

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

### *IM-F5 - Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse*

*Effektorfunktioner, såsom neutralisation, Fc medieret fagocytose (opsonisering), ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity), IgE krydsbinding af mastceller og aktivering af komplimentsystemet vil blive gennemgået. Interaktionen mellem B og T hjælper lymfocytter (herunder CD40:CD40 ligand interaktionen) og dets betydning for det T celle afhængige antistof respons vil blive diskuteret. Endvidere vil de forskellige anatomiske strukturer i lymfeknuden hvor de forskellige aktiveringstrin af B lymfocytter finder sted, såsom B og T celle zonerne og germinal center blive gennemgået.*

*Anbefalet lit.: Abbas et al.: Cell. Mol. Immunol., kap. 14 og kap. 10 (222-228).*

## **Kap 10 B Cell Activation and Antibody Production**

Antistoffer respons til antigener kræver genkendelse af antigen af T-hjælpeceller og samarbejde mellem antigen-specifikke B-celler og T-lymfocytter. T-hjælpeceller stimulerer B-celle klonal expansion, isotype switching, affinitet maturation og differentiering til memory B-celler.

En tidlig fase forekommer i grænsen mellem T-celle zone og primære follikler og resulterer i B-celle proliferation, antistof sekretion og nogle isotype switching. Den sene fase optræder i germinalcentre i sekundære follikler og resulterer i affinitet maturation, generation af memory B-celler og mere isotype switching.

Følgende begivenheder finder sted:

- Antigener er optaget af dendritiske celler og præsenteres til T-hjælpeceller
- T-hjælpeceller er aktiveret af antigener og B7 costimulation og inducerer udtryk af CD40L (CD40 medlem af TNF receptor familie og er udtrykt på B-celler) og cytokiner. De ændrer også deres kemokine receptor profil, hvor de nedregulerer CCR7 kemokine receptor og øger udtryk af CXCR5 receptor for at migrere mod folliklen. CXCL13 er ligand for CXCR5, der bliver secerneret af follikulære dendritiske celler og andre stroma celler og bidrager til at tiltrække CD4 T-celler mod follikler.
- Aktiverede T-hjælpeceller migrerer mod follikler pga. en kemokine gradient
- B-celler bliver aktiveret af antigener via BCR. De optager antigener via receptor-medieret endocytose hvor efter processen bliver bundet til klasse II MHC molekyler. Antigener er enten i opløselige form eller af dendritiske celler
- Aktiverede B-celler nedregulerer CXCR5, en kemokine receptor der sørger for at B-celler bliver i follikler og de øger udtrykket af CCR7 og migrerer mod T-celle zone.
- T- og B-celle mødes, og B-celle bliver aktiveret af CD40L og cytokiner, der fører til proliferation, tidlige differentiering og formation af germinalcentre. Bindningen af CD40L og CD40 resulterer i konformationel ændring af præformet CD40 trimer og det inducerer association af cytosolisk proteiner kaldet TRAFs med cytoplasmatiske domian af CD40. TRAFs rekrutteret til CD40 initierer enzym kaskader der fører til aktivering og nuclear translokation af transskriptions faktorer inkl. NF-κB

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

og AP-1. Dette er vigtigt for formation af germinalcentre og ekspresion af enzymet deaminase (AID), der er vigtige for somatisk mutation og isotype switching.

- Cytokiner stimulerer B-celle proliferation og differentiering (der er initieret af CD40 signalet) og produktion af antistoffer af forskellige isotyper (switching til forskellige tungkæde isotyper). T-hjælpecelle-deriveret cytokine som IL-2, IL-4 og IL-21 kan øge B-celle proliferation og differentiering som TNF familie cytokine BAFF og APRIL. IL-6 som er produceret af makrofager, T-celler og mange andre celletyper, er en vækstfaktor for allerede differentierede antistof-secererende B-celler.
- Generation af memory B-celler forekommer primær i germinalcentre af lymfoidt follikler. 4-7 dage efter mødet med antigenet nogle af aktiverede B-celler migrerer tilbage til follikler og begynder at prolifererer hurtigt og danner et lyst område kaldet germinalcentre. Der findes også få T-hjælpeceller, der udtrykker CD40L og må stimulere proliferation og selektion af germinalcenter B-celler via CD40.
- Nogle plasmaceller genererede i germinalcentre migrerer til knoglemarven og bliver der i lang tid.

