Ősi védelmi rendszerünk:

a sokarcú komplementrendszer

Józsi Mihály

MTA-ELTE „Lendület” Komplement Kutatócsoport
ELTE Immunológiai Tanszék

„Élő adás”
2017.03.01.

Az immunrendszer szerepe

Normál funkciók:

• Az immunrendszer fő feladata a fertőzések elleni védelem.

immunitas (lat.) = védettség, mentesség

• Véd egyes tumorok ellen is.

Szerepe betegségekben, terápiás vonatkozások:

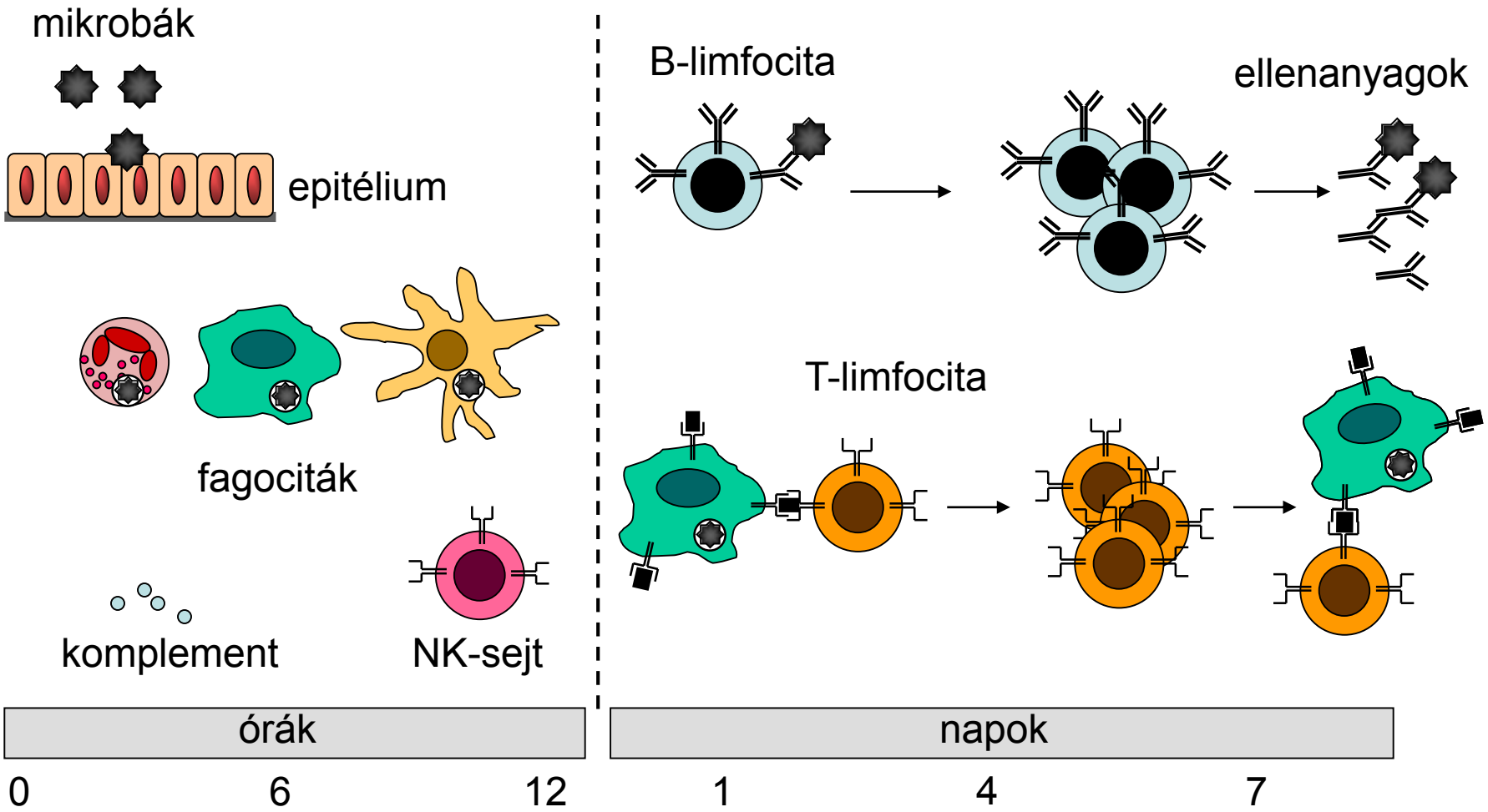
• Nem megfelelő működése betegséget okozhat (pl. autoimmunitás, allergia).

• Gátja lehet pl. szervátültetésnek.

Veleszületett és adaptív immunitás

veleszületett immunitás

adaptív immunitás



(A. Abbas nyomán)

A komplementrendszer felfedezése

XIX.sz. vége: Fodor József

- a lépfenét okozó *Bacillus anthracis*-szal immunizált nyulak vérében elpusztul a kórokozó

Jules Bordet

- a szérum hőkezelésével (56 ^{o}C-on) inaktiválható ez a hatás

Fodor József
(1843-1901)

Specifikus ellenanyag jelenléte szükséges, de az immunizálással nem nő ennek a szérum faktornak a mennyisége.

Paul Ehrlich – *Komplementer (kiegészítő)* faktor, ami az ellenanyag mellett szükséges a kórokozó elpusztításához.

A komplementrendszer felfedezése

Jules Bordet – 1919, Nobel-díj

„Factors in blood serum work with antibodies to destroy bacteria, and Bordet's discovery of these complement proteins allowed the creation of tests that could diagnose many dangerous infectious diseases.”

originally described as a heat-labile serum factor that “complements” IgG in bacterial killing

www.nobelprize.org

A komplementrendszer

- több, mint 40 komponens ismert:
  - egymást láncreakcióban aktiváló oldékony faktorok
  - szabályozó molekulák (oldékony és sejtmembrán-kötött)
  - az aktivált komponenseket megkötő sejtfelszíni receptorok
- a veleszületett immunitás esszenciális végrehajtó rendszere
- inaktívan testszerte jelen van a vérben, testfolyadékokban
- lépésről lépésre aktiválódik (kaszkád)

(IKEA)

(IKEA)

A komplementrendszer funkciói

Veleszületett immunitás

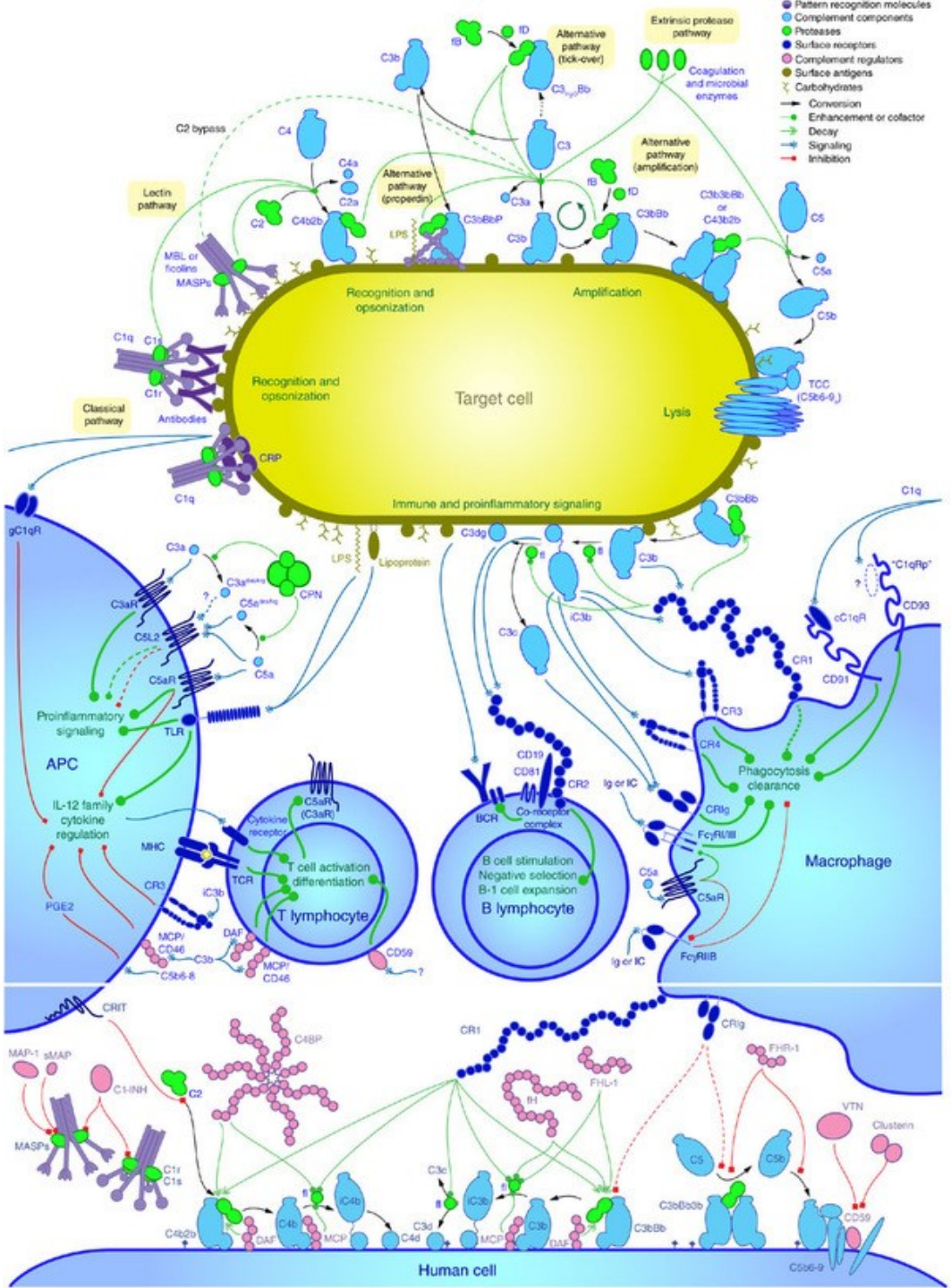
- opszonizáció
- mikrobák lízise
- kemotaxis
- gyulladás
- sejtek aktiválása

