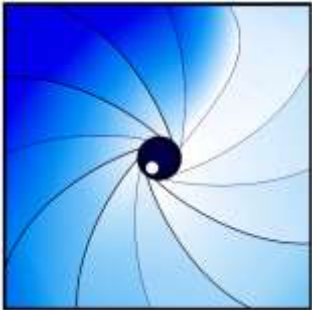


A komplementrendszer vizsgálatának helye az orvosi gyakorlatban



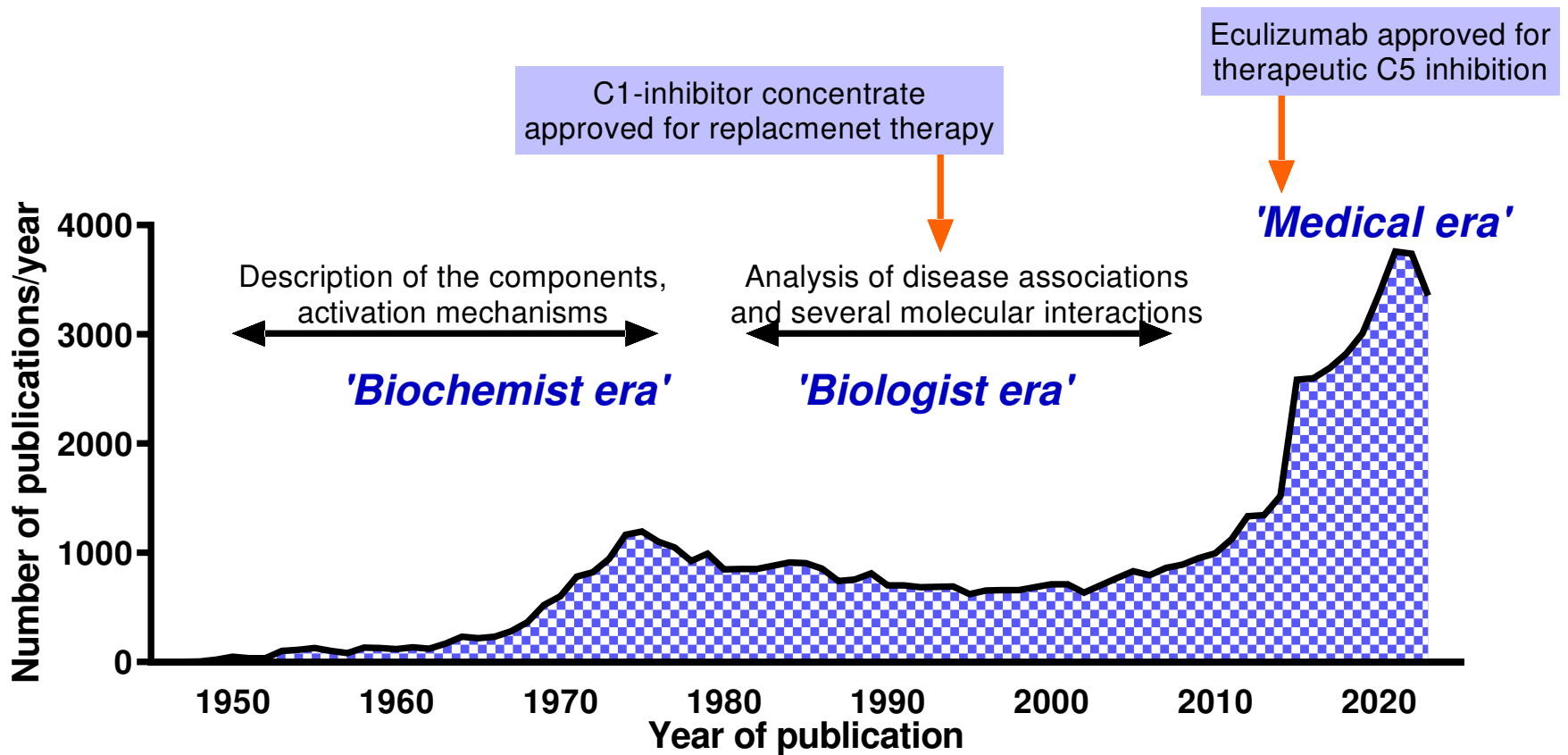
Prohászka Zoltán

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika,
Kutatólaboratórium, Budapest