#### **Kap 14 Effector Mechanims of Humoral Immunity**

Humoral immunitet er medieret af antistoffer dannet af B-lymfocytter og plasmaceller, og dets funktion er at neutralisere og eliminere mikroorganismer og toksiner ekstracellulært. Det kan dreje sig om ekstracellulære bakterier, svampe og endda obligate intracellulære mikroorganismer som vira, der bliver mærket af antistoffer før de inficerer værtceller eller når de bliver frigivet fra værtcellen.

Antistof-medieret elimination af antigener involverer et stort antal effektor mekanismer og kræver deltagelse af diverse cellulære og humorale komponenter af immunsystem, inkl. fagocytter og komplementproteiner.

Her nævnes nogle få:

- Neutralisering af mikroorganismer og toksiner
- Opsonisering og fagocytose af mikroorganismer
- Antistof-afhængige cellulære cytotoxicitet
- Lysis af mikroorganismer
- Fagocytose af mikroorganismer opsoniserede af komplementsfragmenter
- Inflammation

B-lymfocytter dannes i knoglemarven, hvor de efter modningen træder ud i blodcirkulationen. I lymfoidt væv og knoglemarven produceres antistoffer, hvorefter de træder ud i cirkulationen igen og udøver deres effektor funktion på de steder hvor der er antigenet.

Antistoffer der er produceret i mucosa-associerede lymfoidt væv transporteres gennem epithelial barriere ind til lumen f.eks. i luftvejene og mavetarmkanalen, hvor de hæmmer entreen af mikroorganismer, der er kommet ind med maden og inhalation.

Antistoffer dannes af plasmaceller. Ved deres første møde med antigenet, enten ved infektion eller vaccination, sker der aktiveringen af B-lymfocytter og deres differentiering til antistof-producerende celler og

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

memory-B-celler. Hvis man udsættes et samme antigen, sker der aktiveringen af memory-B-celler, og en større og hurtigere antistof respons. De plasmaceller der er derivede i tidlige immunrespons eller fra marginalzone eller B-1 B-celler har en kort levetid, mens de plasmaceller, der er derivede fra germinalcentre og migrerer til knoglemarven, har en lang levetid, hvor de i knoglemarven kan blive ved at danne antistoffer i lang tid. De fleste af antistoffer som de langlevende plasmaceller danner, er af IgG isotyper.

Nogle subklasse af IgG kan binde sig til fagocyt Fc-receptorer og promoverer fagocytose af antistof-coated partikler. IgM og nogle subklasse af IgG kan også aktivere komplementsystemet. IgE kan binde sig til mastceller til deres Fc-receptorer og trigge deres aktivering.

Det humoral system er specielt på den måde, at forskellige mikroorganismer kan stimulere B-celler til at switche mellem de forskellige Ig isotyper, som er bedst til at bekæmpe den pågældende bakterie. Isotype switching er medierede af T-hjælpecelle-derivede cytokiner sammen med CD40 ligand. Forskellige typer mikroorganismer kan stimulere differentiering af T-hjælpeceller til effektor celler som Th1 og Th2. Th1 stimuleres af vira og nogle bakterier, der leder til produktion af Th1-afhængige IgG isotype der binder sig til fagocytter og NK-celler og aktiverer komplementsystemet. Parasitter og indvoldsorme kan stimulere Th2, der leder til Th2-afhængige IgE, der binder sig til mastceller og basofile og aktiverer dem. Cytokiner udskilt ved denne proces aktiverer eosinofile, der er potente til at bekæmpe indvoldsorme.

Antistoffer kan blokere mikroorganismernes og toxiners binding til almindelige værtceller. På den måde kan de neutralisere deres infektiøse effekt. Mange bakterier og vira bruger forskellige molekyler til at binde sig til epithelial celler for at træde ind. F.eks. influenza virus bruger kappe hemagglutinin til at inficere respiratorisk epithelial celler, mens gram-negative bakterie bruger pili til at hæfte sig fast på cellen. Antistoffer er derfor med til at forstyrre deres binding til værtceller.

Antistoffer kan også hæmme toxiner, f.eks. tetanus toxin, der binder sig til receptorer til motor endeplade og dermed hæmmer neuromuskulær transmission, der fører til paralysse.

