الأسس الوراثية المناعية لأعواز المتممة الرئيسية

Immunogenetic bases of the main complement deficiencies

إبراهيم بلعيد، رضا دجيدك
مختبر علم المناعة، مستشفى الجامعي بني مسوس، الجزائر، الجزائر

Brahim Belaid, Réda Djidjik
Laboratory of Immunology, Beni Messous University Hospital, Algiers, Algeria

مقدمة:

الأعواز الوراثية لمكونات المتممة (complement) هي عبارة عن اضطرابات نادرة تؤهب المريض للعدوى البكتيرية. ويتم تصنيفها إلى فئتين عامتين: عيوب مكون متكامل (Integral component defects)وعيوب مكون تنظيمي (regulatory component defects). ولا يفقد الشخص المصاب نشاط البروتين الناقص فحسب، بل أيضًا وظائف البروتينات التي تتبعه في السلسلة (Cascade).

المظاهر السريرية :

أعواز في مكون متكامل من السلسلة المنشطة للمتممة: تظهر في الغالب مع الالتهابات البكتيرية المتكررة و/أو الذئبة الحمامية الجهازية (systemic lupus erythematosus).

أعواز في البروتينات التنظيمية: مع تطوير اضطرابات معينة ناتجة عن التنشيط الغير مرغوب فيه للمتممة، وتؤدي إلى استهلاك مكونات متعددة لأحد المسارات أو إلى استجابة التهابية محلية مفرطة في موقع الإصابة أوتراكم الحطام، يتطلب عادة وجود زناد أساسي،مثل تضرر الخلية البطانية (endothelial cell).

الاضطرابات الموروثة لجملة المتممة

- **أعواز المسار الكلاسيكي (Classical pathway):**

أ. عوز C1: على الرغم من أن أي مكون من المكونات الفرعية الثلاثة (C1r، C1q، أو C1s) للمركب C1 قد يكون معوزا، فإن العوز الموروث الأكثر شيوعًا هو الخاص بـC1q.

- أكثر من 90٪ من الأفراد الذين يعانون من نقص C1q يطورون مرض الذئبة الحُمامية المجموعية (systemic lupus erythematosus) وقد يصابون أيضا بعدوى بكتيرية متكررة.

- يؤدي عوز بروتياز السيرين (C1r أو C1s) أيضًا إلى تطور مرض الذئبة الحمامية المجموعية، مع ظهور عقابيل (sequelae) كلوية وجلدية بارزة.

ب. عوز C4: يتم الترميز للبروتين C4 بمورثتين متعددتي الأشكال، C4A وC4B، وتقعان مع مركب التلاؤم النسيجي (MHC) على مستوى الصبغي رقم 6. ويعتبر العوز الكلي لـ C4 نادرًا، غير ان العوز الجزئي شائع كجزء من النمط المتوسع HLA-B8 HLA-DR3، والذي يؤهب أيضا لتطوير الذئبة الحمامية المجموعية. ويحمل من 50 إلى 65٪ من السكانمورثتين لـ C4A ومورثتينل لـC4B. أما عند بقية السكان، يتم حذف أو تكرار على الأقل مورثة واحدة أو أكثر من مورثات C4A و/أو C4B. وقد يحمل الفرد مابين 1 إلى 8 مورثات وظيفية لـC4. وتعزى إلى هذه الاختلافات في عدد المورثات إلى اختلاف عدد النسخ (copy number variation).

ج. عوز C2: إن العوز، مثماثل الألائل (Homozygous)، الكلي لـC2 يحدث بشكل رئيسي عند القوقازيين بتردد بلغ 1 لكل 20,000. وحوالي 10 إلى 30٪ من هؤلاء الأفراد يعانون من اعتلال شبيه بمرض الذئبة الحمامية المجموعية. وكمظهر آخر، ولا سيما في مرحلة الطفولة المبكرة، نجد العداوى القيحية المتكررة بالبكتيريا ذات المحفظة (encapsulated)، مثل العقدية الرئوية (Streptococcus pneumoniae)، والمستدمية النزلية من النوع ب (Haemophilus influenza type b)، والنيسرية السحائية (Neisseria meningitidis). أما الأمراض الأخرى المرتبطة فتشمل الذئبة الحمامية القرصية (discoid lupus erythematosus)، والتهاب العضلات (polymyositis)، والتهاب كبيبات الكلى (glomerulonephritis)، وملمفومة هودجكين (Hodgkin's lymphoma)، وكذلك التهاب الأوعية الدموية (vasculitis)، بما فيه النوع المرتبط بالغلوبولين IgA (HSP).

