

Szymon Nowakowski, Zbigniew Zdrojewski

Department of Internal Medicine, Connective Tissue Diseases & Geriatrics
Medical University of Gdańsk

Complement system in autoimmune diseases

ABSTRACT

Complement system is essential element of host defense and immunoregulation. It can be activated via the classical, alternative and lectin pathways. In many autoimmune disorders disturbances of the complement were observed. The article de-

scribes briefly function of complement system, highlights its impact on pathogenesis and clinical course of selected autoimmune diseases, as well as summarizes their therapies influencing the complement.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 4: 205–210

Key words: complement system; autoimmunity

INTRODUCTION

The immune system plays a protective role shielding human beings from the influence of pathogens and other harmful agents. Its multiple functions can be divided into specific and non-specific immunological response. The complement system (CS) is classified as an element of the non-specific type response, which takes part in defending an organism against infections and plays a significant role in removing (apoptotic) cellular detritus in immune complexes. It has also been proven that CS plays important immuno-regulatory functions and is a binding agent for the specific and the non-specific immuno-response. A disrupted functioning of the complement system proteins can be observed in many diseases, including several ones from the auto-immune spectrum.

ACTIVATION AND REGULATION OF THE COMPLEMENT SYSTEM

An activation path, so called: the complement cascade (analogous to the coagulation cascade or fibrinolysis) comprises many proteins and enzymes. Some of them are divided into fragments labelled “a” and “b”. Proteins making up CS may be activated by immunoglobulin M (IgM) or immunoglobulin G (IgG), both present in immune complexes (IC),

C-reactive protein (CRP), or by apoptotic cells (this is also called the classic CS activation path). In addition, glycoproteins present on pathogens’ surface activate CS (this is called the lectin path). CS elements can also self-activate on cellular surface and, in homeostatic condition, this process is inhibited by a series of regulatory proteins (called the alternative path) (Fig.1). Each of these processes leads to division of C3 proteins, and subsequently C5, C5b along with C6, C7, C8 and C9 form membrane attack complex, or MAC, which dissolves cellular membrane. Moreover, the particles born during that process (C3a, C3b, C4b, C5a) activate granulocytes and endothelium, increase phagocytosis, and take part in removing immuno-complexes and apoptotic bodies from circulation. They furthermore modify transduction of the signal and cytokines production by the immune system cells [1, 2].

In order to prevent an over-activation, CS is closely monitored by plasmatic proteins and the proteins present on the cellular surface. The presence of the inhibiting agents prevents the destruction of own cells, which may be caused by each of the contributories to CS independently. When balance between activation and inhibition process is disturbed, the hyperactivity of the complement may induce an inflammation, or increase the existing inflammation process [3, 4]. In clinical context, it is

Adres do korespondencji:
dr n. med. Szymon Nowakowski
Department of Internal Medicine,
Connective Tissue Diseases &
Geriatrics
Medical University of Gdańsk
e-mail: 34428@gumed.edu.pl

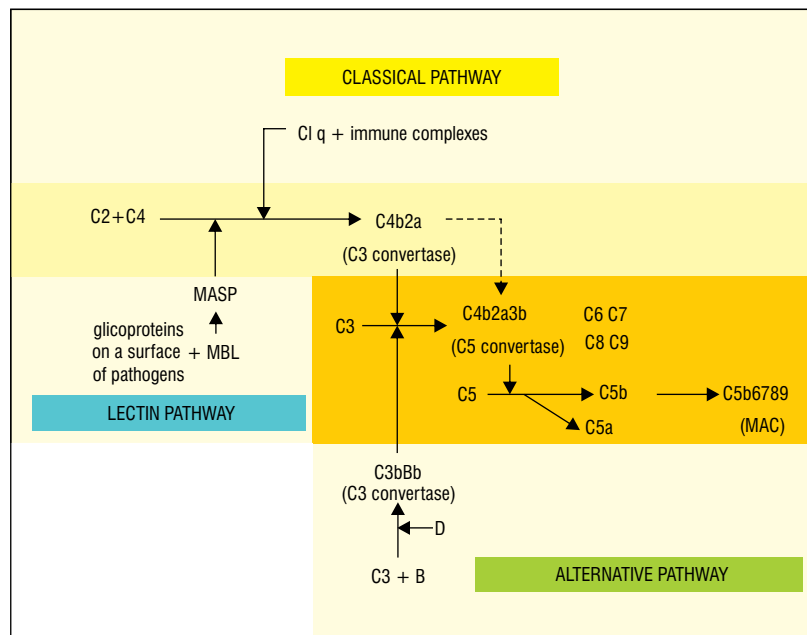


Figure 1. The classical pathway of complement activation depends on IgM, IgG immunoglobulins, present in immune complexes, binding C1q. This factor activates C2 and C4, forming C3 convertase of the classical pathway (C4bC2a). Activation of the alternative complement pathway starts with spontaneous cleavage of C3 to C3a and C3b. C3b generated in this process binds with a cell surface, then is linked to factor B, which is cleaved by factor D to Ba and Bb. Bb together with C3b form C3 convertase of the alternative pathway, which is stabilized by properdin and deactivated by H and I inhibitors. Activation of the lectin pathway starts with mannose binding lectin (MBL) pairing to glycoproteins present on a surface of a pathogen, then serum protease MASP cleaves C2 and C4. This leads to formation of the mentioned above C4bC2a. Initiation of all three complement activation pathways leads to the C3 convertase formation, which facilitates C3 cleavage. C3b bind to C4bC2a forming C5 convertase (C4bC2a3b). Generated by this enzyme factor C5b, after binding C6, C7, C8, C9 forms membrane attack complex (MAC). It is a cellular channel, which, after integration with a cellular wall (i.e. of a bacterial or virus — infected cell) leads to the cell death

worth mentioning the, so called, C1 inhibitor and that its congenitally low level causes hereditary vasomotor swelling [5]. And the presence of the, so called nephritic agent stabilizing C3 convertase, is a cause of several diseases, including: dense-deposit disease, membranoproliferative glomerulonephritis or atypical haemolytic-uraemic syndrome [6]. Also, in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, insufficient level of regulatory proteins CD55 and CD59 on the surface of erythrocytes, leads to intravascular hemolysis partially caused by the complement [7]. CS receptors (Cr1-CR4) are located on all blood cells and, amongst others, also on endothelial cells, fibroblasts and podocytes. All of them take part in immuno-phagocytosis [2]. Furthermore, CR1 located inside erythrocytes plays an important role in removing IC from the bloodstream, and the decrease expression of CR1 in cells is associated with a higher risk of systemic lupus erythematosus (SLE) [8].