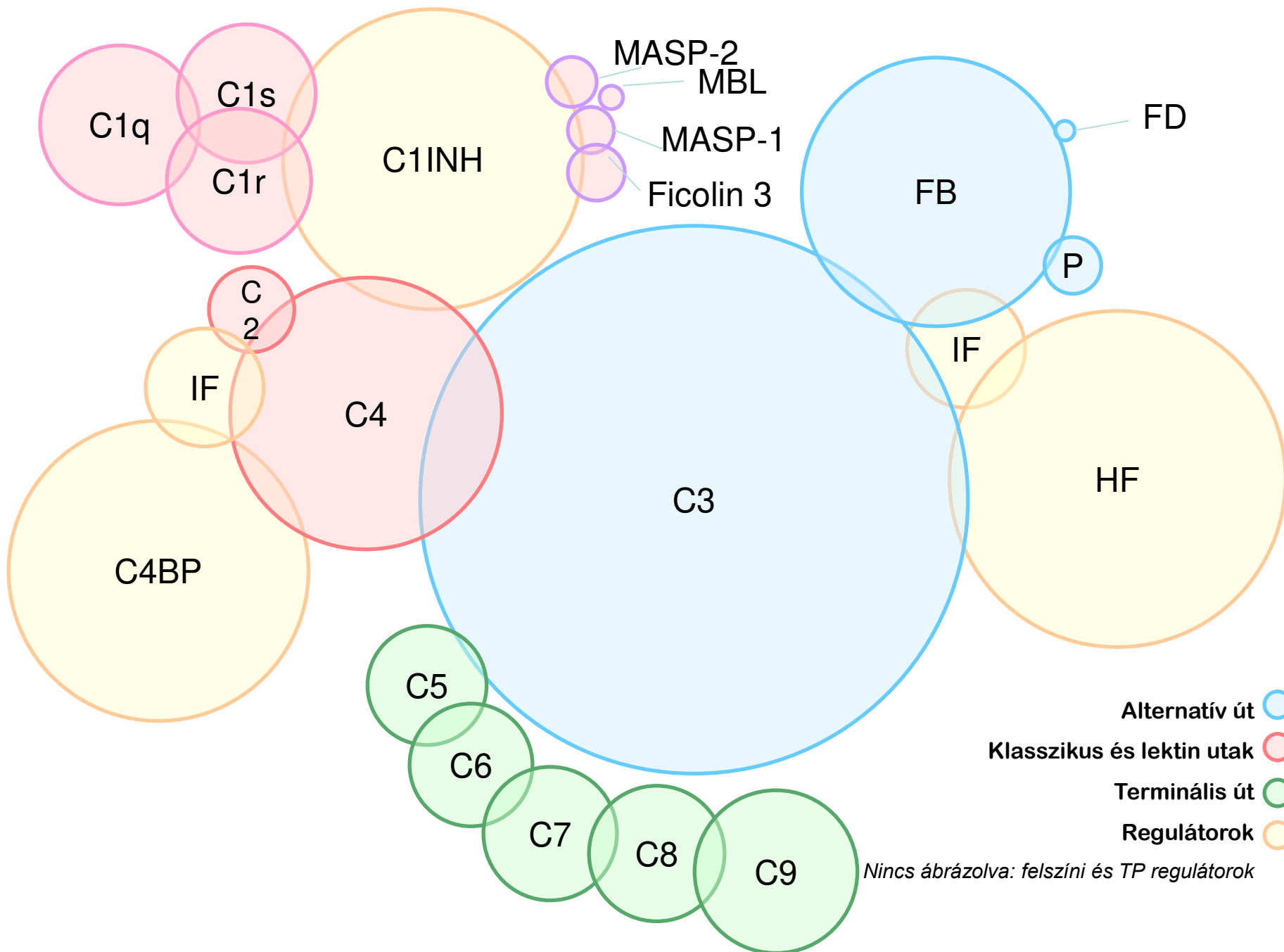
Prohaszka.zoltan@semmelweis.hu



"Complement system" (Pubmed)



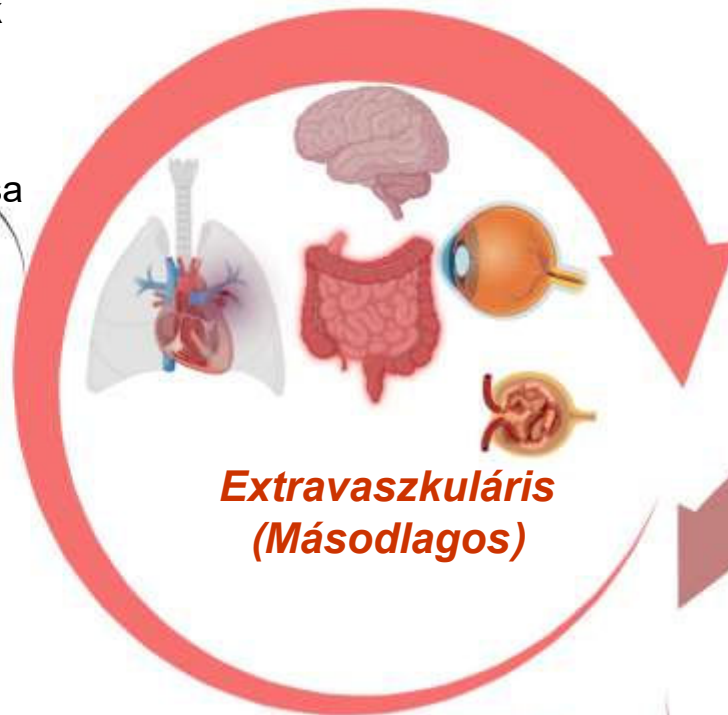
A körök területei a plazma moláris koncentrációval arányosak



Komplementaktiváció, mint terápiás target: A COVID-19 változtatott meg hirtelen mindent?