De fleste neutraliserende antistoffer er af isotype IgG, mens det i mucosal organer er det af IgA. Og de effektive er dem, der har en høj affinitet til antigener.

Antistoffer af isotyper IgG opsoniserer mikroorganismer og fremmer deres fagocytose ved at binde sig til Fc receptorer på fagocytter. Mononucleær fagocytter og neutrofile udtrykker receptorer for Fc af IgG antistoffer, der opsoniserer mikroorganismer. Mikroorganismer kan også opsoniseres af komplement proteinet C3b og blive fagocyteret ved at binde sig til en leukocyt receptor C3b.

Fc receptorer for forskellige Ig tungkæde isotyper er udtrykt på mange af leukocytter. Den vigtigste er FCγ receptorer. De findes i 3 forskellige typer med forskellige affinitet til tungkæder af forskellige IgG subklasser og er udtrykt på forskellige celler. Fcγ-receptor med højt affinitet kaldes for FcγRI (CD64), der kan binde sig til IgG1 og IgG3.

Fagocytose af IgG-coated partikler er medieret af binding af Fc regioner af opsoniserede antistoffer til Fcγ receptorer på fagocytter. Derfor er IgG1 og IgG3 er de effektive opsoniner til at promovere fagocytose.

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

Induktion af signaltransduktion (af Fc $\gamma$ -kæde, der indeholder immunreceptor tyrosin-baseret aktivation motifs (ITAMs) i sit cytoplasma og er krævet for signaltransduktion og udtrykket af Fc receptorer) af FC $\gamma$ RI i fagocytter og trigger produktion af forskellige mikrobicidale molekyler. Der produceres blandt andet enzymet fagocyt oxidase, der katalyserer den intracellulære generation af reaktive oxygen intermediatorer, der er toksiske for fagocyterede mikroorganismer. Leukocytter med Fc receptor secernerer også hydrolytiske enzymer og reaktive oxygen intermediatorer, der er i stand til at dræbe ekstracellulære mikroorganismer, der er for store til fagocytose.

Udtrykket af Fc $\gamma$ RI på makrofagerne er også stimuleret af cytokine interferon- $\gamma$ . De antistoffer der binder sig til receptoren, er også medierede af interferon- $\gamma$ -medieret isotype switching af B-celler.

Fc $\gamma$ RIIB receptor er en inhibitoriske receptor der er udtrykt i mange immunceller inkl. fagocytter og dendritiske celler og har en ITIM motif i sit cytoplasmatiske hale. I fagocytter kan deltagelse af Fc $\gamma$ RIIB svække signaleringen fra de andre aktiverende receptorer inkl. Fc $\gamma$ RI.

Human IgG (IVIG) er en behandling man tilbyder patienter med autoimmunne sygdomme. IVIG inducerer udtrykket af FC $\gamma$ RIIB på fagocytter og få den til at bringe inhibitoriske signaler til fagocytter og dermed dæmpe inflammationen.

NK celler og andre leukocytter binder sig til de antistof-coated mikroorganismer via sine Fc $\gamma$ RIII receptorer og tilintetgør dem. Denne proces kaldes for antistof-afhængig celle-medierede cytotoxicitet (ADCC). Fc $\gamma$ RIII er en lav-affinitet receptor, der kan binde sig til IgG molekyler med celler. Aktiveringen af NK-celler medfører syntese og sekretion af cytokiner som interferon- $\gamma$  samt udskillelse af granula, der straks kan dræbe den inficerede celle.

Indvoldsorme er for store til at blive fagocyteret af fagocytter. IgG og IgA antistoffer kan coate indvoldsorme, og kan binde sig til Fc receptorer på eosinofile og forårsage degranulation af disse celler. Granula's indhold kan så dræbe parasitten.

IgE antistoffer kan genkende nogle af molekyler på indvoldsorme og initierer mastcelle degranulation via binding til IgE receptor. Kemokiner og cytokiner udskilt fra mastcellerne tiltrækker eosinofile og får dem til at secernere deres granula, der så kan dræbe orme.

