

Sjukdomar orsakade av störningar i regleringen av komplementsystemet

EVA-STINA KAIREMO OCH SEPPÖ MERI

Komplementsystemet är en del av det naturliga immunförsvaret. Till dess huvudsakliga uppgifter hör att ha hand om renhållningen i kroppen, förmedla inflammationsreaktioner och förstöra mikrober både direkt eller genom att hjälpa fagocyterna. Komplementsystemet aktiveras via tre olika aktiveringsvägar på ett kaskadliknande sätt som liknar blodets koagulationssystem. För att hindra en alltför snabb kaskadreaktion och för att skydda kroppens egna celler regleras komplementets aktivitet av såväl lösliga som membranbundna regulatorer. Hereditärt angioödem (HAE), paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), dense deposit disease (DDD) och åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) orsakas av störningar i regleringen av komplementsystemet.

Komplementsystemet består av en grupp på ca 40 proteiner som ger upphov till inflammationsreaktion, deltar i kroppens renhållning och dödar mikrober direkt eller genom att hjälpa till vid fagocytosen. Komplementet är främst en del av det medfödda immunförsvaret, men det hjälper också den adaptiva immuniteten bl.a. genom att förbättra antikropparnas effekt. Namnet härstammar från slutet av 1800-talet då man märkte att det i serum fanns en kompletterande faktor som antikropparna behövde för att kunna förstöra bakterier.

Komplementsystemet aktiveras på ett kaskadliknande sätt där föregående produkt aktiverar nästa steg i aktiveringskedjan. Det

finns tre huvudsakliga aktiveringsvägar: den klassiska vägen, den alternativa vägen och lektinvägen. Den klassiska vägen aktiveras av antikroppar, immunkomplex eller DNA-histonkomplex som frigjorts från celler. C-reaktivt protein (CRP) som hör till akutfasproteinerna, som bildas i levern i samband med en inflammatorisk reaktion, fungerar som aktivator för den klassiska vägen.

Den alternativa aktiveringsvägen är fylogenetiskt sett äldre än den klassiska vägen. Den känner igen egenskaper som t.ex. polysackaridstrukturer på mikrober på främmande ytor, och den är kontinuerligt aktiv i liten skala och aktiveras snabbt då den möter en potentiell patogen.

Både den klassiska och den alternativa aktiveringsvägen leder till att C3 och C5 spjällkas och MAC (membrane attack complex) bildas. MAC är ett lytiskt komplex bestående av flera proteiner som leder till att det bildas ett hål i cellmembranet. (1) Förutom denna osmotiska lysering av mikrober är även opsonisering en av komplementsystemets viktiga uppgifter. Med opsonisering avses att komplementproteinerna (C1q, C3b, iC3b, C4b) fäster vid mikrobernas ytor och på så sätt gör dem lättare igenkännbara för fagocyter. (2) Komplementproteinerna fungerar som anafylatoxiner och förmedlar den inflammatoriska reaktionen bl.a. genom att få mastceller att utsöndra histamin och genom att kontrahera den glatta muskulaturen och öka blodkärlens permeabilitet.

SKRIBENTERNA

Eva-Stina Kairemo, ML, arbetar som doktorand vid avdelningen för bakteriologi och immunologi vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet och gör en kartläggning över finländska PNH-patienter.

Seppo Meri, är professor i immunologi vid Helsingfors universitet. Till hans forskningsintressen hör naturlig immunitet, framförallt komplementsystemet samt de komplementstörningar som förorsakar sjukdom. Han är också intresserad av parasiter och bakterier och deras förmåga att undvika att bli dödade av komplementsystemet.

Komplementfaktor C5a fungerar som aktiva-
tor för fagocyter och lockar genom kemotaxis
neutrofiler till inflammationsstället. Komple-
mentet bidrar också till renhållningen i kroppen
genom att det hjälper till vid nedbrytningen av
det immunkomplex som bildas då antikrop-
parna samtidigt binder vid flera antigener.
Komplementfaktorerna C4b och C3b fäster vid
immunkomplexen så att de kan bli igenkända av
fagocyterna på plats (neutrofilerna) eller trans-
porterats till mjälten eller levern för fagocytos.

Även om komplementsystemet är en del av
den naturliga immuniteten är det också aktivt
vid den adaptiva immuniteten genom att hjälpa
till vid presentationen av främmande struktu-
rer för dendritceller. Faktor C3b binder vid
den främmande ytan och omvandlas till C3d.
Dendritcellerna, de follikulära dendritcellerna
och B-lymfocyterna har receptorer (CD21 och
CD35) som känner igen antigener beklädda
med C3d, och på så sätt förstärks den immu-
nologiska reaktionen av komplementsystemet.