د. عوز C3: تنتج عن العوز الكامل لـC3 عدوى شديدة ومتكررة ببكتيريا محفظية والتي تبدأ مباشرة بعد الولادة. والمرضى الذين يعانون من نقصC3 هم عرضة بشكل خاص لعدوى بالمكورات الرئوية،وبشكل أقل، بالمستدمية النزلية. ويبدو أن النقص الجزئي لـ C3، والذي ينتج نصف مستوى المصل الطبيعي لـC3، ليست له دلالة سريرية.

هـ. عوز C5-C9: يرتبط نقص في مكون من مركب الهجوم الغشائي (C5-C9، MAC) بعدوى لسلالات النيسرية. وحيث أن C8 يرمز له بثلاث مورثات مختلفة، فهناك اختلافات في أعواز C8 C8β عند القوقازيين، C8α أو C8γ عندالسكان الآسيويين والأفارقة. وفي الولايات المتحدة، يعتبر عوز C6، C5 الأكثر شيوعًا. وقد تم الإبلاغ عن عوز C7 في جميع أنحاء العالم، لكن عوز C9 غالبا ما يلاحظ عند السكان من أصول يابانية أو كورية ووراثته متنحية بالصبغيات الجسدية.

- **النقص في المسار البديل (Alternative pathway):** من النادر وجود خلل موروث في أحد مكونات المسارالبديل.

أ. عوز البروبيردين (Properdin): يؤثر هذا الاضطراب على نصف الذكور داخل العائلة المصابة، حيث أن المورثة المسؤولة محمولة على الصبغي الجنسي X. تعتبر العدوى بالنيسرية السحائية هي الأكثر تكرار او غالبا ما تكون من نوع فرعي غير عادي.

ب. عوز العامل B: تم الإبلاغ عن عدد صغير من المرضى (<5). ورصد هذا العوز عند أطفال من والدين ذوي قربى، وأصيبوا جميعهم بإنتان الدم بالمكورات السحائية.

ج. عوز العامل B: تم الإبلاغ عن أول الحالة معروفة سنة 2013 لامرأة تبلغ من العمر 32 عاما، والتي عانت من عدوى خطيرة بالمكورات الرئوية وبالمكورات السحائية. أحد الوالدين لديه طفرة انزياح الإطار (frame-shift) والآخر لديه طفرة هرائية (nonsense).

- **أعواز مسار اللكتين (lectin):** وتشمل أعواز أنزيم البروتياز 2 المرتبط بالليكتين الرابط للمانان (MASP2) والفيكولين 3 (Ficolin-3) ومتلازمة 3MC.

أ. عوز MASP2: يحدث بسب بطفرة مفردة مغلطة (missense SNP) على مستوى المورثة MASP2، ويتميز بعدوى قيحية متكررة. وقد أشار التحليل الأولي إلى أن تواتر أليل الطفرة هو 5.5٪ عند السكان القوقاز، وبالتالي فقد يكون شائعا.

ب. عوز Ficolin-3: تم العثور على طفرة انزياح الإطار على مستوى المورثة FCN3 هي المسؤولة عن عوز البروتين H-ficolin. وقد تم وصف عدد من الطفرات أحادية النيكليوتيدلمورثات الفيكولينات (FCNs). ومع ذلك، فإن أهمية الفيكولينات عموما والاختلافات الجينية لمورثات FCN على وجه الخصوص لا تزال مجهولة إلى حد كبير.

ج. متلازمة 3MC: إن الطفرات متماثلة الألائل (Homozygous) في أيّ من المورثتين (COLEC11 وMASP1)، واللتان ترمزان إلى بروتينين مختلفين ولكن مرتبطين من حيث مشاركتها في تنشيط مسار اللكتين، قد تكون هي المسؤولة عن هذا الاضطراب النمائي. ويتميز بخصائص تشوه الوجه (فرط التباعد (hypertelorism)، تشوهات الحاجب، الشفة المشقوقة والحنك المشقوق، وغيرها من العيوب النمائية والإدراكية).

- **تشوهات في البروتينات التنظيمية:**

أ. العامل H، والعامل I، والبروتين المساعد الغشائي: تنظم C3 والعوز الكلي للأ عامل يسمح للمسار البديل بالاستعار حتى الإرهاق وبالتالي استهلاك C3.

