

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (18)

Neue Defekte des Komplementsystems

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Während sich bei den Defekten des bei C1 beginnenden klassischen Komplementweges kaum neue Aspekte ergeben haben, konnten über Störungen des alternativen Aktivierungswegs und dessen Regulation in den letzten Jahren neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Neuer Typ des C3-Defekts

Der „klassische“ C3-Defekt ist lange bekannt. Betroffene Patienten leiden typischerweise an invasiven bakteriellen Infektionen, z.B. durch Pneumo- oder Meningokokken, seltener an Autoimmun- oder glomerulären Nierenerkrankungen (Übersicht bei [6]). Chauvet et al. (2015) beschrieben nun 2 miteinander verwandte Patienten mit C3-Glomerulopathie, die histologische ungewöhnliche C3-Ablagerungen in der Nähe der CR1-exprimierenden Podozyten aufwiesen [1]. Als Erklärung für dieses Phänomen konnten die Autoren eine neue C3-Mutation finden, die dazu führte, dass C3 zwar synthetisiert, aber kaum an CR1 gebunden werden konnte. Die Bindung an CR1 ist aber die notwendige Voraussetzung für die Inaktivierung von C3b durch Faktor I (Abb. 2). Auch die Spaltung durch Faktor H war beeinträchtigt, was zusätzlich zu einer vermehrten glomerulären Ablagerung von C3 beigetragen hat.

Faktor-B-Defekt

Für lange Zeit war man der Meinung, es gebe den Faktor-B-Defekt nicht. Dies hat sich seit der Publikation von Slade et al. (2013) geändert [7]. Die Autoren analysierten eine 32-jährige Patientin mit einer bemerkenswerten Anamnese, geprägt durch invasive bakterielle Infektionen (Pneumokokken, Meningokokken). Funktionelle Analysen des Komplementsystems zeigten, dass der klassische Weg intakt war, der alternative hingegen nicht funktionier-

te – und zwar aufgrund des völligen Fehlens von Faktor B. Die Patientin erwies sich als Compound-heterozygot mit Mutationen in den Exons 6 und 15 des Faktor-B-Gens. Eltern und weitere Mitglieder der Familie waren heterozygot und klinisch gesund. Die Patientin selbst wurde gegen Meningokokken und Pneumokokken geimpft und erhielt zusätzlich eine Langzeitprophylaxe mit Amoxicillin.

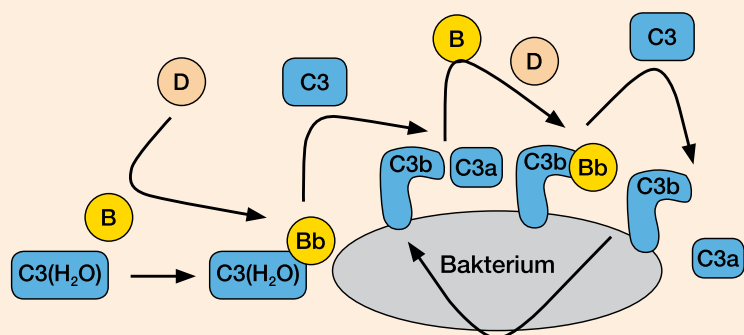
Faktor-I-Dysfunktion

Faktor I ist eine Serinprotease, baut C3b ab zu inaktiviertem C3b (iC3b), C3dg, C3d, aber auch C4b zu iC4b, C4d und C4c. Der vollständige Faktor-I-Defekt (= C3b-Inaktivator-Defekt) ist seit vielen Jahren bekannt. Betroffene Patienten fallen in erster Linie durch bakterielle Infektionen auf, hervorgerufen durch

bekapselte Bakterien inkl. Meningokokken. Klinisch entwickeln sich Sepsis, Pneumonie, Arthritis oder Meningitis. Es können aber auch Glomerulonephritis oder andere autoimmune Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses (SLE) oder systemische Vaskulitis auftreten.