Érpályán kívüli/barrierek mögötti célpontok

- Széles vagy célzott hatásspektrum
- Szabályozás helyreállítása
- Kedvező penetrancia



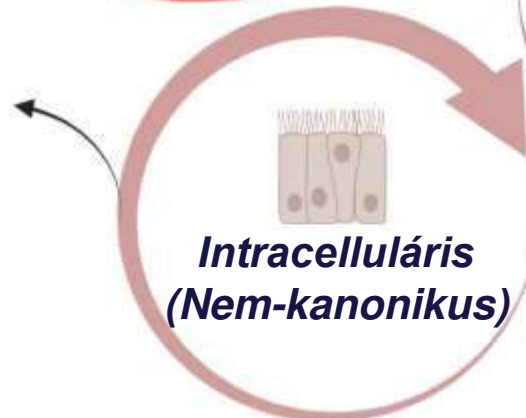
A kaszkád és a kanonikus funkciók gátlása

- Érpályán belüli gátlás



A proteázok, a C3 (konvertáz) és az anafilatoxin receptorok gátlása

- Célzott sejtbejuttatás
- Sejt-specifikus, helyi gátlás



Currently approved complement targeting drugs in clinical use

June 2022

June 2025

- Proxymal complement inhibitors (C3, FB, FD, C1s)
 - Enjaymo (sutimlimab, anti-C1s): Cold agglutinin disease
 - Empaveli/Aspaveli (pegcetacoplan, compstatin family): PNH, C3G (IgAN)
 - Fabhalta (iptacopan, LNP023, Factor B inhibitor): PNH, IgAN (C3G)
 - Voydeya (danicopan, Factor D inhibitor): PNH
- Terminal pathway (C5) inhibition
 - Soliris, Ultomiris (anti-C5 mAb, eculizumab, ravulizumab): PNH, aHUS, myasthenia gravis, NMO-SD
 - Bekemv, Epysqli (Biosimilars of eculizumab): PNH, aHUS,
 - Piasky (crovalimab, anti-C5): PNH, (aHUS)
 - Veopoz (pozelimab, anti-C5): CHAPLE syndrome
 - Zilbrysq (Zilucoplan, cyclic peptide): MG
- C5a-receptor antagonism
 - Tavneos (avacopan, C5aR-inhibitor): ANCA-vasculitis
 - Gohibic (vilobelimab, anti-C5a): COVID19

A komplementrendszer működésének károsodása esetén fellépő patofiziológiai hatások

- ***Túlzott aktiváció***
 - Sejtkárosító hatás
 - Gyulladás, proliferáció
 - Paradox immundeficiencia (konszumpció esetén)
- ***Hiányállapot***
 - Immundeficiencia (Gram-neg baktériumok, elsősorban Neisseria)
 - Autoimmunitás
- ***Regulátor hiány***
 - Ritka betegségek

A komplementrendszer sémás bemutatása

Klasszikus út (Immunkomplex): C1, C4, C2

Regulátorok:

C1-inhibitor, C4-kötő fehérje, I-faktor

Lektin út (Szénhidrát struktúra)

Fikolinok, MBL

Opszonizáció
Antigénprezentáció
Antitesttermelés

Anafilatoxinok C3a, C5a
Gyulladáskeltő hatás
Kemotaxis

Alternatív út

(Spontán C3 aktiváció, károsodott saját)

B faktor, D faktor

Regulátorok:

MCP, H-faktor, I-faktor

Alternatív út amplifikáció

C3b

C3 aktiváció

C5 aktiváció

Terminális
reakcióút

Lízis

Sejtkárosító hatás
Apoptózis indukció

A komplementrendszer működésének általános jellemzői

- ***Kaskádszerű működés***
 - Fokozott, tartós aktiváció esetén az egész érintett útvonal aktiválódik, majd kimerül (konszumpció)
- ***Pontos szabályozottság***
 - Regulátor hiány esetén jellegzetes eltérések alakulnak ki, az egész útvonal ritkán érintett (diszreguláció)
- ***Hiányzó faktor esetén az egész érintett útvonal kiesik***

A komplementrendszer kóros működésével kapcsolatos fontosabb kórállapotok

Hiányállapot

(genetikai vagy szerzett)

Kaszád komponensek:

- fokozott infekcióhajlam
- autoimmun betegségek

Regulátorok:

- o Klasszikus/lektin út regulátor, C1-inhibitor
 - hereditár angioödéma
- o Alternatív/terminális reakcióút regulátorok
 - Atípusos hemolitikus urémiás szindróma
 - Proliferatív glomerulonephritisek C3 lerakódással (C3-glomerulopátia (C3-GP))
 - Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria
 - Időskori makuladegeneráció

Kóros aktiváció (konszumpció)

- Autoimmun betegségek (immunkomplex betegségek), antifosfolipid szindróma
- Transzplantációt követő rejekció
- Ischemias/reperfúziós károsodás (stroke, myocardialis infarctus, etc...)
- Hemodialízis, on-pump szívműtét
- Neuromyelitis optica
- Katasztrófális antiphospholipid szindróma
- Hideg-agglutinin betegség
- ANCA-vasculitis
- Sarlósejtes betegség
- Shiga-toxin indukált HUS
- Sepsis, disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC)
- Kóros terhesség, preeclampsia, HELLP szindróma

Komplement kaszkád mediált betegségek

```
graph TD; A[Komplement kaszkád mediált betegségek] --> B[Komponens hiány (minőségi, mennyiségi) >> deficiencia]; A --> C[Regulátor hiány (minőségi, mennyiségi) >> diszreguláció]; A --> D[Aktiváció és konzumpció az aktivátorok/alapbetegségek miatt >> autoinflammáció];
```

Komponens hiány
(minőségi,
mennyiségi)
>> deficiencia

Infekciók (**terminális út**)
Szeptémás autoimmunitás
(SLE, JRA) (**klasszikus út**)

Regulátor hiány
(minőségi,
mennyiségi)
>> diszreguláció

„Complementopathy”
Vesebetegségek (**HF, IF, MCP**)
PNH (**CD59**)
Angioedema (**C1INH**)
Enteropátia (CHAPLE sy,
CD55)

Aktiváció és
konzumpció az
aktivátorok/alapbeteg-
ségek miatt
>> autoinflammáció

Transzplantáció
Cryoglobulin/paraprotein
Autoimmunitás (CAPS)
Infekciók
Neuromyelitis optica (NMO)
Myasthenia gravis
Immun thrombocitopeniás
purpura (ITP)

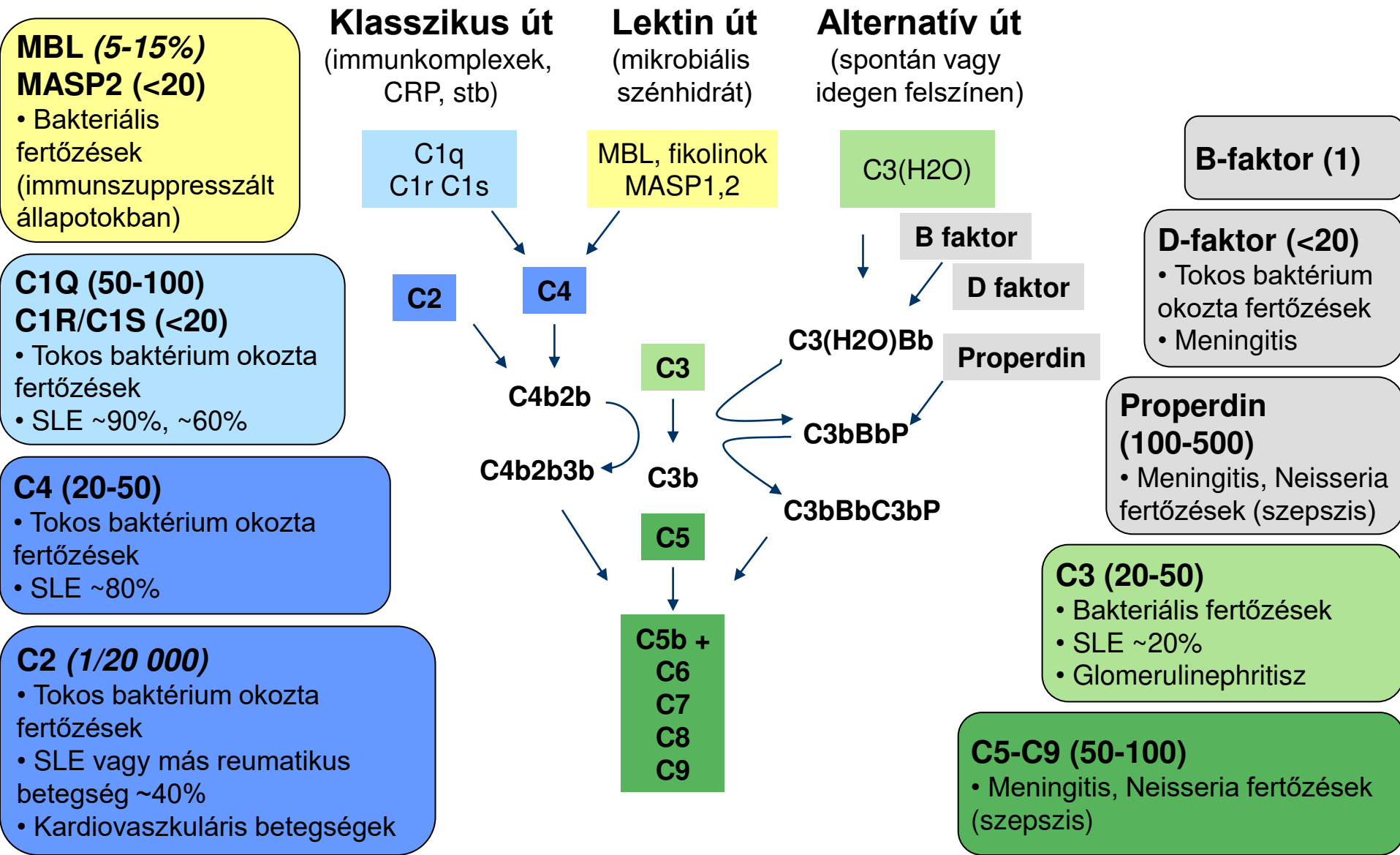
A komplement rendszert érintő megbetegedés gyanúja esetén végezhető vizsgálatok

