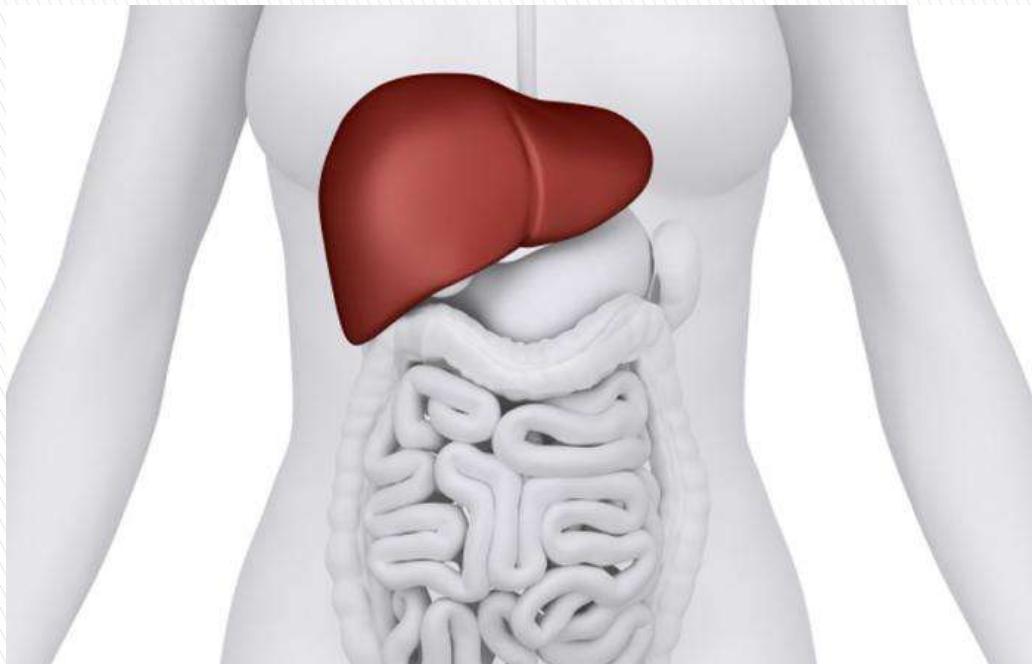
- ▶ Asins olbaltumu sistēma 20–30 olbaltumvielas, kas atrodas asinīs neaktīvā veidā.
- ▶ Aktivējoties:
  - tie piedalās iekaisuma procesā
  - nogalina baktērijas
  - noārda imūnos kompleksus
    - un apoptotiskās šūnas
  - stimulē specifisko imunitāti

# Komplementa sistēma – integrāla nespecifiskās īmunitātes sastāvdaļa

- ▶ Šķīstoša vielas – asinīs, citos bioloģiskos šķidrumos
- ▶ Un/vai saistītas ar šūnu virsmu