Adaptív immunitás

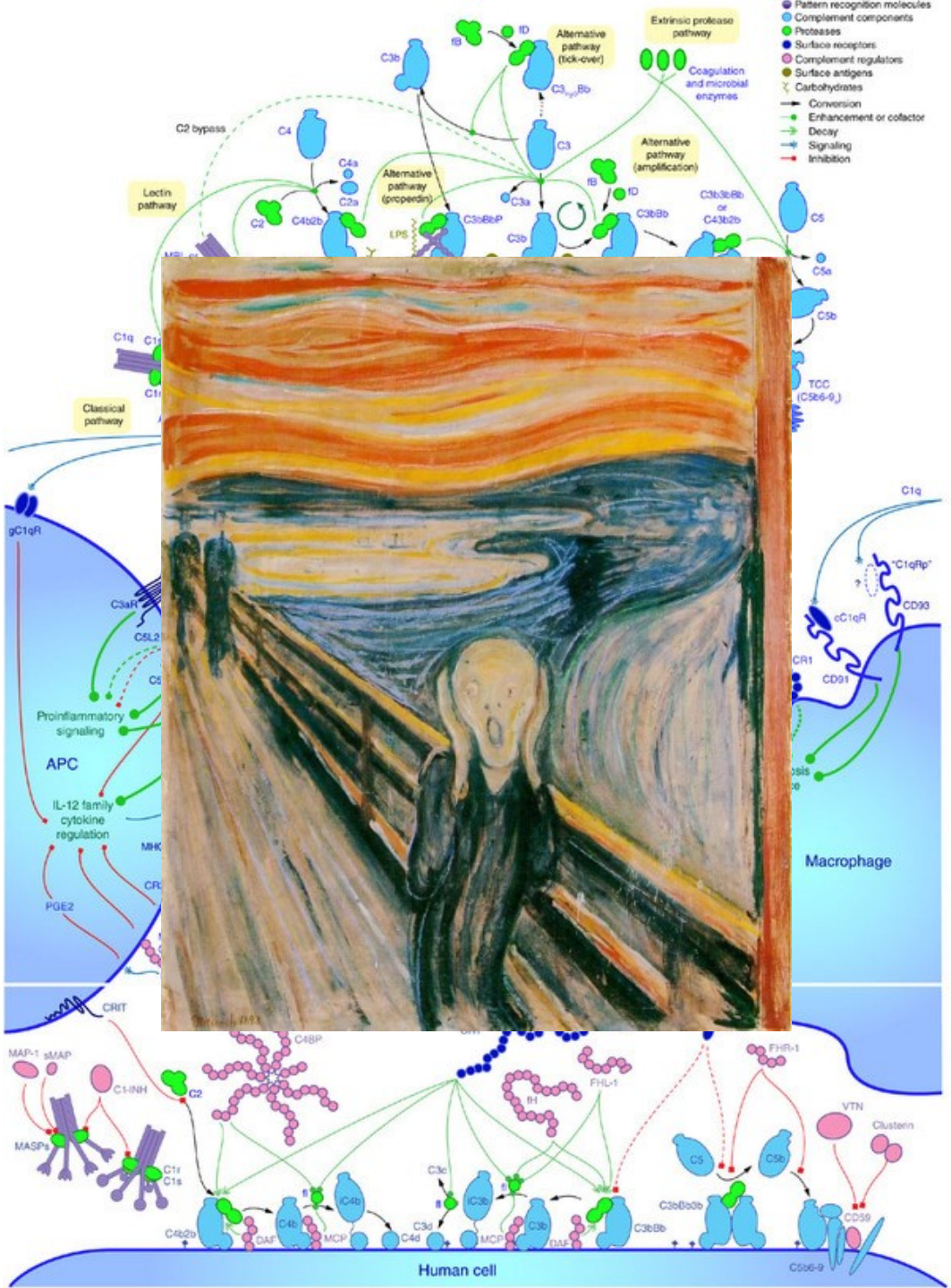
- B-sejtek aktiválása
- autoreaktív B-sejtek eliminálása
- T-sejt válasz elősegítése

Egyéb élettani folyamatok

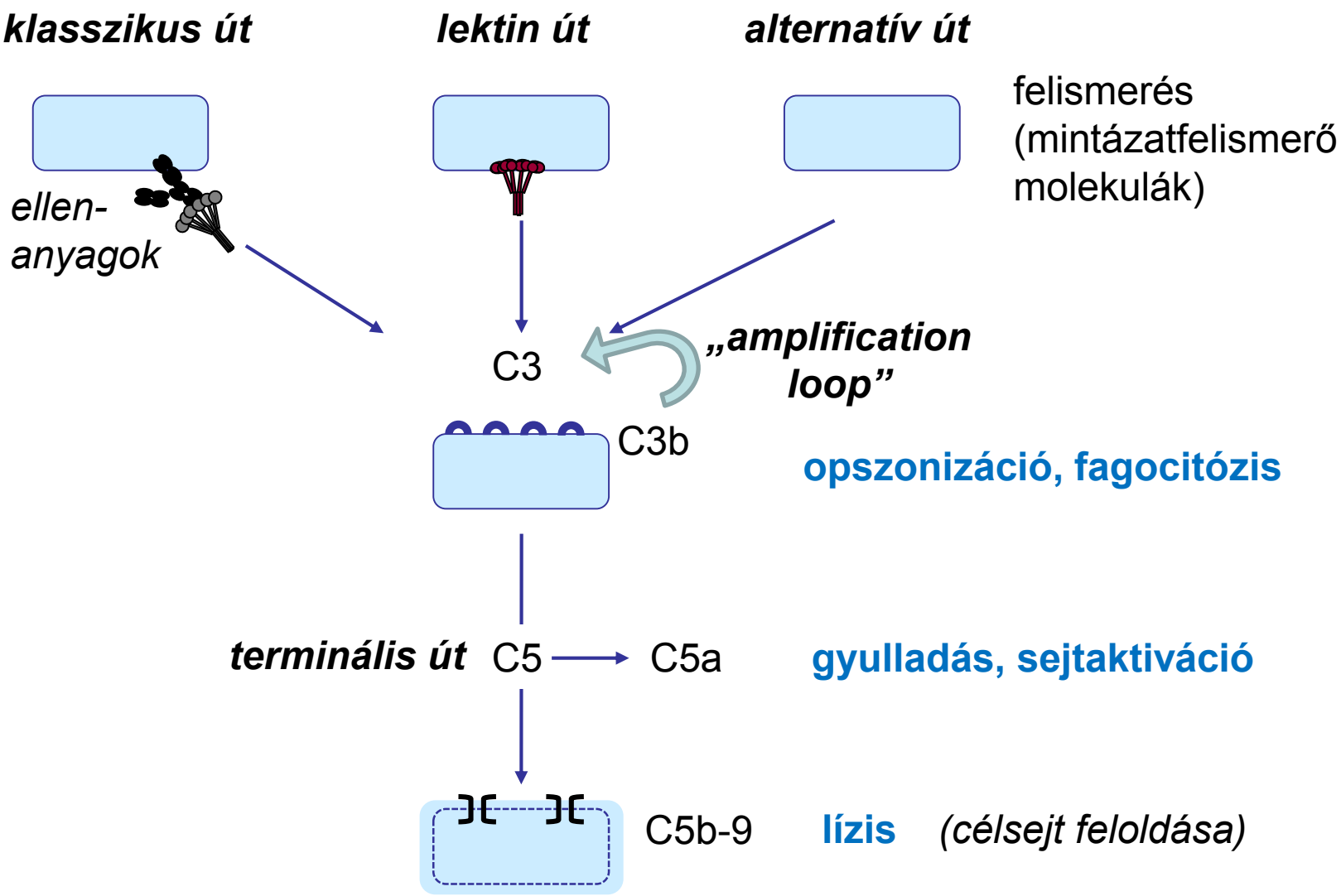
- immunkomplexek eltávolítása
- apoptotikus és nekrotikus sejtek eltávolítása
- felesleges szinapszisok eltávolítása
- érképződés
- sebgyógyulás
- méhlepény fejlődése



Ricklin D et al.
Nat Immunol.
2010, 11:785-797.


Pattern recognition molecules
Complement components
Proteases
Surface receptors
Complement regulators
Surface antigens
Carbohydrates
Conversion
Enhancement or cofactor
Decay
Signaling
Inhibition
Alternative pathway (tick-over)
Extrinsic protease pathway
Coagulation and microbial enzymes
C2 bypass
Lectin pathway
Alternative pathway (properdin)
Alternative pathway (amplification)
Classical pathway
TCC (C5b6-9n)
gC1qR
C3aR
C5L2
Proinflammatory signaling
APC
IL-12 family cytokine regulation
PGE2
C1q
"C1qRp"
cC1qR
CD93
CR1
CD91
Macrophage
CRIT
C4BP
MAP-1
sMAP
C1-INH
MASPs
C1r
C1s
C2
FHR-1
FHL-1
fH
VTN
Clusterin
CD59
C5b6-9
Human cell

A komplementrendszer aktiválódása és szerepe



Opszonin – opszonizáció

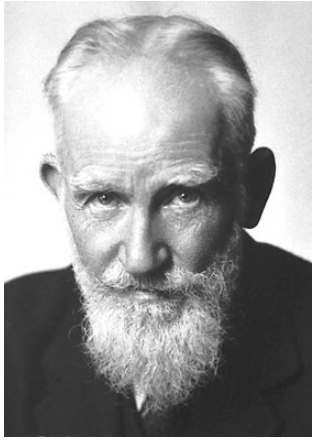
“SIR PATRICK [...] Opsonin? What the devil is opsonin?

RIDGEON. Opsonin is what you butter the disease germs with to make your white blood corpuscles eat them. [He sits down again on the couch].

SIR PATRICK. Thats not new. Ive heard this notion that the white corpuscles--what is it that whats his name?--Metchnikoff--calls them?

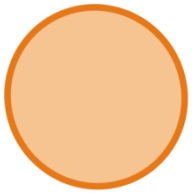
RIDGEON. Phagocytes.”

The Doctor's Dilemma (1906), by George Bernard Shaw



© The Nobel Foundation

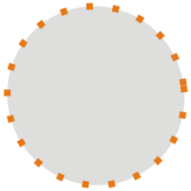
Komplement és mikrobák

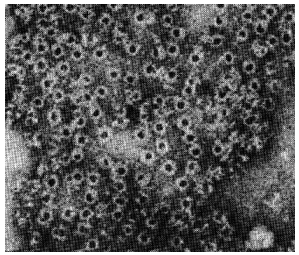


patogén

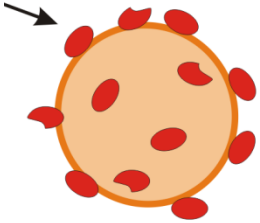
+ komplement

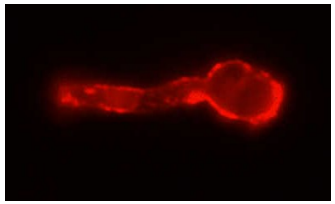
lízis





lyukak a célsejt membránjában



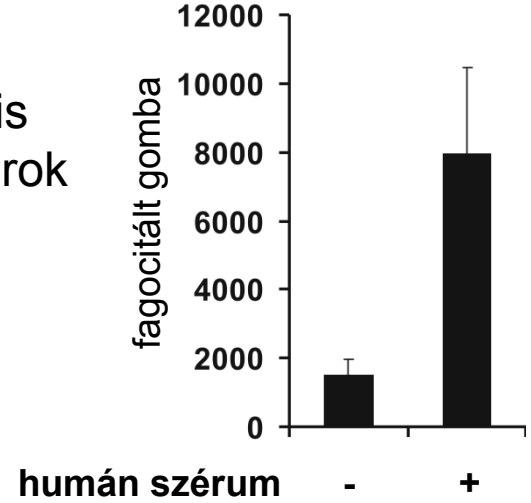


C3 fragmentumok *Candida albicans*-on

opszonizáció

↓

Fokozott fagocitózis (komplementreceptorok szerepe)