COMPLEMENT SYSTEM AND AUTO-IMMUNE DISEASES

CS plays multiple roles in the development of human auto-immune system. On one

hand, CS activation leads to damaging of the tissue during the course of an auto-aggression syndrome. On the other hand, it is known that the insufficiency of the CS components predisposes a person to experience the very same problems [4, 9]. The relationship between CS and development of SLE is well known, yet CS is a significant element in the pathogenesis of many other immune system diseases, for instance: rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis, antiphospholipid syndrome, Sjögren syndrome, dermatomyositis or cryoglobulinemia [4, 8, 10, 11].

Theories explaining the role of CS in the pathogenesis of autoimmune diseases emphasize an insufficient removal of IC from the circulation, in instances where the levels of complement components are decreased. In those situations, excess volume of components becomes stored in tissues, where it activates immune cells, damages the tissue and releases antigens, which in turn induce auto-immune reaction [4]. Also, impaired removal of apoptotic cells by CS may lead to developing a response against the antigens included in them [8, 12]. Additionally, CS is necessary for the elimination of autoreactive lymphocy-

tes in the process of developing and maturing of the immune system. Therefore, insufficient concentration of the CS components alters B-cell tolerance level and impair the production of antibodies. Finally, incorrect functioning of receptors for components of the complement system is associated with a tendency for auto-immunization [8].

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

The role of complement system components in pathogenesis of SLE is complex and connected not only with their hyper-activation, but with their insufficient level as well.

It is well-known that along with the progression of the illness, the activity of the complement system also increases, leading to inflammation and destruction of cells.

On the other hand, patients with congenital insufficiency of CS of the classic type, experience increased odds for becoming ill. The congenital insufficiency of C1q is associated with an extremely high risk — approx. 90% — of developing SLE, or an SLE-like syndrome. Insufficient level of other components also increases the risk of SLE: C1s — 75%, C1r — 57%, C2 — 10% respectively [9, 12]. A decreased number of gene copies of C4 component is associated with approximately 1.5 times greater odds for developing SLE [13].

Disorders of the IC and apoptotic cell removal may be the processes contributing to the development of SLE. When the CS fails to remove the cells completely, cellular remnants (mainly degraded components of nucleus and plasma) are concentrated and may cause an autoimmune reaction, which occurs in three stages. During the first stage, the aforementioned auto-antigen accumulation occurs. During the subsequent stage the auto-antigen is marked by the antigen presenting cells (APC), in order to be recognized by lymphocytes. And finally, with the help of T-cells, there is a transformation of autoreactive lymphocytes B into plasmatic cells producing high volumes of antibodies against own antigens [4].

The next hypothesis explaining the role of complement components in the pathogenesis of SLE, concerns the process of developing a tolerance for the body's own antigens. In the peripheral lymphoid organs autoantigens linked with CS components are presented to lymphocytes B. The cells are activated during contact with own antigen, they become recognized as autoreactive and are removed [14]. Tests on mice revealed that the lack of certain

CS components results in a high level of anti-nuclear antibodies (ANA) and development of SLE [15]. Analyzing the process of developing SLE, it is worth mentioning the CS components' receptors located on the surface of erythrocytes. The CR1 (CD35) receptors bind the particles of C3b and C4b, engaged in immune complexes, playing a significant role in removing IC from the circulation. This occurs using phagocytes in the reticuloendothelial system. A decrease expression of CR1 in SLE patients may contribute to impaired clearance of IC, thus leading to development of the illness [16]. Decreased concentration of C3 and C4 complement component can be observed in 50% of SLE patients [9]. Concentration of C4 components is lowering first, while the concentration of C3 components is lowering just slightly, or even remains within the norm. This is because C3 has a higher concentration in plasma and also because there are several regulatory mechanisms that prevent degrading of C3 *in-vivo* [8,9]. In some patients, the concentration of C3 and C4 was observed as constant, low or within range, irrespective of the stage of the disease; however, in others the C3 and CR levels was correlated with disease activity [9].

A wide and patient-specific variance of CD components concentration levels is the result of their utilization (wearing out) processes which, amongst others, are caused by the presence of several versions of the gene coding individual components of CS. Additionally, complement particles are acute-phase proteins (APP) and their synthesis increases during inflammation. Therefore, measuring C3 and C4 in the process of monitoring disease activity has significant limitations. Nevertheless, the importance of regular measurement of C3 and C4 levels in SLE patients, especially with while simultaneously assessing the level of the double-stranded DNA antibodies (anti-dsDNA) and anti Cq1 antibodies (anti-Cq1), is of high diagnostic value. Changes in concentration level may occur before clinical symptoms magnification is present [8]. Another element worth attention is measuring the, so called, complement activation products, related to the cell membrane (cell-bound complement activation products, or CBCAPs), as they can be considered a supplementary tool for recognizing and monitoring SLE activity [17].

