

Immunológia alapjai

16. előadás

Komplement rendszer

Miért fontos a komplement rendszer?

- A veleszületett (nem-specifikus) immunválasz része
- Azonnali válaszreakció
- A veleszületett humorális immunválasz legfőbb effektor rendszere
- Kapcsolat létrehozása a specifikus immunválasszal

Felfedezés:

1890: Jules Bordet kísérlete:

- A *Vibrio cholerae* elleni immunszérum a baktérium lízisét okozza in vitro
- Az antiszérum melegítése tönkreteszi ezt a képességet
- Nem-immun szérum hozzáadása visszaállítja ezt a baktérium ölő képességet

Paul Ehrlich:

ANTISZÉRUMban két komponens:

- hőstabil: specifikus antitest → felismerést végzi
- hőérzékeny: felelős a lízisért →

COMPLEMENT

Összetevők:

- **Inaktív faktorok szérumban** és testnedvekben, melyek aktiválják egymást: enzim kaszkád
- **Sejtfelszíni receptorok (CR)** az aktivált komplement komponensek kötésére
- **Regulátor fehérjék**: szolubilis és sejtfelszíni molekulák

A gyulladás molekuláris mediátorai:

- Plazma enzim mediátorok:
- Kinin rendszer
 - Véralvadási rendszer
 - Fibrinolitikus rendszer
 - **Komplement rendszer**

Lipid mediátorok

Kemoattraktánsok:

- Chemokinek: IL-8, MIP-1b
- **Komplement bomlástermékek (C5a, C3a)**
- PAF (platelet activating factor)

- Gyulladásos citokinek: - IL-1, IL-6, TNFalfa

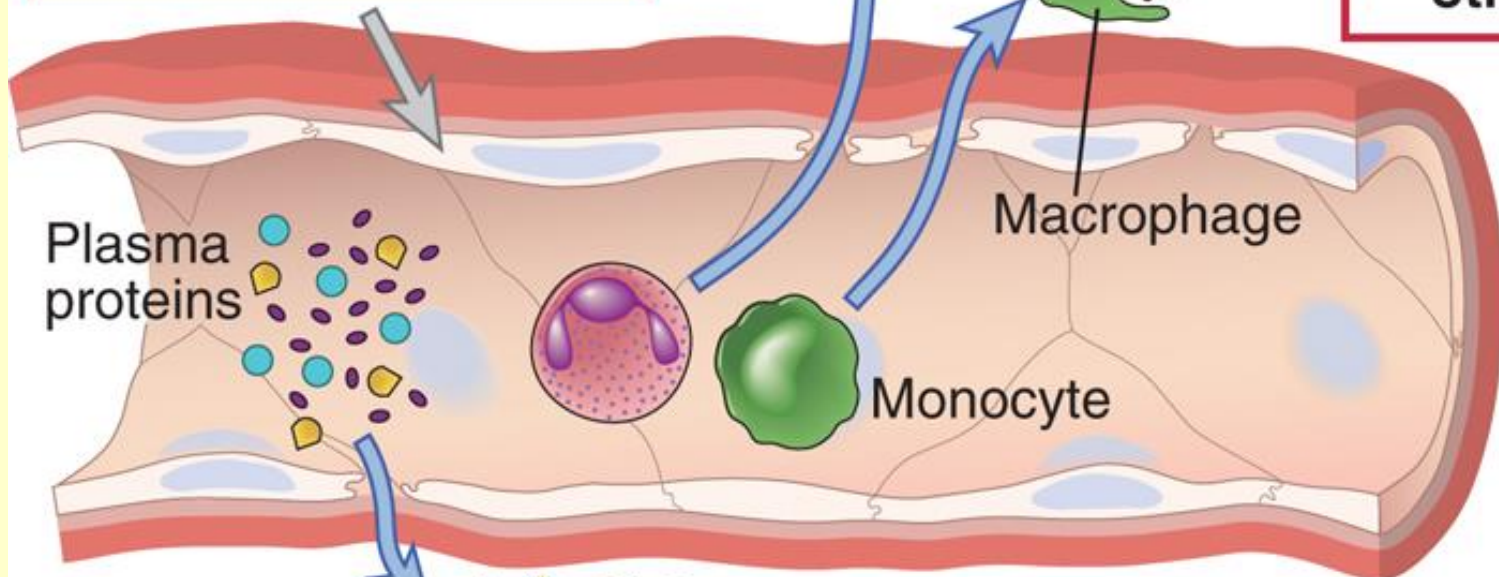
Mast cell

Macrophage

Polymorphonuclear leukocyte

Elimination of microbes, dead tissue
Source of mediators (cytokines, others)

Sources of mediators (histamine, cytokines, prostaglandins)