### *Komplementsystemet*

Komplementsystemet er en af de store effektorer i humoral immunsystem og også en vigtig mekanisme i det medfødte immunsystem. Komplementsystemet består af et antal biologiske aktive proteiner, som samvirker i en fælles, afbalanceret kædereaktion, en såkaldt enzymkaskade. Komplementsystemet har betydning både som led i opsonisering, som et inflammationsskabende system (kemotaxis og aktivering af leukocytter) og en mekanisme, der direkte bevirker celledrab (lysis af mikroorganismer).

Komplementproteiner (komplement C1, C2 osv.) er små plasmaproteiner, som normalt findes i alle væv og er inaktive. De aktiveres under bestemte situationer for at generere nogle produkter der har en effektor rolle.

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

Aktiveringen af komplementsystemet involverer proteolyse af proteiner til at generere nogle enzymkomplekser, også med proteolytisk aktivitet. Produkter fra komplement aktiveringen kan hæftes på mikroorganismens overflade eller til antistoffer, der er bundet til mikroorganismer. Komplementproteiner er inaktive, men ved at hæfte sig på mikroorganismen eller antistoffet, bliver de hurtige aktive mange af kløvede produkter af komplementproteinerne hæfter også til mikroorganismen, antistoffer eller væv, hvor komplementsystemet er aktiveret. Der betyder også at komplementsystemet kun er aktiv på mikroorganismen eller antistoffet, og ikke i blodet. Der findes regulatoriske proteiner, der netop hæmmer eller minimerer komplement-medierede skade på værtceller. Mikroorganismer mangler disse regulatoriske proteiner.

Der er 3 store veje af komplementsystemet, placeret omkring nøglefaktoren C3:

- Den klassiske aktiveringsvej
- Den alternative aktiveringsvej
- Den lectin aktiveringsvej

Den central begivenhed i komplementaktivering er spontan proteolyse af komplementproteinet C3 for at generere biologiske aktive produkter og kovalent tilhæftning af produktet af C3, C3b, til mikroorganismens overflade. Komplement aktivering afhænger af generation af 2 proteolytiske komplekser, C3 convertase der kløver C3 i 2 proteolytiske fragmenter kaldet C3a og C3b og C5 convertase, der kløver C5 i C5a og C5b. Komplement aktivering fremmer fagocytose fordi leukocytter og nogle fikserede makrofager udtrykker receptorer for C3b. Produkter dannet af proteolyse af C3 stimulerer inflammation. C5 convertase bidrager også til inflammation ved at generere C5a fragment samt formation af porer i membranen af mikroorganismen.

#### *Den alternative aktiveringsvej*

Systemet aktiveres ved tilstedeværelse af antigener, som egentlig ikke har nogen specificitet. Det begynder i et infektionsområde, hvor patogene mikroorganismer befinder sig. Komplement C3 og C5 spiller en central rolle for udløsningen af inflammationsreaktionen.

Der sker en proteolyse af C3 og binding af produktet C3b på mikroorganismens overflade uden der er et antistof til stede. C3 indeholder en reaktiv thioester binding, der er gemt i en stor domain kendt som thioester domain. Når C3 kløves, undergår den store konformationsændringer hvor thioester domain afslører den tidligere gemt thioester bindingen. C3b hæfter sig på overfladen via thioester binding reagerer med amino- eller hydroxyl gruppe af proteiner eller polysaccharider på celleoverfladen og former amid eller ester-binding. Konformationsændringer afslører en bindingssite for plasmaprotein kaldet faktor B, der binder sig til C3b. Faktor B bliver kløvet af plasma serine protease faktor D, og frigiver en lille fragment kaldet Ba og genererer en stor fragment kaldet Bb, der forbliver siddende på C3b. Komplekset C3bBb er den alternativ aktiveringsvejs C3 convertase og har funktion at kløve flere C3 molekyler. Der findes et andet protein der

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

indgår den alternativ aktiveringsvej, kaldet properdin (faktor P), der kan binde til og stabilisere C3bBb komplekset, dvs. det er en positiv regulator af komplementet.

Når der er dannet et kompleks med 2 C3b og en Bb (C3b3bBb), er der dannet alternative pathway C5 convertase der vil nu kløve C5 og initierer den sidste trin af komplementære aktivering.

C5a er den mest potente inflammator.