In clinical practice, noticing lower concentration of CS components also has additional diagnostic value — it encourages the search for potentially co-existing hemolytic anaemia,

nephropathy, or the presence of anti-C1q antibodies [8]. This particular type of antibodies is present in 30% of patients with SLE. In approx. 75% of patients, symptoms of SLE-related nephropathy can be observed, as well as the presence of anti-dsDNA antibodies and lowered concentration of C3 and C4 in plasma [9,18]. In addition, in 7-8% of SLE patients the presence of anti-C1q antibodies is the cause of developing the hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS), which is manifested by recurrent episodes of hives resembling contact with poison ivy, as well as an angioneurotic oedema and respiratory track obturation [19]. Anti-Cq1 antibodies are also present in the mixed connecting tissue disease (MSTD), rheumatoid arthritis, cryoglobulinemia, glomerulonephritis, hepatitis C and HIV infections [20].

RHEUMATOID ARTHRITIS

There are many reason why the complement system plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Similar to SLE, insufficient level of components C1q or C2 predisposes a person to the disease. On the other hand, in experiments involving RA in animals, joint inflammation symptoms subsided in mice devoid of C3 components, after injecting them with anti-C5 antibodies [21, 22]. In the synovial fluid of patients with RA concentration level of complement system components was lower. At the same time, the concentration level of by-products of the components' disintegration was higher, which confirms increased level of CS activation within the effected joints [4, 10]. Additionally, the increased concentration level of CS activation by-products (mainly C3a and C5a) in the synovial fluid and plasma is correlated with the level of disease activity [10]. Unlike in SLE, the concentration levels of CS components in the synovial fluid and plasma, such as C3 or C4, is at normal level in patients with RA. It is because the synthesis of CS in liver increases during the inflammation process, which compensates for the higher utilization of the CS in the tissue. Even more important is that it has been confirmed that the CS proteins are synthesized locally in the tissue affected by the inflammation [23].

SCLERODERMA

Despite numerous research in this area, the CS role in the process of developing scleroderma is not clearly defined. In histopatho-

logical examination of scleroderma patients' tissue, the usual deposits of CS proteins are not present [10]. However, a lower concentration of CS components can be noted in these patients, which can be a proof of the higher level of CS activation. This observation resulted in formulating recommendations that, similar to SLE, the level of CS components' proteins become the primary marker of scleroderma activity [24]. As time progressed, further observations confirmed that the presence of hypocomplementemia doesn't accurately reflect the level of activity and the advancement of the disease. Lowering the concentration level of CS components can only be correlated with a more frequent occurrence of overlap syndrome, especially with accompanying inflammation of muscles and blood vessels [25].

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

The complement system remains an important effector mechanism in clotting reaction therefore, increased activation of its components in patients with antiphospholipid syndrome is not surprising [26]. Animal testing proves that antiphospholipid antibodies lost their pro-thrombotic properties when CS components were not present. Using anti-C5 antibodies brought similar effect. The complement system proteins play a role in pathogenesis of obstetric complications in women with antiphospholipid syndrome. The events leading to death or to disorders in fetus development in animal testing have been proven to occur mediated by the complement system. Interesting is the fact that the protective function of heparin during pregnancy is thought to inhibit the complement cascade activation [28]. Antiphospholipid antibodies activate CS thus having pro-inflammatory effect. In the antiphospholipid syndrome, the result of it is thrombotic microangiopathy (TMA), usually leading to an acute kidney damage.

SJÖGREN SYNDROME

In plasma of many Sjögren syndrome patients decreased concentration of the complement syndrome components' proteins can be observed. Decreased concentration of C4 or C5 was noted even in 25% of patients [4]. There is a growing body of evidence that this is linked with the progression of the disease. Of particular importance is the relationship between hypocomplementemia and a greater frequency of lymphomas, a more severe course of the disease and a greater risk of death [29]. Furthermore,

in patients experiencing extra-glandular symptoms, like: fever, joint inflammation, glomerulonephritis, a decreased level of concentration of the complement syndrome components' proteins can also be observed. Hypocomplementemia is also associated with more frequent presence of the RA factor or cryoglobulin in the plasma of Sjögren Syndrome patients [30].

DERMATOMYOSITIS

There is a growing body of evidence confirming hypothesis that dermatomyositis is, in-fact, a microangiopathy, mediated by the complement system (*complement-mediated microangiopathy*) [10]. It is believed that the deemed anti-endothelium antibodies activate the complement system, which is evidenced by the increased concentration of MAC, C3b, C4b noted in patients in an early stage of the disease. This process leads to depositing immune complexes around the capillary vessels, causing swelling and hypoxic condition within the endothelium. The end effect of this mechanism is ischemia of muscular cells, which can be seen histopathologically as perifascicular atrophy. It is probable that the complement system also plays a role in causing skin lesions in the course of dermatomyositis, which is evidenced by the CS protein deposits in biopsy samples of the diseased skin [31]. It seems worth mentioning that, unlike in dermatomyositis, there is no evidence of a significant influence of the complement system on the pathogenesis of polymyositis or inclusion body myositis. In the etiology of these two illnesses, the key role is played by cytotoxic T lymphocytes [32].

CRYOGLOBULINEMIA

In both the primary and the secondary cryoglobulinemia lower concentration of complement system components can be observed, which can be caused by increased level of CS protein metabolism by immune complexes

containing cryoglobulins. In clinical practice, we can observe a lower concentration of C4 component; however, the concentration of C3 may be normal or remain in the lower range of the normal range [4].

THE COMPLEMENT SYSTEM — THERAPEUTIC OPTIONS

Taking into consideration the increasing role of the complement system in the pathogenesis of autoimmune diseases, it gradually becomes the focus of many therapeutic approaches. There are many molecules inhibiting individual CS components at various stages of the activation cascade; however, the majority of testing to date has been conducted on animals. In current therapeutic approaches, there are two molecules being taken into considerations: anti-C5 monoclonal antibody (eculizumab), registered for treating the acute night hemoglobinuria and atypical haemolytic-uraemic syndrome' and also plasmatic C-1 inhibitor designated for patients with hereditary angioedema. Additionally, it is worth mentioning that the influence of the complement system components may be just one of the mechanisms of intravenous immunoglobulins injections utilized in the therapy of autoimmune disease.

