



nicht korrekt funktionieren. Ein Beispiel sind Gain-of-function-Mutationen in der PI3Kinase delta, einem zentralen Signalprotein in B- und T-Lymphozyten [12, 13].

Therapie der Immundefizienz/ Immundysregulation

Klinisch kann man die Art der Mutation dem Patienten meist nicht ansehen, d.h., einem Antikörpermangel kann eine Loss-of-function- oder eine Gain-of-function-Mutation zugrunde liegen. Therapeutisch spielt dies jedoch durchaus eine wichtige Rolle. Gerade Patienten mit einer Gain-of-function-Mutation bieten sich dazu an, mit einem selektiven Inhibitor des veränderten Signalweges behandelt zu werden. Dass dies funktioniert, wurde z.B. bei Patienten mit Gain-of-function-Mutationen des PI-3Kinase-Signalweges kürzlich gezeigt. Aber auch gewisse loss-of-function-Mutationen können spezifisch personalisiert behandelt werden. So führen Loss-of-function-Mutationen in einem Magnesium-Transporter (MAGT1) der Immunzellen zu einem kombinierten Immundefekt mit Antikörpermangel und Störung

der zellulären Immunabwehr gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) [14]. Es wurde kürzlich gezeigt, dass bei diesen Patienten die Gabe von Magnesium die Immunfunktion normalisieren kann [3]. Trotz aller moderner Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten ist die wichtigste Therapie von Patienten mit schwerem Antikörpermangel die Substitution mit Immunglobulinen [15]. Diese aus Plasma von gesunden Spendern gepoolten polyklonalen IgG-Präparate können schwere bakterielle Infekte und teilweise irreversible Organschäden wie zum Beispiel Bronchiektasien verhindern. Es ist wichtig zu betonen, dass primäre wie sekundäre Antikörpermangelkrankungen zu diesen Komplikationen führen können. Ebenso wichtig ist es zu erkennen, dass Immunglobulinsubstitutionen die in ihrer Funktion dysregulierten Immunzellen nicht verändern. Klinisch kann dies bedeuten, dass PID-Patienten auch unter Immunglobulinsubstitution jederzeit Komplikationen, wie zum Beispiel autoimmune Zytopenien, entwickeln können. Als PID-Spezialist ist man daher immer wieder überrascht und herausgefordert.

Zusammenfassung

Primäre, genetisch determinierte Immundefizienzen/Immundysregulationen (PID) können sich klinisch als Infektanfälligkeit oder Autoimmunität äussern. Da die Mehrheit der mittlerweile über 300 PID-Entitäten mit einem Antikörpermangel einhergeht, ist das Screening für eine PID mittels quantitativer Bestimmung der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) sehr einfach und günstig. Die Zuordnung einer Immundefizienz zu primären (genetisch determinierten) oder sekundären Ursachen ist im Einzelfall auch für den Spezialisten schwierig und braucht klinische Erfahrung auf diesem Gebiet. Besteht der Verdacht auf eine PID, wird mit flow-zytometrischer Spezialdiagnostik sowie genetischen Abklärungen versucht, die zugrunde liegende Mutation zu finden. Dies ist wichtig, da für gewisse PID sehr spezifische, personalisierte Behandlungsmethoden existieren.

Korrespondenz:
Mike.Recher@usb.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2017).

Salima Sadallah¹

Le système du complément

Le complément est un système complexe multi-fonctionnel comprenant plus de 30 protéines plasmatiques et membranaires s'activant par une cascade de protéolyse enzymatiques. La persistance de ce système pendant l'évolution et son développement progressif pour atteindre la complexité observée chez les primates et les humains s'explique par son rôle dans (i) la défense contre des agents infectieux, (ii) le maintien en solution et l'élimination des complexes immuns, (iii) l'élimination des cellules apoptotiques, (iv) la modulation du système immunitaire adaptatif, (v) l'inflammation. De plus, il a été récemment montré que l'activation du complément et ses fonctions ne sont pas limitées à l'espace extracellulaire, mais peuvent aussi prendre place au sein de la cellule [1] et que cette activation intracellulaire participe à la régulation de voies métaboliques cellulaires ayant ainsi une incidence sur des processus fondamentaux, comme la survie et la prolifération cellulaire [2-5].