# Komplementa sintēze

► Vairums aknās ~90%

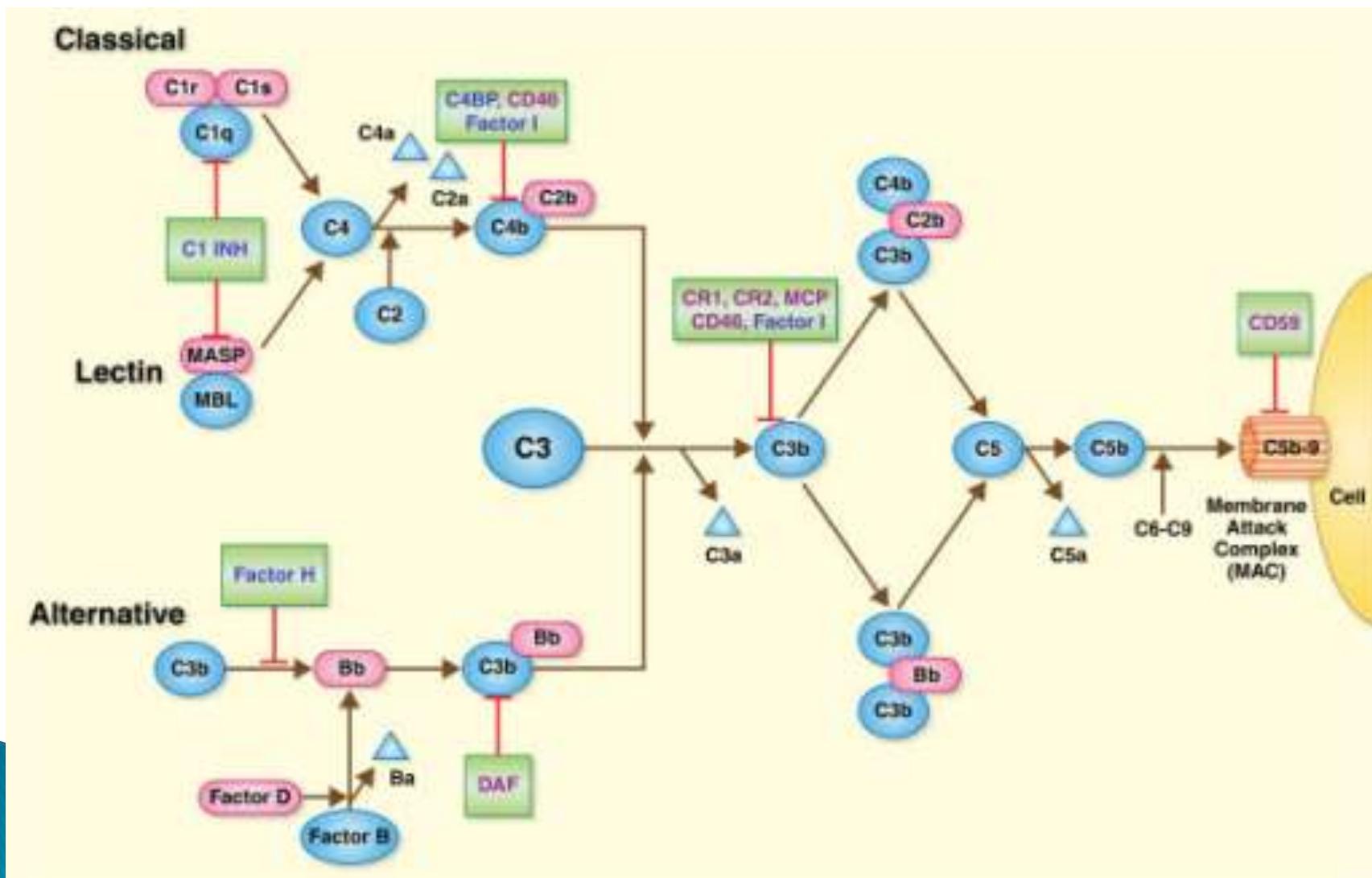


► Bet arī audu šūnās,  
piem.:

- Nieru kanālīšu epitēlijā
- Smadzenu mikroglijas š.
- Mielīnā
- U.c.

Akūtās fāzes olbaltums

# Komplementa sistēmas komponenti



# Jauni ieskati komplementa sistēmā

*«New Insights of an Old Defense System:  
Structure, Function, and Clinical Relevance of  
the Complement System» Ehrnthaller E. et.al.  
doi:[10.2119/molmed.2010.00149](https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00149),*