SUMMARY

The complement plays an important role in the proper functioning of the immune system and a disruption in its expression becomes an element of pathogenesis of many diseases. For that reason, it is important to mark the CS components when monitoring progression of an autoimmune disease. A large amount of scientific publications on this topic herald an increase of diagnostic and therapeutic possibilities to better manage the disorders involving the complement system.

References

1. Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(7): 383–401, doi: [10.1038/nrneph.2016.70](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70), indexed in Pubmed: [27211870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211870/).
2. Jakóbsiak M, Gołąb J. Układ dopełniacza. *Immunologia.* 2008: 66–77.
3. Walport MJ, Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(14): 1058–1066, doi: [10.1056/NEJM200104053441406](https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441406), indexed in Pubmed: [11287977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287977/).
4. Ballanti E, Perricone C, Greco E, et al. Complement and autoimmunity. *Immunol Res.* 2013; 56(2-3): 477–491, doi: [10.1007/s12026-013-8422-y](https://doi.org/10.1007/s12026-013-8422-y), indexed in Pubmed: [23615835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615835/).
5. Davis AE, Davis AE, Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005; 114(1): 3–9, doi: [10.1016/j.clim.2004.05.007](https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.05.007), indexed in Pubmed: [15596403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596403/).
6. Józsi M, Reuter S, Nozal P, et al. Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome. *Immunol Lett.* 2014; 160(2): 163–171, doi: [10.1016/j.imlet.2014.01.014](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.014), indexed in Pubmed: [24491679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491679/).
7. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 2011: 21–29, doi: [10.1182/asheducation-2011.1.21](https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21), indexed in Pubmed: [22160008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22160008/).

8. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res*. 2002; 4(Suppl. 3): S279–293.
9. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, et al. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2016; 7: 36, doi: [10.3389/fimmu.2016.00036](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00036), indexed in Pubmed: [26913032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913032/).
10. Chen M, Daha MR, Kallenberg CGM. The complement system in systemic autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2010; 34(3): J276–J286, doi: [10.1016/j.jaut.2009.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.014), indexed in Pubmed: [20005073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005073/).
11. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. 2015; 6: 257, doi: [10.3389/fimmu.2015.00257](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257), indexed in Pubmed: [26074922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074922/).
12. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(15): 1140–1144, doi: [10.1056/NEJM200104123441506](https://doi.org/10.1056/NEJM200104123441506), indexed in Pubmed: [11297706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297706/).
13. Li Na, Zhang J, Liao D, et al. Association between C4, C4A, and C4B copy number variations and susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7: 42628, doi: [10.1038/srep42628](https://doi.org/10.1038/srep42628), indexed in Pubmed: [28205620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28205620/).
14. Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv Immunol*. 2000; 74: 61–88, indexed in Pubmed: [10605604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10605604/).
15. Prodeus AP, Goerg S, Shen LM, et al. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity*. 1998; 9(5): 721–731, indexed in Pubmed: [9846493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9846493/).
16. Walport MJ, Lachmann PJ. Erythrocyte complement receptor type 1, immune complexes, and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(2): 153–158, indexed in Pubmed: [3279961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3279961/).
17. Kalunian KC, Chatham WW, Massarotti EM, et al. Measurement of cell-bound complement activation products enhances diagnostic performance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(12): 4040–4047, doi: [10.1002/art.34669](https://doi.org/10.1002/art.34669), indexed in Pubmed: [22932861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932861/).
18. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 24(1): 42–49, doi: [10.1177/0961203314547791](https://doi.org/10.1177/0961203314547791), indexed in Pubmed: [25124676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124676/).
19. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2006; 45(9): 1057–1061, doi: [10.1111/j.1365-4632.2006.02847.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02847.x), indexed in Pubmed: [16961508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16961508/).
20. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173: 47–51, doi: [10.1111/j.1749-6632.2009.04746.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04746.x), indexed in Pubmed: [19758131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758131/).
21. Hietala MA, Jonsson IM, Tarkowski A, et al. Complement deficiency ameliorates collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 2002; 169(1): 454–459, indexed in Pubmed: [12077276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12077276/).
22. Wang Y, Rollins SA, Madri JA, et al. Anti-C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(19): 8955–8959, indexed in Pubmed: [7568051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7568051/).
23. Neumann E, Barnum SR, Tarner IH, et al. Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4): 934–945, indexed in Pubmed: [11953970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953970/).
24. Al M.A.S.E. T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(5): 581–590.
25. Hudson M, Walker JG, Fritzler M, et al. Hypocomplementemia in systemic sclerosis—clinical and serological correlations. *J Rheumatol*. 2007; 34(11): 2218–2223, indexed in Pubmed: [17937468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937468/).
26. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6): 1030–1035, doi: [10.1136/ard.2008.090670](https://doi.org/10.1136/ard.2008.090670), indexed in Pubmed: [18625630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625630/).
27. Samarkos M, Mylona E, Kapsimali V. The role of complement in the antiphospholipid syndrome: a novel mechanism for pregnancy morbidity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 42(1): 66–69, doi: [10.1016/j.semarthrit.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.01.001), indexed in Pubmed: [22405029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405029/).
28. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004; 10(11): 1222–1226, doi: [10.1038/nm1121](https://doi.org/10.1038/nm1121), indexed in Pubmed: [15489858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15489858/).
29. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(6): 796–803, doi: [10.1136/ard.2005.041186](https://doi.org/10.1136/ard.2005.041186), indexed in Pubmed: [16284097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284097/).
30. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(1): 89–94, doi: [10.1093/rheumatology/keh407](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh407), indexed in Pubmed: [15381790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15381790/).
31. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003; 362(9388): 971–982, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14368-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14368-1), indexed in Pubmed: [14511932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511932/).
32. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, et al. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006; 39(3): 161–170, doi: [10.1080/08916930600622132](https://doi.org/10.1080/08916930600622132), indexed in Pubmed: [16769649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16769649/).

