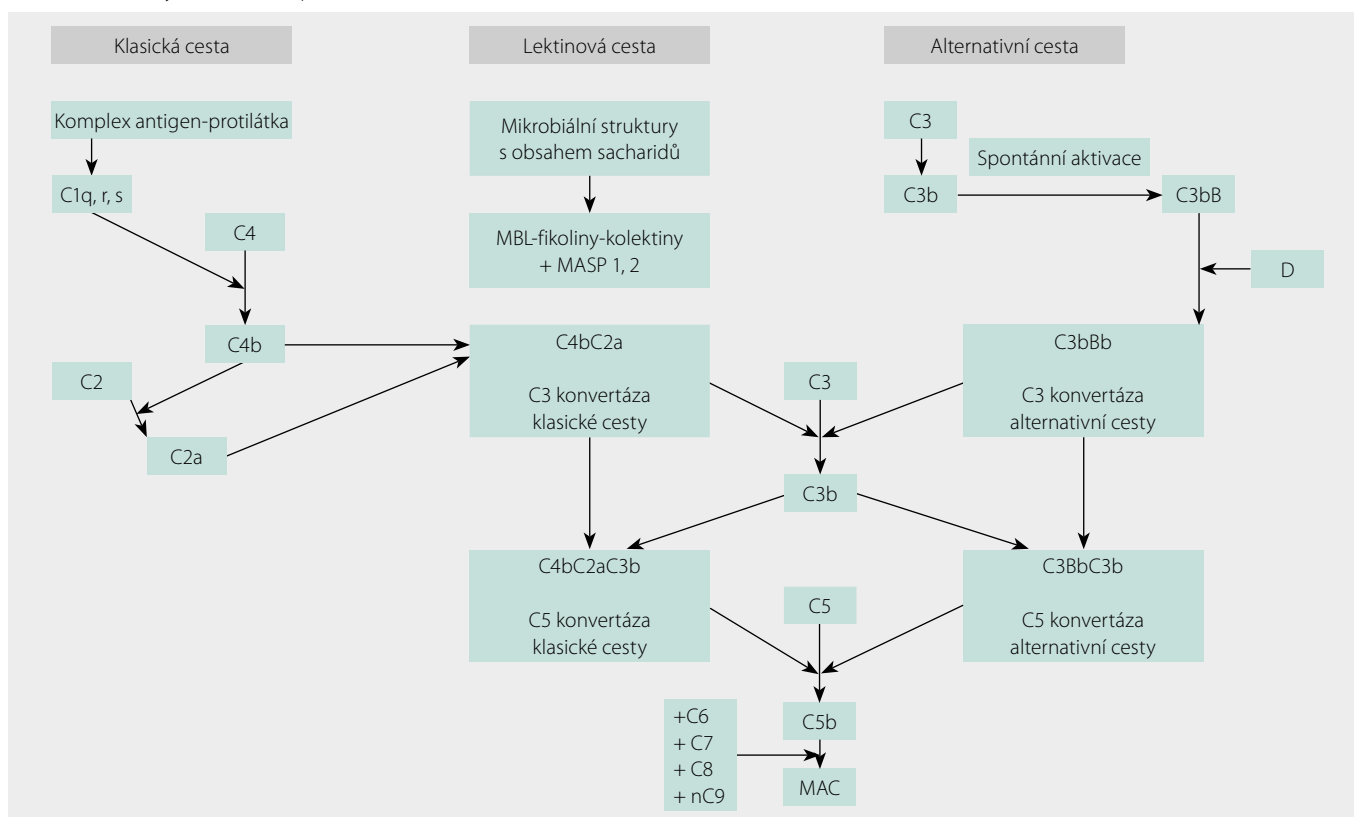


Schéma 1. Cesty aktivace komplementu (1, 3, 4, 5)