# *Eculizumab*

- ▶ Monoklonāla antiviela pret C5:
  - Atipiskais HUS
  - LED
  - Paroksimālā nakts hemoglobīnūrija
  - Citi:
    - Membranozi–proliferatīvs glomerulonefrīts
    - Tīklenes distrofija, redzes nerva neirīts
    - *Myasthenia gravis*

# C3 inhibitors *compstatin macula densa* distrofijas ārstēšanā un netikai

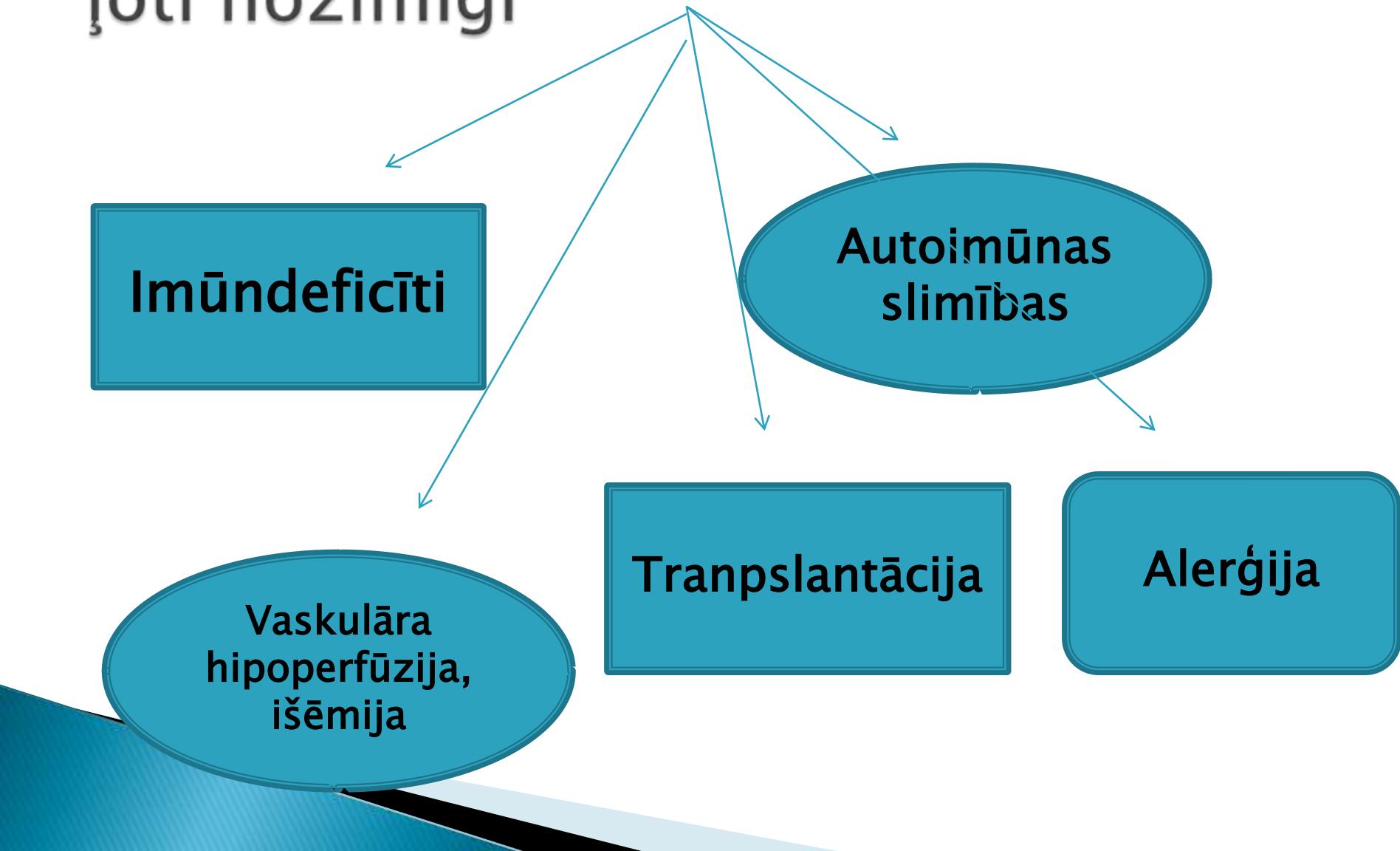
- ▶ Aizkavē C5 šķelšanos un C5a un C5b veidošanos
- ▶ Klīniskie pētījumi par efektivitāti ievadot caur stiklķermenī