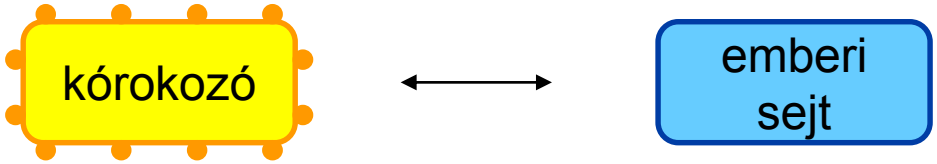


Saját – nem-saját felismerése

1. stratégia: a nem-saját felismerése és megtámadása

2. stratégia: minden megtámadása, de a saját megvédése

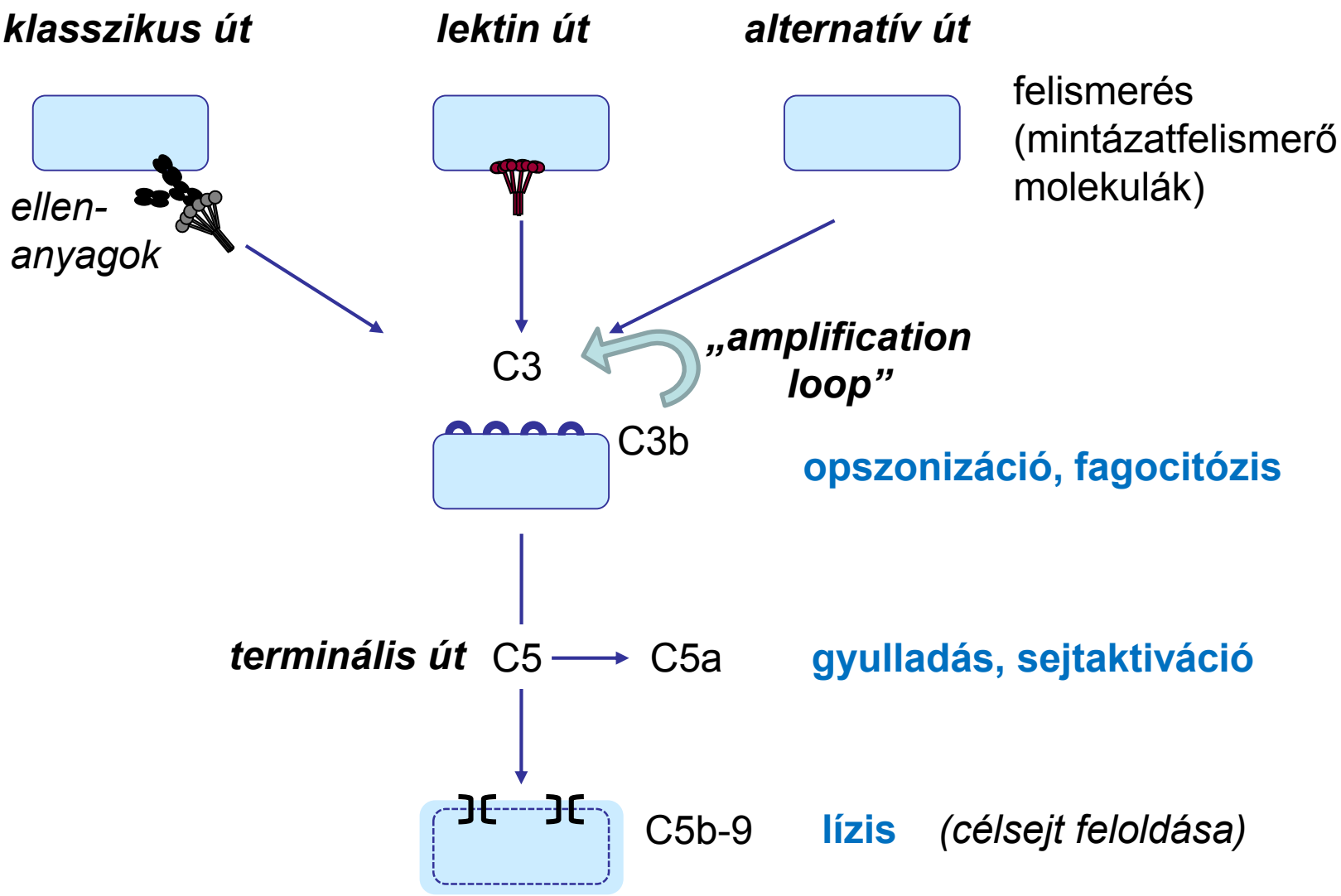
- alternatív út



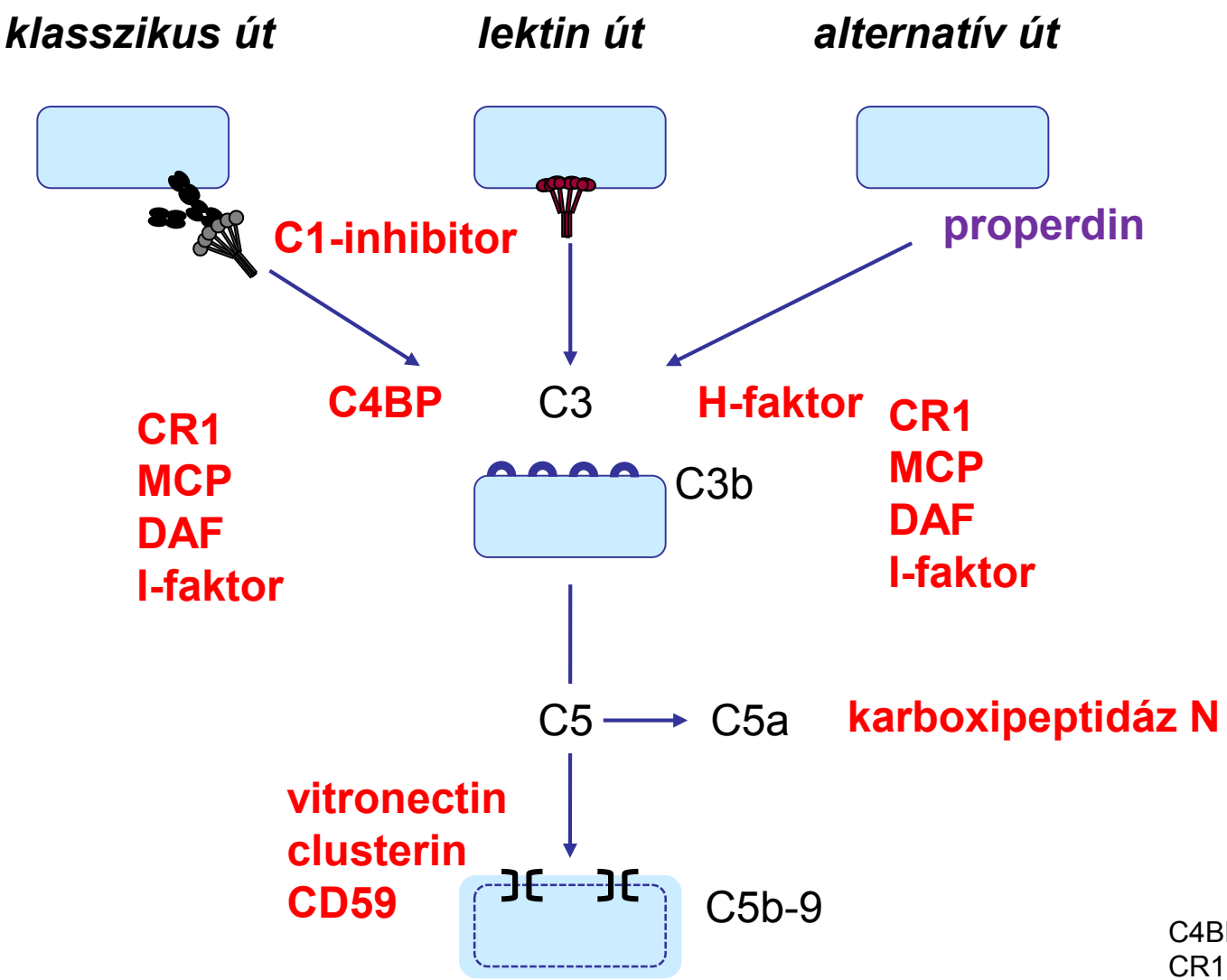
kórokozók elpusztítása

szabályozó molekulák védik a szervezet saját sejtjeit, szöveteit

A komplementrendszer aktiválódása és szerepe



A komplementaktiváció szabályozása



C4BP: C4b-binding protein
CR1: complement receptor type 1
MCP: membrane cofactor protein
DAF: decay accelerating factor