- Komplement aktivációs utak funkcionális vizsgálata
 - Az egyes komplement komponensek szintjének mérése
 - Az egyes komplement komponensek funkcionális vizsgálata
 - Az egyes komplement komponensek elleni antitestek mérése
 - Aktivációs termékek mérése
-
- Genetikai meghatározottság gyanúja esetén az adott komponens génjének vizsgálata

Komplement vizsgálati módszerek

	Komplement paraméterek	Módszer
Komplement aktivációs utak funkcionális tesztje	CH50 (48-103 CH50/mL)	hemolitikus teszt
	LP (35-130%)	Wieslab MBL pathway ELISA kit
	AP (70-105%)	Wieslab AP ELISA kit
Klasszikus (klasszikus+lektin) <u>(klasszikus+lektin+alternatív)</u> út komponensei	C1Q (60-180 mg/l)	ELISA
	C2 (600-4600 CH63/ml)	hemolitikus teszt
	C4 (0,15-0,55 g/l)	radiális immundiffúzió
	<u>C3 (0,9-1,8 g/l)</u>	immunturbidimetria
	<u>C5 (70-130%)</u>	radiális immundiffúzió
Regulátorok	C1INH (0,15-0,3 g/l)	radiális immundiffúzió
	I faktor (70-130%)	radiális immundiffúzió
Alternatív út komponensei	B faktor (70-130%)	radiális immundiffúzió
Alternatív út (regulátorok) elleni antitestek	Anti-HF IgG C3 nefritikus faktor	ELISA Funkcionális
Klasszikus út komponensei elleni antitestek	antiC1INH IgG	ELISA
	antiC1INH IgA	ELISA
	antiC1IN IgM	ELISA
	antiC1Q	ELISA

A komplementkaszád komponensek deficienciái



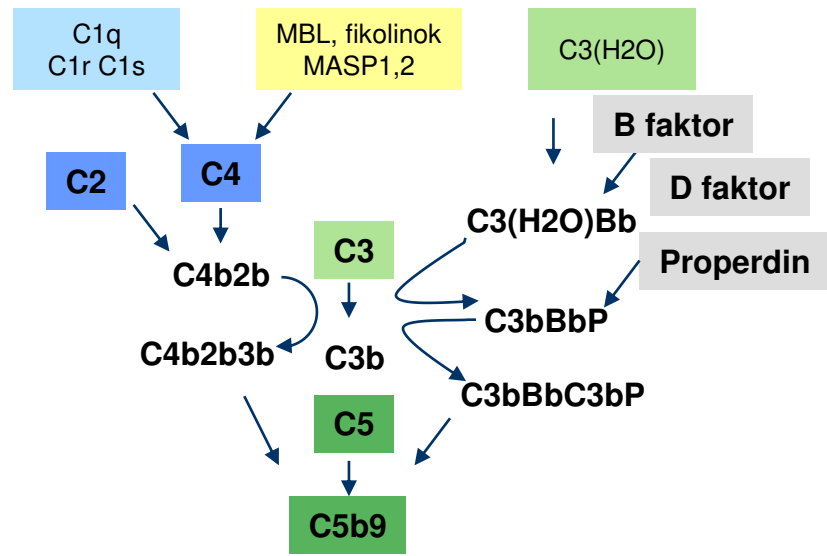
B.B. 12 éves lány (Dr. Dérfalvi Beáta betege)