#### *Den klassiske aktiveringsvej*

Systemet aktiveres af antigen-antistof komplekser. Den er initieret af binding af komplementært protein C1 til antistof-antigen komplekset. Det er medieret af enten IgG eller IgM, der har bundet antigenet. Blandt IgG antistoffer er IgG3 og IgG1 de effektive aktivatorer af komplement end de andre subklasser.

Protein C1 er et stort protein kompleks, der har subunits C1q, C1r og C1s. C1q binder sig til IgM eller IgG, mens C1r og C1s er serine proteaser. Når det gælder IgG, skal C1q binde sig til mindst 2 Ig tungkæder for at blive aktiveret. Fordi hver IgG molekyle kun har en Fc region, må flere IgG molekyler bringes tæt sammen før C1q kan bindes og for at bringe flere IgG molekyler sammen, skal de være bundet til et multivalent antigen.

Bindingen til Fc region af IgG fører til enzymatisk aktivering af C1r, der kløver og aktiverer C1s. Aktiverede C1s kløver det næste protein i kaskade, C4, for at generere C4b. C4 er homolog til C3 og C4b indeholder også en intern thioester binding ligesom i C3b, der former en amid- eller ester binding med antigen-antistof kompleks eller til celleoverfladen, hvor antistoffet er bundet. Det næste protein C2 bliver også kløvet af C1s, hvor det store fragment C2b binder sig til C4b, som igen er bundet til antigen-antistof komplekset. Komplekset resulterende C4b2b komplekset er klassiske aktiveringsvej C3 convertase, der har evne til at binde og kløve C3. Bindingen er C3 er katalyseret af C4b komponent og proteolyse er katalyseret af C2b. Kløvning resulterer i binding af det store fragment C3b til komplekset. Når den er bundet, kan den binde faktor B og genererer flere C3 convertaser ved hjælp af den alternative aktiveringsvej. Komplekset C4b2b3b kaldes for klassiske aktiveringsvej C5 convertase, der kan binde C5 og kløve den og initierer den sidste trin i komplement aktivering.

De små fragmenter C3a, C4a og C5a er mediatorer af inflammation.

Proteolytiske aktivitet af C1r og C1s kan hæmmes af et plasmaprotein, serine protease, kaldet C1 inhibitor (C1 INH). Bindingen til C1r og C1s dissocieres fra C1q og dermed stopper aktivering af den klassiske aktiveringsvej.

#### *Den lectin aktiveringsvej*

Denne aktiveringsvej er trigget af binding af polysakkarider af mikroorganismer til cirkulerende lectins, mannose eller mannan-binding lectin (MBL). MBL binder sig også til MBL-associeret serine protease (MASPs) som f.eks. MASP-1, MASP-2 og MASP-3. Typiske binder de sig til MASP-2 eller MASP-3. De 2 proteaser former et kompleks der ligner det formede af C1r og C1s og MASP-2 kløver C4 og C2.

#### *Det sidste trin af komplement aktivering*

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

C5 convertase genereret af den alternative, klassiske og lectin aktiveringsveje initierer aktiveringen af den sidste komponent i komplementsystemet, som kulminerer i formation af cytotoxic membran attack kompleks (MAC).

C5 convertase kløver C5, hvor fragmentet C5b forbliver bundet til komplekset. Resten af komponenter C6, C7, C8 og C9 er strukturelt relateret proteiner uden nogen enzymatisk aktivitet. C6 og C7 binder sig som de næste proteiner til komplekset. Formationen af C5b,6,7 kompleks er hydrofobisk og indsættes i cellemembranen, hvor den dannes til en receptor med høj affinitet for molekylet C8. C8 er trimer bestående af 3 forskellige kæder, hvor den ene binder sig til komplekset, former en kovalent heterodimer med den anden og den tredje indsættes i membranen. Kompleksets stabilitet er ikke stærkt nok til at lyse celler. Bindingen af C9 er der sidste trin i komplementsystemet, hvor der dannes aktiv MAC. Op til ca. 12-15 C9 er serum protein, der polymeriserer ved site af bundet C5b-8 for at forme MAC, der former porer i membranen. Disse porer giver frie adgang af vand og ioner i cellen, hvilke får cellen til at svulme op (osmose) og briste. Disse porer ligner porer formede af perforin, et cytolytisk granula protein, fundet i cytotoxisk T-lymfocytter (CTLs) og NK-celler og C9 er strukturelt homolog til perforin. Porer formede af perforin er større i diameter, end dem med komplekset med C9 (160 Å:100 Å).