Szymon Nowakowski, Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Układ dopełniacza w chorobach autoimmunologicznych

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Szymona Nowakowskiego, Zbigniewa Zdrojewskiego. Complement system in autoimmune diseases. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr 4: 205–210.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronie 209–210.

STRESZCZENIE

Układ dopełniacza odgrywa rolę istotną rolę w obronie organizmu i regulacji układu immunologicznego. Jego aktywacja zachodzi za pośrednictwem drogi klasycznej, alternatywnej i lektynowej. Zaburzone działanie tego układu zaobserwowano w wielu chorobach z kręgu autoimmunizacji. W ar-

tykule omówiono zasady funkcjonowania układu dopełniacza, jego potencjalną rolę w patogenezie i obrazie klinicznym wybranych chorób autoimmunologicznych oraz wskazano na możliwości terapeutyczne chorób, w patogenezie których uczestniczy ten układ.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 4: 211–215

Słowa kluczowe: układ dopełniacza; autoimmunizacja

WSTĘP

Układ odpornościowy człowieka pełni funkcję ochronną przed patogenami i innymi szkodliwymi czynnikami. Jego działanie można podzielić na swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Układ dopełniacza (UD), tradycyjnie klasyfikowany jako element nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, bierze udział w obronie organizmu przez czynniki infekcyjnymi i odgrywa istotną rolę w procesie usuwania obumarłych (apoptotycznych) komórek oraz kompleksów immunologicznych. Dowiedziono również, że pełni on istotne funkcje immunoregulacyjne oraz jest łącznikiem nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Zaburzone działanie białek układu dopełniacza obserwuje się w wielu jednostkach chorobowych, w tym w wielu chorobach z kręgu autoimmunizacji.

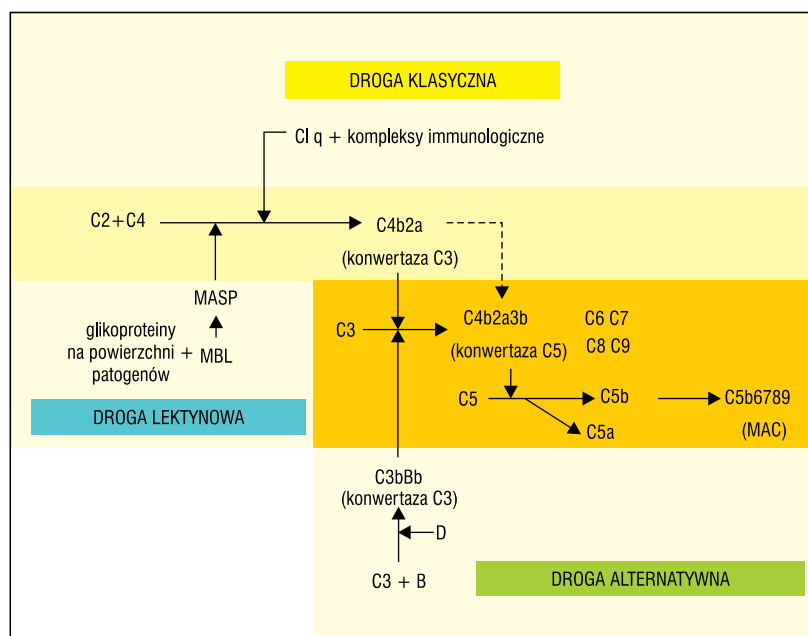
AKTYWACJA I REGULACJA UKŁADU DOPEŁNIACZA

Ścieżka aktywacji, tak zwana kaskada dopełniacza (analogicznie do kaskady krzepnięcia czy fibrynolizy), składa się z wielu bia-

łek i enzymów. Niektóre z nich są dzielone na fragmenty oznaczone „a” i „b”. Białka tworzące UD mogą być aktywowane przez immunoglobuliny M (IgM) oraz immunoglobuliny G (IgG) obecne w kompleksach immunologicznych (KI), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) lub przez ciała apoptotyczne (jest to tzw. droga klasyczna aktywacji UD). Ponadto, glikoproteiny obecne na powierzchni patogenów aktywują UD (tzw. droga lektynowa). Elementy UD ulegają również samoistnej aktywacji na powierzchni komórek, która w warunkach homeostazy jest hamowana przez szereg białek regulatorowych (tzw. droga alternatywna) (ryc. 1). Każdy z tych procesów prowadzi do podziału białka C3, a następnie C5, C5b wraz z C6, C7, C8 i C9 tworzą tak zwany kompleks atakujący błonę (MAC, *membrane attack complex*), który powoduje lizę błon komórkowych. Ponadto, powstałe podczas tego zjawiska cząsteczki (C3a, C3b, C4b, C5a) powodują aktywację granulocytów i śródbłonna, zwiększają fagocytozę, biorą udział w usuwaniu kompleksów immunologicznych oraz ciał apoptotycznych, modyfikują transdukcję sygnału i produkcję cytokin przez komórki układu odpornościowego [1, 2].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Szymon Nowakowski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: 34428@gumed.edu.pl