- Fél éves kora óta gyakori fertőzések (felső légúti hurutok, otitisek 10x, pneumonia 1x)
- Évente 10-15 alkalommal részesült antibiotikus kezelésben
- Infekciói szövődménymentesen gyógyultak 5-14 nap alatt
- Családi anamnézisében nem szerepel immunhiány, szisztémás autoimmun betegség, gyulladásos reumatológiai kórkép, allergia
- Allergia nem igazolható
- Abszolút granulocita szám, IgM normális; IgG, IgA kissé csökkent
- **Komplement deficiencia?**

Komplement vizsgálatok a betegben

	Komplement paraméterek	Beteg
Komplement aktivációs utak funkcionális tesztje	CH50 (48-103 CH50/mL)	0
	LP (35-130%)	2
	AP (70-105%)	73

Komplement aktivációs utak funkcionális vizsgálata



Csökkent működésű vagy hiányzó komponens

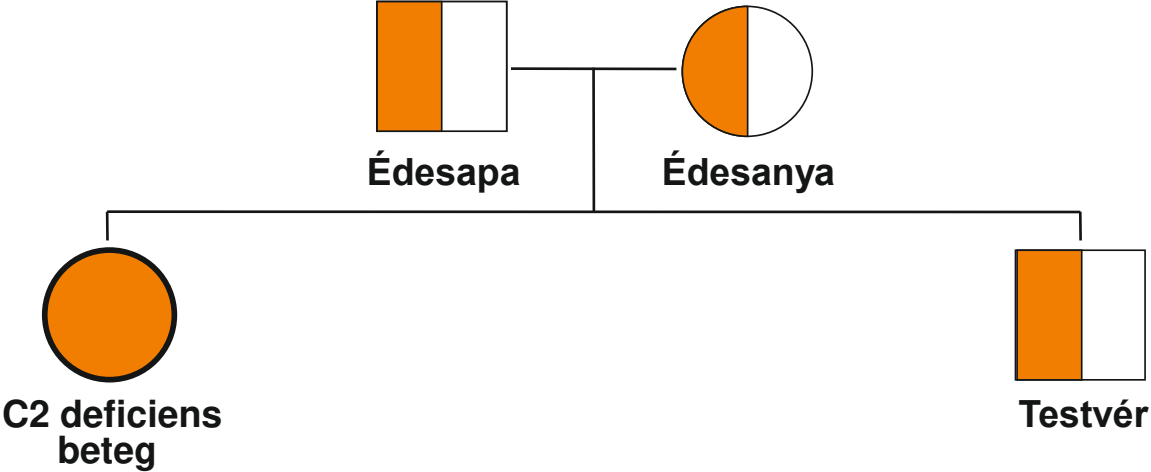
A funkcionális tesztben mért aktivitás

	CH50	LP	AP
C1q, C1r, C1s	alacsony	normál	normál
C2, C4	alacsony	alacsony	normál
MBL, MASP2	normál	alacsony	normál
B, D, P	normál	normál	alacsony
C3, C5, C6, C7, C8, C9	alacsony	alacsony	alacsony

Komplement vizsgálatok a betegben

	Komplement paraméterek	Beteg
Komplement aktivációs utak funkcionális tesztje	CH50 (48-103 CH50/mL)	0
	LP (35-130%)	2
	AP (70-105%)	73
Klasszikus út komponensei	C1Q (60-180 mg/l)	68
	<i>C2 (600-4600 CH63/ml)</i>	486
	<i>C4 (0,15-0,55 g/l)</i>	0,32
Közös komponensek	<u>C3 (0,9-1,8 g/l)</u>	1,44
	<u>C5 (70-130%)</u>	85
Regulátorok	C1INH (0,15-0,3 g/l)	0,29
	I faktor (70-130%)	120
Klasszikus út komponensei elleni antitestek	antiC1INH IgG	0,1
	antiC1INH IgA	0
	antiC1IN IgM	0,3
	antiC1Q	31

Családvizsgálat



Komplement paraméterek	Beteg	Apa	Anya	Testvér
CH50 (48-103 CH50/mL)	0	41	33	41
LP (35-130%)	2	97	41	81
AP (70-105%)	73	80	28	60
C1Q (60-180 mg/l)	68	92	78	133
C2 (600-4600 CH63/ml)	486	963	620	617
C3 (0,9-1,8 g/l)	1,44	1,69	1	1,41
C4 (0,15-0,55 g/l)	0,32	0,62	0,16	0,26
C5 (70-130%)	85	124	72	94
C1INH (0,15-0,3 g/l)	0,29	0,3	0,15	0,22
I faktor (70-130%)	120	124	55	85