Voies d'activation du complément

On distingue 3 voies d'activation du complément: la voie Classique, la voie des Lectines et la voie Alterne. Chacune de ces voies est activée par des agents spécifiques, respectivement, complexes immuns, résidus mannoses présents à la surface des bactéries, surfaces bactériennes riches en LPS. La voie alterne constitue la pre-

mière ligne de défense contre l'infection. Elle est activée en permanence à bas bruit à travers l'hydrolyse spontanée du composé commun à toutes les voies d'activation du complément: le C3. Cette hydrolyse induit la formation de la C3 convertase alterne C3bBb et permet l'amplification de toute activation. L'activation des voies classiques et des lectines permet la formation d'un complexe enzymatique C3 convertase classique C4b2a. Les trois voies vont par le biais de leur

C3 convertase respective entraîner la formation de la C5 convertase responsable de l'activation de la voie commune du complément (C5, C6, C7, C8, C9) pour former un complexe moléculaire stable (C5b-9) ou complexe d'attaque membranaire responsable de la destruction des cellules cibles par lyse osmotique. Le clivage de C3 et de C5 entraîne en parallèle la libération de C3a et C5a qui sont de puissantes anaphylatoxines responsables de réactions inflammatoires (Figure 1).

¹ Dr Salima Sadallah MD, FAMH, Service d'Immunologie et Allergie, CHUV, Lausanne

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist der wichtigste Teil der unspezifischen Immunabwehr. Es wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt, besteht aus thermolabilen Proteinen, welche die Wirkung der Antikörper ergänzen, und ist die Schnittstelle zwischen der angeborenen und der spezifischen Immunabwehr. Das Komplementsystem setzt die Anaphylatoxine C3a und C5a frei; diese locken Entzündungszellen an, aktivieren Thrombozyten, induzieren die Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine IL-6, TNF- α und IL-1 β und tragen so zur Auslösung einer Entzündungsreaktion bei.

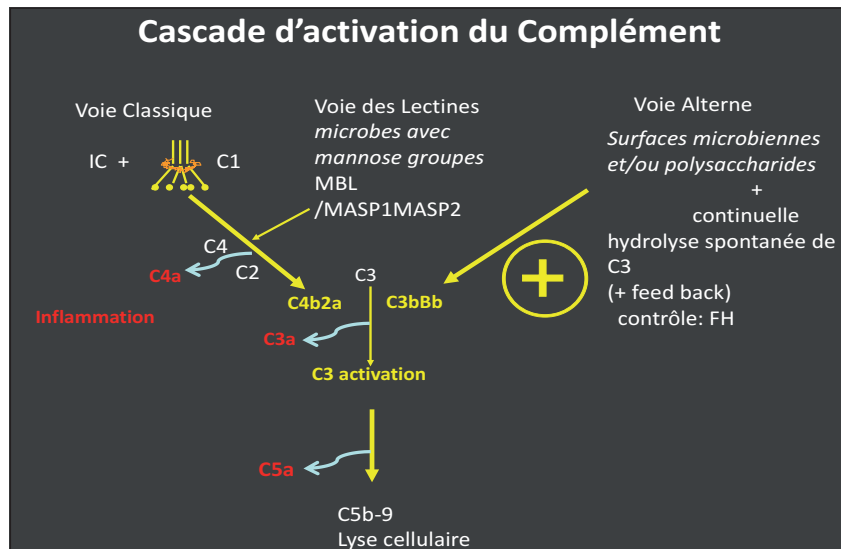


Figure 1: Cascade d'activation du Complément

Exploration et Signification

Il existe un prérequis à toutes explorations des voies du complément qui est la maîtrise des conditions préanalytiques. Les protéines du complément sont thermolabiles, en cas de prélèvement laissé à température ambiante il s'ensuit une activation *in vitro*, une consommation des protéines du complément qui fausse les résultats. Il est donc nécessaire de préserver le prélèvement à 4 °C, au plus tard 1h après la prise de sang et ce pour une durée maximale de 6 heures. S'il n'est pas évalué alors, il devra être conservé à -80 °C.

