

¹Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I SUSTAV KOMPLEMENTA SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE COMPLEMENT SYSTEM

Duškanka Martinović Kaliterna¹ ♦ Jadranka Morović Vergles² ♦ Mislav Radić¹

Sažetak

Sustav komplementa ima važnu protektivnu ulogu kako u urođenoj tako i u stečenoj imunosti. Poremećaj regulacije sustava komplementa može prouzročiti upalno oštećenje tkiva. Manjak komplementa ima za posljedicu sklonost infekcijama, autoimunim bolestima,

posebice sistemskom eritemskom lupusu (SLE). Pored značajne uloge komplementa u patogenezi SLE-a, sniženje razina komponenti komplementa je važan marker praćenja aktivnosti SLE-a i pridruženog antifosfolipidnog sindroma.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, komplement

Summary

The complement system has important protective functions in both, the innate and the adoptive immune systems. Dysregulation of complement system can cause the tissue damage. The complement deficiency predispose to an infection, and also to a development of auto-

immune diseases, especially systemic lupus erythematosus (SLE). The complement play an important role in the pathogenesis of SLE, and besides that the lower levels of complement's compounds are well recognised as marker of SLE activity and also the activity of secondary APS.

Keywords

systemic lupus erythematosus, complement system

Sustav komplementa

Sustav komplementa sačinjava najmanje 30 proteina plazme koji sudjeluju u obrani organizma kao i u imunosnim reakcijama. Svaka komponenta komplementa se razgrađuje u okviru svojih ograničenih proteolitičkih reakcija, koje mogu biti potaknute klasičnim, alternativnim ili u novije vrijeme opisanim lektinskim putem. Alternativni put je primitivniji i može biti potaknut različitim supstancama poput polisaharida (npr. endotoksin) koji su smješteni u staničnoj stjenici ili pak mikroorganizmima (1).

Aktivacija sustava komplementa klasičnim putem posredovana je imunim kompleksima i zahtijeva vezanje prve komponente komplementa C1 na Fc dio imunoglobulina za što su naročito prikladni IgG1, IgG3 i IgM izotipovi (2).

Lektinski put potaknut je manozom vezujućim proteinom - lektinom, koji se veže za bakterijsku površinu koja sadrži manozne polisaharide. U bolesnika sa SLE-om opisano je oštećenje ovog puta, koje se povezuje s pojačanim stvaranjem protutijela na kardiolipin i C1q (3).

Aktivacija treće komponente komplementa je zajednička ovim putovima s tim što se lektinski put završava generiranjem C5 konvertaze. U daljnjem tijeku C3 se razlaže konverzijom u aktivne čimbenike C3a i C3b (3).

C3a se javlja u tekućem obliku i potiče otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila što izaziva kontrakciju glatkih mišića i indukciju agregacije trombocita.

Zadatak je C3b da zajedno s C5 konvertazom nastavi komplementnu kaskadu, te ujedno vrši zadaću glavnog opsonina sustava komplementa. U svojstvu opso-

mr.sc. Mislav Radić, dr.med.
Šižgoričeva 20/II ♦ 21000 Split
e-mail: mislavradic@gmail.com

nina vezuje imune komplekse te različite aktivatore poput mikrobnih organizama. Vežanje C3b za ove čestice kao i pričvršćivanje za C3b stanični receptor omogućava komplementni receptor 1 (CR1) koji je prisutan na eritrocitima, neutrofilima, monocitima, B limfocitima i glomerularnim podocitima (4).

Pored toga što CR1 na fagocitima potiče fagocitozu, prisutnost na eritrocitima (predstavlja oko 90% ukupnog CR1) pomaže klirensu imunih kompleksa. Zadatak mu je da iz cirkulacije pomoću eritrocita prenosi imune komplekse u jetru i slezenu radi njihovog uklanjanja (5,6).

Komplement i sistemski eritematozni lupus (SLE)

Upalna vaskulopatija u SLE-u je najčešće posljedica lokalnog depozita imunih kompleksa u stjenici krvne žile, što predstavlja poticaj za aktivaciju komplementa i generiranje anafilatoksina (C4a, C3a, C5a) te kemotaksina (C5a).