A komplementrendszer szerepe betegségekben

Fertőzések, szepszis, anafilaxiás sokk

Iszkémia reperfúzió

Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria

Pszoriázis

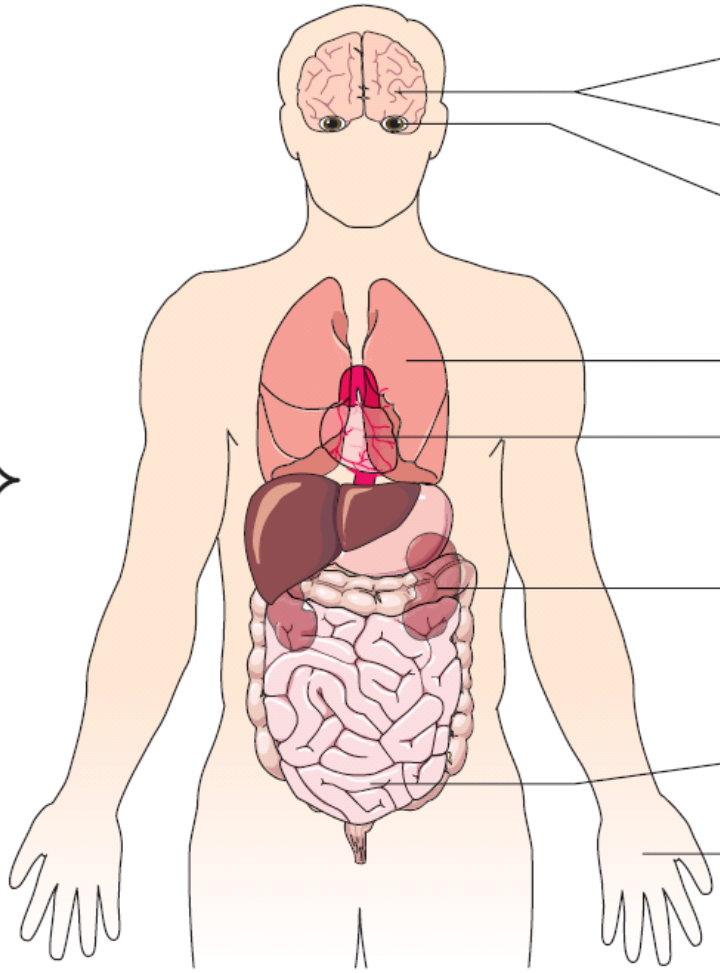
Miaszténia grávisz

Szisztémás lupusz eritematózusz

Szklerózis multiplex

Szervkilökődés

Daganatok



Sztrók

Alzheimer-kór

Időskori makula-degeneráció

Asztma

Szívinfarktus

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Crohn-betegség

Reumatoid artritisz

Ricklin D, Lambris JD. Nat Biotechnol. 2007, 25:1265. nyomán

A komplementrendszer szerepe betegségekben

Fertőzések, szepszis, anafilaxiás sokk

Iszkémia reperfúzió

Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria

Pszoriázis

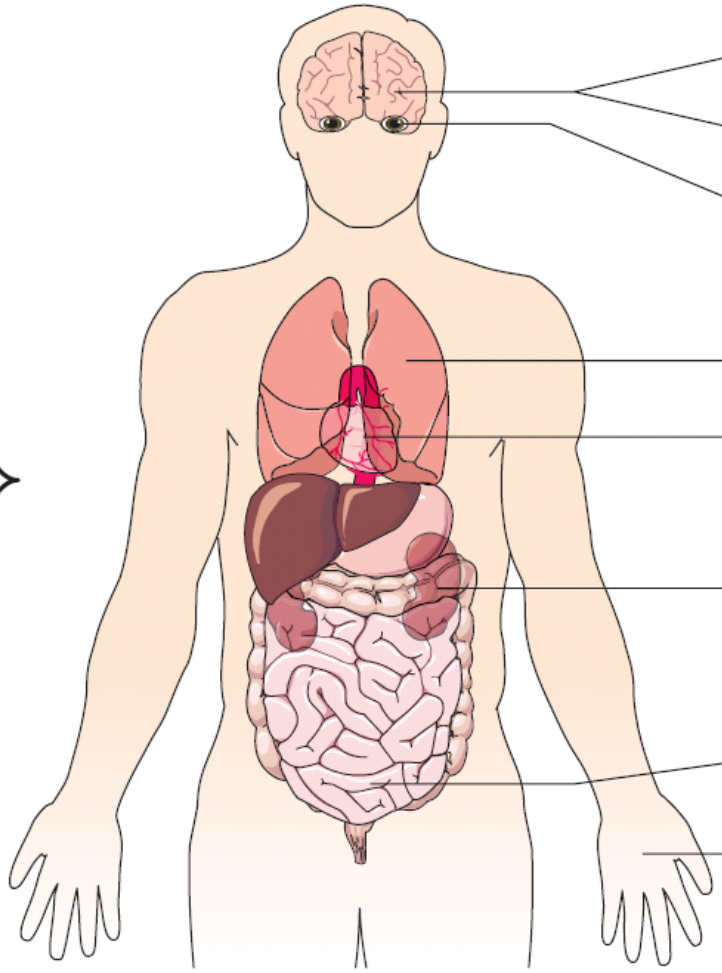
Miaszténia grávisz

Szisztémás lupusz eritematózusz

Szklerózis multiplex

Szervkilökődés

Daganatok



Sztrók

Alzheimer-kór

Időskori makula-degeneráció

Asztma

Szívinfarktus

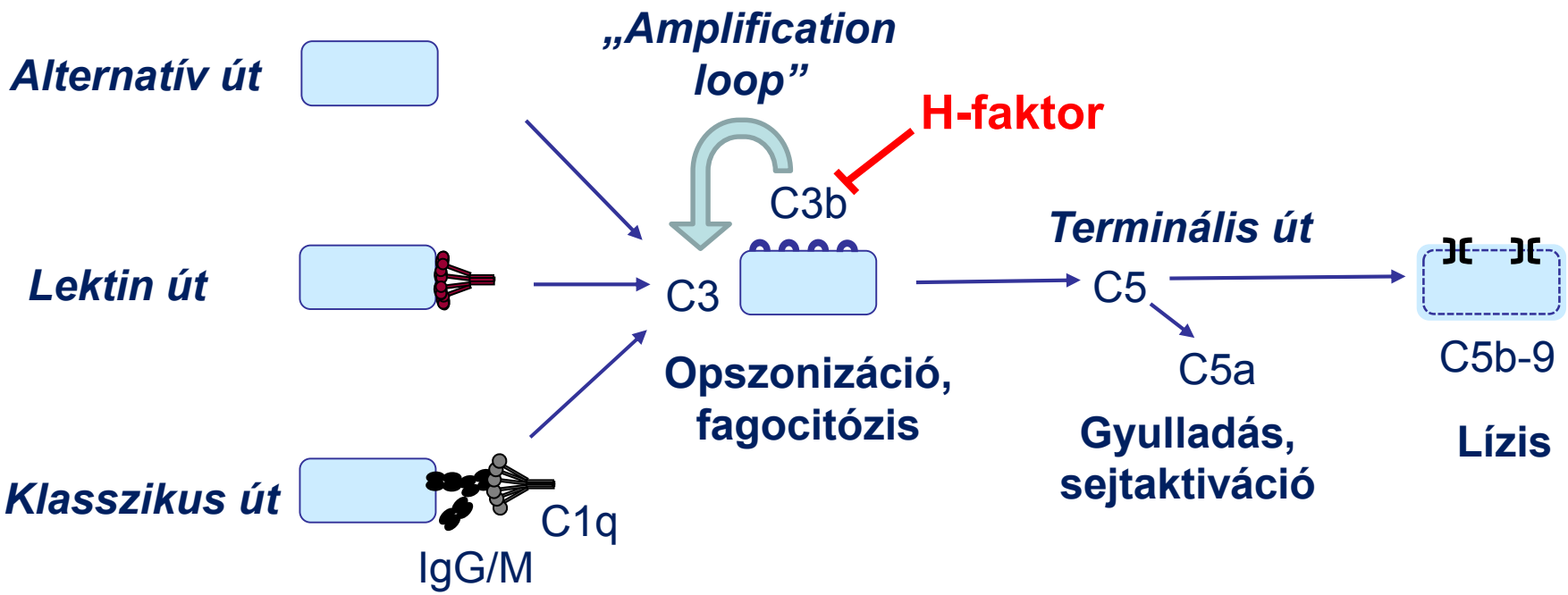
Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Crohn-betegség

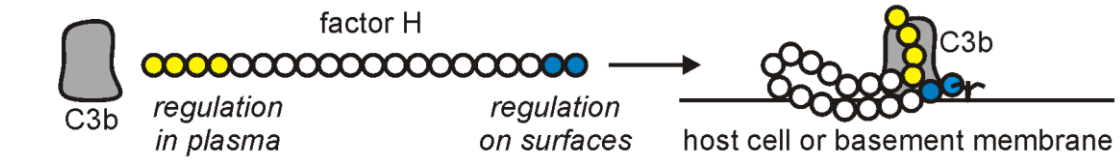
Reumatoid artritisz

Ricklin D, Lambris JD. Nat Biotechnol. 2007, 25:1265. nyomán

A H-faktor mint komplementregulátor



- A vérben az alternatív út fő szabályozómolekulája
- Sejtek felszíneihez vagy mátrixokhoz kötődve is hat



Kopp et al., Biomolecules (2012) 2: 46-75.

A H-faktor szerepe saját–nemsaját megkülönböztetésében

Saját felszíneken **Mikrobákon**

H-faktor kötődése

(Komplementaktiváció gátlása)

Saját felszínek felismerése és védelme **Patogén mikrobák „védelme” - fertőzés**

A H-faktor szerepe saját–nemsaját megkülönböztetésében

Saját felszíneken **Mikrobákon**

H-faktor kötődése

(Komplementaktiváció gátlása)

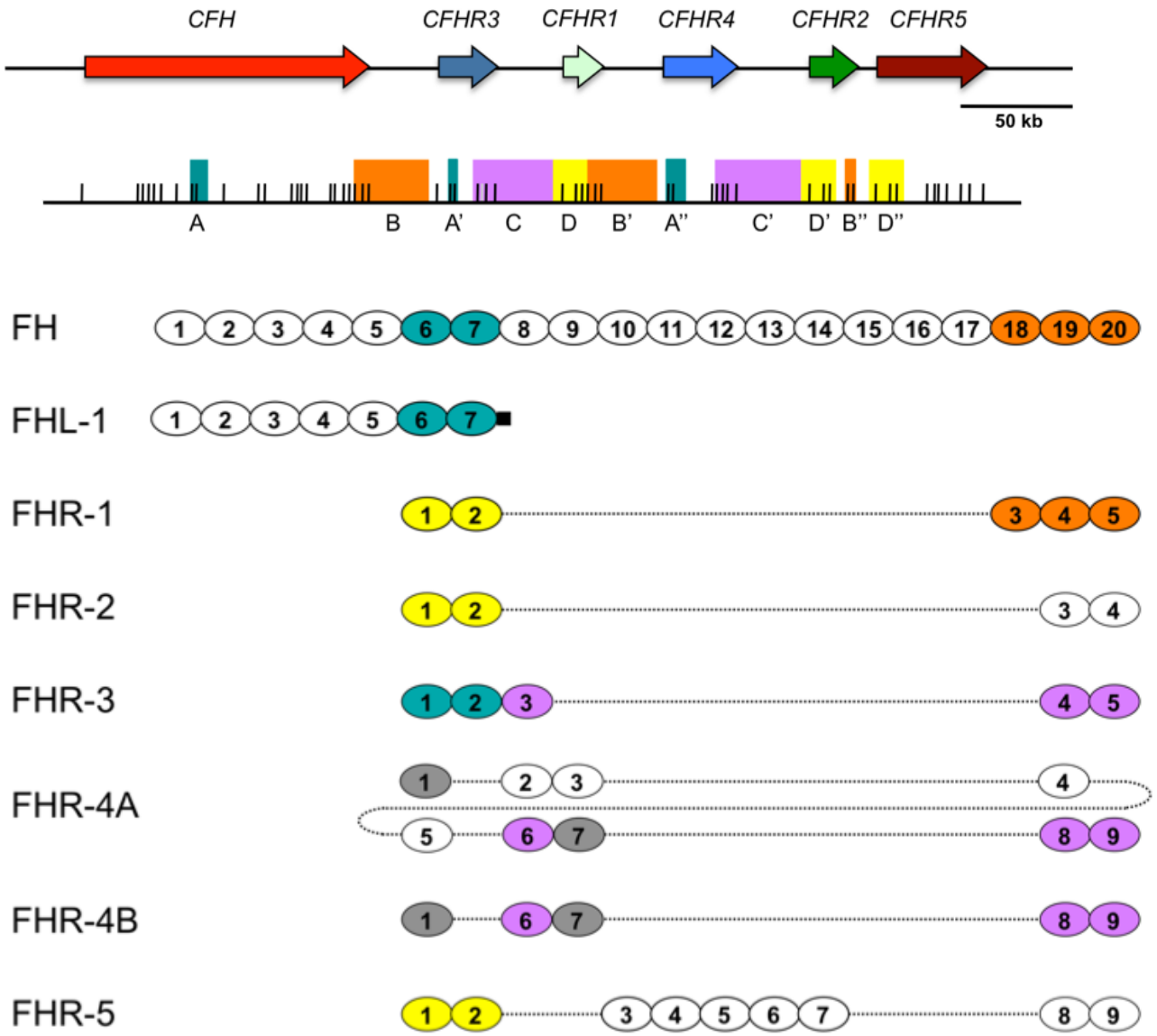
Saját felszínek felismerése és védelme **Patogén mikrobák „védelme” - fertőzés**