Plasma proteins

Macrophage

Monocyte

Complement: mediators of inflammation, elimination of microbes

A komplement enzim kaszkád aktivációja

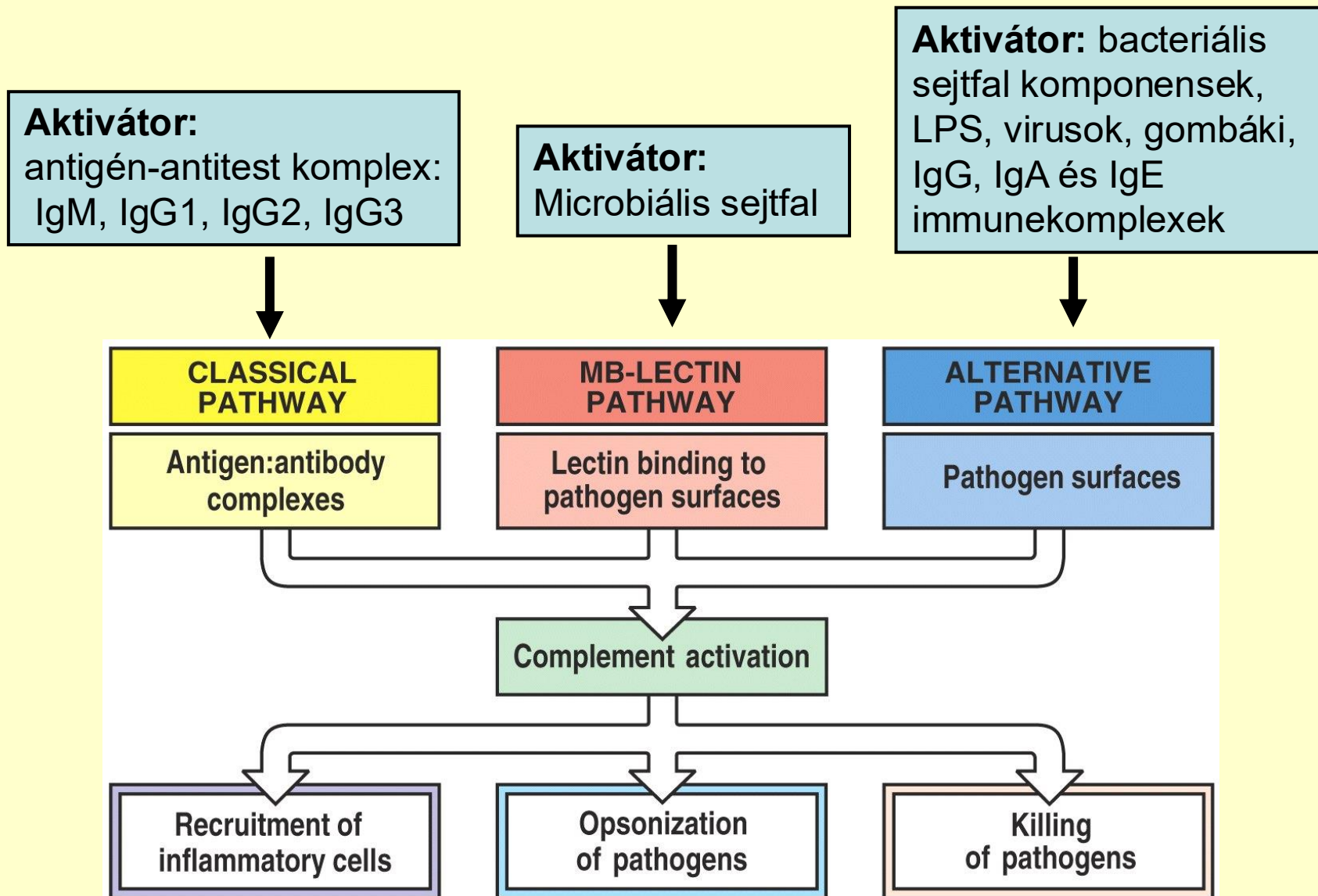
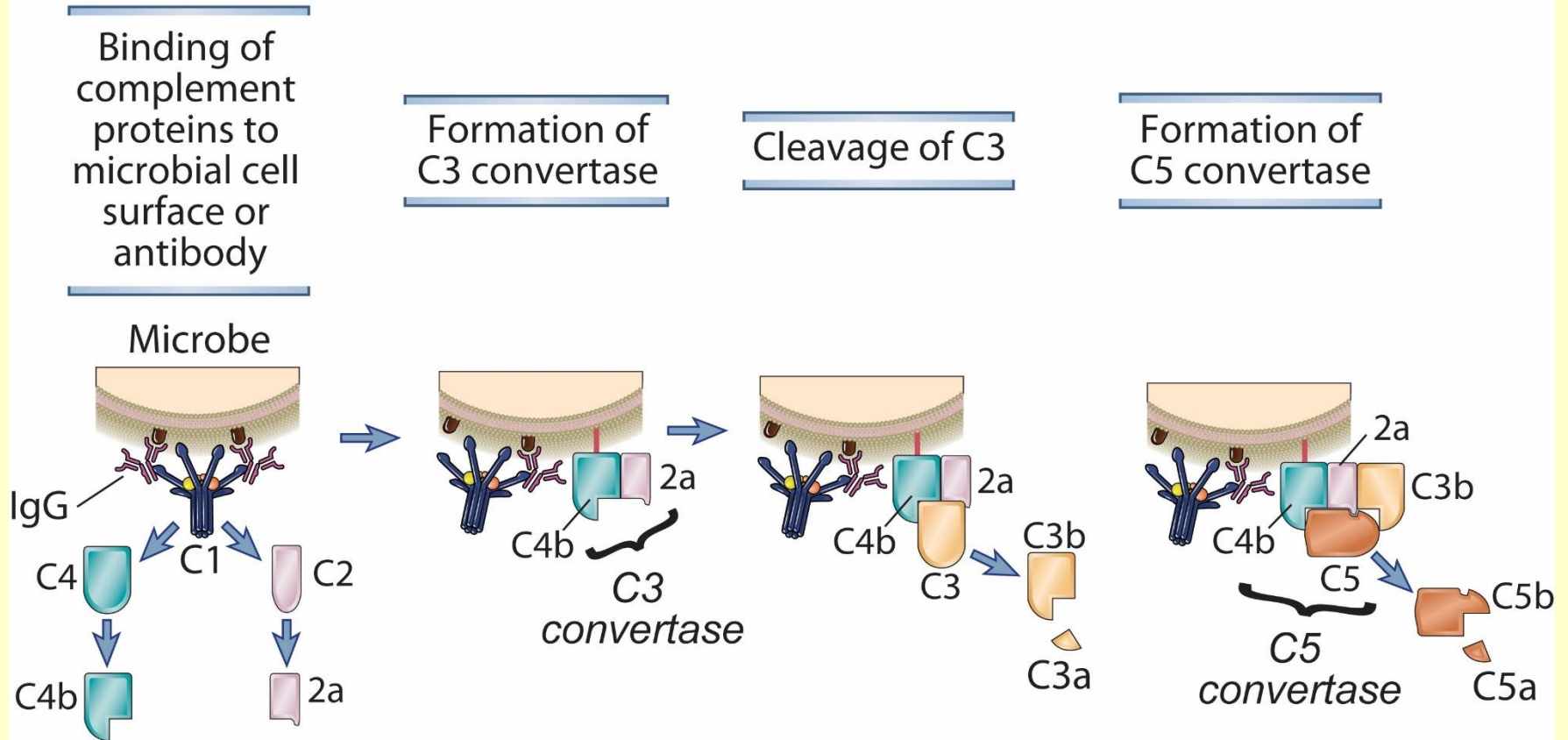


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A klasszikus útvonal aktivációja



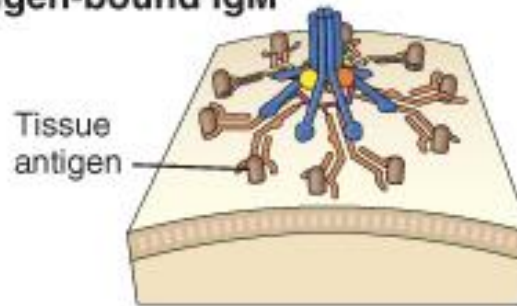
Complement activation

(A) Soluble IgM (inaccessible Fc)



No

(B) Antigen-bound IgM



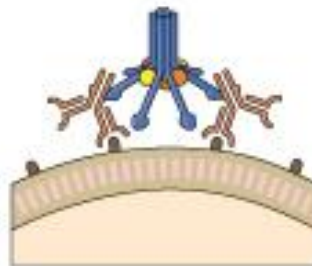
Yes

(C) Soluble IgG (Fc portions not adjacent)



No

(D) Antigen-bound IgG



Yes

A lektin útvonal első alkotóelemei

MBL

Mannose-binding lectin (MBL) has two to six clusters of carbohydrate-recognition domains. Within each of the clusters the carbohydrate-binding sites have a fixed orientation

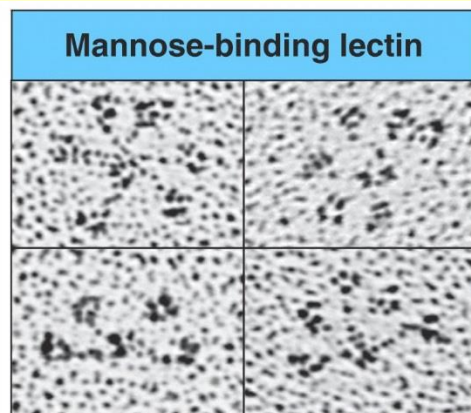
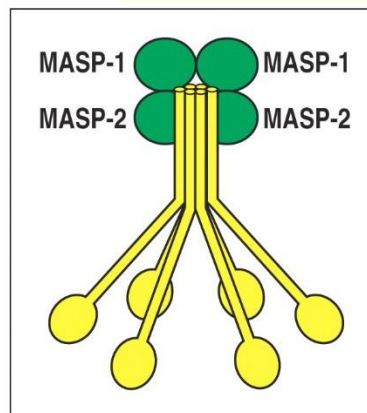
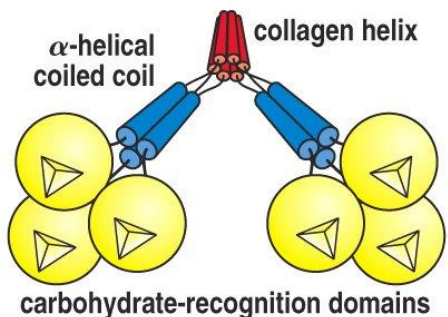
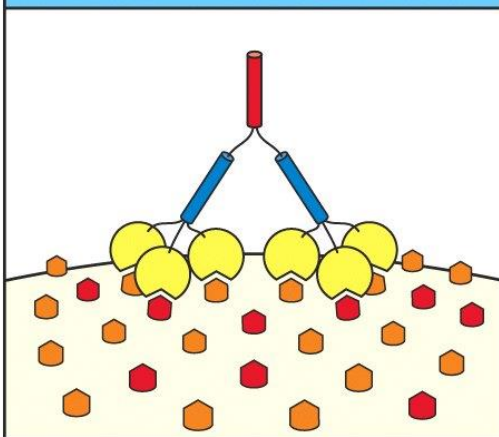


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MBL binds with high affinity to mannose and fucose residues with correct spacing