För att hindra komplementkaskaden från
att amplifieras inadekvat finns det ett specifikt
regleringssystem som består av både lösliga
proteiner och membranbundna proteiner. Till
de lösliga regleringsproteinerna hör C1-
inhibitor (C1INH), C4b-bindande protein
samt faktor H och I. (3) De membranbundna
regleringsproteinerna skyddar kroppens egna
celler för komplementsystemet. Till dem hör
DAF (decay accelerating factor eller CD55),
MCP (membrane cofactor protein, CD46),
CR1 (CD35), CR1g och protektin (CD59) (4-
7). Nedan kommer vi att lite närmare beskriva
fem olika sjukdomar som uppstår på grund av
dysfunktion i detta regleringssystem.

Hereditärt angioödem

Patienter med hereditärt angioödem (HAE) sak-
nar dels komplementregulatorn C1INH, som i
vanliga fall reglerar C1r och C1s i den klassiska
vägen, dels andra serinesteraszymer. (8) Hos
HAE-patienter leder det till en alltför kraftig
aktivering av både den klassiska vägen och bl.a.
kininsystemet. Som följd av bradykininbildning-
en uppstår svullnader i mag- och tarmkanalen,
ansiktet och struphuvudet eftersom den ökade
bradykininnivån gör att kapillärerna läcker
vätska till intilliggande vävnader.

C1-INH-genen finns på kromosom 11 och
HAE-sjukdomen indelas i tre undergrupper I-
III beroende på mutationstypen. Prevalensen
för hereditärt angioödem som nedärvs autoso-
malt dominant är ca 1/50 000 (9) och det finns
100–200 HAE-patienter i Finland.

Svullnaderna kommer anfallsvis och de går
oftast över av sig själv efter 12–72 timmar.
Ibland kan man se någon utlösande faktor som
t.ex. ett tandingrepp. I vissa fall kan svullnaden-
na i andningsvägarna rentav vara livshotande.
Symtomen börjar oftast i tonåren och för de
flesta patienterna minskar de i 50–60-årsåldern.
Sjukdomsbilden är heterogen: vissa HAE-
patienter har symtom dagligen, medan andra
har en latent sjukdom och är symtomfria.

Anfallen behandlas med ett intravenöst ad-
ministrerat C1-INH-koncentrat som framställs
antingen ur plasma eller rekombinant. Ikatib-
bant är en kemiskt framställd bradykininre-
ceptorantagonist som administreras subkutant.

HAE-anfallen förväxlas lätt med en allergisk
reaktion. Det är viktigt att ställa rätt diagnos
eftersom behandling med adrenalin, kortison
och antihistamin vanligen har ringa effekt vid
behandling av HAE-anfallen.

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri

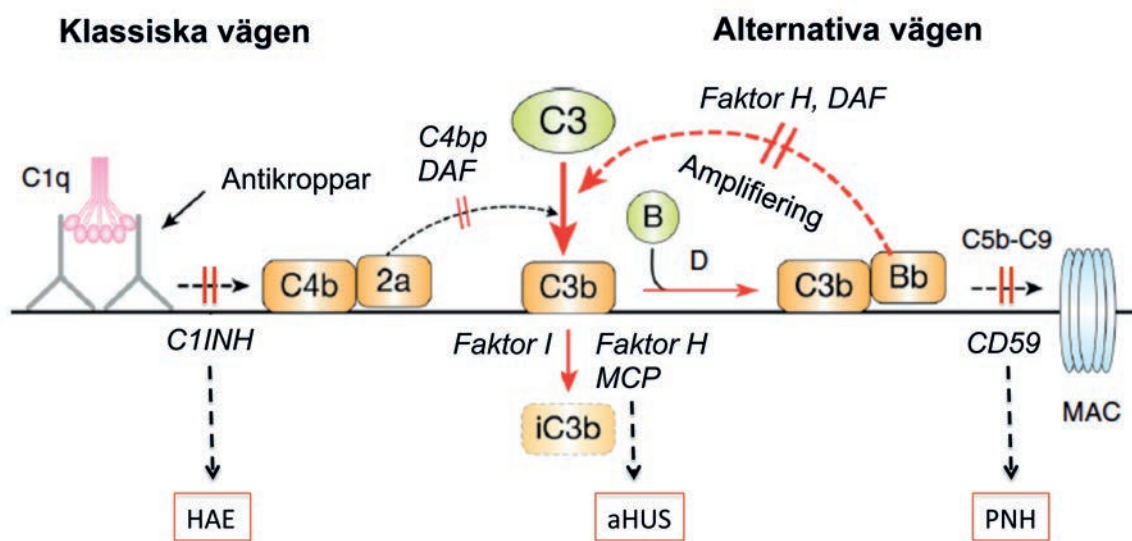
Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är
en sällsynt sjukdom med en prevalens på ca
1/100 000. I Finland diagnostiseras 3–4 nya
fall årligen. Till sjukdomsbilden hör intravas-
kulär hemolytisk anemi, höjd trombosrisk och
benmärgsdysfunktion.