C2

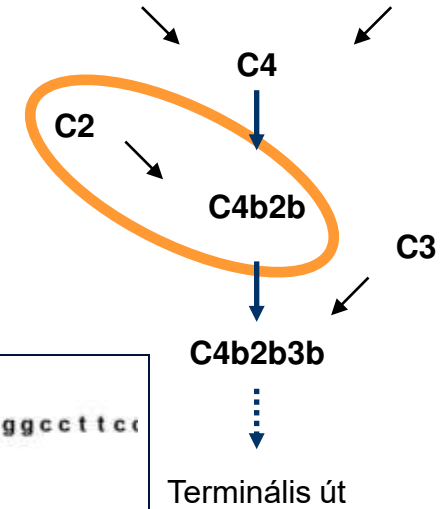
- Klasszikus és lektin utak C3/C5 konvertázának katalitikus alegysége
- C2 deficiencia (recesszív öröklésmenet)
 - I-es típusú (frame-shift és stop kodon; nincs ép C2 fehérje)
 - 28 bp deléció (5-ös exon vége, 6-os intron eleje)

Klasszikus út

C1q
C1r C1s

Lektin út

MBL, fikolinok
MASP1,2



Referencia szekvencia

CTTCAAGGAGAGAGCGCCTCCCTCATGcctgcagcagagggccttcctgtgctcagcctgcagcagagggccttc

28 bp del

BB

CTTCAAGGAGAGAGCGCCTCCCTCATGCTTGCAGCAGAGGCCTTCCTGTGCTCACTATCTCTCTGTCTCTCT

CTTCAAGGAGAGAGCGCCTCCCTCATGCTTGCAGCAGAGGCCTTCCTGTGCTCACTATCTCTCTGTCTCTCT

BB édesapa

CTTCAAGGAGAGAGCGCCTCCCTCATGCTTGCAGCAGAGGCCTTCCTGTGCTCACTATCTCTCTGTCTCTCT

CTTCAAGGAGAGAGCGCCTCCCTCATGCTTGCAGCAGAGGCCTTCCTGTGCTCACTATCTCTCTGTCTCTCT

Komplement deficiencia, autoimmunitás

- TA, 18 éves lány (Beküldő: Dr. Bereczki Csaba/SZTE)
- Páncitopénia, gyorsult süllýedés és enyhe dsDNS pozitivitás (SLE in obs)

Össz-komplement (haemolyticus teszt):	3 CH50/ml	(referens tartomány 48-103 CH50/ml)
Komplement C3:	0,39 g/l	(ref: 0,9-1,8 g/l)
C1q komponens:	17 mg/L	(ref: 60-180)
C2 hemolitikus teszt:	61 CH63	(600-4600 CH63/mL)
Komplement C4:	0,0 g/l	(ref: 0,15-0,55 g/l)
Anti-C1q IgG autoantitest	780 U/mL	(ref: <52 U/mL)

Alternatív út összkomplement (WIELISA-ALT):	20 %	(referens tart: 70-105%)
I-faktor antigén mérés:	121%	(referens tart: 70-130%)
B-faktor antigén mérés:	59 %	(referens tart: 70-130%)
H-faktor antigén mérés:	207 mg/l	(referens tart: 127-447 mg/l)
Anti-H faktor IgG autoantitest:	<110 U/L	(ref: <110)
C5 komponens	61%	ref: 70-130%)
Properdin	71%	(ref: 70-130%)
C3-nefritikus faktor	3,3%	(ref: <10%)

Szerzett vagy öröklött deficiencia?

Lupus nephritis (LN)

- A klasszikus út komponensei (C1 komplex, C4, C2) és a C3 mutációi/deficienciája esetén rendre kialakul SLE, sokszor családi halmozódással és korai kezdettel
- Az SLE gyakori szövődménye az LN
 - Class I és II (mesangiális elváltozások):
 - jó prognózis, agresszív kezelést ritkán indokol
 - Class III és IV (proliferatív GN):
 - súlyos proteinuria lehet, hypalbuminaemia, alacsony C3 és C4 szint, anti-C1q pozitivitás
 - Class V
 - Membranous lupus nephritis (gyakran proliferatív elváltozásokkal)
 - Class VI
 - Előrehaladott szklerotikus károsodás
- A komplement profil (C3, C4 és CH50) különösen értékes aktivitási marker lupus nephritis esetén
- A növekvő titerű anti-C1q pozitivitás előre jelzi az LN aktivitás várható növekedését
- Negatív anti-C1q eredmény birtokában LN szinte kizárható
- (Hypocomplementaemias urticariás vasculitis)

Fokozott alternatív út aktiváció

(LJ, beküldő Prof. Klaus Arbeiter, Bécs)