Rycina 1. Aktywacja ścieżki klasycznej jest zależna od immunoglobulin IgM lub IgG obecnych w kompleksach immunologicznych, do których przyłącza się C1q. Składnik ten aktywuje C2 i C4, tworząc konwertazę C3 drogi klasycznej (C4bC2a). Aktywację drogi alternatywnej zapoczątkowuje spontaniczny rozpad C3 na C3a i C3b. Powstałe w tym procesie C3b łączy się z powierzchnią komórki, następnie dołącza się do niego czynnik B, rozkładany przez czynnik D na Ba i Bb. Bb wraz z C3b formują konwertazę C3 drogi alternatywnej, która jest stabilizowana przez białko properdynę, a rozkładana przez inhibitory H i I. Aktywację ścieżki lektynowej rozpoczyna połączenie białka wiążącego mannozę (MBL) z glikoproteinami obecnymi na powierzchni patogenu, a następnie podział C2 i C4 przez proteazę serynową MASP. Prowadzi to do powstania wspomnianej już C4bC2a. Inicjacja każdej z trzech dróg aktywacji dopełniacza prowadzi do powstania konwertazy C3, która przyspiesza rozkład C3. Częsteczki C3b łączą się z C4bC2a, tworząc konwertazę C5 (C4bC2a3b). Utworzony przez ten enzym C5b, po przyłączeniu C6, C7, C8, C9 formuje tzw. kompleks atakujący błonę (C5b6789, *membrane attack complex*, MAC). Jest on w istocie kanałem, który wbudowując się w błonę komórki (np. bakteryjnej czy zaatakowanej przez wirusa) prowadzi do jej unicestwienia

Aby zapobiec nadmiernej aktywacji, UD jest ściśle kontrolowany przez białka obecne w cytoplazmie oraz na powierzchni komórek. Obecność cząsteczek hamujących zapobiega niszczeniu własnych tkanek przez aktywowane składowe UD. Gdy równowaga pomiędzy hamowaniem i aktywacją zostanie zaburzona, nadmierna aktywność dopełniacza powoduje indukcję lub nasilenie istniejącego stanu zapalnego [3, 4]. W kontekście klinicznym warto wspomnieć o tak zwanym inhibitorze C1, białku, którego wrodzony niedobór jest przyczyną dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [5]. Z kolei obecność tak zwanego czynnika nefrytycznego, który stabilizując konwertazę C3, jest przyczyną między innymi choroby gęstych depozytów, błoniasto-rozplamowanego kłębuszkowego zapalenia nerek czy atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego [6]. Ponadto, w nocnej napaadowej hemoglobinurii, niedobór białek regulatorowych CD55 i CD59 na powierzchni erytrocytów prowadzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy za pośrednictwem składowych dopełniacza [7].

Receptory dla UD (CR1–CR4) znajdują się na wszystkich komórkach krwi oraz między innymi na komórkach śródbłonna, fibroblastach i podocytach. Wszystkie biorą udział w reakcjach immunofagocytozy [2]. Ponadto, CR1 znajdujący się na erytrocytach pełni istotną funkcję w usuwaniu KI z krwioobiegu — zmniejszona ekspresja CR1 na tych komórkach wiąże się z większym ryzykiem zachorowania na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [8].

UKŁAD DOPEŁNIACZA I CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Rola UD w rozwoju autoimmunizacji jest wieloznaczna. Z jednej strony, aktywacja UD prowadzi do uszkodzenia tkanek w przebiegu chorób z autoagresji. Z drugiej strony, wiadomo, że niedobór składowych układu dopełniacza predysponuje do wystąpienia tych schorzeń [4, 9]. Powszechnie znany jest związek UD z rozwojem TRU, jednak UD jest istotnym elementem w patogenezie wielu innych chorób autoimmunologicznych, takich

jak: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), twardzina układowa, zespół antyfosfolipidowy, zespół Sjögrena, zapalenie skórno-mięśniowe czy krioglobulinemia [4, 8, 10, 11].

Teorie tłumaczące udział UD w patogenezie chorób autoimmunologicznych podkreślają niedostateczne usuwanie KI z krążenia w sytuacji, gdy poziomy składowych dopełniacza są obniżone. Wówczas nadmierna liczba tych kompleksów może odkładać się w tkankach, gdzie powoduje aktywację komórek układu odpornościowego, uszkodzenie tkanek i uwolnienie autoantygenów, które następnie indukują reakcję autoimmunologiczną [4]. Również upośledzone usuwanie komórek apoptotycznych przez UD może prowadzić do rozwoju odpowiedzi przeciwko autoantygenom w nich zawartych [8, 12]. Ponadto UD jest niezbędny do eliminacji autoreaktywnych limfocytów w procesie dojrzewania układu immunologicznego. Dlatego też niedobory składowych dopełniacza wywołują zaburzenie tolerancji komórek B i produkcję autoprzeciwciał. Wreszcie, nieprawidłowe działanie receptorów dla składowych dopełniacza jest związane z predyspozycją do autoimmunizacji [8].

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Rola składowych dopełniacza w patogenezie TRU jest złożona i związana zarówno z ich nadmierną aktywacją, jak i niedoborem. Powszechnie wiadomo, że wraz z aktywnością choroby wzrasta aktywność układu dopełniacza, który przyczynia się do nasilenia procesu zapalnego i destrukcji tkanek. Z drugiej strony, pacjenci z wrodzonymi niedoborami składowych UD ścieżki klasycznej mają większą szansę na zachorowanie. Wrodzony niedobór C1q wiąże się aż z około 90-procentowym ryzykiem zachorowania na TRU lub zespołu toczniopodobnego. Niedobory innych składowych zwiększają to ryzyko do odpowiednio: C1s — 75%, C1r — 57%, C2 — 10% [9, 12]. Również zmniejszona liczba kopii genu składowej C4 związana jest z około 1,5-krotnie większym ryzykiem zachorowania na TRU [13].

Zaburzenia usuwania kompleksów immunologicznych i komórek apoptotycznych mogą być jednym z patomechanizmów rozwoju TRU. Gdy UD zawodzi, tak zwane „resztki” komórkowe (głównie zdegradowane składowe cytoplazmy i jądra) gromadzą się i mogą wywołać reakcję autoimmunologiczną, która przebiega trój etapowo. Pierwszy etap to wspomniana już kumulacja autoantygenów. Kolejny to ich prezentacja przez komórki prezentujące

antygen (APC, *antygen-presenting cells*) limfocytom T. Następnie z pomocą komórek T dochodzi do przekształcenia autoreaktywnych limfocytów B w komórki plazmatyczne produkujące duże ilości przeciwciał przeciwko własnemu antygenom [4].