Komentář: Aktivace klasické cesty je zahájena interakcí mezi C1q a komplexem antigen-protilátka. Tím dojde k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s, které s C1q tvoří komplex, a následnému štěpení C4 složky na fragmenty C4a a C4b. C4b pak štěpí C2 na C2a a C2b a s C2a tvoří komplex C4bC2a, který je označován jako C3 konvertáza klasické cesty. Ten štěpí složku C3 a fragmentem C3b tvoří komplex C4aC2aC3b (C5 konvertáza klasické cesty) štěpící složku C5. Složka C5b následně tvoří komplex se složkami C6, C7 a C8, který se zanoří do lipidové membrány atakované buňky a váže na sebe 13-18 molekul C9, čímž v membráně vzniknou póry, které mohou způsobit lýzu napadené buňky. Lektinová cesta je zahájena navázáním komplexu MBL, fikolinů či kolektinů na sacharidové struktury na povrchu mikroorganismů, což vede k aktivaci serinových proteáz asociovaných s MBL. Ty pak obdobně jako v předchozím případě štěpí složku C4 a je zahájena kaskáda shodná s předchozí. V aktivaci alternativní cesty hraje roli spontánní štěpení složky C3, jejíž fragment C3b se následně váže na vhodné povrchy a navazuje na sebe faktor B, který pak může být naštěpen faktorem D. Proces navázání složky C3b a faktoru B je podpořen působením properdinu, který také stabilizuje komplex C3bBb. Vzniklý komplex C3bBb, označovaný jako C3 konvertáza alternativní cesty, štěpí další složky C3 a vytváří komplex C3bBbC3b (C5 konvertáza klasické cesty), který štěpí složku C5. Kaskáda následně pokračuje tvorbou MAC jako v předchozích případech.

Zkratky: MAC – membránu atakující komplex, MASP – serinová proteáza asociovaná s MBL, MBL – lektin vázající manózu, mannose-binding lectine

současně více mutací a část pacientů také může tvořit protilátky proti regulačním faktorům (5, 7, 9).

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací v genu pro C1 inhibitor. Tato mutace vede k nedostatečné tvorbě a nízké koncentraci C1 inhibitoru (C1 INH) v séru (HAE-1) nebo je produkována bílkovina dysfunkční (HAE-2) (13). C1 inhibitor (C1 INH) je řazený mezi tzv. serpiny – inhibitory serinových proteáz. Inhibičně ovlivňuje nejen C1r a C1s složku komplementu a MASPs, ale například také kalikrein, plazmin, tkáňový aktivátor plazminogenu nebo faktor XIIa a XIa. Důsledkem jeho deficitu není jen nadměrná aktivace systému komplementového, ale také kalikrein-kininového systému, což vede k nadprodukci bradykininu. Ten je považovaný za hlavní mediátor vzniku angioedému u pacientů s deficitem C1-INH (2, 14). Onemocnění se projevuje rozvojem otoků v různých lokalitách, zejména v oblasti končetin, obličeje či sliznice trávicího systému. Nejzávažnější jsou otoky dýchacích cest, které mohou pacienty ohrožovat bezprostředně na životě. Jeho prevalence v populaci je odhadována na 1 : 50 000 bez ohledu na rasu či pohlaví (2, 13).

Věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku v rozvinutých zemích (2, 5). Její rozvoj je dáváný do souvislosti zejména s některými genovými polymorfismy

v genu pro faktor H. Například riziková alela 402H se vyskytuje asi u 30 % bělošské populace a 1,5–3x zvyšuje riziko AMD u heterozygotů a až 10x u homozygotů. U pacientů s AMD však byly popsány i další vzácné genové varianty v genech pro faktor H, I, C3 či B, které vedou k nadměrné aktivitě v alternativní cestě (5, 7).

C3 glomerulopatie představuje nově definovanou klinickou jednotku se závažnou prognózou, v jejíž patogenezi hraje roli nadměrná aktivace alternativní složky komplementu (15). Histologicky v ledvinách prokazujeme abnormální depozici C3 (7). Patogeneze choroby je heterogenní a uplatňují se v ní vlivy genetické a autoimunitní. Jako možný příčinný genetický faktor byly identifikovány některé varianty v genech pro C3 složku komplementu, faktor B, H a I (2).

Syndrom HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low-platelets) představuje závažnou komplikaci gravidity. U části pacientek byly detekovány heterozygotní mutace v genech pro faktor H, I a MCP. Přesná etiopatogeneze syndromu však zatím nebyla přesně objasněna (7).

Syndrom CHAPLE je onemocnění podmíněné deficitem molekuly CD55 (decay accelerating factor, DAF). DAF se nachází na povrchu hemopoetických, stromálních, endoteliálních a epitelálních buněk a chrání je před působením komplementů tím, že rozkládá C3 a C5 konvertázy (2,3). Jeho deficece je příčinou onemocnění charakterizovaného