Mannose and fucose residues that have different spacing are not bound by MBL

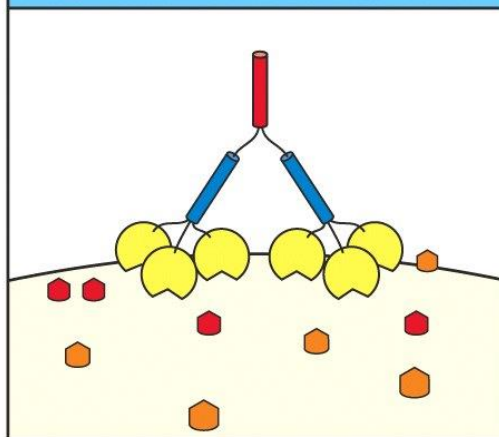


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MASP

MBL: mannóz kötő lektin

MASP: mannose asszociált szerin proteáz

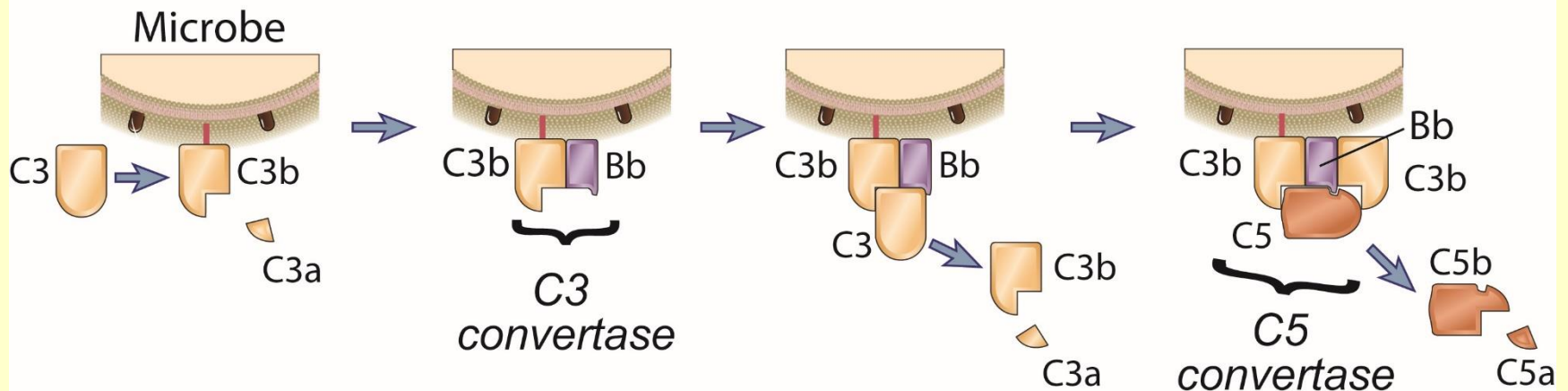
Az alternatív út korai lépései

Binding of complement proteins to microbial cell surface or antibody

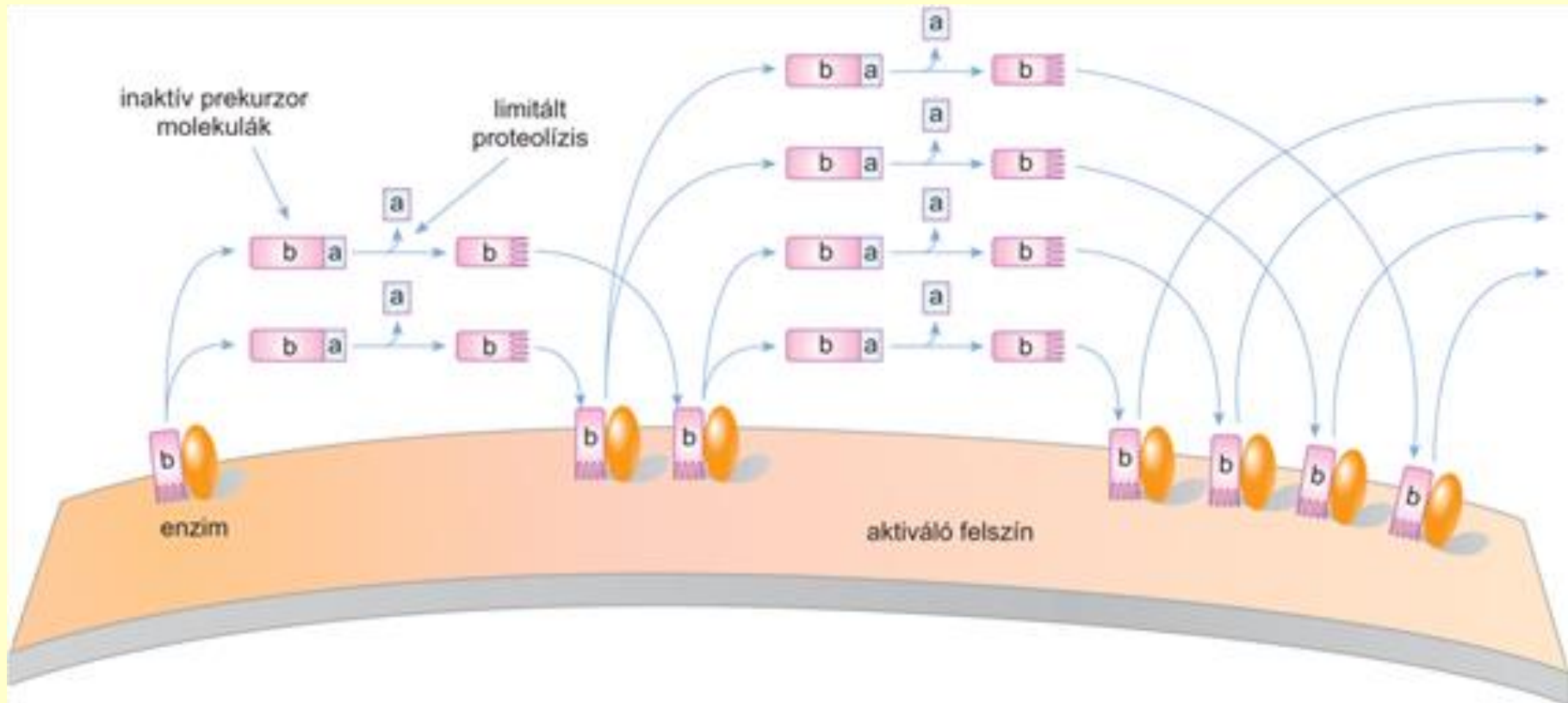
Formation of C3 convertase

Cleavage of C3

Formation of C5 convertase