Patienter med PNH saknar den membran-
bundna regulatorn protektin eller CD59, som i
vanliga fall skyddar kroppens egna celler för at-
tacker från komplementsystemet. Man känner
till enstaka fall av mutation i CD59, men i de
flesta fall saknas ett glykosylfosfatidylinositol-
ankare (GPI) som binder bl.a. CD55 och CD59
till cellmembranet. Hos PNH-patienter har det
skett en mutation i PIG-A-genen i benmärgens
stamceller. I vanliga fall förhindrar CD59 att
C9 polymeriseras och att MAC-komplexet
bildas (10). Då den skyddande faktorn saknas
attackerar komplementsystemet erytrocyterna,
vilket leder till intravaskulär hemolys.

Den förhöjda trombosrisken uppkommer ge-
nom flera olika mekanismer, bl.a. genom att kvä-
veoxidnivån minskar till följd av frisättningen
av hemoglobin vid hemolysen. Trombocyterna
förstörs också direkt av MAC-komplexet och det
bildas prokoagulanta mikrovesikler. Tromboser
förekommer i vanliga fall på den venösa sidan,
det vill säga i extremiteterna, i det centrala nerv-
systemet eller i lungorna. Det är också vanligt
med tromboser på atypiska ställen som hudve-
ner, mesenteriska vener, levervener eller vena
cava inferior (Budd-Chiaris syndrom).

Ungefär hälften av PNH-patienterna har
samsjuklighet med aplastisk anemi. En del av

Komplementaktivering och komplementreglering



Figur 1. Två aktiveringsvägar av komplementet och reglerande molekyler. Bilden visar också sjukdomar som är orsakade av brist på C1-inhibitor (HAE, hereditärt angioödem), faktor H eller MCP (aHUS, atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom) och protektin/CD59 (PNH, paroxysmal nattlig hemoglobinuri).

patienterna utvecklar myelodysplastiskt syndrom eller leukemi (11).

Diagnosen ställs genom att uttrycket av proteiner med ett GPI-ankare (exempelvis CD14, CD16, CD24 och CD59) på leukocyternas eller erythrocyternas yta (CD59) mäts med hjälp av flödescytometri. PNH-patienter behandlas med blodtransfusioner, immunsuppressiv behandling och antikoagulantia. I vissa allvarliga fall har man gjort benmärgstransplantationer som är den enda kurativa behandlingen. Sedan 2007 används även en monoklonal anti-C5-antikropp, eculizumab (12). I Finland har sex patienter fått behandling med eculizumab. Fyra patienter får för tillfället långvarig behandling och i två fall har behandlingen pågått kortvarigt under akut sjukdomsförlopp eller i samband med graviditet och postpartumtid.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Faktor H är den viktigaste regulatoren av den alternativa vägen. Eftersom njurarnas basalmembran saknar membranbundna regulatorer är den lösliga faktorn H nödvändig för att skydda njurarna för attacker från komplementsystemet. Också bindandet av faktor H till endotelceller och podocyter är viktigt. Följaktligen leder dysfunktion av faktor H till njursjukdomar.

Den hereditära formen av hemolytiskt uremiskt syndrom uppstår genom en punktmuta-

tion i den C-terminala ändan av faktor H (13). Det här leder till att faktor H har svårt att binda sig till celler och komplementet kommer därför åt att attackera både blodceller och blodkärlens endotelceller. Till symtomen hör återkommande intravaskulär hemolys och en progredierande njurskada som följd av skadorna på endotelcellerna.

Förutom av en punktmutation i faktor H kan aHUS också orsakas av antikroppar mot faktor H eller en mutation i faktor I, C3, faktor B, trombomodulin eller den membranbundna regulatoren CD46 (14–17).