Infiltracija stijenke krvne žile polimorfonuklearnim leukocitima koja histološki odgovara leukocitoklastičnom vaskulitisu, odražava se u otpuštanju lizosomnih enzima i oksidnih radikala što za posljedicu ima ozljedu tkiva (9).

Perez i Jacobs navode da vaskularna ozljeda ne mora biti posredovana isključivo imunim kompleksima. Imuni reaktanti poput komplementa i citokina mogu uvjetovati poremećaj regulacije endotelne stanične površine te tako potaknuti vaskularnu ozljedu (10).

Endotelna stanična aktivacija upravo je najizraženija u SLE bolesnika za vrijeme egzacerbacije bolesti a obilježava je značajan porast C3. Ovaj porast C3 obrnuto je proporcionalan oporavku bolesnika. Prenaglašena aktivacija komplementa u suradnji sa zrelim endotelnim stanicama može pogodovati neutrofilno-endotelnoj staničnoj adheziji. Na ovaj način za vrijeme aktivacije SLE-a može se stvoriti leukocitima inducirana upalna vaskulopatija (11).

Naslijeđeni manjak komplementa također pridonosi sklonosti SLE-u iako se ne zna dovoljno na koji na-

Komplement i antifosfolipidni sindrom (APS)

Područje patologije nastale uslijed aktivacije komplementa neophodno je proširiti inicijacijom tromboze u APS-u. Brojne studije su pokazale da se antifosfolipidna protutijela (aPL) vežu za endotelne stanice, monocite, neutrofile i trombocite uzrokujući otpuštanje medijatora upale jednako kao i prokoagulantnih čimbenika (16).

Zaključak

Budući da je aktivacija komplementa sastavni dio imunskog odgovora jasno je da poremećaj regulacije sustava komplementa može prouzročiti upalna oštećenja tkiva. Razgradni ulomci komplementa kao što su anafilatoksini: C3a i C5a te C5b, bitni su pokretači lokalne ozljede tkiva (18,19). Očito da prirođeno snižene vrijednosti komplementa predstavljaju podlo-

Nova biološka uloga C3 opisuje se u regulaciji TNF alfa i IL-1 beta sinteze u neadherentnim mononuklearnim stanicama periferne krvi. Zadaća je supresija endotoksinom inducirane sinteze TNF alfa i IL-1 beta, te poticanje sinteze citokina od strane adherentnih monocita u lokalnim upalnim tkivima (7).

U svojoj ulozi opsonina C3b je sastavni dio C5 konvertaze, koja vodi stvaranju C5a i C5b. Poput C3a i C5a predstavlja anafilatoksin, koji može aktivirati bazofile i mastocite. Valja napomenuti da je C5a najjači biološki kemoatraktant neutrofila (8).

čin. In vitro serum s manjkom C1q ili C2 ima smanjen klirens apoptotičnih stanica. Klirens se normalizira nakon dodavanja komponenti komplementa što sugerira mogući mehanizam koji doprinosi gubitku tolerancije za vlastite antigene (12).

Poput molekula klase I i II gena tkivne kompatibilnosti, komponente komplementa naročito one unutar 6. kromosoma (C4a, C4b) pokazuju genski polimorfizam. Manjak komponente C4a, koji je relativno čest u zdravoj populaciji predstavlja rizik za razvoj SLE-a, jednako kao i manjak ranih komponenti komplementa kao što su C1q, C1 r/s i C2 (13,14).

Doprinos manjka komplementa u razvoju bolesti može se objasniti slabošću komplementnog sustava u klirensu veće količine antigena. Iako je manjak komplementa prepoznata genska sklonost za autoimunu bolest poput SLE-a, veza između manjka komplementa i infekcije još je izravnija (15). Pitanje je je li sklonost infekciji ovih bolesnika povezana s razvojem SLE-a.

Iako postoje brojne nepoznanice o ulozi komplementa u etiopatogenezi SLE-a, neosporno je da je komplement bitan sudionik složene ozljede tkiva kroz otpuštanje anafilatoksina, vežanje za membrane, te oslobađanje imunih medijatora (10).