A komplementaktiválás enzimkaszkája



Fő komponensek és effektor hatások

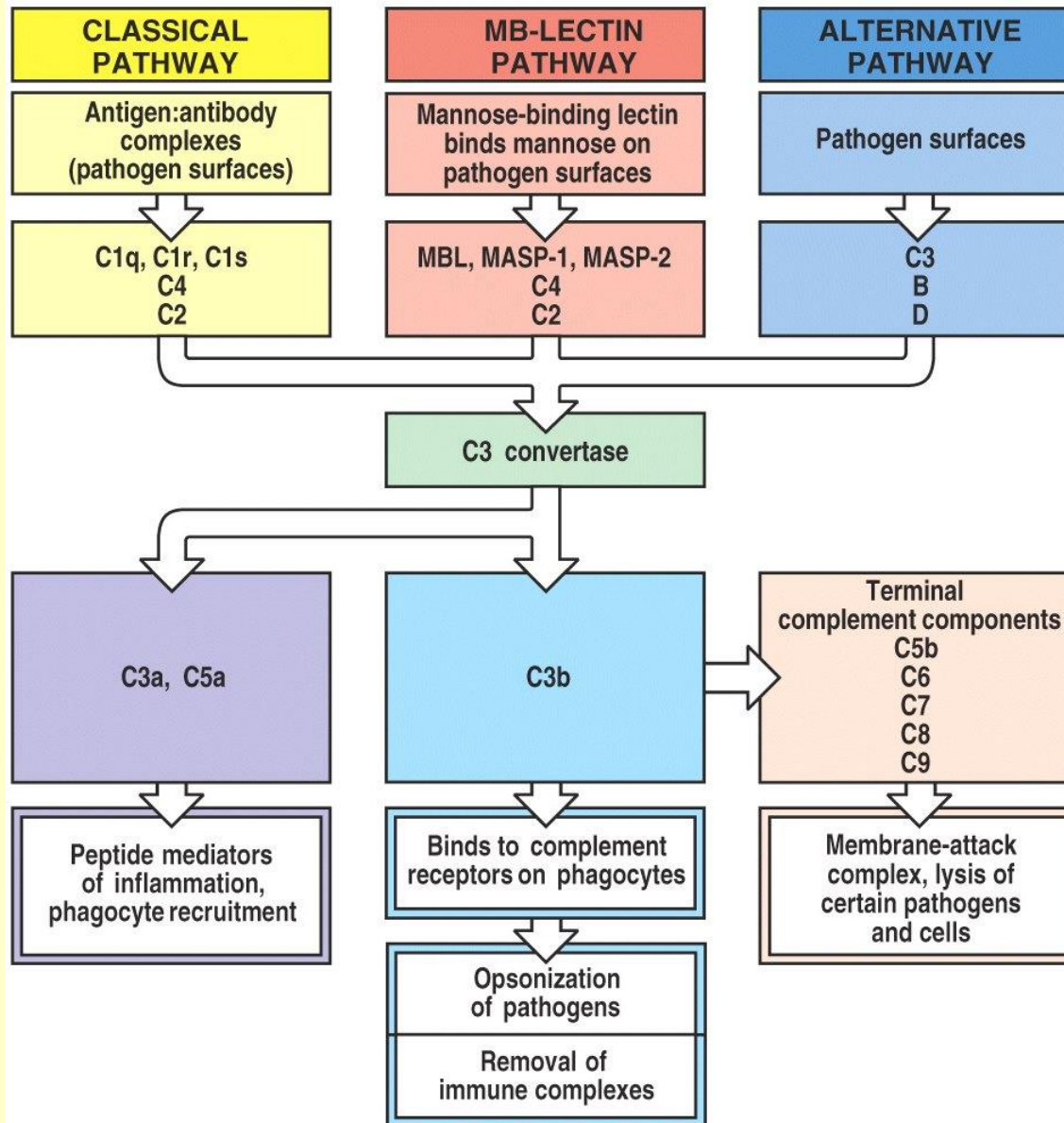


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



A komplement aktiváció késői fázisa: MAC képződés

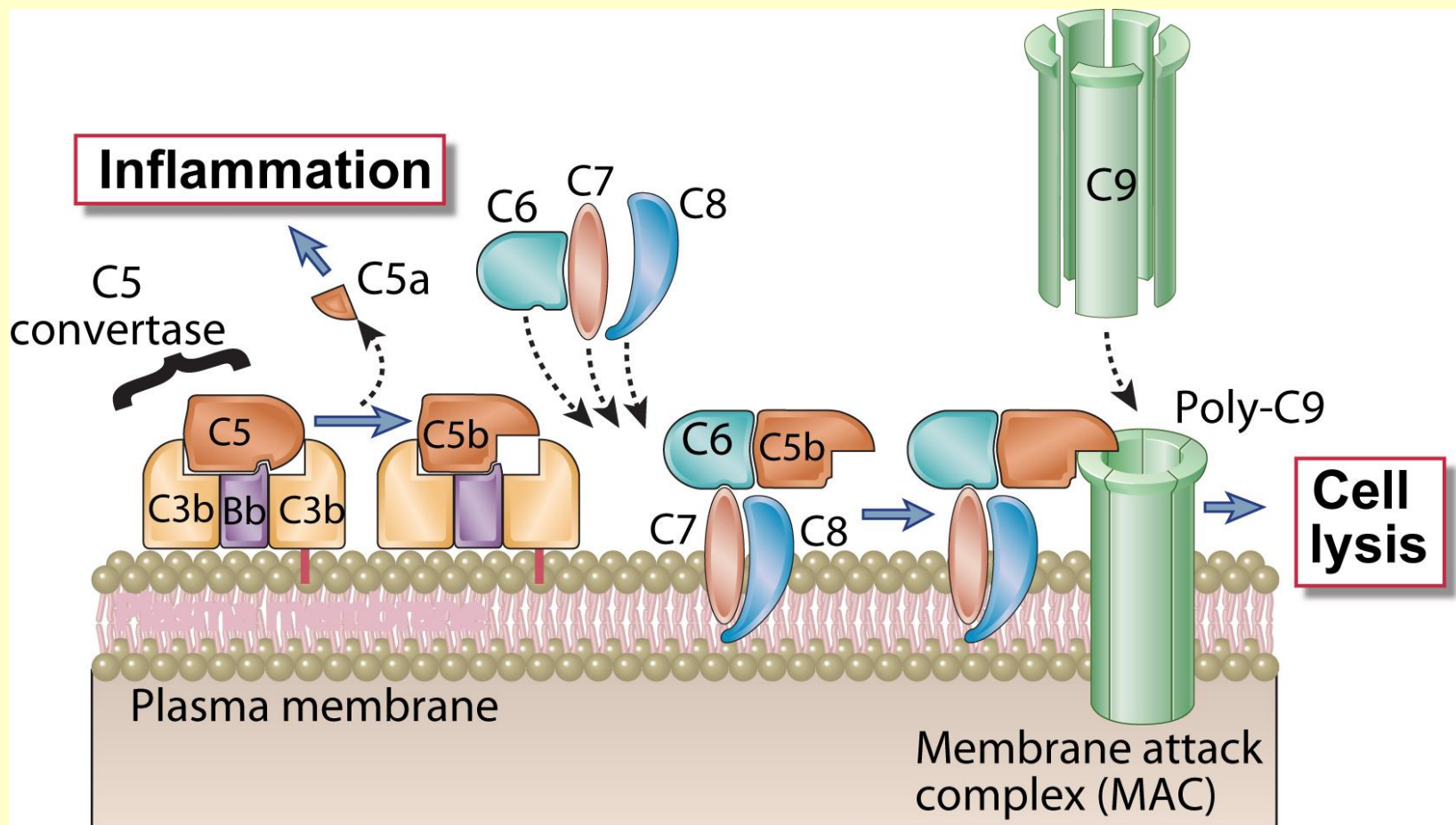


Fig. 12-12

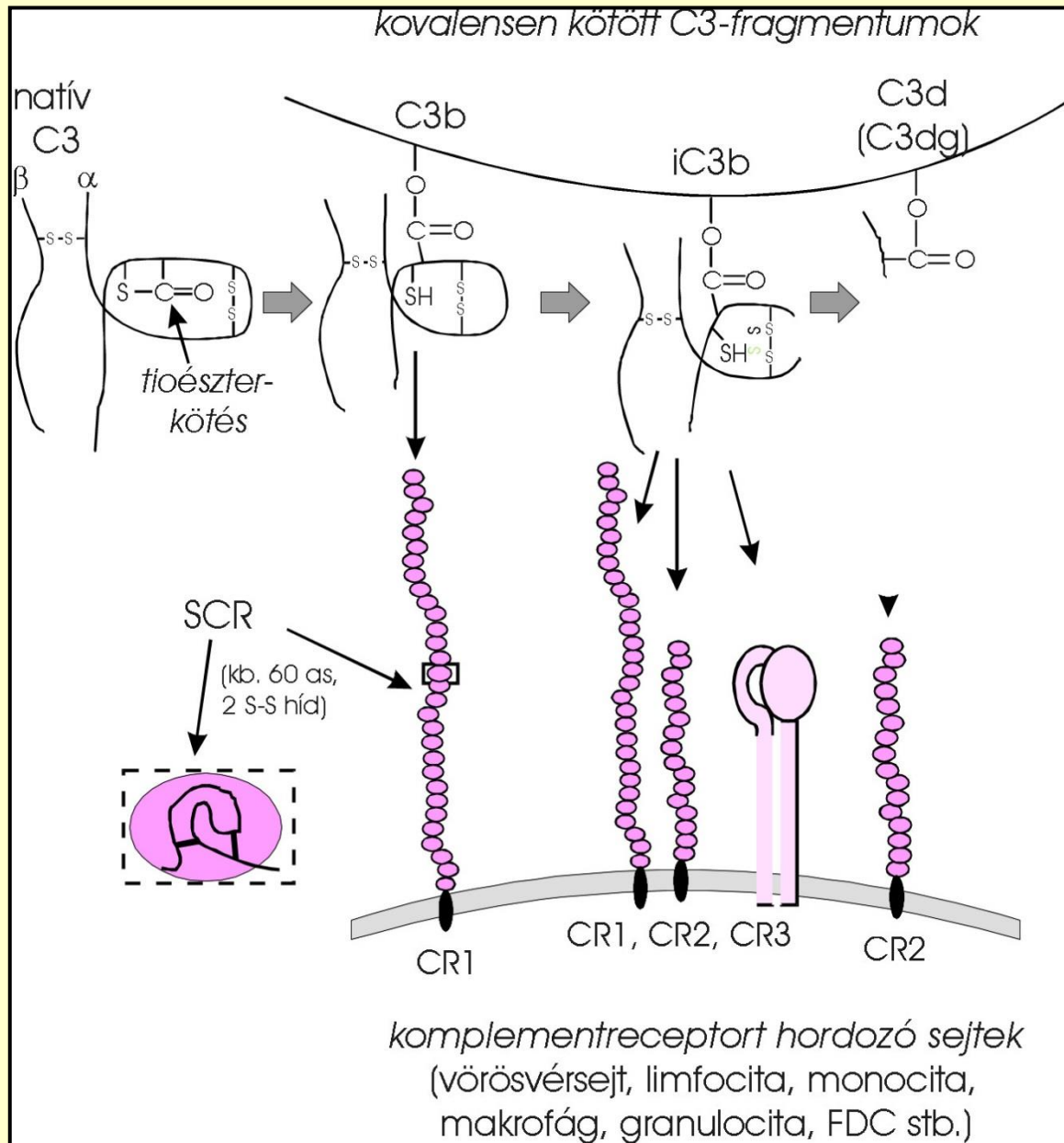
Komplement receptorok

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein– Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein–Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes

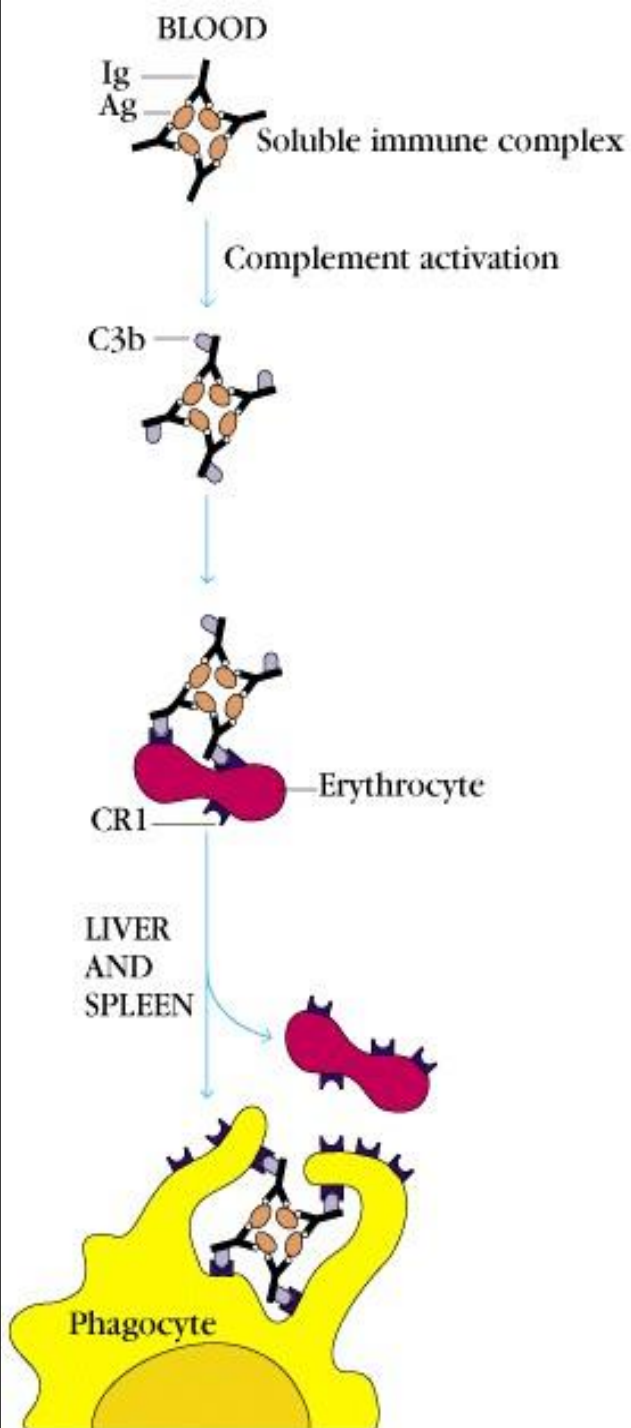
Figure 2-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

C3b kötő Receptorok

Komplement Receptorok (CR)



Komplement receptorok funkciói

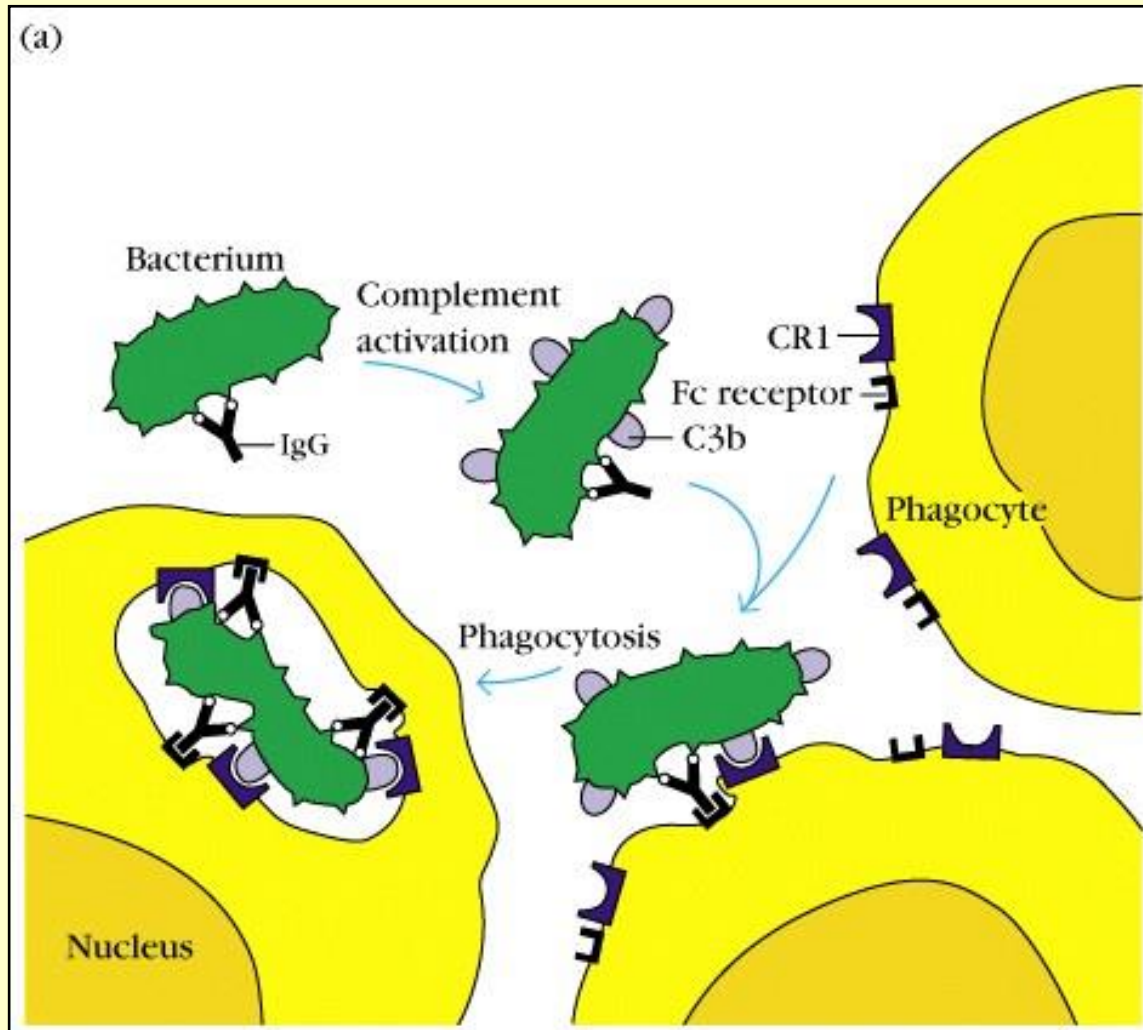


Immunkomplexek eltakarítása a vérből

1. Immunkomplex képződés
2. Komplement aktiváció – C3b kapcsolódás
3. Vörösvérsejt CR1-hez kapcsolódás
4. Szállítás a májba, lépbe
5. Makrofágok átveszik az immunkomplexet és fagocitálják

Hibás működés: immunkomplex lerakódás a vesében

A C3b és az IgG opszonizáló szerepe



Opszonizáció

OPSZONINOK:

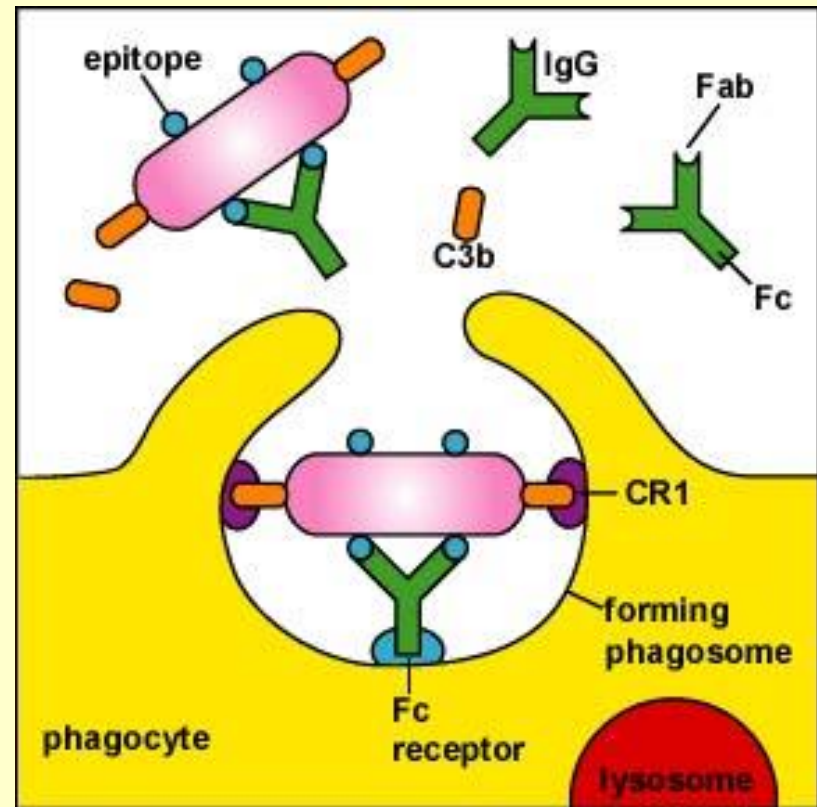
IgG, IgE → FcR

C3b → CR közvetített fagocitózis + lízis

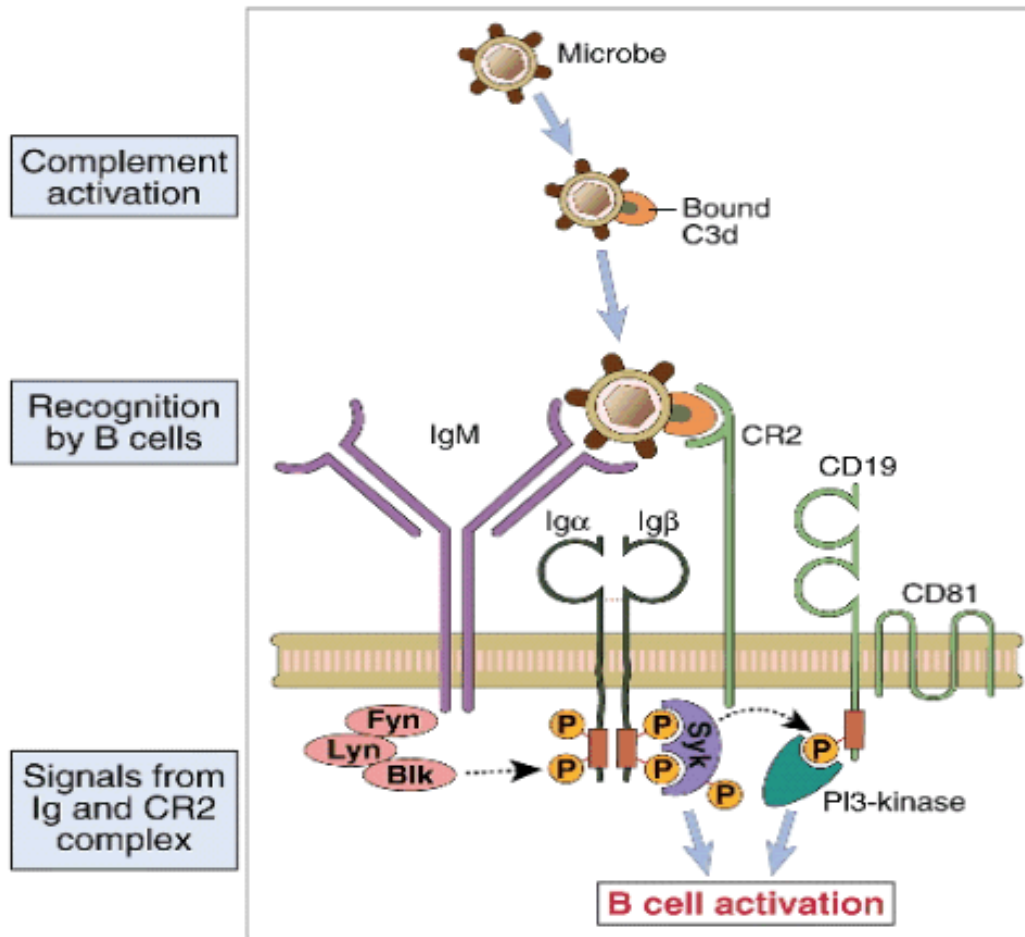
MBL → lízis

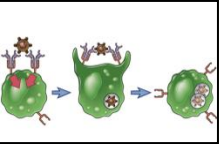
CRP → fagocitózis

SP-A → fagocitózis

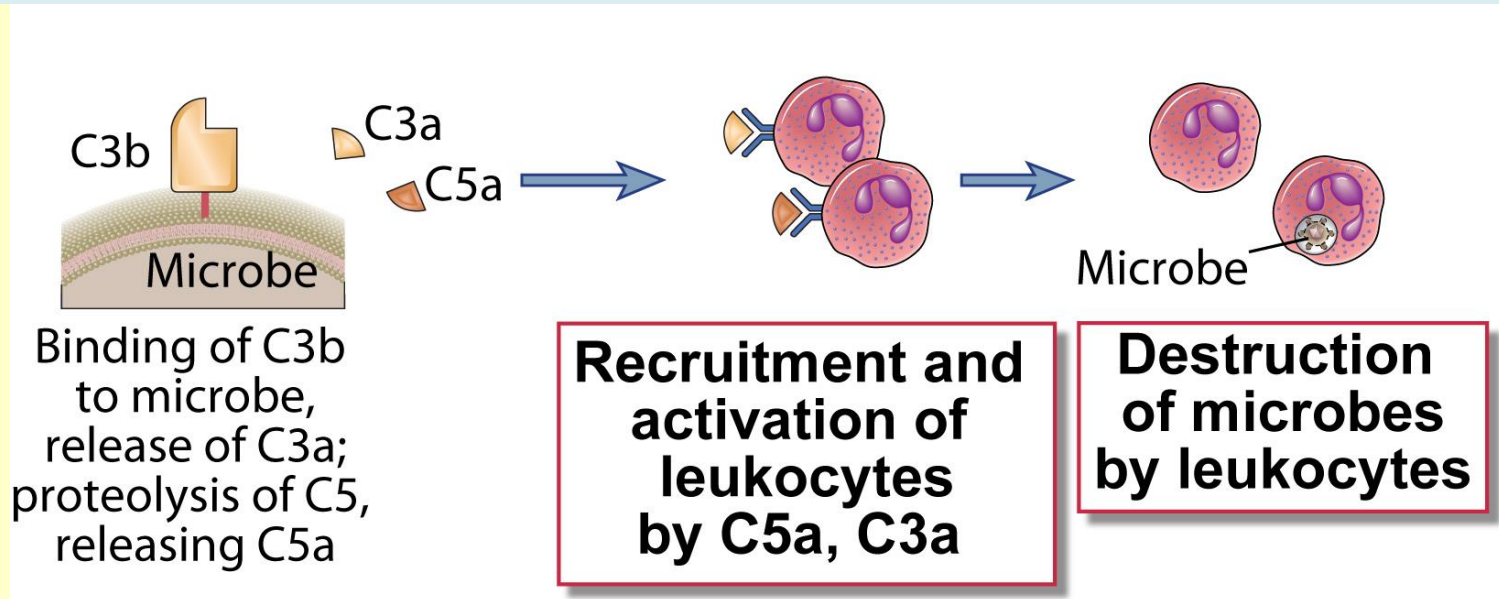


B sejt aktiválás fokozása





C3a és C5a funkció: gyulladásoos reakció serkentése

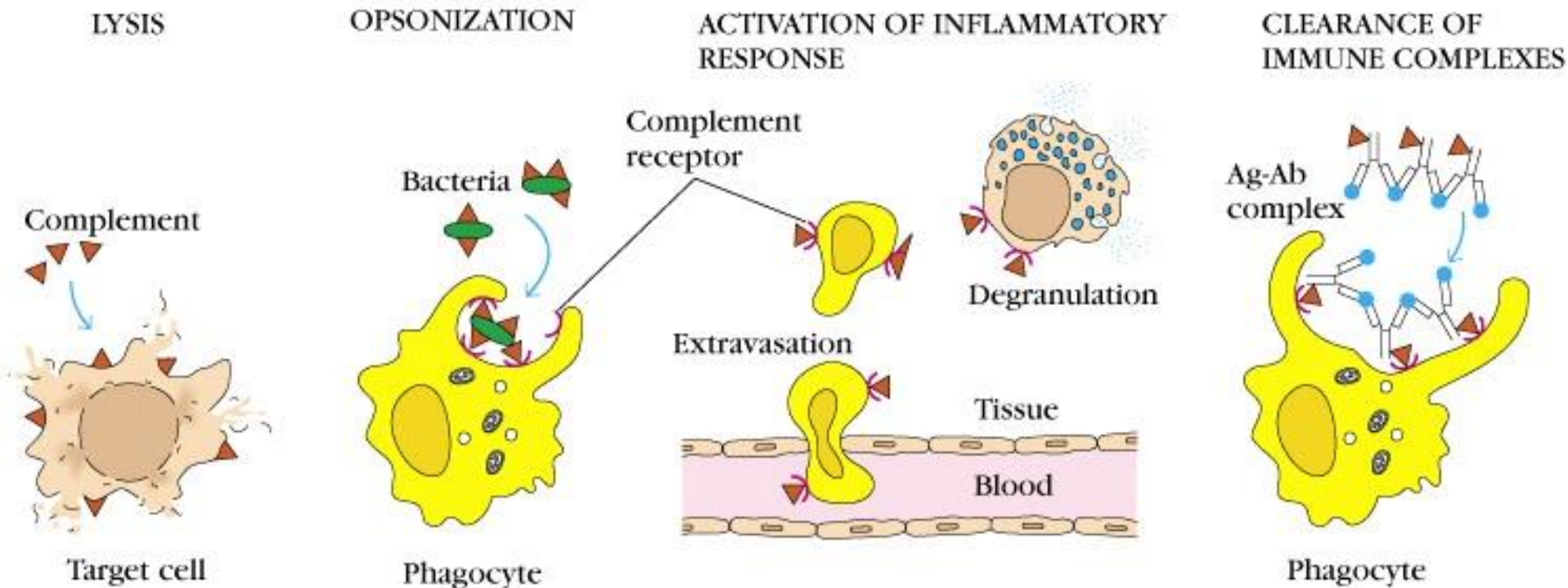


Neutrofil granulociták kemotaxisa