H-faktor nem kötődik

(Túlzott komplementaktiváció)

Saját sejtek, szövetek károsodása **Mikrobák eliminálása**

A H-faktor gén- és fehérjecsalád



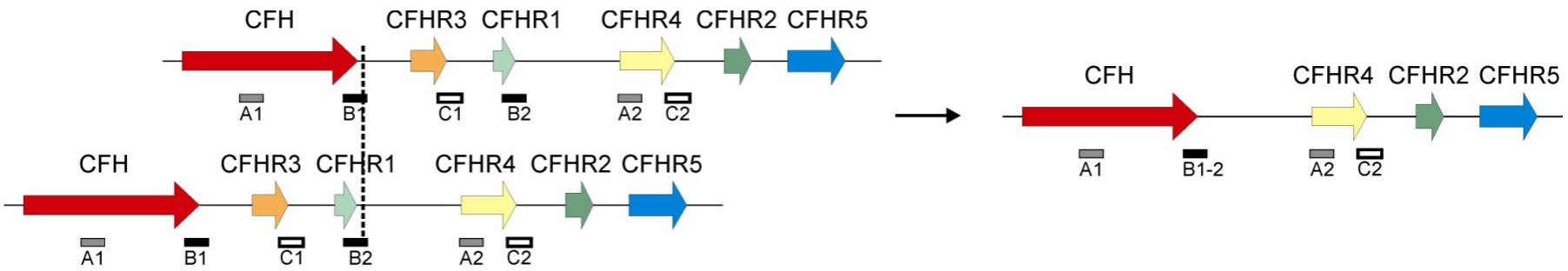
(C)FHR: factor H-related, FHL: factor H-like

Józsi et al., Trends Immunol. 2015, 36:374-84.

A *CFHR* gének és betegségek kapcsolata

Példa:

CFHR3-CFHR1 kettős géndeléció



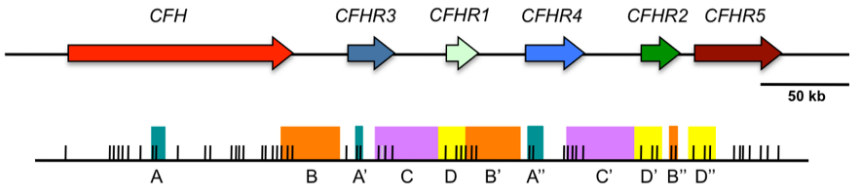
Hajlamosító tényező:

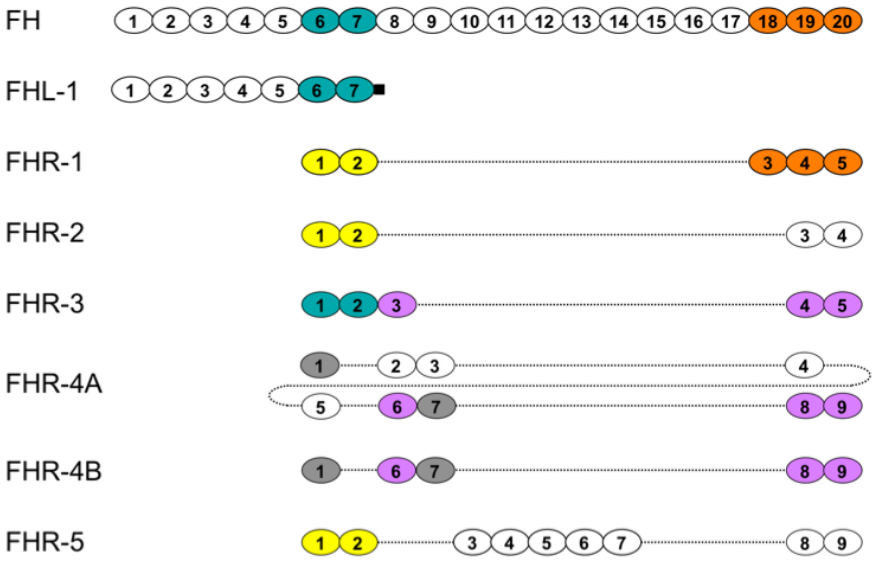
- Atípusos hemolítikus urémiás szindróma
- Szisztémás lupusz eritematózusz
- *Neisseria meningitidis* fertőzés

Protektív:

- Időskori makuladegeneráció
- IgA-nefropátia

A H-faktor gén- és fehérjecsalád





- Vesebetegségek
- Időskori makula degeneráció
- Idegrendszeri betegségek
- Fertőzések
- Daganatos betegségek

→ Mi a funkciójuk?

Hogyan okoznak betegséget?

A komplementrendszer szerepe betegségekben

Fertőzések, szepszis, anafilaxiás sokk

Iszkémia reperfúzió

Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria

Pszoriázis

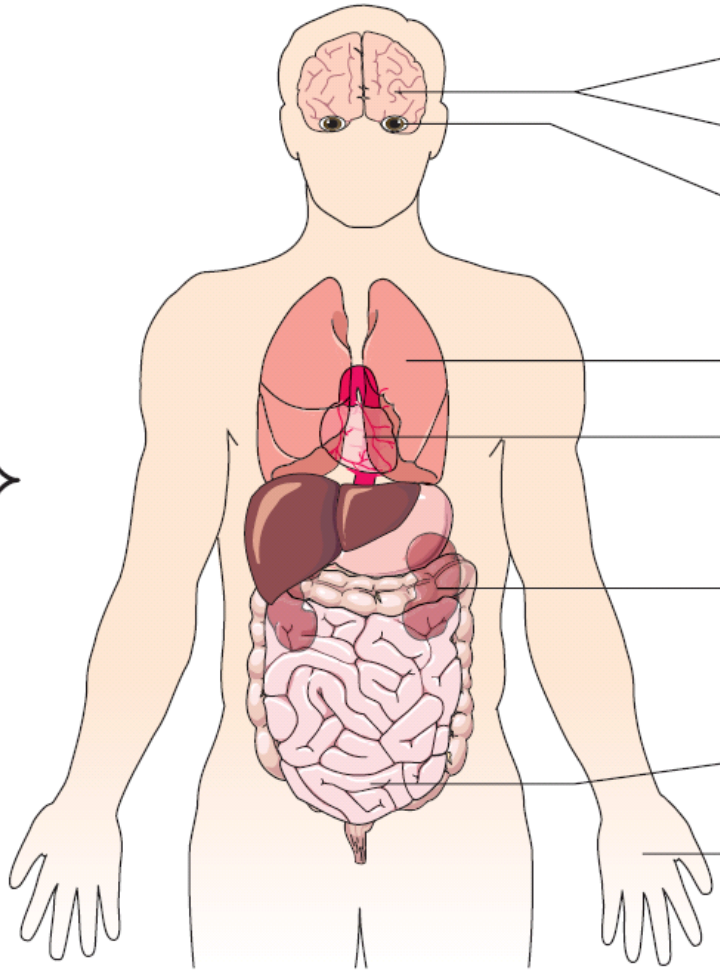
Miaszténia grávisz

Szisztémás lupusz eritematózusz

Szklerózis multiplex

Szervkilökődés

Daganatok



Sztrók

Alzheimer-kór

Időskori makula-degeneráció

Asztma

Szívinfarktus

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Crohn-betegség

Reumatoid artritisz

Ricklin D, Lambris JD. Nat Biotechnol. 2007, 25:1265. nyomán

Neisseria fertőzés

Neisseria meningitidis

en.vircell.com

- Járványos agyhártyagyulladás egyik kórokozója
- 6 szerotípusa okozhat járványt (A, B, C, W, X, Y)
- Oltás létezik B, C, illetve kombinálva A, C, W, Y szerotípusok ellen
- Csak embert fertőz, nincs köztes gazda; cseppfertőzéssel terjed
- Az emberek 10-20%-a tünetmentes hordozó (garatban)
- Néhány esetben nem agyhártyagyulladást, hanem órák alatt halálhoz vezető „vérmérgezést” okoz
- Antibiotikumos kezelés ellenére is lehetnek halálozások (5-10%), illetve maradandó szövődmények (idegrendszeri károsodás, hallásvesztés)

Forrás: WHO és ÁNTSZ

Neisseria fertőzés

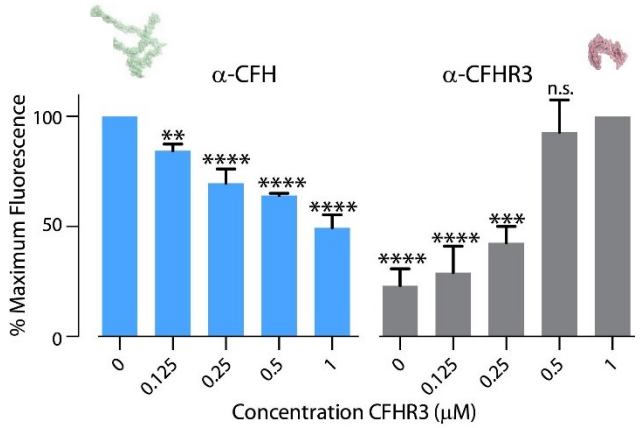
Neisseria meningitidis

en.vircell.com

- A *Neisseria* elleni védekezésben a komplementrendszernek központi szerepe van
- Komplementdeficiens személyek fogékonyak a *Neisseria* fertőzésre
  (C3, C5, C6, C7, C8, C9, I-faktor, B-faktor, properdin…)
- H-faktor polimorfizmus is hajlamosít (p.936E>D)
- FHR-3 hiánya