Behandlingen består av njurtransplantation; i de fall där det defekta proteinet produceras i levern är den enda kurativa behandlingen en kombinerad njur- och levertransplantation. Levertransplantation behövs för att få i gång produktionen av normal faktor H. Även vid aHUS har man sett lovande resultat vid behandling med eculizumab.

Dense deposit disease

Dense deposit disease (DDD), som tidigare kallades membranproliferativ glomerulonefrit typ 2, beror också på en funktionsförändring i faktor H. I det här fallet sker mutationen i den aminoterminala ändan och inaktiveringen av C3-konvertaset hindras. Det leder till att C3b ansamlas på basalmembranen i njurglomeruli. Sjukdomen kan också uppstå genom att patienterna har en C3-nefritfaktor (C3Nef), som

är en antikropp mot C3bBb-konvertasenzymet. C3Nef fungerar som en stabilisator genom att den hindrar nedbrytningen av C3bBb-komplexet. Detta leder i sin tur till en kraftig aktivering av den alternativa vägen och en ansamling av C3b. I likhet med aHUS är DDD en mycket ovanlig sjukdom och bara några nya fall konstateras årligen i Finland.

Åldersrelaterad makuladegeneration

Faktor H spelar en viktig roll även i åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) som är den vanligaste orsaken till synskada i industriländerna. En tiondel av personer över 60 år och upp till en tredjedel av personer över 80 år beräknas lida av åldersrelaterad makuladegeneration (18). Man känner till att en homozygot polymorfism i domän 7 i faktor H tiofaldigar risken att insjukna i AMD (19). Den exakta mekanismen är inte helt känd, men man känner till att faktor H:s förmåga att binda till CRP och basalmembranet är nedsatt. Det har föreslagits att variationen i faktor H som reglerar den alternativa aktiveringsvägen i kombination med någon utlösande faktor som t.ex. en infektion står för största delen av AMD (20).

Trots att alla de ovan beskrivna sjukdomarna, förutom AMD, är mycket ovanliga visar de på ett bra sätt hur potent komplementsystemet är och hur viktigt det är för kroppens egna celler att skydda sig mot det.

Eva-Stina Kairemo

eva-stina.kairemo@helsinki.fi

Seppo Meri

seppo.meri@helsinki.fi

Bindningar:

Eva-Stina Kairemo: Erhållit understöd från Alexion

Seppo Meri: Erhållit understöd från Alexion och hållit presentationer vid möten sponsrade av Roche, MSD och Alexion

Referenser

1. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–66.
2. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140–44.
3. Blom AM, Villoutreix BO, Dahlback B. Complement inhibitor C4b-binding protein-friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol* 2004;40:1333–46.
4. Morgan BP, Meri S. Membrane proteins that protect against complement lysis. *Springer Semin Immunopathol* 1994;15:369–396.
5. Helmy KY, Katschke KJ, Jr, Gorgani NN, Kljavin NM, Elliott JM, Diehl L, et al. CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell* 2006;124:915–927.
6. Kim DD, Song WC. Membrane complement regulatory proteins. *Clin Immunol* 2006;118:127–136.
7. Adams EM, Brown MC, Nunge M, Krych M, Atkinson JP. Contribution of the repeating domains of membrane cofactor protein (CD46) of the complement system to ligand binding and cofactor activity. *J Immunol* 1991;147:3005–11.
8. Cicardi M, Zingale LC. The deficiency of C1 inhibitor and its treatment. *Immunobiology* 2007;212:325–331.
9. Johnston DT. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J Am Osteopath Assoc* 2011;111:28–36.
10. Meri S, Morgan BP, Davies A, Daniels RH, Olavesen MG, Waldmann H, et al. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology* 1990;71:1–9.
11. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099–06.
12. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233–43.
13. de Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:1–13.
14. Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Mol Immunol* 2007;44:3889–00.
15. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010;17:432–438.
16. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622–633.
17. Le Quintec M, Roumenina L, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with mutations in complement regulator genes. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:641–652.
18. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;125:145–153.
19. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–389.
20. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, 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 U S A* 2005;102:7227–32.

Summary

Diseases caused by complement dysregulation

The complement system is part of the innate immune system that participates in the clearance of endogenous waste products, mediates inflammatory reactions, and kills microbes directly or via aiding phagocytes by opsonization. Complement is activated through three different pathways: the classical, alternative, or lectin pathway in a cascade-like reaction. To prevent inadvertent complement activation, the system is strictly regulated by both plasma regulators and membrane-bound regulator proteins. Hereditary angioedema (HAE), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS), dense deposit disease (DDD), and age-related macular degeneration (AMD) are all related to dysfunction in complement regulation.