- في العوز متماثل الألائل (homozygous) للعاملين H وI، يكون العاملB منخفض أيضاً ،في حين أنه يكون طبيعيا في عوز C3 المعزول.
- ويؤهب العوز متخالف الألائل (Heterozygous) للعاملين H وI إلى متلازمة انحلال الدم اليوريمية (غير الإسهالية) غير النمطية (aHUS) والتنكس البقعي المرتبط بالعمر (AMD). كما أن العوز متماثل الألائل لـ CD46 (MPC) يؤهب لـaHUS.

ب. عوز مستقبلة المتممة 3 (CR3): وهو عبارة عن انتغرين (integrin) يرتبط بمكون المتممة iC3b غير الفعال (inactive) بالإضافة إلى لجائن أخرى غير المتممة (noncomplement ligands). ويسبب عوزه حدوث عداوى بكتيرية متكررة وشديدة (بالعنقودية الذهبية Staphylococcus aureus) و/أو بالزائفة Pseudomonas). وتعرف هذه الحالة باسم متلازمة عوز التصاق الكريات البيض النوع 1 (CD11/CD18).

ج. العامل المسرع للبِلى (Decay-accelerating factor) وعوز CD59: يتم ربط العديد من البروتينات بالخلايا بواسطة مرساة الغليكوفوسفاتيديل اينوزيتول (GPI). وتتسبب الطفرة المكتسبة على مستوى الخلايا الجذعية لنخاع العظم لمورثة أنزيم محمولة على الصبغيX، وهو أنزيم مهم في إنتاج مرساة GPI، في حدوث عوز في البروتينات التنظيمية للمتممة المرتبطة بـ GPI وDAF وCD59 على مستوى خلايا الدم. ويعرف هذه المرض بالبيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria).

خلاصة :

ساعدت المعرفة المكتسبة للأعواز الوراثية التقليدية لمكونات المتممة على تحديد الخصائص الوظيفية للعديد من بروتينات هذا النظام المتسلسل الهام. ومن الواضح أن قابلية توريث الأمراض المرتبطة بالمتممة لا تقتصر فقط على تماثل و/أو تخالف الألائل لأعواز مكونات المتممة. وقد تم الإبلاغ عن نسبة أقل من تعددات الأشكال الجينية (polymorphisms) لهذه المورثات مشتركة مع بعض اضطرابات المناعة الذاتية والاضطرابات المعدية.

ويجب أن تتم في المستقبل معالجة الأهمية السريرية للمتغيرات الجينية المعروفة والمجهولة لمكونات المتممة وتأثيراتها الغير وراثية والتفاعلات الجينية الجينية والتفاعلات الجينية-البيئية.

Inherited deficiencies of complement components are rare disorders that predispose to bacterialinfections. They are classified into two general categories: Integral component defects and regulatory component defects. The affected individual loses not only the activity of the deficient protein, but also the functions of the proteins that follow in the cascade.

Manifestations Cliniques :

Deficiencies in an integral component of the activating cascades: present predominantly with recurrent bacterial infections and/or systemic lupus erythematosus (SLE).

Deficiencies in regulatory proteins: develop specific disorders resulting from undesirable complement activation and lead to consumption of multiple components in a pathway and to an excessive local inflammatory response at a site of injury or debris accumulation, commonly requires an underlying trigger, such as endothelial cell damage.

Inherited disorders of the complement system

1. Classical pathway deficiencies:

a. C1 deficiency: Although any one of the three subcomponents (C1q, C1r, or C1s) of the C1 complex may be deficient, the most common inherited deficiency is of C1q.

More than 90% of C1q deficient individuals develop SLE and they may also have recurrent bacterial infections.

A deficiency of the serine protease (C1r or C1s) also results in the development of SLE, with prominent renal and cutaneous sequelae.

b. C4 deficiency: C4 is encoded as two highly polymorphic genes, C4A and C4B, which are located in the MHC on chromosome 6. Total deficiency of C4 is rare but partial deficiency is common as part of the HLA-B8, HLA-DR3 extended haplotype that also predisposes to the development of SLE. 50-65% of the population carries two C4A and two C4B genes. In the rest of the population, at least one or more C4Aand/or C4B gene(s) are deleted or duplicated. An individual may carry one to eight functional C4 genes. Thesedifferences in gene number are referred to as copy number variation.