Érfal endotél permeabilitás növelés
Hízósejt és bazofil sejt degranuláció
Simaizom kontrakció

Fig. 12-17B

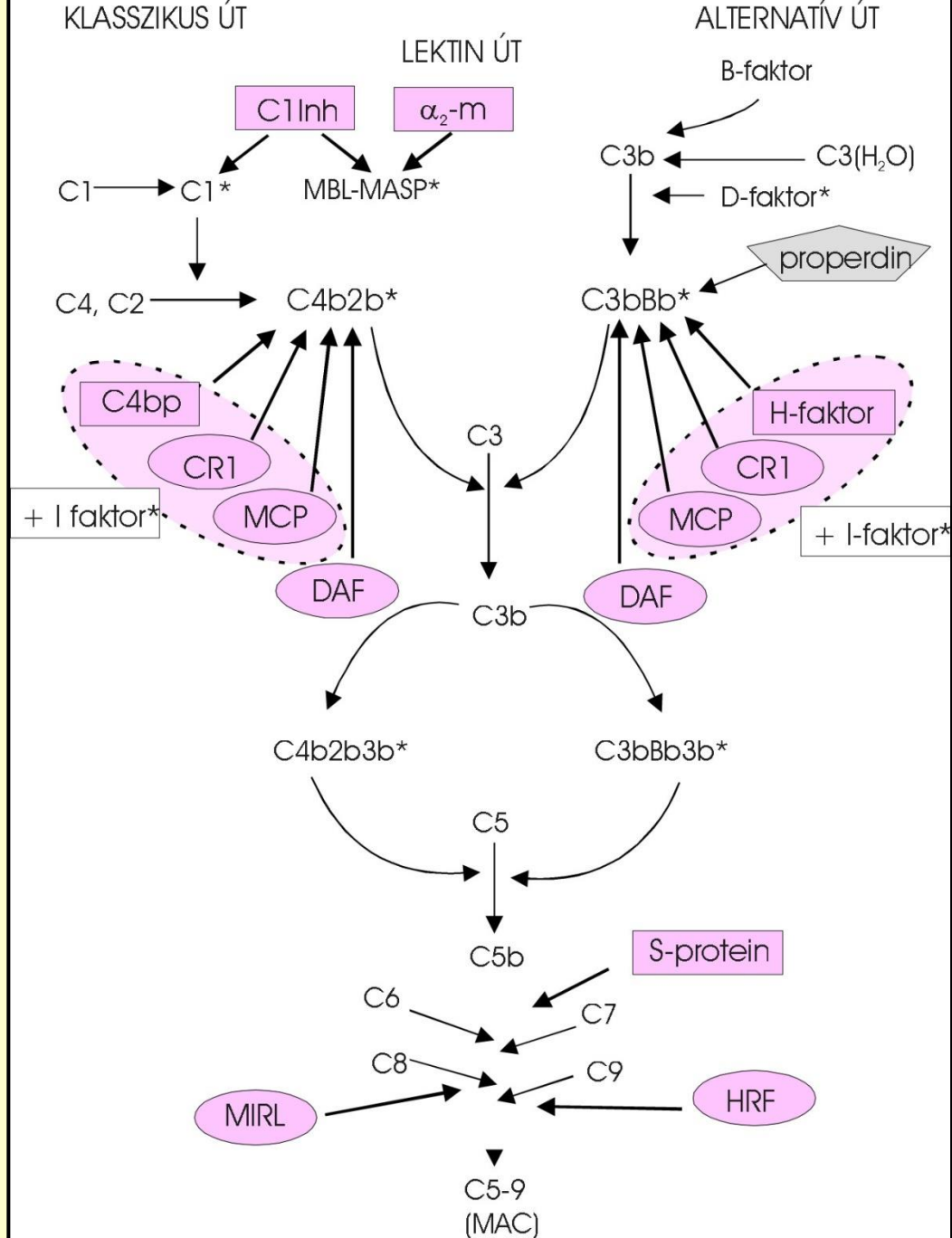
Komplement effektor funkciói:

- 1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
- 2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózist
- 3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladást és a specifikus immunválaszt
- 4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből



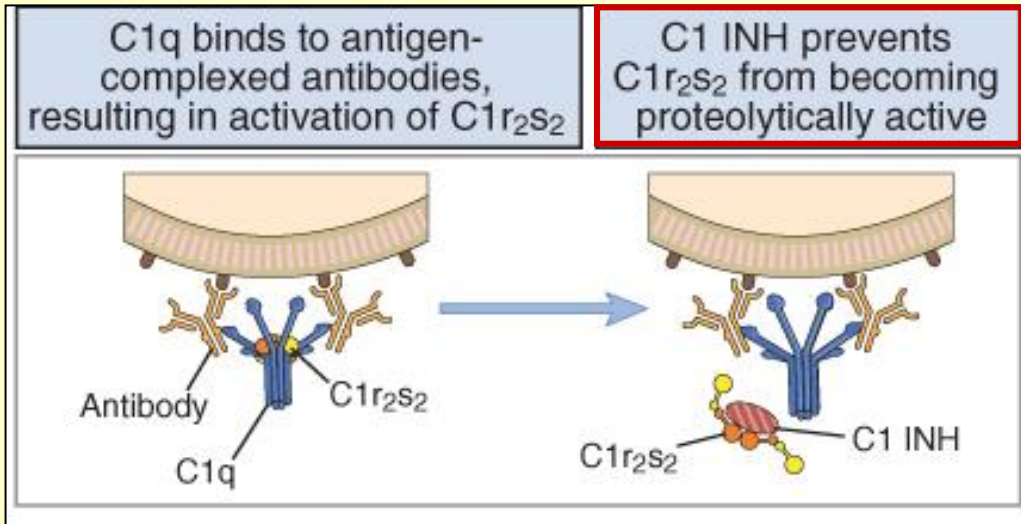
A komplement Szabályozása

GÁTLÁS

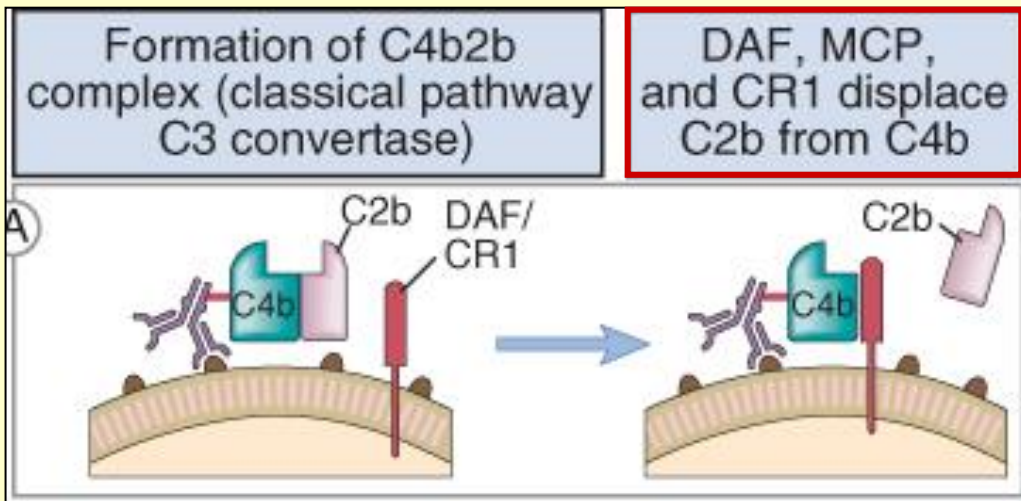


szolubilis
 sejtmembránhoz kötött fehérje

Komplement aktiváció gátló mechanizmusok



C1 INHIBITOR



DAF (CD55): Decay accelerating factor

MCP: Membrán cofactor Protein

CR1: komplement receptor 1

MIRL (CD59)

Komplement mediált betegségek

Komponens hiány

(minőségi, mennyiségi)

>> **deficiencia**

TÜNET:

- Infekciók (terminális út)
- Szisztémás autoimmunitás (SLE, JRA) (klasszikus út)

Regulátor hiány

(minőségi, mennyiségi)

>> **diszreguláció**

TÜNET:

- C1INH > angioedema (HANO)
- HF, IF, MCP hiány > Vesebetegségek és időskori Macula degeneráció
- MIRL (CD59) > MAC induced haemolysis
- DAF (CD55) > enteropathia

Aktiváció és konzumpció

aktivátorok/alapbetegségek miatt

>> **autoinflammáció**

Transzplantáció

- Cryoglobulin/paraprotein
- Autoimmunitás (CAPS)
- Infekciók

- IgA nefropátia
- Hideg agglutinin betegség
- Neuromyelitis optica (NMO)
- Myasthenia gravis
- Immun thrombocitopeniás purpura (ITP)
- ANCA-V

HANO – C1 inhibitor hiány

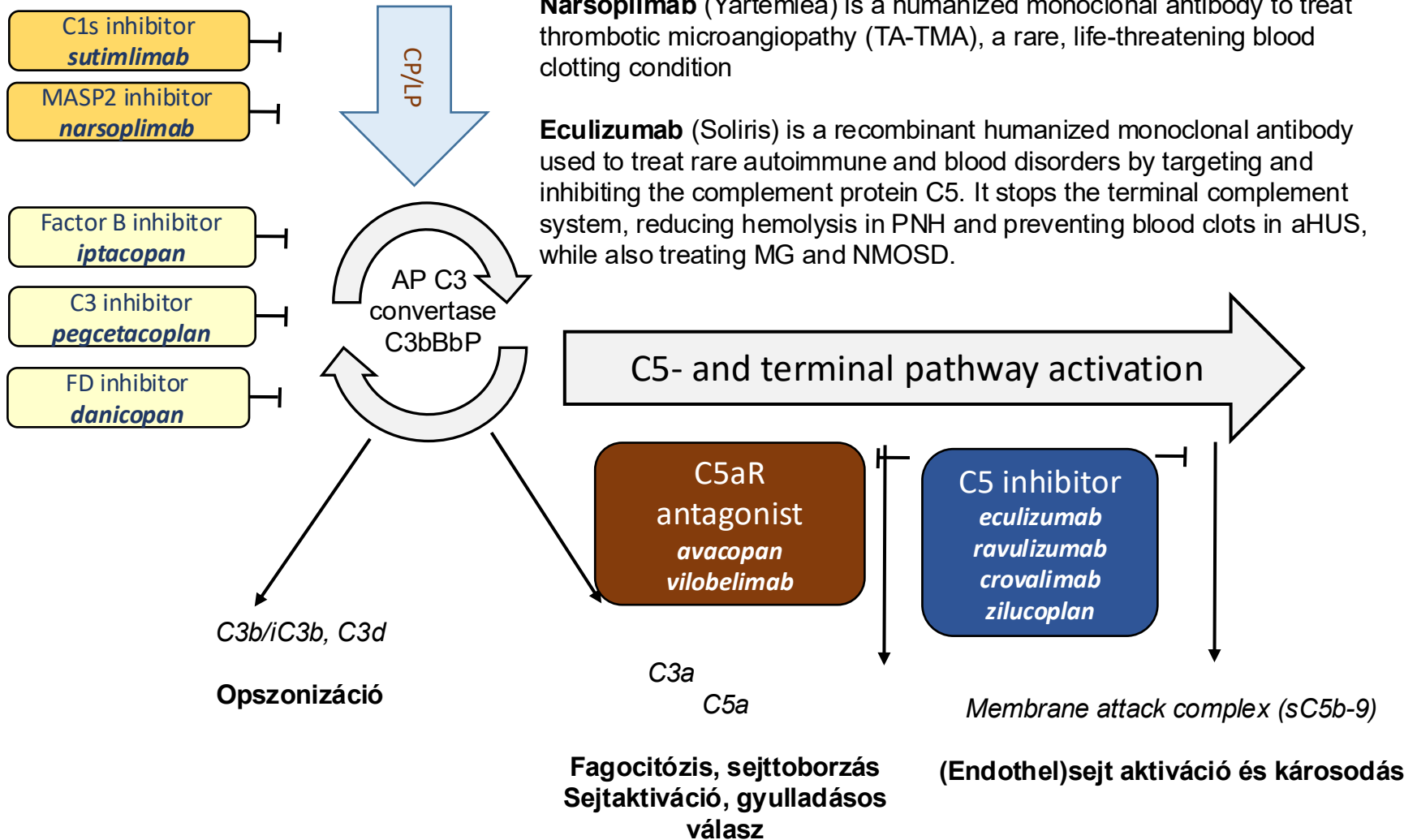
- HANO: herediter angioneurotikus oedema = Quinke oedema
- Autoszomális domináns öröklés
- C1 észteráz inhibitor feladata: a véralvadást (XII faktort), a komplement aktivációt (C1) és a kallikreint gátolja
- Kezelés: rohamban C1-inhibitor koncentrátum, vagy fagyasztott friss plazma adása

Komplement zavarok kezelése

sutimlimab ([Enjaymo](#)) egy humanizált monoklonális antitest amely a C1s fehérjét célozza, megakadályozva a vörösvértestek idő előtti lebomlását (CAD hemolízis),

Narsoplimab (Yartemlea) is a humanized monoclonal antibody to treat thrombotic microangiopathy (TA-TMA), a rare, life-threatening blood clotting condition

Eculizumab (Soliris) is a recombinant humanized monoclonal antibody used to treat rare autoimmune and blood disorders by targeting and inhibiting the complement protein C5. It stops the terminal complement system, reducing hemolysis in PNH and preventing blood clots in aHUS, while also treating MG and NMOSD.



A három komplement aktivációs út fehérjéi közti funkcionális hasonlóság

Step in pathway	Protein serving function in pathway			Relationship
	Alternative (innate)	MB-lectin	Classical	
Initiating serine protease	D	MASP	C1s	Homologous (C1s and MASP)
Covalent binding to cell surface	C3b	C4b		Homologous
C3/C5 convertase	Bb	C2b		Homologous
Control of activation	CR1 H	CR1 C4BP		Identical Homologous
Opsonization	C3b			Identical
Initiation of effector pathway	C5b			Identical
Local inflammation	C5a, C3a			Identical
Stabilization	P	None		Unique

Figure 2-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Regulatory proteins of the classical and alternative pathways

Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2b from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogenic cells. Widely expressed on membranes

Figure 2-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)