Patogén mikrobák „védelme” - fertőzés

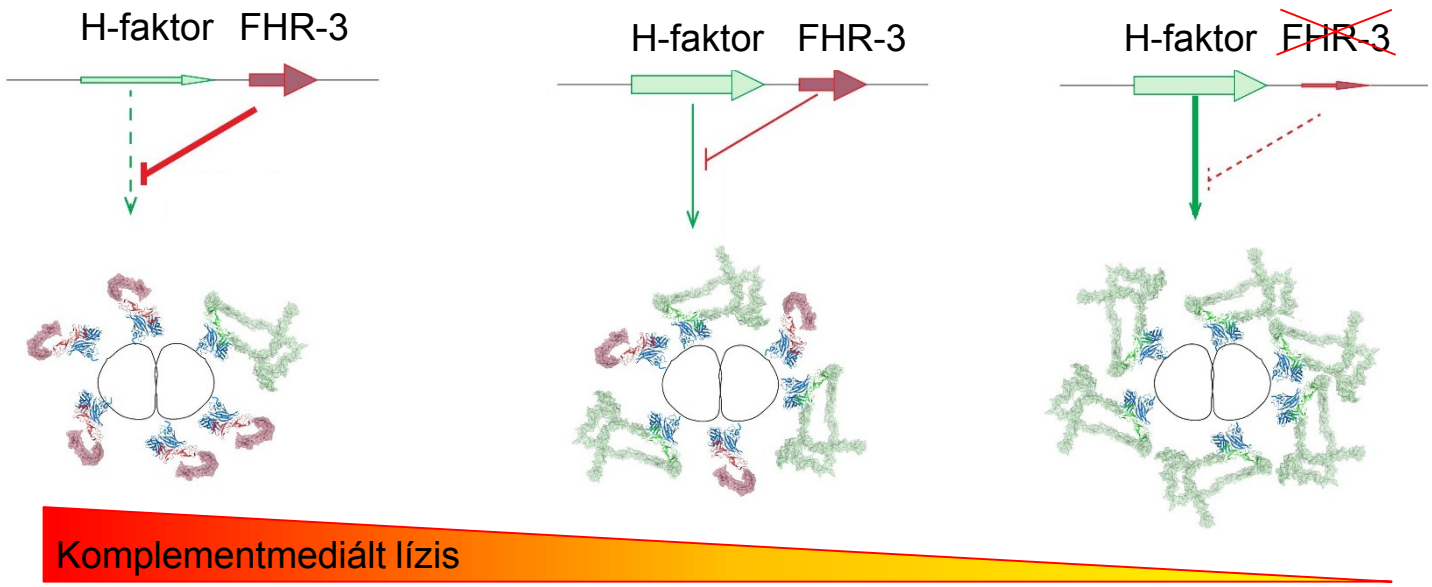
Az FHR-3 kompetál a H-faktorral



Szérumhoz adott FHR-3 dózisfüggően csökkenti a kötődött H-faktor mennyiségét.

H-faktor hiány, mutáció

CFHR3 gén deléciója



Caesar et al., Elife. 2014 Dec 23;3. nyomán

A komplementrendszer szerepe betegségekben

Fertőzések, szepszis, anafilaxiás sokk

Iszkémia reperfúzió

Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria

Pszoriázis

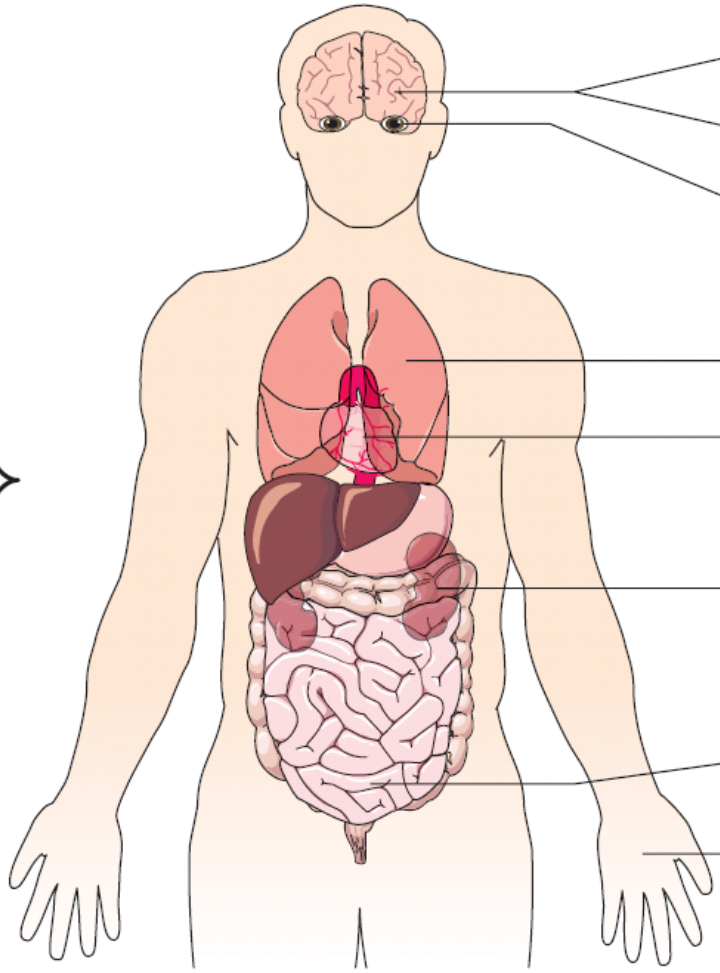
Miaszténia grávisz

Szisztémás lupusz eritematózusz

Szklerózis multiplex

Szervkilökődés

Daganatok



Sztrók

Alzheimer-kór

Időskori makula-degeneráció

Asztma

Szívinfarktus

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Crohn-betegség

Reumatoid artritisz

Ricklin D, Lambris JD. Nat Biotechnol. 2007, 25:1265. nyomán

Időskori makuladegeneráció (AMD)

- a látásromlás és vakság vezető oka a nyugati világ országaiban, 3% prevalencia
- az USA-ban a vakság kb. 54%-áért felelős
- világszerte kb. 50 millióra becsülik az érintettek számát (WHO)

- komplex betegség: életkor, örökletes és környezeti tényezők szerepe
  - öregedés a fő rizikótényező
  - dohányzás, étkezés, napfény
  - oxidatív stressz, lipidek, gyulladás, vaszkularizáció
  - komplementgének, egyéb genetikai tényezők

AMD és komplement

- H-faktor polimorfizmus: Y402H
- C3
- egyes B-faktor, C2 variánsok protektívek
- *CFHR3-CFHR1* gének deléciója protektív

ezen variánsok hatásmechanizmusa még nem minden esetben világos, de a komplementrendszer szerepe az AMD patomechanizmusában eléggé biztos

H-faktor: single nucleotide change 1277T→C (Y402H) (egészségesek kb. 1/3-ában)

- CT heterozigóták: >2-szeres kockázat
- CC homozigóták: 3-6-szoros kockázat

Saját sejtek, szövetek károsodása

H-faktor és AMD

befolyásolja a H-faktor kölcsönhatását különböző ligandumokkal, pl.:

- extracelluláris mátrix (Bruch-membrán)
- C-reaktív protein
- apoptotikus/nekrotikus sejtek
- malondialdehid epitópok (oxidatív károsodás)
- *Streptococcus pyogenes !* – szelekciós nyomás ?

A komplementrendszer szerepe betegségekben

Fertőzések, szepszis, anafilaxiás sokk

Iszkémia reperfúzió

Paroxizmális nokturnális hemoglobinuria

Pszoriázis

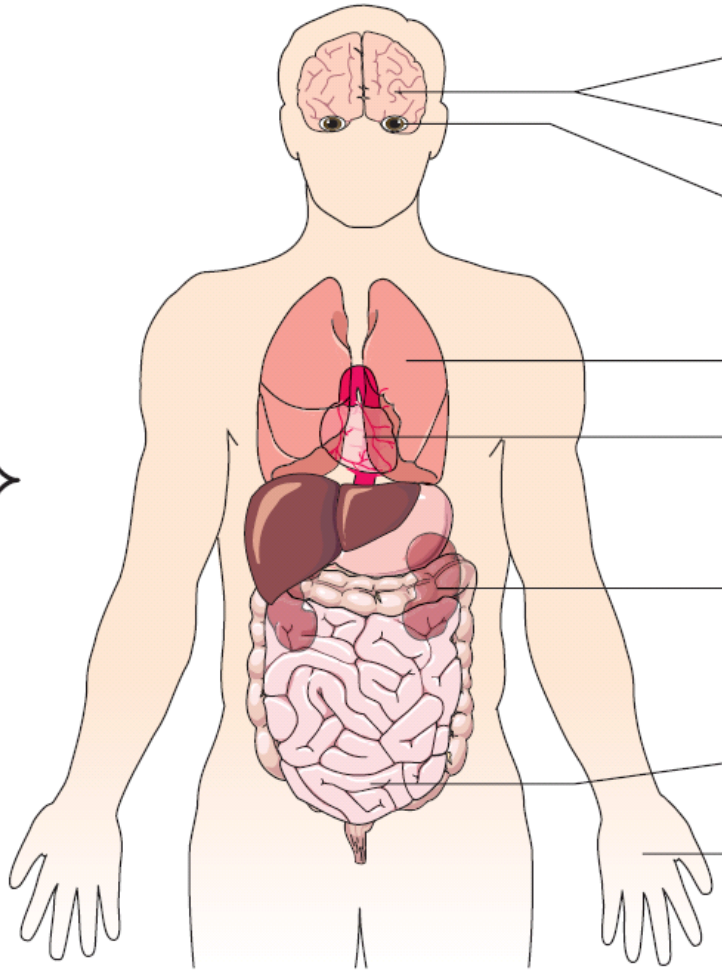
Miaszténia grávisz

Szisztémás lupusz eritematózusz

Szklerózis multiplex

Szervkilökődés

Daganatok



Sztrók

Alzheimer-kór

Időskori makula-degeneráció

Asztma

Szívinfarktus

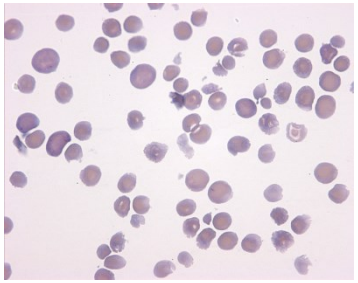
Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Crohn-betegség

Reumatoid artritisz

Ricklin D, Lambris JD. Nat Biotechnol. 2007, 25:1265. nyomán

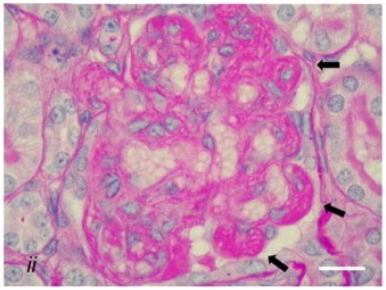
Atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS)



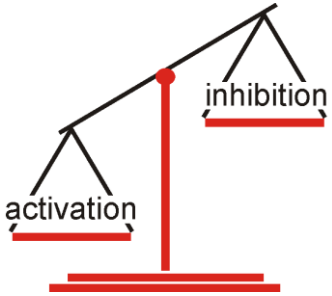
courtesy of Dr. Ch.J. Mache

- potenciálisan halálos, ritka vesebetegség
  2 eset / 1,000,000 fő / év

- hemolitikus anémia, alacsony vérlemezkeszám, akut veseelégtelenség jellemzi
- veseendotél sérülése fontos a betegség kialakulása során