#### *Komplementreceptorer*

Mange af biologiske aktiviteter af komplementsystemet er medieret af optagelse og destruktion af patogener for fagocytter, som har komplement receptorer CR type 1-5.

Type 1 komplement receptor CR1 har en høje affinitet og har funktion at fremme af C3b- og C4b-coated partikler og clearance af immunkomplekser fra cirkulation. De er hovedsageligt udtrykt på blodlegemer inkl. erythrocytter, neutrofile, monocytter, eosinofile og T- og B-lymfocytter. Den er også fundet i follikulære dendritiske celler i perifere lymfoid organer. Fagocytter bruger disse receptorer for at binde og optage partikler opsoniserede af C3b eller C4b.

Type 2 komplement receptor CR2 har funktion at stimulere humoral immunrespons ved at øge B-celle aktivering af antigen og fange antistof-antigen komplekser (iC3b- og C3dg-coated) i germinalcentre. CR2 er udtrykt på B-lymfocytter, follikulære dendritiske celler og nogle epithelial celler. Den binder især sig til kløvede produkter af C3b kaldet C3d, C3dg og iC3b, der er genererede af faktor I-medierede proteolyse, og inaktiverer dem. På B-celler er den udtrykt som en del af trimolekylær kompleks der inkl. 2 andre molekyler CD19 og antiproliferende antistof-1 TAPA-1. Dette kompleks bringer signaler til B-celler der øger respons af B-celler til antigener. CR2 på follikler dendritiske celler fanger antigener antistof-antigen kompleks coated med iC3b og C3dg.

Type 3 komplement receptor CR3, også kaldet Mac-1, er en integrin der har funktion som receptor for iC3b fragment genererede af fagocytose af C3b. Den findes på neutrofile, mononuclear fagocytter, mastceller og NK-celler. Mac-1 på neutrofile og monocytter fremmer fagocytose af mikroorganismer opsoniserede af iC3b.

Den binder sig også til adhæsin ICAM-1 på endothelial celler og fremmer stabilt tilhæftning af leukocytter til endothelium uden komplement aktivering.

Type 4 komplement receptor CR4, er også en integrin der også binder iC3b og har samme funktion som CR3. De er udtrykt på dendritiske celler.

Komplement receptor for immunoglobulin familie (CRIg) er udtrykt på overfladen af makrofager i lever. CRIg er et integral membran protein med ekstracellulære region lavet for Ig domain. Den binder sig til komplement fragmenter med C3b og iC3b og er vigtig receptor for clearance af opsoniserede bakterier og andre blod-bårne patogener. SIGN-R1 er C-type lectin på marginal zone, der kan genkende pneumokokkers polysakkarider og kan binde C1q og dermed medierer aktivering af det klassiske komplementsystem.

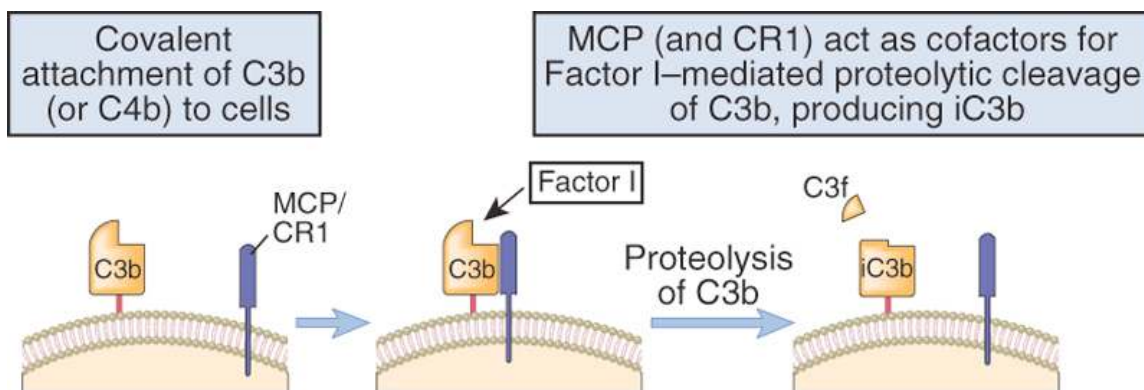
*Regulering af det komplementsystem*

Komplementsystemets aktivitet er reguleret også med hensyn til egne celler, så aktiveringen ikke opstår der. Der er reguleret af flere proteiner, der tilhører familie regulatorer af komplement aktivitet (RCA). Selve tidslængden af aktiveringen skal også holdes under kontrollen, da degradation af produkter af komplement proteiner kan diffundere til naboceller og skade dem.