*Holland MC, Morikis D, Lambris JD. Synthetic small-molecule complement inhibitors. Curr. Opin. Investig. Drugs.*  
*2004;5:1164-73.*

# C5aR antagonists (*PMX-53*)

- ▶ Efektīvs eksperimentāliem dzīvniekiem pie:
  - Neirodegeneratīvām slimībām;
  - Reimatoīdā artrīta
  - Zarnu iekaisuma slimībām
- ▶ Ne visai efektīvs cilvēka RA gadījumā

# Komplementa sistēma, komplementa komponenti – klīniski joti nozīmīgi



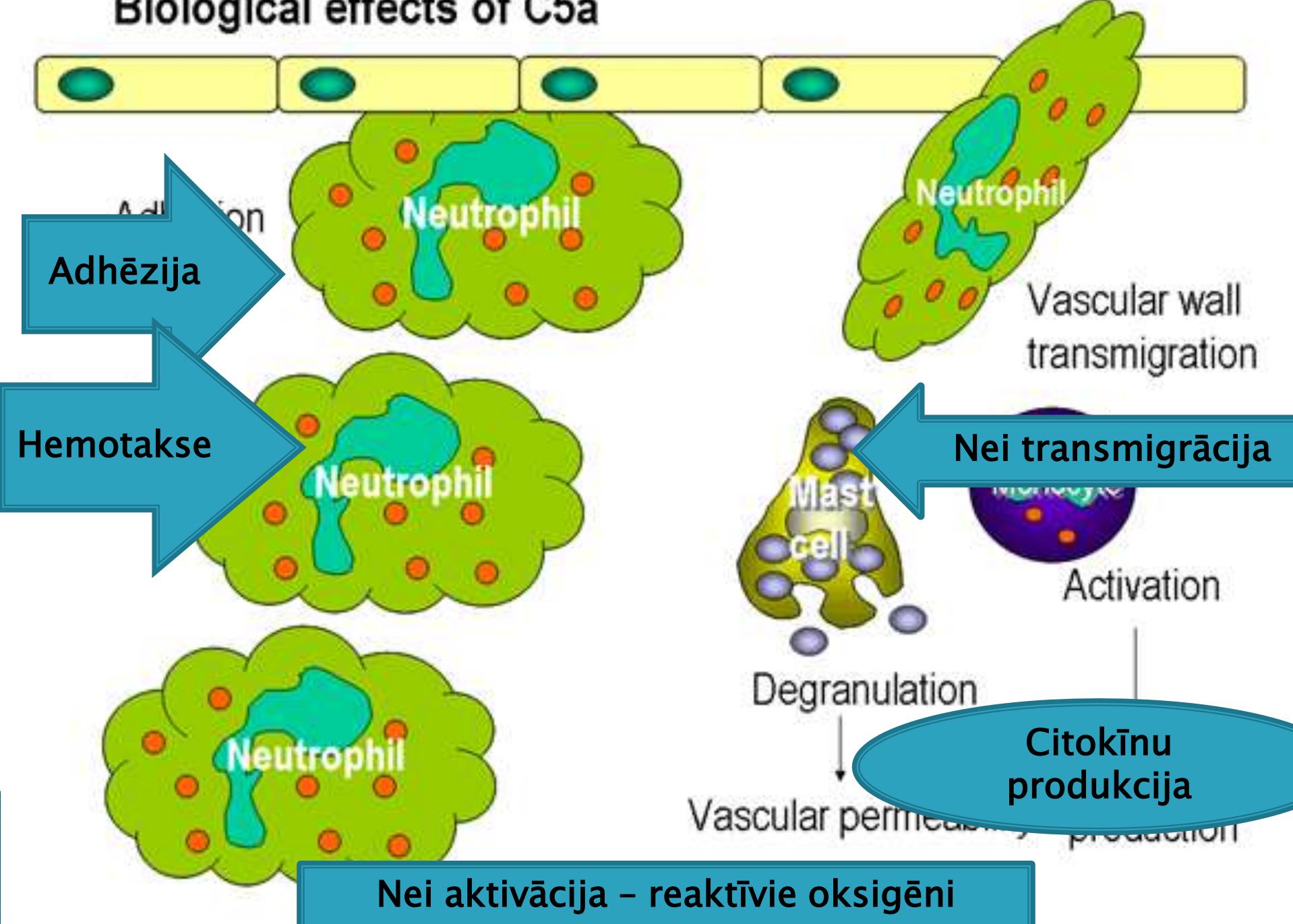
# Iekaisums

## Pretmikrobu darbība



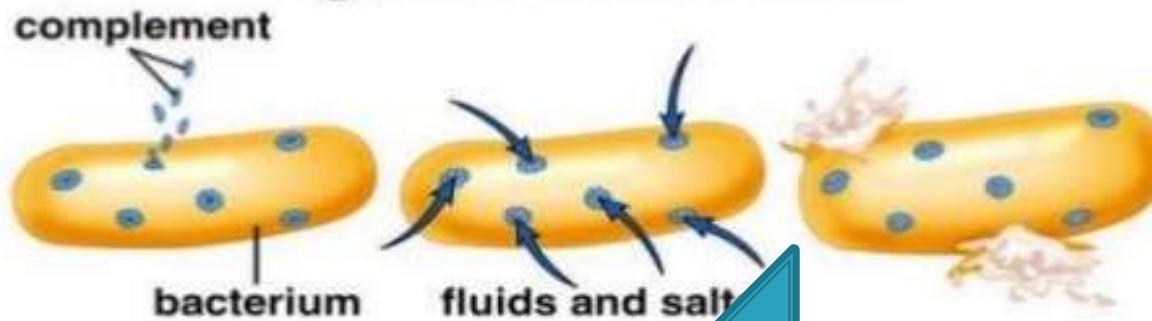
**FIGURE 4-9 Pathways of complement activation.** The activation of the complement system may be initiated by three distinct pathways, all of which lead to the production of C3b (the early steps). C3b initiates the late steps of complement activation, culminating in the production of peptides that stimulate inflammation (C5a) and polymerized C9, which forms the membrane attack complex, so called because it creates holes in plasma membranes. The principal functions of major proteins produced at different steps are shown. The activation, functions, and regulation of the complement system are discussed in much more detail in Chapter 12.