Zadnjih godina pokazana je zanimljiva uloga komplementa u mišjem modelu lupusa. Skotnim mišicama aplicirana su poliklonalna ili monoklonalna aPL protutijela koja su prouzročila smrt više od polovine embrija. U mišica koje su imale manjak C3 ili su tretirane inhibitorima komplementne aktivacije nije došlo do smrti embrija (17).

gu za razvoj lupusa. Iako se snižene vrijednosti komplementa ne navode u kriterijima bolesti, aktivnost bolesti je praćena izrazitim padom komponenti komplementa što se tumači njegovom ekscesivnom potrošnjom. Slično se zbiva i antifosfolipidnom sindromu gdje se i terapijski rabi inhibitor aktivacije komplementa (heparin).

Literatura

1. Lachmann PJ, Nicol P. Reaction mechanism of the alternative pathway of complement fixation. *Lancet* 1973;1:465-7.
2. Lu JH, Thiel S, Wiedemann H, Timpl R, Reid KB. Binding of the pentamer/hexamer forms of mannan-binding protein to zymosan activates the proenzyme C1r2C1s2 complex, of the classical pathway of complement, without involvement of C1q. *J Immunol* 1990;144:2287-94.
3. McCurry KR, Kooyman DL, Alvarado CG, Cotterell AH, Martin MJ, Logan JS, Platt JL. Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nat Med* 1995;1:423-7.
4. Ross GD, Polley MJ, Rabellino EM, Grey HM. Two different complement receptors on human lymphocytes. One specific for C3b and one specific for C3b inactivator-cleaved C3b. *J Exp Med* 1973;138:798-811.
5. Ahearn JM, Fearon DT. Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21). *Adv Immunol* 1989;46:183-219.
6. Waxman FJ, Hebert LA, Cornacoff JB, VanAman ME, Smead WL, Kraut EH, Birmingham DJ, Taguam JM. Complement depletion accelerates the clearance of immune complexes from the circulation of primates. *J Clin Invest* 1984;74:1329-40.
7. Pepys MB. Role of complement in induction of antibody production in vivo. Effect of cobra factor and other C3-reactive agents on thymus-dependent and thymus-independent antibody responses. *J Exp Med* 1974;140:126-45.
8. Ochs HD, Wedgwood RJ, Heller SR, Beatty PG. Complement, membrane glycoproteins, and complement receptors: their role in regulation of the immune response. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;40:94-104.
9. Fischer MB, Ma M, Goerg S, Zhou X, Xia J, Finco O, Han S, Kelsoe G, Howard RG, Rothstein TL, Kremmer E, Rosen FS, Carroll MC. Regulation of the B cell response to T-dependent antigens by classical pathway complement. *J Immunol* 1996;157:549-56.
10. Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest* 1992;90:2075-83.
11. Croix DA, Ahearn JM, Rosengard AM, Han S, Kelsoe G, Ma M, Carroll MC. Antibody response to a T-dependent antigen requires B cell expression of complement receptors. *J Exp Med* 1996;183:1857-64.
12. Walport MJ, Davies KA, Morley BJ, Botto M. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1997;815:267-81.
13. Urowitz MB, Gladman DD, Minta JO. Systemic lupus erythematosus in a patient with C4 deficiency. *J Rheumatol* 1981;8:741-6.
14. Tappeiner G. Disease states in genetic complement deficiencies. *Int J Dermatol* 1982;21:175-91.
15. Nuijens JH, Eerenberg-Belmer AJ, Huijbregts CC, Schreuder WO, Felt-Bersma RJ, Abbink JJ, Thijs LG, Hack CE. Proteolytic inactivation of plasma C1-inhibitor in sepsis. *J Clin Invest* 1989;84:443-50.
16. Munakata Y, Saito T, Matsuda K, Seino J, Shibata S, Sasaki T. Detection of complement-fixing antiphospholipid antibodies in association with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:728-31.
17. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211-220.
18. Brekke OH, Michaelsen TE, Sandlie I. The structural requirements for complement activation by IgG: does it hinge on the hinge? *Immunol Today* 1995;16:85-90.
19. Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA, Atkinson JP. Control of the complement system. *Adv Immunol* 1996;61:201-83.