Les techniques d'exploration des voies d'activation du complément sont bien connues. Elles se réalisent par des techniques hémolytiques utilisant des erythrocytes de moutons pour la voie Classique, des erythrocytes de lapins pour la voie Alterne ou, par des ELISAs commerciaux basés sur le principe d'activation de la voie à étudier (IgM: voie Classique, LPS: voie Alterne, mannoses: voie des Lectines) et dont l'activité est proportionnelle à la formation du néo antigène C5-9 complexe d'attaque membranaire. Les protéines C3, C4 se mesurent par néphélométrie.

Les dosages de première intention sont le CH50, le C3 et le C4. En fonction des résultats et des renseignements cliniques, on peut proposer des algorithmes décisionnels pour aider le clinicien. Ainsi une susceptibilité aux infections nécessitera de tester la voie Alterne AP50 et s'il s'agit d'enfants aussi la voie des Lectines.

CH50 normal, C3 et C4 normaux: n'excluent pas une atteinte de la voie des lectines.

CH50 augmenté, C3 et C4 augmentés: C3 et C4 sont synthétisés par le foie et leur augmentation signe un syndrome inflammatoire.

CH50 diminué, C3 et C4 diminués: hypocomplémentémie par consommation de la voie classique observée au cours du LES, en particulier avec atteinte rénale, de cryoglobulinémie, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de syndrome néphrotique, plus rarement au cours de chocs septiques.

CH50 diminué, C3 normal et C4 diminué: signe d'une modeste consommation par la voie classique ou déficit en C2 et C4 (fréquent en cas de cryoglobulinémie). Ces résultats peuvent aussi s'observer en cas de déficit en C1 inhibiteur.

CH50 diminué, C3 diminué et C4 normal: indique une consommation par la voie Alterne. Il faut compléter le bilan par le dosage du facteur H, des auto-anticorps anti-facteur H et du facteur néphrétique auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase alterne qu'il stabilise provoquant ainsi la consommation de C3.

CH50 normal, C3 normal et C4 diminué: indique d'un déficit en C1 inhibiteur ou la présence d'une cryoglobulinémie. Il faut compléter le bilan par un dosage du C1 inhibiteur pondéral et fonctionnel et rechercher la présence d'une cryoglobulinémie.

CH50 indosable, C3 normal et C4

normal: signe un déficit homozygote en une protéine de la voie classique ou de la voie lytique ou un traitement à l'éculizumab anti -C5. Il faut compléter le bilan par des dosages antigéniques des différentes protéines solubles du complément.

CH50 normal, C3 diminué et C4 normal: rare déficit héréditaire en C3 associé à une fréquence anormale d'infections à pyogènes, notamment ORL et pulmonaires (pneumocoques +++). Les déficits acquis sont dus à des anomalies des mécanismes de régulation facteur H et facteur I.

Conclusion

Pour être performante, l'étude du complément au laboratoire doit répondre aux exigences de la phase préanalytique et être accompagnée de données cliniques qui permettent d'orienter au mieux les explorations.

Correspondance:
Salima.Sadallah@chuv.ch

Références

- 1 Liszewski MK, Kolev M, Le Friec G, Leung M, Bertram PG, Fara AF, Subias M, Pickering MC, Drouet C, Meri S, et al. Intracellular complement activation sustains T cell homeostasis and mediates effector differentiation. *Immunity*. 2013;39:1143.
- 2 Lalli PN, Strainic MG, Yang M, Lin F, Medof ME, Heeger PS. Locally produced C5a binds to T cell-expressed C5aR to enhance effector T-cell expansion by limiting antigen-induced apoptosis. *Blood*. 2008;112:1759-1766.
- 3 Strainic MG, Shevach EM, An F, Lin F, Medof ME. Absence of signaling into CD4(+) cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF-beta1 signaling and induction of Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2013;14:162-171.
- 4 Kolev M, Dimeloe S, Le Friec G, Navarini A, Arbore G, Povoleri GA, Fischer M, Belle R, Loeliger J, Develiglu L, et al. Complement Regulates Nutrient Influx and Metabolic Reprogramming during Th1 Cell Responses. *Immunity*. 2015;42:1033-1047.
- 5 Hess C, Kemper C. Complement mediated regulation of metabolism and basic cellular processes. *Immunity*. 2016;45(2):240-254.