

Co potřebuje patolog vědět o poruchách komplementového systému

Eva Honsová

Unilabs Patologie, Praha

SOUHRN

Komplementový systém je velmi důležitou složkou vrozené (tzv. nespecifické) imunity, která je součástí první linie obrany proti infekcím. Vedle toho hraje komplement významnou roli při odklizení apoptotických a poškozených endogenních buněk a podle nedávných objevů významnou měrou přispívá k homeostáze organismu. Komplementový systém zahrnuje několik desítek solubilních a membránově vázaných proteinů, které po aktivaci fungují jako kaskáda, na jejímž konci je likvidace infekčního agens. K aktivaci komplementu dochází jednou ze 3 cest (klasická, lektinová a alternativní) a všechny 3 cesty vedou k centrální složce C3. Štěpením C3 začíná aktivace tzv. efektorové terminální kaskády, která se prozánětlivými mechanismy, opsonizací a na konci vytvořením kanálu v bazální membráně podílí na eliminaci patogenů. Důležitou roli představuje systematická kontrola aktivace komplementu, protože jde o prevenci před poškozením vlastních tkání. Striktní kontrolu vyžaduje především alternativní cesta, která zajišťuje více než 80 % aktivity terminální kaskády komplementu. Dysregulace komplementu a zvl. jeho alternativní cesty stojí na pozadí mnoha závažných akutních i chronických onemocnění.

Klíčová slova: komplement – alternativní cesta – aHUS – trombotické mikroangiopatie – C3 nefropatie

What a pathologist needs to know about disorders of the complement system

SUMMARY

The complement system is an important component of innate immunity, which is part of the first line of defense against infections. In addition, complement plays an important role in the removal of apoptotic and damaged endogenous cells and, according to recent discoveries, contributes significantly to the homeostasis of the organism. The complement system includes several dozen soluble and membrane-bound proteins, which, after activation, function as a cascade, at the end of which is the elimination of the infectious agent. Complement activation occurs through one of 3 pathways (classical, lectin, and alternative) and all 3 pathways lead to the central C3 component. The cleavage of C3 starts the activation of the so-called effector terminal cascade, which participates in the elimination of pathogens through pro-inflammatory mechanisms, opsonization and, at the end, the creation of a channel in the basement membrane. The systematic control of complement activation plays an important role, because that represents prevention against damage to one's own tissues. Especially, the alternative pathway, which provides more than 80% of the activity of the terminal complement cascade, requires tight control. Dysregulation of complement and especially its alternative pathways is behind many acute and chronic diseases.

Keywords: complement – alternative pathway – aHUS – thrombotic microangiopathy – C3 nephropathy

Cesk Patol 2024; 60(3): 144–149

Komplementový systém je velmi důležitou oblastí vrozené (tzv. nespecifické) imunity a představuje klíčovou součást první linie obrany proti infekcím. Současně komplement hraje významnou roli při odklizení apoptotických a poškozených endogenních buněk a podstatnou měrou přispívá k homeostáze organismu. Fylogeneticky jde o velmi starobylý systém, který v jednoduché formě existoval už u láčkovců před více než 500 miliony let.

Komplementový systém zahrnuje několik desítek solubilních a membránově vázaných proteinů. Solubilní proteiny komplementu jsou dominantně tvořeny v játrech, ale jejich zdrojem jsou i různé buňky mnoha orgánů (1). Jde o složitý a komplexní systém, který po aktivaci funguje jako kaskáda umožňující opsonizaci patogenů; a dále navodí sérii zánětlivých kroků, které usnadní buňkám imunitního systému potlačit infekci a znovu nastolit homeostázu.

Kaskáda reakcí komplementu je aktivovaná ihned poté, co se patogen objeví (Schéma 1). K aktivaci může dojít klasickou cestou

(pokud jsme se již v minulosti s infekčním agens setkali a máme protilátky) nebo tzv. lektinovou cestou (pokud protilátky nemáme a na povrchu infekčních agens jsou molekuly cukrů, které aktivují lektin). Pokud infekční agens unikne identifikaci předchozími cestami, máme v záloze ještě tzv. alternativní cestu, která k aktivaci nepotřebuje předchozí kontakt s infekcí. Alternativní cesta představuje reakci, při které se za normálního stavu stále spontánně štěpí malé množství C3. Komponenty tohoto štěpení jsou na buněčných membránách rychle inaktivovány naší antikomplementovou ochranou. Protože mikroby tuto specifickou ochranu nemají, rozvinne se amplifikace reakce s aktivací terminální fáze komplementu, kterou je formace lytického komplexu složek C5b-9/MAC (membrane attack complex, Schéma 2). Aktivace všech 3 komplementových cest vedou k C3, tj. centrální složce komplementu. Štěpení C3 je součástí tzv. efektorového systému komplementu. Tento systém umožňuje přímou lýzu v oblasti cíleného povrchu (tvorba defektu v buněčné membráně). Současně se v průběhu aktivace vytvářejí mocné prozánětlivé anafylatoxiny (C3a a C5a) a dochází k opsonizaci. Další kroky ovlivňují adaptivní imunitní odpověď, což zahrnuje spolupráci s antigen prezentujícími buňkami a T- a B-lymfocyty. Současně dojde k úklidu poškozených struktur díky aktivaci komplementových receptorů na fagocytujících buňkách (makrofázích a neutrofilech).

Terminální fází kaskády je formace lytického komplexu C5b-9/MAC, po štěpení C6 dojde k integraci komplexu do fosfolipidové

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Eva Honsová, PhD.

Unilabs Patologie

Evropská 2589/33b

160 00 Praha 6

email: eva.honsova@unilabs.com