Bindingen af regulatoriske proteiner til C3b og C4b deponerede på celleoverflader kan hæmme samlingen af C3 og C4 convertaser. Af proteiner kan der nævnes DAF, MCP, CR1 og faktor H for C3's vedkommende (DAF og CR1 forhindrer formation af C3bBb, C3 convertase), mens for C4 er det DAF, CR1 og C4-bindings protein (C4BP) (forhindrer formation af C4b2b kompleks, C3 convertase).

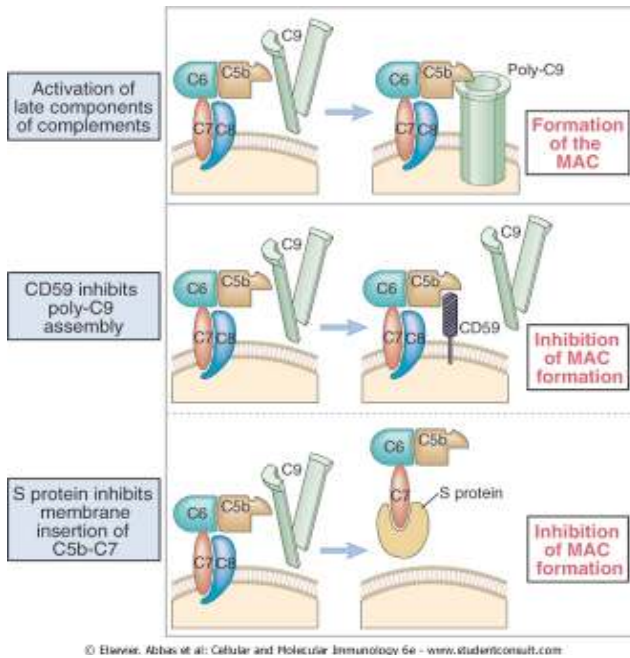
Fjernelse af C2b fra C4b2b komplekset sker ved hjælp af C4 bindende protein (C4BP) og DAF. På cellens overflade findes membran cofaktor protein (MCP) der virker regulerende ved at dissociere C3b fra cellemembranen.

MCP (CR1) og faktor H fungerer som cofaktorer for faktor I, der kan kløve C3b hæftet på celleoverflader og efterlader inaktive fragmenter af C3b som er iC3b, C3d og C3dg. Disse fragmenter kan genkendes af fagocytter og B-lymfocytter.





C3b og iC3b fungerer som opsoniner hvor de kan binde sig til receptorer på neutrofile og makrofager og er en af de store forsvarmekanismer mod infektioner i det medfødte og erhvervede immunsystem. C3b og C4b kan binde sig til CR1, iC3b kan binde sig til Mac-1 og CR4.



Formationen af MAC kan hindres af membranprotein CD59. Det er et glycofasfoatidylinositol-lænket protein der er udtrykt på mange celletyper. Det sætter sig ind i komplekset af C5b-8, og dermed hindrer tilføjelsen af C9 molekyler. CD59 findes på værtceller og har derfor en beskyttende effekt. Fortykkelse af cellevæg forhindrer også funktion af MAC.

Syntese af sialinsyre og rekruttering af faktor H medfører hæmning af den alternative komplementsaktivering. Der findes også et S protein, der kan binde sig til C5b,6,7 og dermed hindrer komplekset i at sætte sig ind i cellemembranen når aktiveringsstedet.

Den proteolytiske aktivitet af C1r og C1s er hæmmet af et plasmaprotein (serine protease hæmmer) kaldet C1 inhibitor (C1 INH). Hvis C1q binder sig til et antistof og aktiverer den klassiske aktiveringsvej, vil C1 INH virke på C1r og C1s og dissocierer dem fra C1q og dermed stoppe aktiveringen.