Die Arbeit von Haerynck et al. (2013) zeigt nun, dass es nicht nur einen Defekt bei Faktor I gibt, sondern auch eine Dysfunktion, analog etwa zum Hereditären Angioödem (Defekt oder Dysfunktion des C1-Inhibitors) [4]. Der beschriebene Patient litt an einer rezidivierenden entzündlichen Meningoenzephalitis. Bei der Analyse des Komplementsystems fiel auf, dass die Aktivität des alternativen Wegs fehlte, C3 niedrig war, Faktor I sich aber proteinchemisch

Abbildung 1. C-Aktivierung: Alternativer Weg



Der alternative Aktivierungsweg ist unabhängig vom Vorhandensein spezifischer Antikörper. Im ersten Schritt wird an einer Bakterienoberfläche im C3-Molekül eine innere Thioesterbindung hydrolytisch gespalten unter Bildung von C3(H₂O). Unter dem Einfluss von D wird dann Faktor B gespalten und dadurch aktiviert, wobei zunächst die enzymatisch noch wenig aktive C3-Konvertase C3(H₂O)Bb entsteht. Diese spaltet neue C3-Moleküle, wodurch sich die aktivere alternative C3-Konvertase C3b,Bb ausbilden kann. Neu aus C3 gebildetes C3b kann die Amplifikationschleife anstoßen, was in Abbildung 2 genauer erläutert wird.

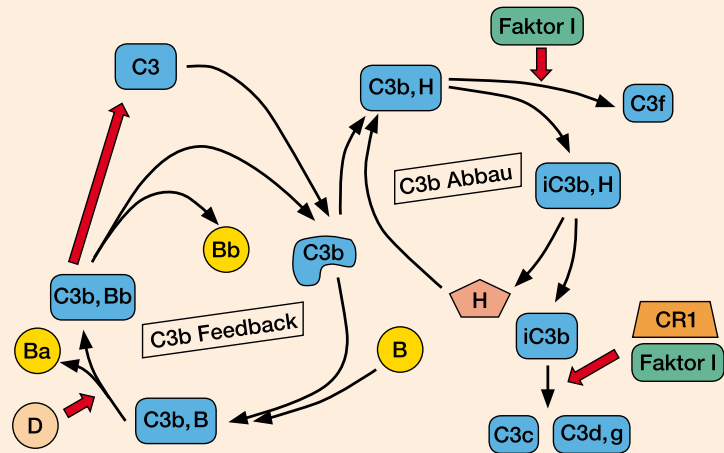
normal darstellte. Das messbare C3 lag in Form von C3b vor und wurde nicht wie oben beschrieben zu iC3b abgebaut. Auf genetischer Ebene zeigte sich eine Compound-Heterozygotie im Faktor-I-Gen.

Da sich all diese Defekte auf den alternativen Komplementweg beziehen, wird die Interaktion zwischen C3, Faktor B und Faktor I in Abb. 1 [2] und Abb. 2 [5] illustriert:

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
 Pneumologie und Immunologie
 Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Abbildung 2. Die Verstärkungsschleife



Ist C3b einmal gebildet, kann es über C3b,B zur alternativen C3-Konvertase C3b,Bb reagieren und neues C3 im Sinne eines positiven Feedbacks spalten. Dieser Prozess würde zum weitgehenden Verbrauch von C3 führen, wenn er nicht reguliert würde. Für diese Regulation wird im ersten Schritt C3b an H zu C3b,H gebunden und in diesem Komplex zu iC3b und C3f inaktiviert. iC3b kann schließlich erneut durch Faktor I, aber auch durch den Komplementrezeptor 1 (CR1) zu den stabilen Endprodukten C3c und C3d,g abgebaut werden. Nicht dargestellt ist Properdin, P, das normalerweise die recht instabile alternative C3-Konvertase stabilisiert.

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesen VIDEOS: Video 1 | Video 2

Literatur

- 1 Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S et al. A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Factor H. J Am Soc Nephrol 2015 Oct 15
- 2 Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. Nat Rev Immunol 2002; 2(5): 346-53
- 3 Funato M, Uemura O, Ushijima K et al. A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome. J ClinImmunol 2014; 34(6): 691-5
- 4 Haerynck F, Stordeur P, Vandewalle J et al. Complete factor I deficiency due to dysfunctional factor I with recurrent aseptic meningo-encephalitis. J ClinImmunol 2013; 33(8): 1293-301
- 5 Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathways. Adv Immunol 2009; 104: 115-49
- 6 Reis SE, Falcão DA, Isaac L. Clinical aspects and molecular basis of primary deficiencies of complement component C3 and its regulatory proteins factor I and factor H. Scand J Immunol. 2006; 63(3): 155-68
- 7 Slade C, Bosco J, Unglik G, Bleasel K, Nagel M, Winship I. Deficiency in Complement Factor B. N Engl J Med 2013; 369: 1667-1669