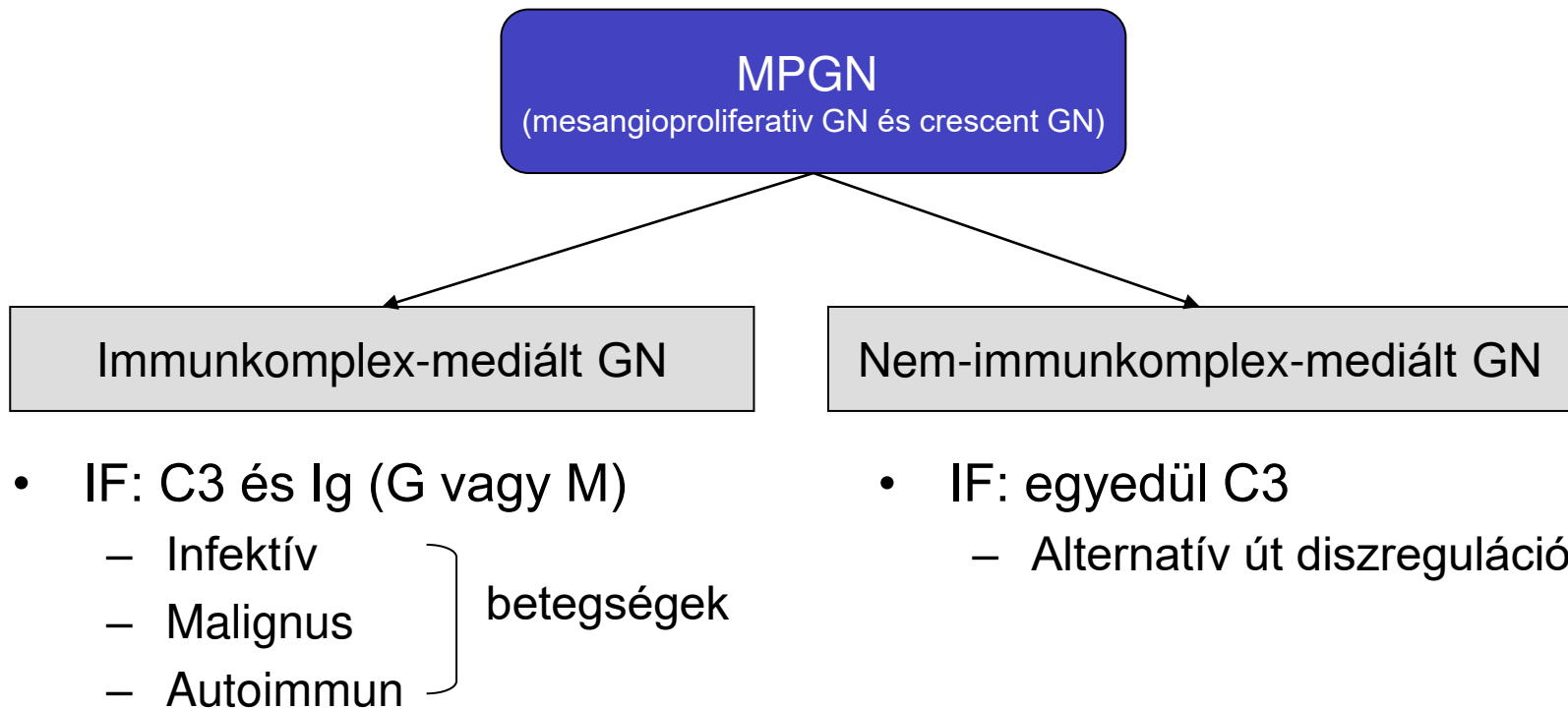
Medical History:

The patient had macrohematuria and proteinuria, low C3 levels, C3NeF positivity and suspicion of MPGNII.

Results (Sampling 2012-02-23, our reference 676/2012):

Total complement activity, classical pathway (haemolytic test):	0 CH50/ml (ref range 48-103 CH50/ml)
Total complement activity, alternative pathway (WIELISA-Alt):	0% (ref range 70-105%)
Complement C3:	<0.15 g/L (reference range 0,9-1,8 g/L)
Complement C4:	0,17 g/L (reference range: 0,15-0,55 g/L)
Factor H antigen:	384 (reference range 127-447 mg/L)
Complement factor I antigen:	72 % (reference range 70-130%)
Complement factor B antigen:	48 % (reference range 70-130%)
Anti- factor H IgG autoantibody:	negative
C3 Nefritic factor: determination:	positive

Paradigmaváltás az MPGN (és egyéb proliferatív GN) vonatkozásában: az alternatív út szerepének feltárása



Útravaló tudnivaló

- Másodlagos eltérései (konszumpció) jellegzetesek, a háttérben álló elsődleges okra utalhatnak
 - Antitest mediált folyamat (klasszikus út)
 - Fehérjevesztés
- Primer (örökletes vagy szerzett) faktorhiány jóllehet ritka, összességében a negatív kivizsgálást követően gyakori
 - Ha nincs immunglobulin hiány, ha nincs sejtes defektus, ha ép a fagocita működés
 - Kötelező vizsgálat: visszatérő vagy családi halmozódású meningitis esetén
 - Indokolt korai kezdetű, családi halmozódású szisztémás autoimmun betegség esetén

Köszönöm a figyelmet!

Füst György Komplement Diagnosztikai
Laboratórium

www.semmelweis.hu/kutlab

Új címünk:

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika
Budapest 1088, Szentkirályi u. 46,
A épület, I. emelet