### Opsonisering

Opsonisering indebærer at komplement proteinet forandrer overfladen hos mikroorganismen, så at den lettere kan bindes til den fagocyterende celle. Desuden kan komplement udøve en direkte cellebeskadigende effekt såkaldt cytolyse.

Fagocytter bliver aktiveret ved binding af C3b til deres CR1 receptorer. Også C4b har denne effekt med C3b er vigtigst da der er flere af dem. Binding af iC3b til CR3 stimulerer direkte til fagocytose.

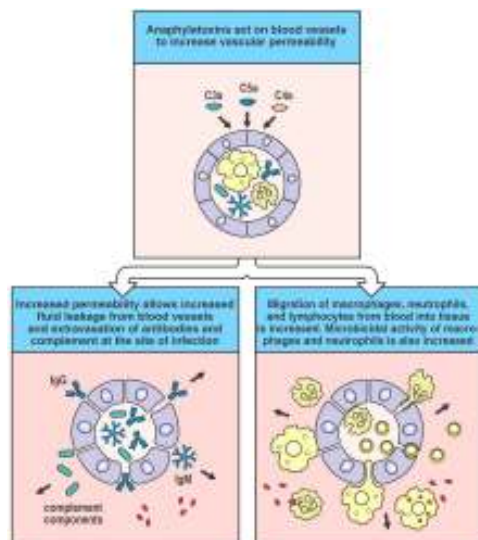


Figure 7-46. The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

### Inflammation og cytolyse

Effektor funktion af komplementsystemet i det medfødte immunsystem og specifik i humoral immunitet er at fremme fagocytose af mikroorganismer, hvor komplementsystemet er

IM-F5	<i>Antistoffers effektorfunktioner, T celle-afhængig B celle respons, germinal center dannelse</i>	Modul b10 E08
-------	--	---------------

aktiveret, at stimulere inflammation og lyse af mikroorganismer. Systemet aktiverer B-lymfocytter og produktion af antistoffer.

Komplement fragmenter C5a, C4a og C2a fungerer som anafylatoxiner og inducerer akut inflammation ved at aktivere mastceller og neutrofile. Alle 3 peptider binder sig til mastceller og inducerer degranulation med frigivelse af histamin. I neutrofile C5a stimulerer mobilitet, fast bindingen til endothelial celler og produktion af reaktive oxygen intermedatorer. C5a inducerer også øget vaskulære permeabilitet og udtryk af P-selektin der fremmer bindingen af neutrofile. Det hele medfører inflammation ved komplement aktiveringsstedet.

Både C5a og C3a er medlemmer af G-protein-koblede receptor familie. C5a receptor er udtrykt på diverse celler såsom neutrofile, eosinofile, basofile, monocytter, makrofager, mastceller, endothelial celler, glatte muskelceller, epithelial celler og astrocytter.

#### *Komplement deficiens og sygdom*

Der er 3 ting, der kan opstå ved sygdom i komplementsystemet:

- Deficiens af opsonisation
- Deficiens af cellelysis
- Deficiens af lektinaktiveringsvejen

Hvis der er defekt i C1 q, r, s i den klassiske aktiveringsvej medfører SLE.

MBL defekt kan medføre øget infektionen for gær infektion og indkapslede bakterier.

Alternativ aktiveringsvej (faktor, B, D og P) defekt giver øget risiko for infektioner og nedsat opsonisation.

C3 defekt er associeret med nedsat leukocyt kemotaxisk og nedsat elimination af bakterier pga. nedsat MAC formation.

MAC defekt er associeret med øget risiko for bakterier med meningokokker og gonokokker.

Faktor H defekt øger aktivering af den alternative komplementaktiveringsvej og derved mindre C3 til stede.

Glomerulonefritis som følge af mindsket clearing af immunkomplekser og deposition af komplementprodukter.

C1 inhibitor, C1INH, defekt giver arveligt karødem. Det medfører øget nedbrydning af C2 og C4. C2a fragmentet kløves til C2kinin som er meget vasoaktivt. Det medfører forhøjede koncentrationer kinin og bradykanin. C1 inhibatoren er også hæmmer af kallikrein og koagulationsfaktor XII, hvilket også bidrager til produktion af bradykanin. Det medfører også væskeansamlinger i hud og dels i slimhinder i luftveje og tarmsystem. F.eks. i luftvejene kan det medføre kvælning. Tilstanden behandles med C1INH.