# Biological effects of C5a



# Komplementa antibakteriālā darbība

## Action of the complement system against a bacterium

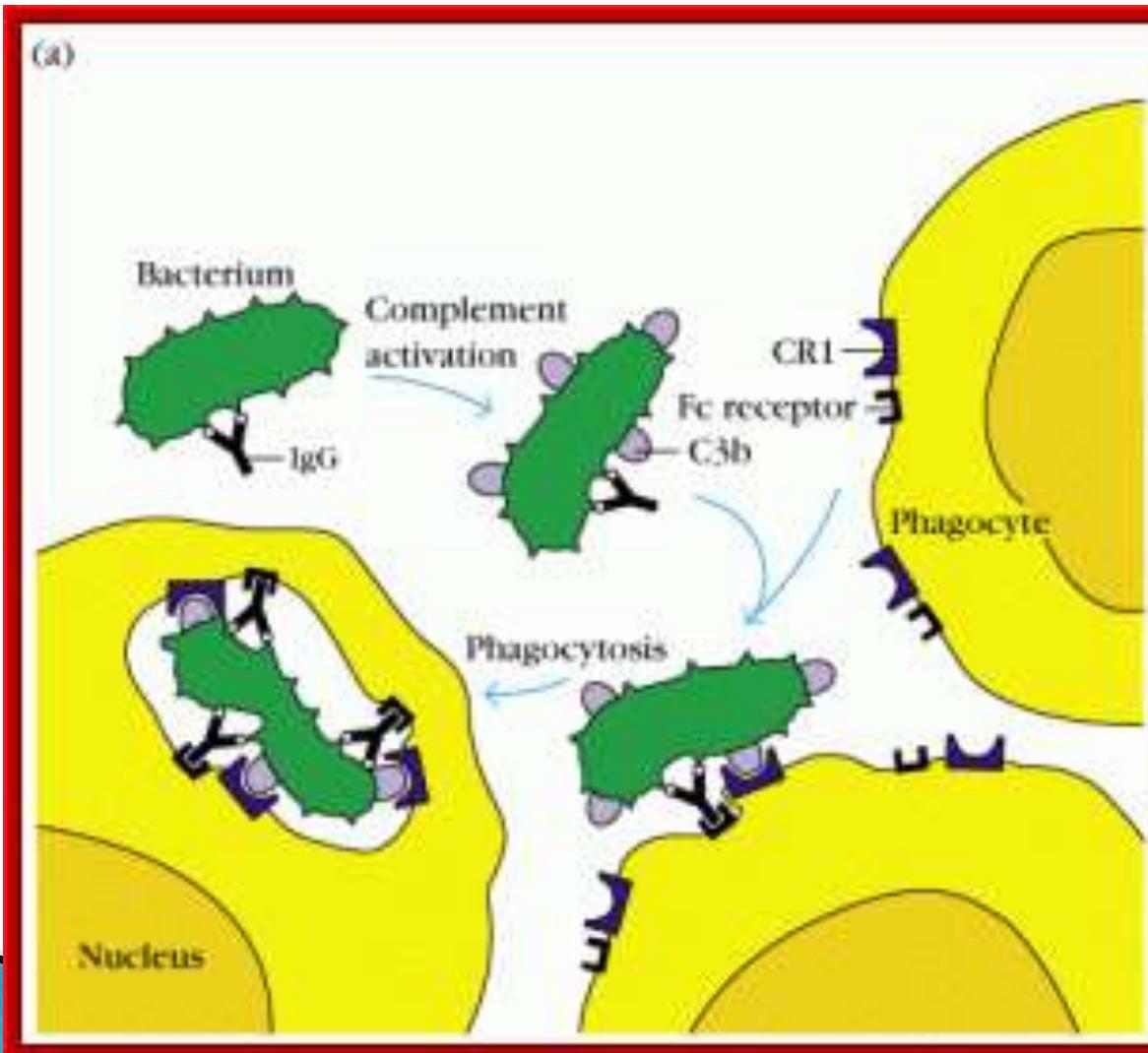


Complement proteins form holes in the bacterial cell wall and membrane.

Holes allow fluids and salts to enter the bacterium.

Caurums baktērijas sienā

# Opsonizācija



# Komplementa sistēma – tilts no nespecifiskās uz specifisko imunitāti



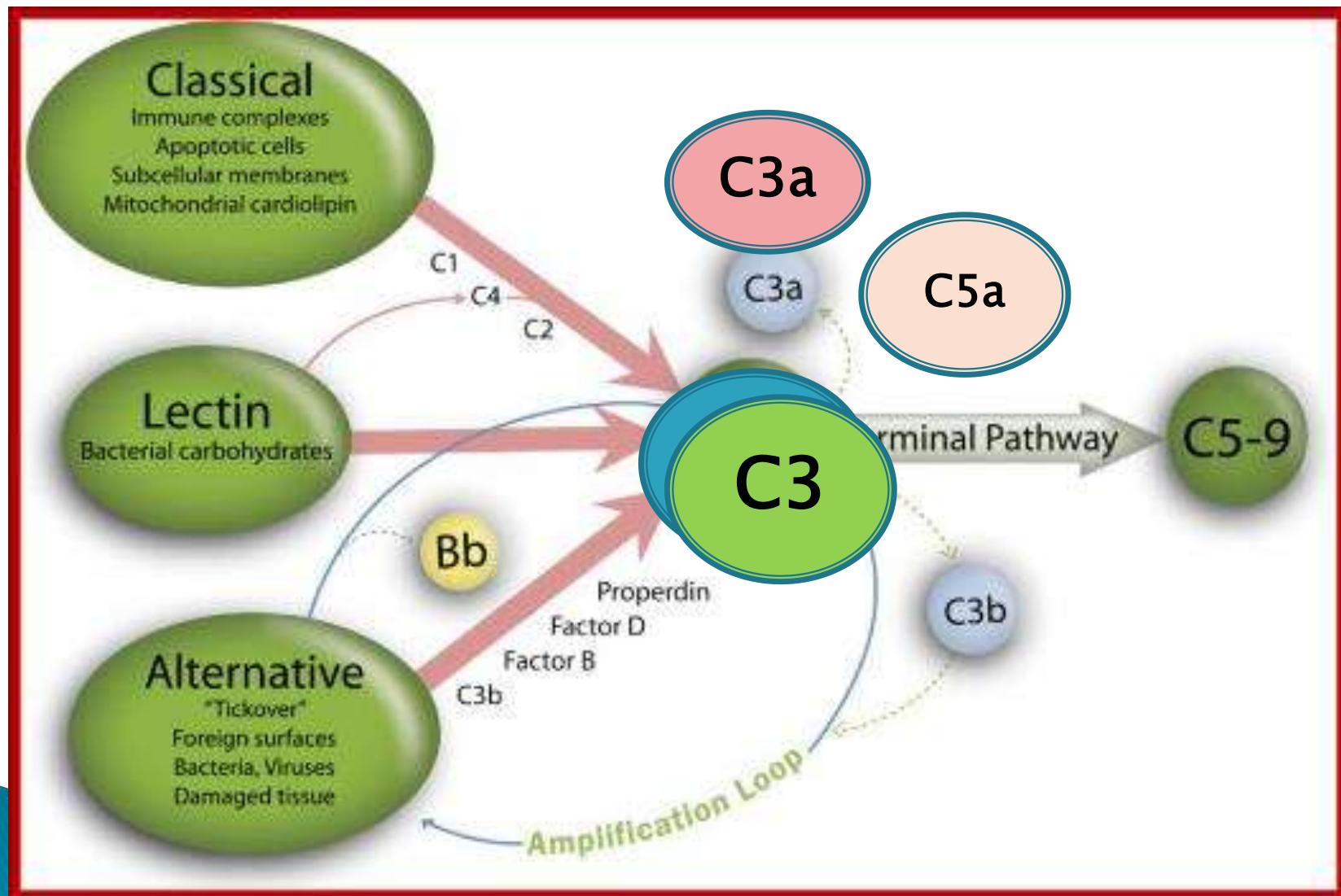
It looks pretty flimsy, but I'm a gentleman:  
After you dear...