c. C2 deficiency: Homozygous, complete deficiency of C2 occurs mainly in Caucasians at a frequency of approximately 1 in 20,000. 10 to 30% of such individuals present with an SLE-like illness. Another presentation, especially in early childhood, is recurrent pyogenic infections with encapsulated bacteria, such asStreptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza type b, and Neisseria meningitides. Other disease associationsinclude discoid lupus erythematosus, polymyositis, glomerulonephritis, Hodgkin lymphoma, vasculitis, and IgAV (HSP).

d. C3 deficiency: Complete deficiency of C3 results in severe, recurrent infections with encapsulated bacteria that begin shortly after birth. Patients with C3 deficiency are particularly prone to infections with the pneumococcus and, less frequently, H. influenza.Partial C3 deficiency, which results in one-half the normal serum level of C3, appears to have no clinical significance.

e. C5-C9 deficiency: A deficiency of a component of the membrane attack complex (MAC, C5-C9) is associated with infection by Neisseria species. Since C8 is encoded on three different genes, there are differences in the type of C8 deficiencies (C8 in Caucasians; C8 or C8 in Asian and African populations). In the United States, C5, C6 deficiency is the most common. C7 deficiency has been reported worldwide but C9 deficiency is almost always observed in people of Japanese or Korean ancestry in whom it is inherited as anautosomal recessive trait.

2. Alternative pathway deficiencies:

An inherited defect in a component of the alternative pathway is rare.

a. Properdin deficiency: This disorder affects one-half of the males within an affected family because the gene is on the X chromosome. Neisseria meningitidis is the most frequently implicated infection and is oftenof an unusual subtype.

b. Factor B deficiency: a small number of patients (<5) have been reported. the disorder has been observed in children of consanguineous parents, and all have developed meningococcal sepsis.

c. Factor B deficiency: The first recognized case was reported in 2013 in a 32-year-old woman, who had experienced several serious pneumococcal and meningococcal infections. One parent carried a frame-shift mutation and the other a nonsense mutation.

3. Lectin pathway deficiencies:

include deficiencies of Mannan-Binding Lectin-associated protease 2 (MASP2), Ficolin-3, and the 3MC syndrome:

a. MASP2 deficiency: due to a missense SNP in the gene MASP2, presenting with recurrent pyogenic infections. Initialanalysis indicated that allele frequency for the mutation is5.5% in the Caucasian population and thus might be common.

b. Ficolin-3 deficiency: a frame-shift mutation in the FCN3 gene was found to be associated with H-ficolin protein deficiency. A number of SNPs have been described for FCNs. However, the importance of ficolins in general and the genetic variations in FCN genes in particular remain largely unknown.

c. 3MC syndrome: Homozygous mutations in either of two genes (COLEC11 and MASP1), encoding for distinct but related secreted proteins involved in lectin pathway activation, can be responsible for this developmental disorder. It features facial dysmorphic traits (hypertelorism, eyebrow abnormalities, cleft lip and palate, and other developmental, growth, and cognitive impairments).

4. Abnormalities in regulatory proteins:

a. Factor H, factor I, and membrane cofactor protein: regulate C3 and a complete deficiency of either factor allows the alternative pathway to fire to exhaustion and thereby consume C3.

In homozygous factor H or factor I deficiency, factor B is also low, while it is normal in isolated C3 deficiency.

Heterozygous deficiency of factors H and I predispose to atypical (nondiarrheal) hemolytic uremic syndrome (aHUS) and age-related macular degeneration (AMD). Heterozygous deficiency of MCP (CD46) also predisposes to aHUS.

b. Complement receptor 3 (CR3): an integrin that binds inactive iC3b as well as other noncomplement ligands, causes recurrent and severe bacterial (Staphylococcus aureus and/or Pseudomonas) infections.This condition, known as leukocyte-adhesion deficiency syndrome I (CD11/CD18) deficiency.

c. Decay-accelerating factor and CD59 deficiency: Many proteins are tethered to cells by a glycophosphatidylinositol(GPI) anchor. An acquired mutation in bone marrow stem cells of an enzyme on the X chromosomerequired to produce this anchor causes a deficiency of the GPI-linked complement regulatory proteins DAF and CD59 onblood cells.The disease process is knownas paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Conclusion:

Knowledge gained from conventional genetic deficiency of complement components helped in the functional characterization of many proteins of this important cascade system.It is clear that the heritability of complement systemassociated diseases is not limited by homozygote and/or heterozygote deficiencies of complement components. Lesscrucial polymorphisms of these genes have been reported inassociation with some autoimmune and infectious disorders.

The clinical significance of the known and unknown genetic variants of complement components and their epigenetic effects, gene-gene interactions, and gene-environment interactions must be addressed in the future.