- a komplementaktiváció szabályozásának hibájával függ össze – felszíneken (sejt, alapmembrán)
  - komplementgén mutációk és polimorfizmusok
  - génátrendeződések és deléciók a H-faktor génklaszterben
  - H-faktor ellenes autoantitestek



Atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS)

- kiválthatja fertőzés, gyógyszer, terhesség…
- ~50% végstádiumú veseelégtelenség, ~25% mortalitás az első akut fázis alatt
- egyéb tünetek (magas vérnyomás, hasmenés, idegrendszeri problémák…)
- kezelés: plazmaferezis, gyulladásgátlók, anti-C5, immunszuppresszánsok

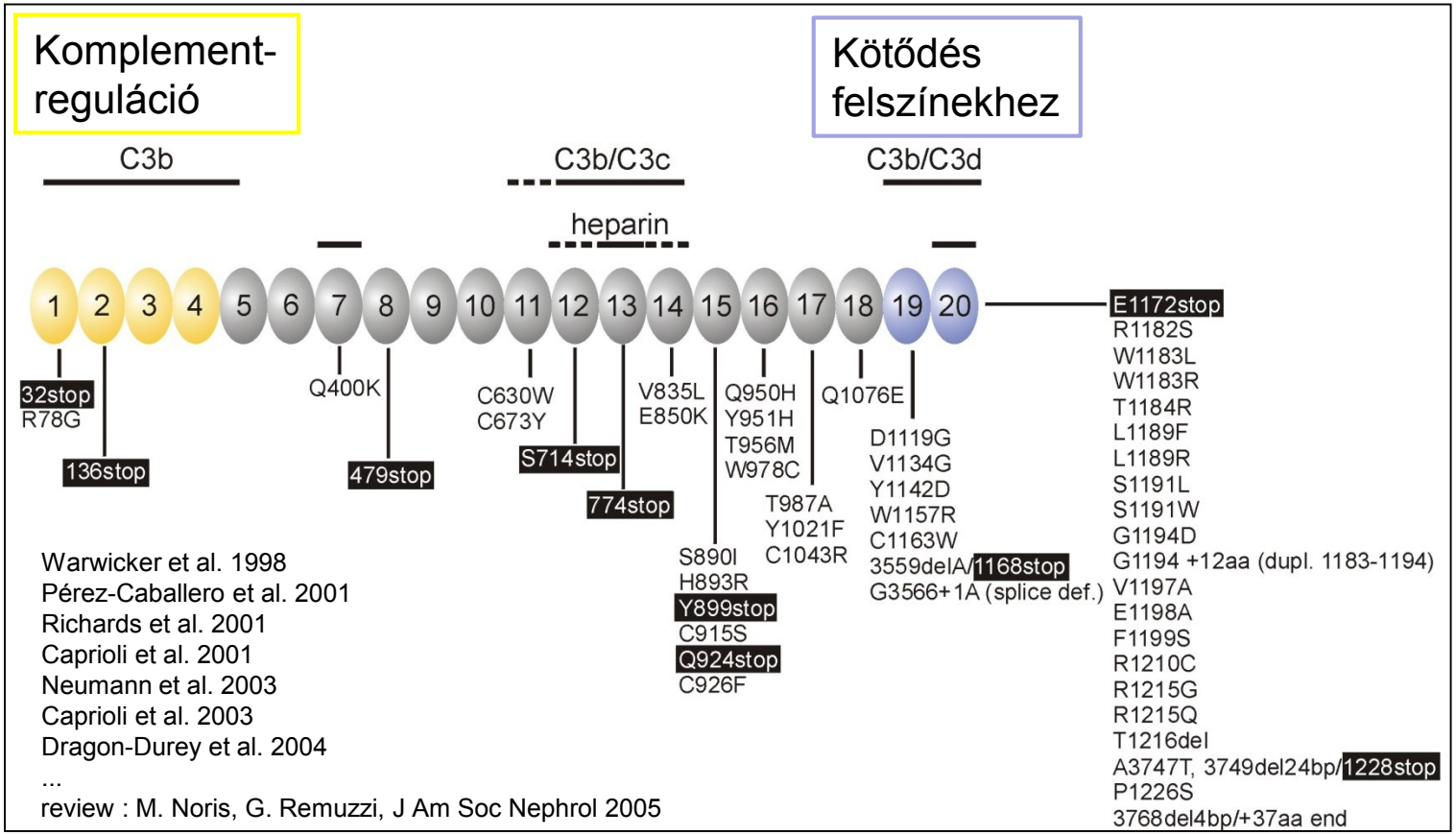
Komplement és aHUS

Érintett gén/fehérje	Gyakoriság
H-faktor	**20-30 %**
I-faktor	4-12
MCP	7-10
B-faktor	< 2
C3	8
CFH::CFHR1 hibrid gén	3
anti-H-faktor antitestek	**2-10**

- döntően heterozigóta mutációk
- alacsony penetrancia (~50%) – kell egy trigger, pl. fertőzés, gyógyszer, terhesség
- további gének, autoantitestek szerepe?

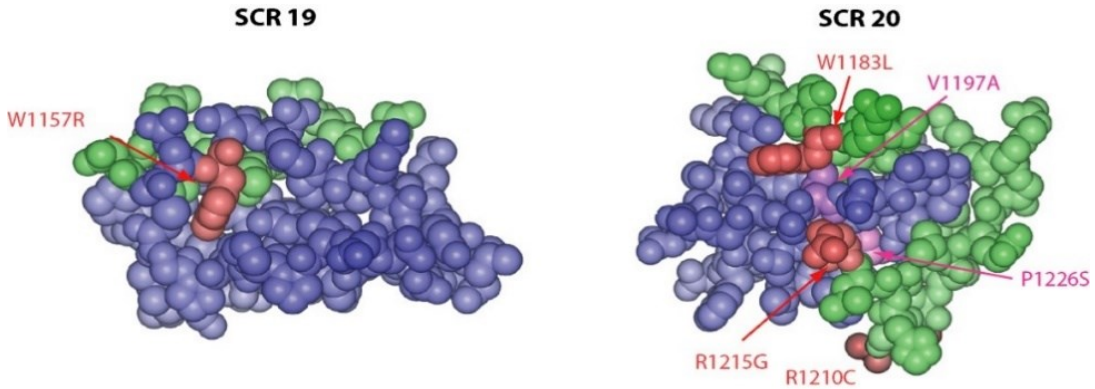
Saját sejtek, szövetek károsodása

aHUS és H-faktor

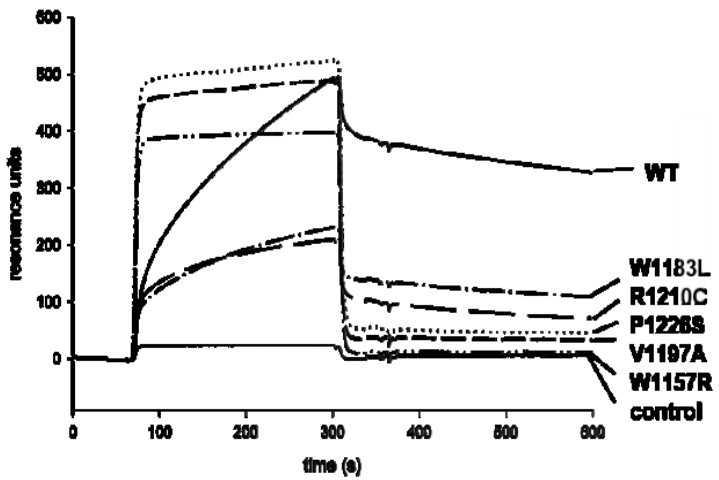


mutációk elsősorban a molekula C-terminálisán

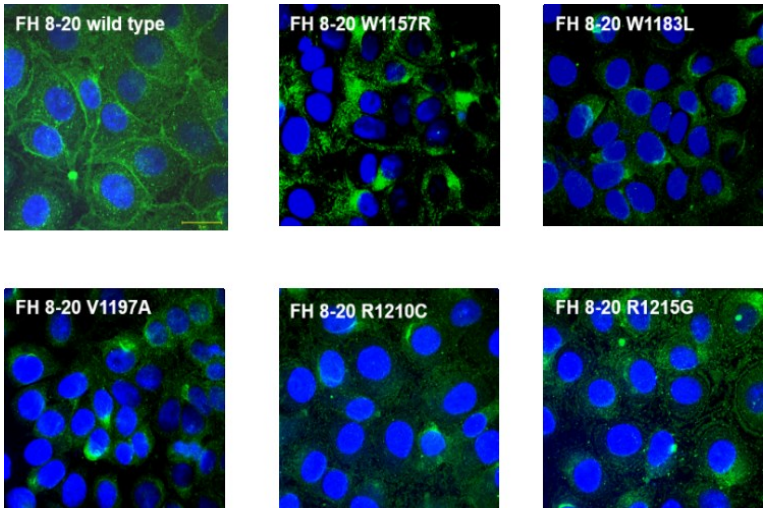
aHUS-asszociált H-faktor mutációk jellemzése



FH mutánsok kötődése C3b-hez



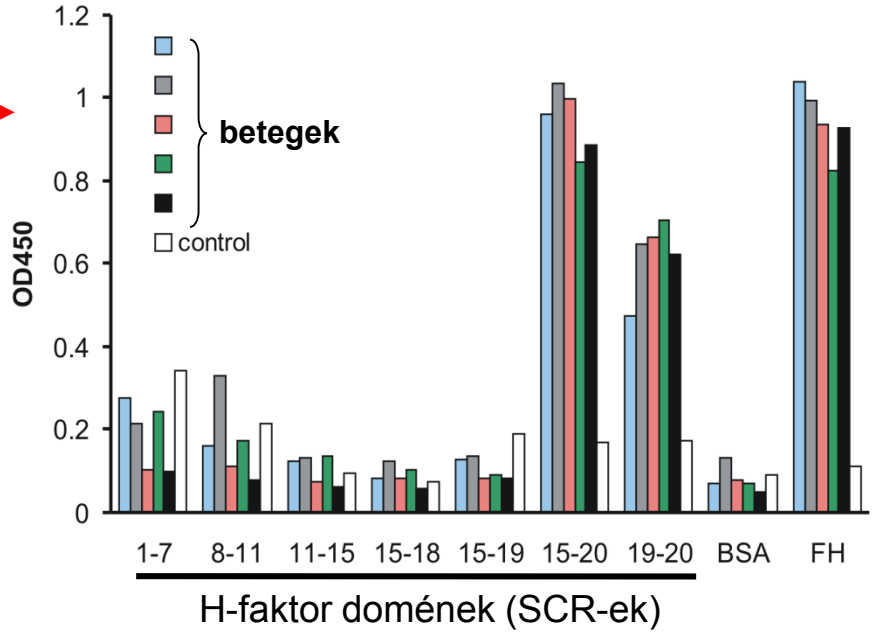
FH mutánsok kötődése endotélsejtekhez

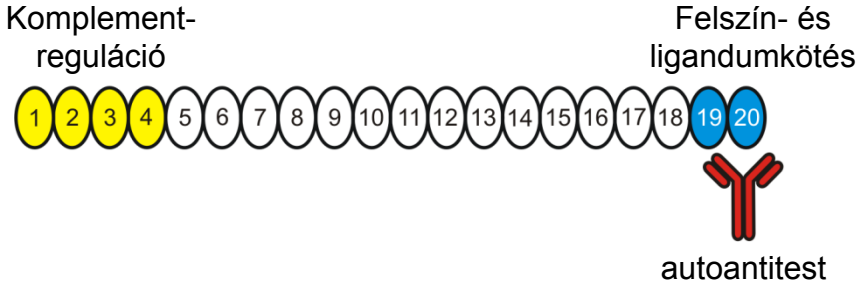


Józsi et al. (2006) J. Am. Soc. Nephrol., 17:170-177.