Kolejna hipoteza tłumacząca udział składowych dopełniacza w patogenezie TRU dotyczy kształtowania tolerancji na własne antygeny. W obwodowych narządach limfatycznych autoantygeny związane ze składowymi UD prezentowane są limfocytom B. Komórki ulegające aktywacji w kontakcie z własnym antygenem rozpoznawane są jako autoreaktywne i usuwane [14]. W przeprowadzonych na myszach doświadczeniach zaobserwowano, że braki składowych UD skutkują obecnością wysokiego miana przeciwciał przeciwdziałowych oraz rozwojem objawów tocznia układowego [15].

W kontekście patogenezy TRU warto również wspomnieć o znajdujących się na powierzchni erytrocytów receptorach dla składowych dopełniacza CR1 (CD35), które wiążą cząsteczki C3b i C4b związane w kompleksach immunologicznych, tym samym odgrywając istotną rolę w usuwaniu krążących KI z krwioobiegu przez fagocyty układu siateczkowo-śródbłonkowego. Zmniejszona ekspresja CR1 u chorych na TRU może przyczyniać się upośledzonego klirensu KI i tym samym prowadzić do rozwoju choroby [16].

Obniżone stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza obserwuje się u około 50% pacjentów z TRU [9]. Stężenie składowej C4 obniża się jako pierwsze, natomiast stężenie składowej C3 obniża się nieznacznie lub pozostaje na dolnej granicy normy, co wynika z jej większego stężenia w surowicy oraz mechanizmów regulatorowych zapobiegających rozkładowi C3 *in vivo* [8, 9]. Zaobserwowano, że u niektórych chorych stężenie składowych C3 i C4 jest stałe, niskie lub w granicach normy, niezależnie od stadium choroby, natomiast u innych koreluje z jej aktywnością [9]. Duża zmienność osobnicza stężeń składowych UD w surowicy jest wypadkową procesów ich produkcji i zużycia, czego przyczyną jest między innymi obecność wielu wariantów genów kodujących poszczególne składowe UD. Ponadto cząsteczki dopełniacza są białkami ostrej fazy, których synteza wzrasta w stanie zapalnym. Dlatego też, pomiar stężenia składowych C3 i C4 w monitorowaniu aktywności choroby posiada istotne ograniczenia. Niemniej, podkreśla się wartość regularnych pomiarów C3 i C4 u pacjentów z rozpoznaną chorobą, zwłaszcza w połącze-

niu z jednoczesnym oznaczeniem miana przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) oraz przeciwciał przeciwko składowej Cq1 (anty-C1q). Zmiany ich stężeń mogą wyprzedzać wystąpienie klinicznych objawów zaostżenia choroby [8]. Zwraca się również uwagę na pomiar tak zwanych produktów aktywacji dopełniacza związanych z błoną komórkową (CBCAPs, *cell-bound complement activation products*) jako narzędzia pomocnego w rozpoznaniu i monitorowaniu aktywności TRU [17].

W praktyce klinicznej odnotowanie obniżonych stężeń składowych UD ma dodatkową wartość diagnostyczną — skłania do poszukiwania współistniejących w obrazie choroby anemii hemolitycznej, nefropatii toczniowej czy obecności przeciwciał anty-C1q [8]. Przeciwciała te wykrywane są u około 30% chorych z TRU. U około 75% z nich obserwuje się objawy nefropatii toczniowej, częstsze występowanie przeciwciał anty-dsDNA oraz obniżenie stężenia C3 i C4 w surowicy [9, 18]. Ponadto, u 7–8% pacjentów z TRU obecność przeciwciał anty-C1q jest przyczyną wystąpienia zespołu pokrzywkowego zapalenia naczyń związanego z hipokomplementem (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*), które manifestuje się zmianami skórnymi o charakterze pokrzywki, obrzękiem naczynioruchowym czy obturacją dróg oddechowych [19]. Przeciwciała anty-C1q występują również między innymi w mieszanej chorobie tkanki łącznej, RZS, krieglobulinemii, kłębuszkowych zapaleniach nerek, w wirusowym zapaleniu wątroby typu C oraz zakażeniu wirusem HIV [20].

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Istnieje wiele dowodów, że UD odgrywa ważną rolę w patogenezie RZS. Podobnie jak w TRU, niedobory składowych C1q lub C2 predysponują do wystąpienia choroby. Z drugiej strony, w doświadczeniach z zastosowaniem zwierzęcego modelu RZS zaobserwowano remisję zmian zapalnych w stawach u myszy pozbawionych składowej C3 lub po zastosowaniu przeciwciała anty-C5 [21, 22]. W płynie stawowym chorych na RZS odnotowano zmniejszone stężenia składowych dopełniacza, natomiast stężenie produktów ich rozpadu było zwiększone, co świadczy o wzmożonej aktywacji UD w zmienionych zapalnie stawach [4, 10]. Ponadto, zwiększone stężenie produktów aktywacji UD (głównie C3a i C5a) w płynie stawowym lub surowicy koreluje z aktywnością cho-

roby [10]. W odróżnieniu do TRU, u chorych na RZS stężenia składowych UD w surowicy, takich jak C3 lub C4 są prawidłowe, ponieważ synteza białek UD przez wątrobę zwiększa się w stanie zapalnym, co kompensuje ich zużycie. Co więcej, udowodniono, że w RZS białka dopełniacza syntezowane są również lokalnie w zajętych zapaleniem tkankach [23].