- ▶ Palielina antivielu sintēzi
- ▶ Regulē T šūnu imunitāti
- ▶ Veicina antigēna prezentāciju

# Komplementa regulējošā un pretiekaisuma darbība

- ▶ Attīra organismu no bojā gājušām šūnām, imūniem kompleksiem
- ▶ Mehānismi:
  - Saistās ar imūniem kompleksiem
  - Saistās ar apoptotiskām šūnām

# Komplementa aktivācijas ceļi



# Komplementa sistēmu regulējošie proteīni

## *Regulation of Complement System*

### 1. C1 inhibitor (C1-INH)

- Important regulator of classic pathway
- A serine protease inhibitor (serpin)
- Irreversibly binds to and inactivates C1r and C1s, as well as MASP in lectin pathway

### 2. Factor H

- Regulate alternative pathway
- Reduce amount of C5 convertase available
- With both cofactor activity for the factor I-mediated C3b cleavage, and decay accelerating activity against C3bBb (C3 convertase)

# Komplementa sistēmu regulējošie proteīni

## *Regulation of Complement System*

### 3. Properdin

- Protects C3b and stabilizes C3 convertase

### 4. Factor I

- Cleaves cell-bound or fluid phase C3b and C4b → inactivates C3b and C4b

### 5. Decay accelerating factor (DAF)

- Glycoprotein on surface of human cells
- Prevents assembly of C3bBb or accelerates disassembly of preformed convertase → no formation of MAC
- Acts on both classical and alternative

# Komplementa sistēmu regulējošie proteīni un receptori

## *Regulation of Complement System*

### 6. C4b-binding protein (C4BP)

- Inhibits the action of C4b in classical pathway
- Splits C4 convertase and is a cofactor for factor I

### 7. Complement Receptor 1 (CR-1)

- Co-factor for factor I, together with CD46

### 8. Protectin (CD59) and Vitronectin (S protein)

- Inhibits formation of MAC by binding C5b678
- Present on “self” cells to prevent complement from damaging them