H-faktor autoantitestek jellemzése aHUS-ban

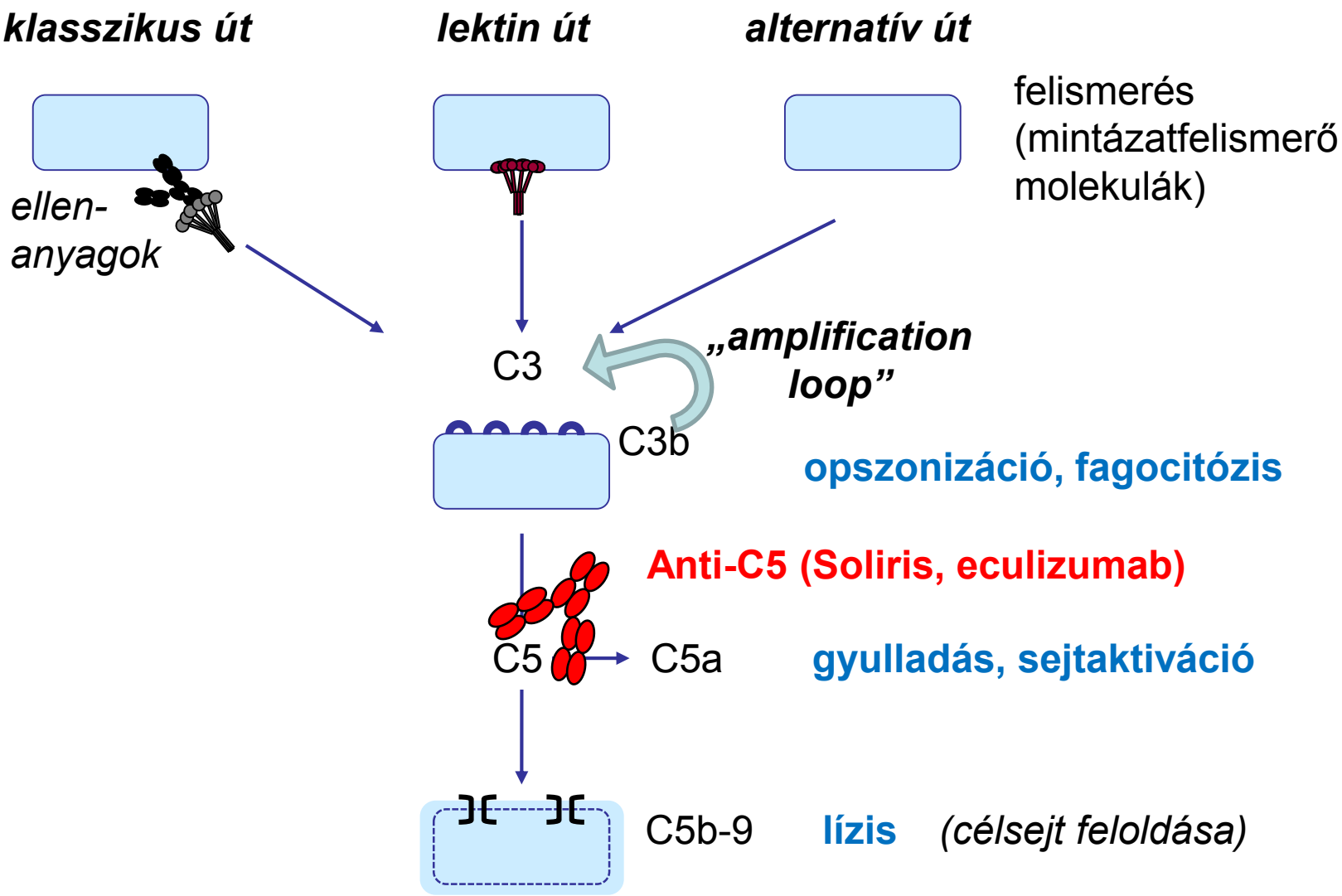
Autoantitest-kötő hely meghatározása





Józsi et al., Blood 2007, 110:1516-1518.

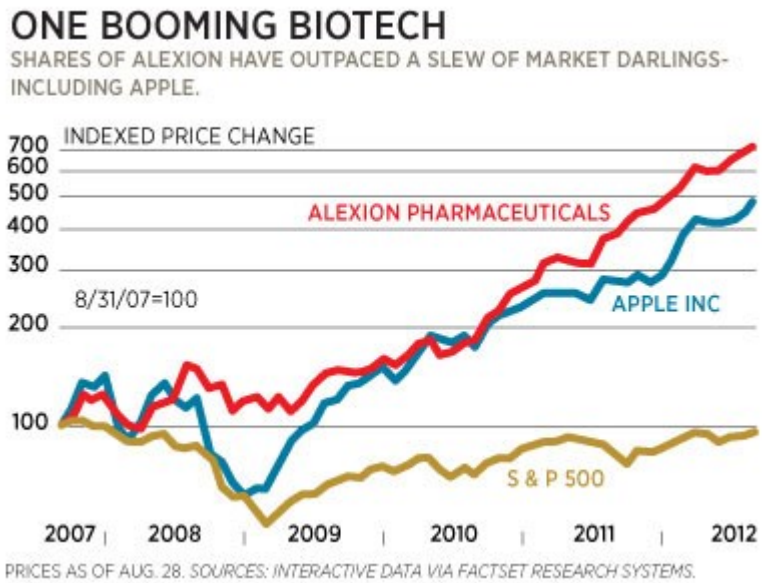
Komplementgátlás terápiás céllal



Komplementgátlás terápiás céllal

Alexion Pharmaceuticals (1992) – Yale

2007: Soliris engedélyezése PNH-ra
2011: engedély aHUS-ra



(www.forbes.com)

Alexion Pharmaceutical's **Soliris, at $409,500 a year, is the world's single most expensive drug**.

(http://www.forbes.com)

Problémák:

- 4600 € / adag; éves szinten kb. 80 000 € (gyerek < 10 kg) - 460 000 € (felnőtt)
- Vakcináció v. antibiotikumos profilaxis (*Neisseria meningitidis*)

Komplementgátlás terápiás céllal

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hatásmechanizmusából adódóan a Soliris növeli a páciens érzékenységét meningococcus (Neisseria meningitidis) fertőzéssel szemben. Ezen betegek esetén nagyobb a ritka szerocsoportok (különösen az Y, W135 és X) fertőzésének kockázata. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget vakcinálni kell legalább 2 héttel a Soliris beadása előtt.

…

Kifejezetten ajánlottak az A, C, Y és W135 szerotípusok elleni tetravalens vakcinák, lehetőleg a konjugált formák.

A vakcinálás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez.

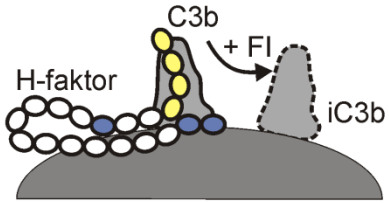
…

Súlyos vagy halálos meningococcus-fertőzésekről számoltak be Soliris-szal kezelt betegeknél.

en.vircell.com

Összefoglalás

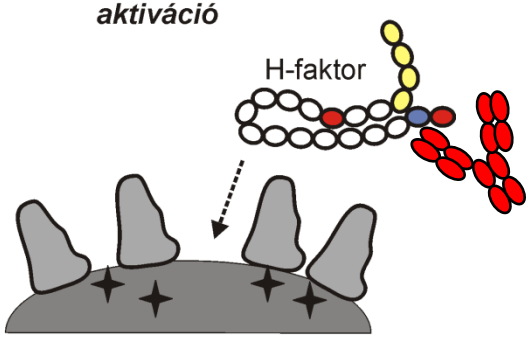
Komplement aktiváció gátlása



Egészséges saját felszín

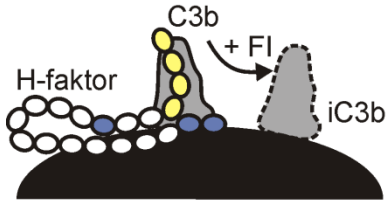
Normál szabályozás

Fokozott komplement aktiváció



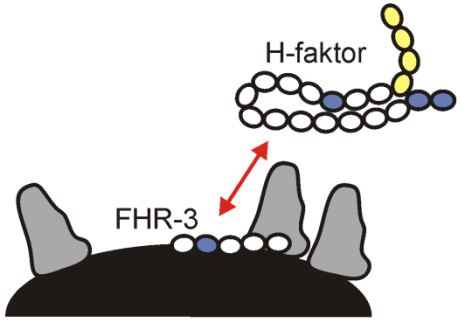
Pentraxinok, extracelluláris mátrix, megváltozott saját (pl., MDA-epitópok) ?

Fokozott opszonizáció, gyulladás



Mikroba felszíne

Menekülés a komplement elől



Mikroba felszíne

Csökkent szérum rezisztencia

Köszönetnyilvánítás

Ádám Csincsi
Marcell Cserhalmi
Éva Kárpáti
Andrea E. Schneider
Alexandra Papp
Dávid Hajnal

Former group members:
Zsóka Szabó
Zsófia Bánlaki
Miklós Zöldi

Former group members (Jena):
Anne Kopp (née Braunschweig)
Mario Hebecker
Stefanie Reuter (née Strobel)
Josephine Losse
Eliska Svoboda
Harald Seeberger

Michael Mihlan

Anna Erdei, Peter Zipfel

Barbara Uzonyi, János Szebeni, Zoltán Prohászka (Budapest)

T. Sakari Jokiranta, A. Battacharjee (Helsinki)

Pilar Sánchez-Corral, Margarita López-Trascasa, Santiago Rodríguez de Córdoba (Madrid)

Richard Pouw, Diana Wouters (Amsterdam)

Elena Goicoechea de Jorge, Matthew C. Pickering (London)

Joseph Caesar & Susan M. Lea (Oxford)

Lourdes Isaac, Angela Barbosa (São Paulo)

Brian Geisbrecht (Manhattan, KS)

Lubka Roumenina (Paris)

Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG

OTKA

Kidneeds

MEDINPROT

Köszönöm a figyelmet !