TWARDZINA UKŁADOWA

Mimo wielu badań, rola dopełniacza w patogenezie twardziny układowej nie została jednoznacznie określona. W badaniach histopatologicznych tkanek pacjentów z twardziną typowe złoży białek dopełniacza nie są obecne [10]. Jednakże u chorych cierpiących na tę chorobę odnotowuje się zmniejszone stężenia składowych UD, co może być dowodem na zwiększoną jego aktywację. Obserwacja ta prowadziła do sformułowania postulatów, aby stężenia białek dopełniacza były, podobnie jak w TRU, markerem aktywności choroby [24]. Z biegiem czasu stwierdzono jednak, że hipokomplementem nie odzwierciedla zaawansowania lub aktywności procesu chorobowego. Obniżenie składowych UD wiąże się jedynie z częstszym występowaniem zespołu nakładania, szczególnie z objawami zapalenia mięśni lub naczyń [25].

ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY

Układ dopełniacza jest istotnym elementem efektorowym zjawisk zakrzepowych, dlatego nie dziwi zwiększona aktywacja jego składowych obecna u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym [26]. W doświadczeniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych udowodniono, że przeciwciała antyfosfolipidowe traciły potencjał prozakrzepowy w przypadku nieobecności składowych UD. Podobne obserwacje poczyniono, gdy zastosowano przeciwciała anty-C5. Białka dopełniacza odgrywają również rolę w patogenezie niepowodzeń położniczych zachodzących w zespole antyfosfolipidowym. Udowodniono, że zjawiska prowadzące do obumarcia lub zaburzeń rozwoju zarodka w zwierzęcym modelu choroby zachodziły za pośrednictwem UD [27]. Co ciekawe, ochronne działanie heparyny stosowanej u pacjentek w ciąży upatruje się również w hamowaniu aktywacji kaskady dopełniacza [28]. Przeciwciała antyfosfolipidowe aktywują UD, wywołując działanie prozapalne. Skutkiem tego procesu jest mikroangiopatia zakrzepowa, prowadząca do ostrego uszkodzenia nerek w zespole antyfosfolipidowym.

ZESPÓŁ SJÖGRENA

U wielu pacjentów z zespołem Sjögrena obserwuje się zmniejszone stężenia składowych dopełniacza w surowicy. Obniżone stężenia cząsteczek C3 lub C4 odnotowano nawet u 25% chorych [4]. Istnieje coraz więcej dowodów na związek tego zjawiska z niekorzystnym przebiegiem choroby. Podkreśla się szczególnie związek hipokomplementemii z częstszym występowaniem chłoniaków, cięższego przebiegu choroby i większego ryzyka zgonu [29]. Ponadto, u chorych prezentujących objawy pozagruczołowe, takie jak: gorączka, zapalenie stawów, neuropatie czy kłębuszkowe zapalenie nerek, obserwuje się zmniejszone stężenia składowych UD. Hipokomplementemia jest również związana z częstszą obecnością czynnika reumatoidalnego czy krioglobulin w surowicy pacjentów z zespołem Sjögrena [30].

ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających tezę, że zapalenie skórno-mięśniowe jest w istocie mikroangiopatią, w której pośredniczy układ dopełniacza (*komplement-mediated microangiopathy*) [10]. Uważa się, że domniemane przeciwciała przeciwko komórkom endotelium aktywują UD, czego dowodem są podwyższone stężenia MAC, C3b, C4b odnotowywane u chorych we wczesnej fazie choroby. Proces ten prowadzi do odkładania się kompleksów immunologicznych dookoła kapilar, co powoduje obrzęk i niedotlenienie endotelium. Efektem tego zjawiska jest niedokrwienie komórek mięśniowych, które widoczne jest w badaniu histopatologicznym mięśnia jako tak zwany zanik okołopęczkowy. Prawdopodobne jest również, że UD uczestniczy w powstawaniu zmian skórnych w zapaleniu skórno-mięśniowym, czego dowodem są złogi składowych UD wykrywane w bioptatach skóry zmienionej chorobowo [31].

Warto zaznaczyć, że w odróżnieniu od zapalenia skórno-mięśniowego, nie udowodniono istotnego udziału składowych dopełniacza w patogenezie zapalenia wielomięśniowego i wtętego zapalenia mięśni. W rozwoju tych jednostek chorobowych kluczową rolę odgrywają limfocyty T cytotoksyczne [32].

KRIOGLOBULINEMIA

Zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej postaci krioglobulinemii obserwuje się obniżone stężenia składowych dopełniacza, co może być spowodowane zwiększonym zużyciem białek UD przez kompleksy immunologiczne zawierające krioglobuliny. W praktyce klinicznej obserwuje się obniżone stężenie składowej C4, natomiast stężenie C3 może być prawidłowe, lub pozostawać na dolnej granicy wartości referencyjnych [4].

UKŁAD DOPEŁNIACZA — MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Biorąc pod uwagę rosnącą rolę UD w patogenezie chorób z autoimmunizacji, staje się on celem terapii tych schorzeń. Istnieje wiele cząsteczek hamujących składowe UD na różnych etapach kaskady aktywacji, jednak dotychczas większość molekuł testowanych było jedynie na modelach zwierzęcych. Obecnie w terapii zastosowanie znajdują dwie cząsteczki: przeciwciała monoklonalne przeciwko składowej C5 (eculizumab), zarejestrowane w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii i atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego oraz osoczowy inhibitor C1 przeznaczony dla chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.

Ponadto, warto zaznaczyć, że wpływ na składowe dopełniacza może być jednym z mechanizmów działania dożylnych immunoglobulin, stosowanych w wielu chorobach autoimmunologicznych.

PODSUMOWANIE

Dopełniacz odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego, jednak jego nieprawidłowe działanie jest elementem patogenezy wielu jednostek chorobowych. Dlatego też w monitorowaniu aktywności wielu chorób autoimmunizacyjnych przydatne jest oznaczanie składowych UD. Duża liczba doniesień naukowych zwiastuje wzrost potencjalnych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych zaburzeń z udziałem układu dopełniacza.