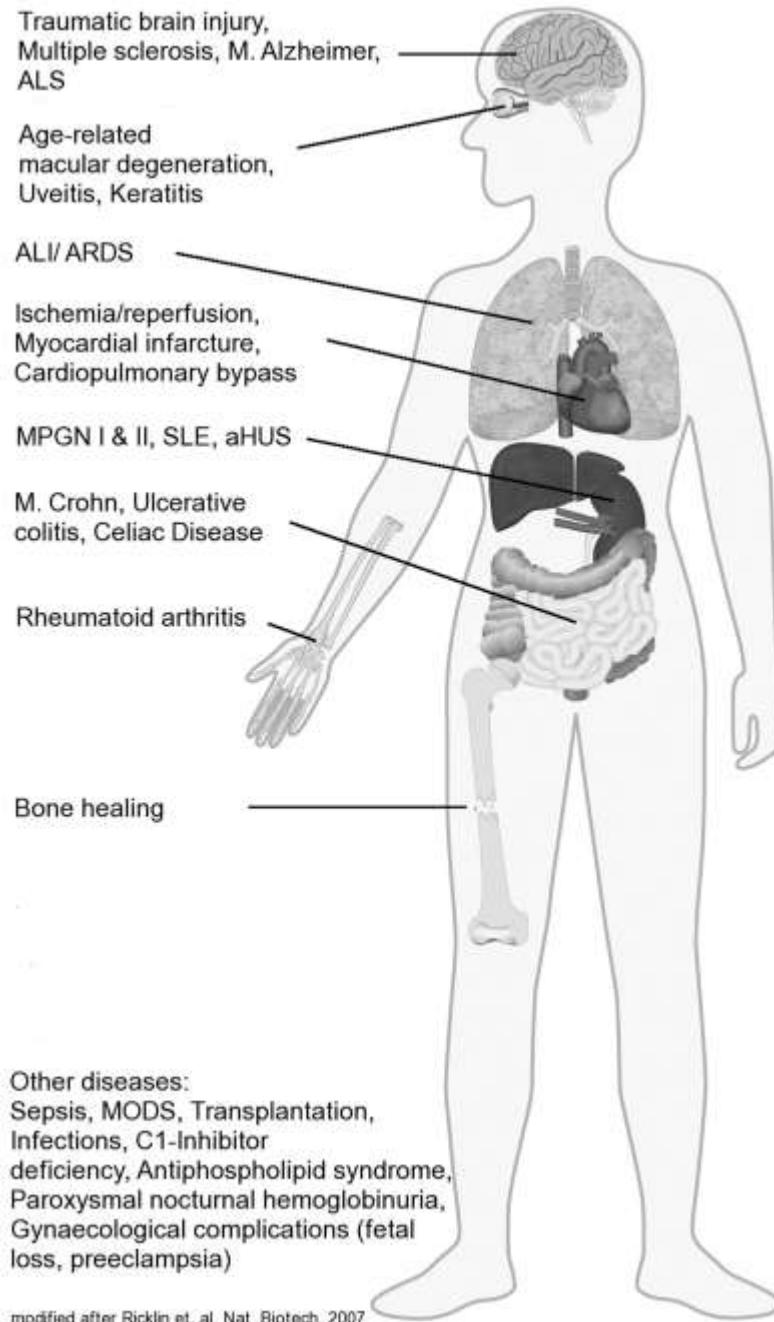
# Komplements un slimības

Samazināts daudzums  
vai aktivācija

Pārmērīga aktivācija  
Inaktivācijas  
traucējumi

Traucēti imūnie  
aizsargmehānismi

Audu destrukcija  
Citolīze  
Iekaisums



## ► Slimības, pie kurām ir iesaistīts komplements:

- Traumatisks smadzeņu bojājums
- Multiplā skleroze
- Alcheimera slimība
- Vecuma makulas deģenerācija
- Miokarda infarkts
- LED
- MPGN
- Reimatoīdais atrīts
- Čūlainais kolīts
- Krona slimība
- Sepse
- Tranpslantāta tremē
- Preeklampsija

# Ģenētiskie komplementa deficīti

Table 1

Genetically determined complement deficiencies and clinical associations.

Protein <sup>a</sup>	Genetics	No. of published cases/frequency	Infection susceptibility including typically involved microorganisms	Other disease associations
C1q	Autosomal recessive; 11 different mutations found, most frequent is g.2687C>T of C1qA, leading to a stop codon	50-100	Sepsis, meningitis, pneumonia <i>Streptococcus (S.) pneumoniae</i> , <i>Neisseria (N.) meningitidis</i>	SLE/SLE-like disease in ~90%
C1r/C1s	Autosomal recessive	<20	Sepsis, meningitis, pneumonia due to encapsulated bacteria	SLE/SLE-like disease in ~60%
<b>C4</b>	Autosomal recessive	20-50	Sepsis, meningitis, pneumonia due to encapsulated bacteria	SLE/SLE-like disease in ~80%, glomerulonephritis
<b>C2</b>	Autosomal recessive >90% caused by 28bp deletion in the C2 gene	1/20,000	Sepsis, pneumonia, meningitis, osteitis <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus (S.) aureus</i> , <i>N. meningitidis</i>	SLE or other rheumatic disease in ~40% Cardiovascular disease
C3	Autosomal recessive	20-50	Respiratory tract infections, meningitis <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus (H.) influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i>	immune-complex disease; glomerulonephritis, vasculitis, arthralgia, SLE/SLE-like disease in ~20%

# Diseases about Complement deficiencies

Proteins in defect	Functions influenced	Diseases
C1, C2 , C4	deficiency in cleanup of IC deficiency in the activation of classical pathway	SLE, pyogenic infection
C3	inability of cleanup of IC	Traucēta fagocitoze – piogēnas infekcijas glomerular nephritis
	Nespēja izvadīt imūnos kompleksus – autoimūnas /imūno kompleksu slimības	low concentration of C3 in the serum
DAF, CD59	cytotoxic function of complement to host cell	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
CR3	deficiency in adhesion of PBMC	infection (aeruginosus Bacillus, pseudomonad etc.)

# C3 deficit

- ▶ Ľoti rets
- ▶ Smags:
  - Neitrofilo leikocītu disfunkcija – abscesi
  - Sinopulmonālas infekcijas
  - Sepse, meningīti
  - 1/3 membranoproliferatīvs glomerulonefrīts

# C2 deficīts

- ▶ Asimptomātisks
- ▶ Biežākais nāves iemesls – sepsis
- ▶ Infekciju risks – *H. Influenzae, Str. Pneumoniae*
- ▶ *Meningīts – indikācija izmeklēšanai*

# Komplementa C4A deficīts

- 1–2% populācijā
- 15% LED pacientiem
- Riska faktors LED attīstībai
- Pacientiem ar C4A deficītu LED vieglāks

# Alternatīvā komplementa ceļa komponentu deficīti

Deficiency	Chromosomal location	Number of cases reported	Clinical features, diagnostic
C3	19p13.3-13.2	-	<b>Glomerulonefrīti</b>  severe, glomerulonephritis, $\text{CH}_{50}$ near 0
Factor D	19p13.3		<i>Neisseria</i> , $\text{AH}_{50}$ near 0
Factor B	6p21.3		<i>N.</i> ne
Properdin	Xp11.3-11.23		<i>N.</i> di

***Neisseria*  
infekcijas**

# Hipokomplementēmija.

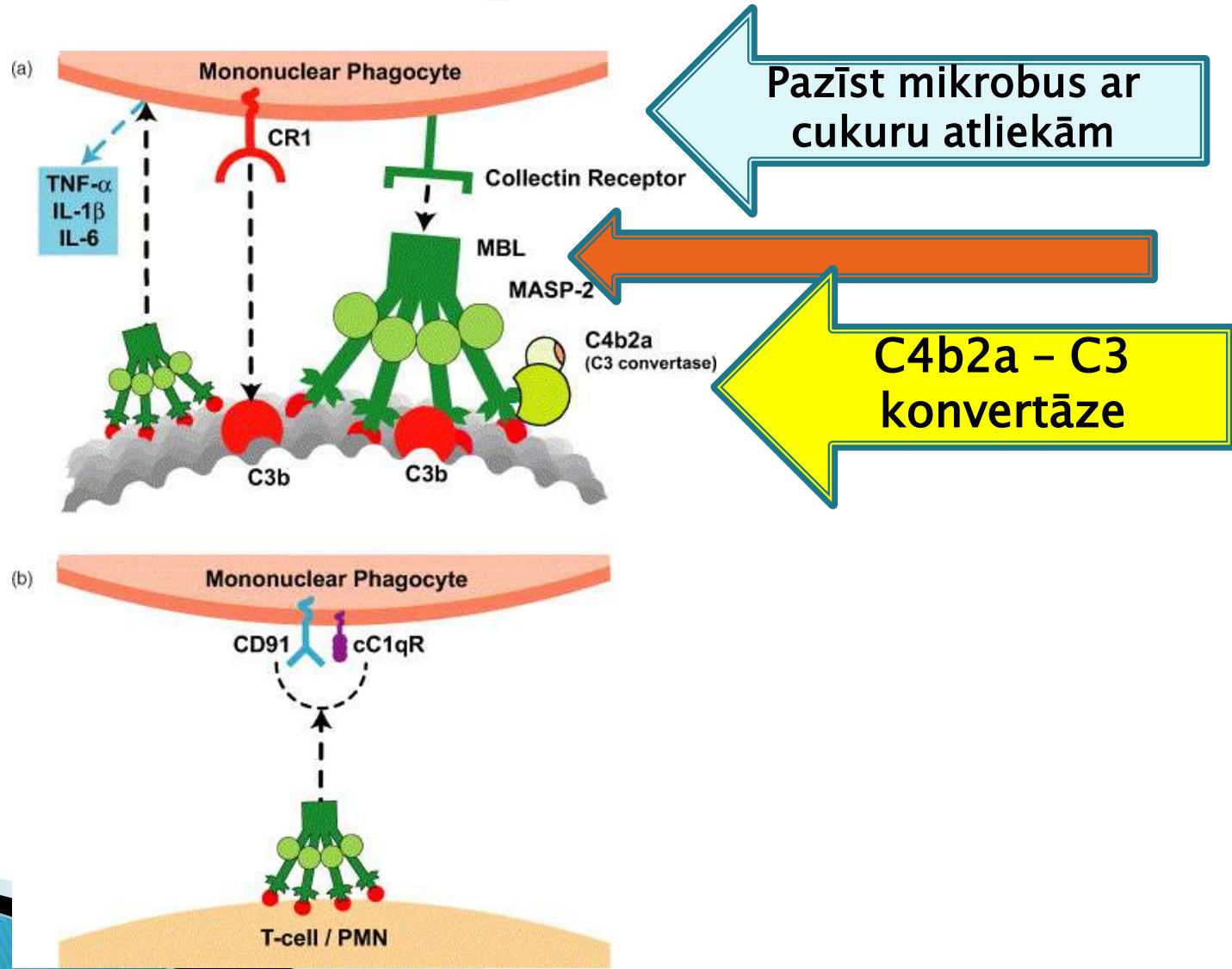
## Kāpēc ?

- ▶ **Nesintēzējas:**
  - Genētisks defekts
  - Smaga aknu slimība
  - Malnutrīcija
- ▶ **Zudums caur nierēm (nefrotisks sindroms)**
- ▶ **To saista autoantivielas**
  - Blīvo depozītu slimība
- ▶ **Patēriņš:**
  - Infekcija
  - Imūnkompleksu slimība

# Citi hipokomplementēmijas iemesli

- ▶ Primārā biliārā ciroze
- ▶ Celiakija
- ▶ Multiplā mieloma
- ▶ Hemolītiski urēmiskais sindroms
- ▶ Trombocitopēniskā purpura
- ▶ Apdegumi
- ▶ Hemodialīze
- ▶ Jodu saturoša kontrastviela

# Mannozi saistošais lektīns (mannose -binding lectin -MBL)



# Baktērijas, kuras saista MBL

<i>Actinomyces israelii</i>	Townsend et al. <a href="#">(136)</a>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Townsend et al. <a href="#">(136)</a>
<i>Burkholderia cepacia</i>	Davies et al. <a href="#">(137)</a>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Swanson et al. <a href="#">(138)</a>
<i>Escherichia coli</i>	van Emmerik et al. <a href="#">(139)</a>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Neth et al. <a href="#">(15)</a> , van Emmerik et al. <a href="#">(139)</a>
<i>Klebsiella aerogenes</i>	Neth et al. <a href="#">(15)</a>
<i>Leptotrichia buccalis</i>	Townsend et al. <a href="#">(136)</a>
<i>Listeria monocytogenes</i>	van Emmerik et al. <a href="#">(139)</a>
<i>Mycobacterium avium</i>	Polotsky et al. <a href="#">(140)</a>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Hamvas et al. <a href="#">(72)</a>
<i>Neisseria meningitidis</i>	Neth et al. <a href="#">(15)</a> , van Emmerik et al. <a href="#">(139)</a>
<i>Propionibacterium acnes</i>	Townsend et al. <a href="#">(136)</a>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Davies et al. <a href="#">(137)</a>