

Böbrek Nakillerinde Kompleman Sistemine Bakış

Overview of Complement System in Renal Transplantation

^{ID} Tülay KILIÇASLAN AYNA^{a,b}, ^{ID} İbrahim PİRİM^{a,b}

^aİzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET İmmün sistem, 3 ana kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; immün sistem organları, immünoisitler adı da verilen immün sistem hücreleri ve immün moleküllerdir. Kompleman, çok sayıda protein içeren, doğal ve edinsel immün sistemin temel moleküllerindedir. Vücuttaki kompleman proteinlerinin oranı ve farklı kompleman proteinleri arasındaki denge, hastalıklarla yakından ilişkilidir. Kompleman sistemi, 3 farklı yolla aktifleşerek yabancı olan moleküllerden konağı korur. Farklı kompleman proteinleri ile başlayan aktivasyon süreci ortak bir mekanizma ile sonlanır. Böbrek nakli de aslında immün sistemin bir sınıvıdır. Canlı veya kadavra vericiden (donör) alınan böbrek, hastaya yabancıdır ve nakil hastadaki immün sistemi harekete geçirir. Kompleman proteinleri de doğal olarak bu sürece katılır. Bu derlemede, naklin 2 tarafı olan hasta ve donörün, kompleman sistemine olan katkısı değerlendirilmiştir. Hastada, böbrek yetersizliğine gidişi tetikleyen kompleman proteinlerindeki anormal durumlar, hastalıktan kaynaklanan inflamasyon ve son dönem böbrek yetersizliği olan hastalardaki diyaliz, kompleman proteinlerini etkilemesi muhtemeldir. Özellikle kadavradan yapılan nakillerde, yoğun bakım ünitelerindeki donörlerden kaynaklı veya iskemi süreleri ile kompleman sisteminin aktivasyonu oluşur. Bu donörlerdeki, hemodinamik dengesizlik, hormon düzensizliği ve inflamatuvar reaksiyonlar önemli fizyolojik değişikliklere neden olur. Sonuçta olarak, hücre fenotiplerinin değişimi, kemokin ve sitokin havuzlarındaki farklılıklar, kompleman aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Farklı yolların aktivasyonu ve bu yollar arasındaki sinerji, immün reaksiyonu güçlendirir. Nakil öncesinde ve sonrasında immün sistem aktivasyonunun, kompleman penceresinden de değerlendirilmesi organ nakli kliniklerine katkı sağlayacaktır.

ABSTRACT The immune system consists of three main parts. These are organs of the immune system, cells of the immune system, also called immunocytes, and immune molecules. Complement is one of the basic molecules of the natural and acquired immune system that contains a large number of proteins. The proportion of complement proteins in the body and the balance between different complement proteins are closely related to diseases. The complement system is activated in three different ways to protect the host from foreign molecules. The activation process starts with different complement proteins and ends with a common mechanism. Renal transplantation is also the factor that activates the immune system. The kidney from living or cadaver donor is foreign to the patient and the transplant activates the immune system. Complement proteins are also naturally involved in this process. In this review, the contribution to the complement system of the patient and donor, who are on both sides of the transplant was evaluated. Abnormal conditions in the complement proteins that triggering the progression to renal failure in the patient, inflammation caused the disease, and dialysis in patients with end-stage renal failure are likely to affect complement proteins. Especially in cadaver transplants, activation of the complement system occurs due to donor in intensive care units or ischemia times. Hemodynamic imbalance, hormone disorder and inflammatory reactions in these donors cause important physiological changes. As a result, changes in cell phenotypes, differences in chemokine and cytokine pools may result in complement activation. The evaluation of immune system activation before and after transplantation from the complement window will contribute to organ transplantation clinics.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu; diyaliz; kompleman

Keywords: Kidney transplantation; dialysis; complement

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman sistemi, doğal immün yanıtın temel moleküllerindedir. Doğal ve edinsel immün sistem arasında da köprü görevi görmektedir. XIX. yüzyılın sonlarında bilimsel araştırmanın odağı, insan vücudunun mikrobik enfeksiyonlara karşı savunmasıydı. Bu kapsamda Jules Bordet, 1899 yılında immün liziste 2 faktörün (kompleman ve antikor) önemli ol-

duğunu göstererek “humoral teori”yi desteklemiştir.¹ Bordet, fareleri bakterilerle enfekte etmiş, 2-3 hafta sonra enfekte farelerden aldığı serum ile enfeksiyonu oluşturan bakterileri, in vitro şartlarda bir araya getirmiştir. Bu çalışmada, 3 farklı test düzeneği hazırlanmıştır. İlk olarak, direkt serum ve bakterileri birlikte inkübe ettiğinde, bakterilerin aglutine olduğunu (kümeleştirdiğini) ve hücre lizisinin olduğunu belirlemiştir, ikinci olarak, serum 56°C’de ön muamele

Correspondence: Tülay KILIÇASLAN AYNA

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: tulayayna@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 04 Dec 2019 **Received in revised form:** 14 Jan 2020 **Accepted:** 28 Jan 2020 **Available online:** 25 Nov 2020

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

edildikten sonra bakterilerle inkübe edilmiş, bu durumda aglütinasyon olduğu fakat lizis olmadığını saptamış, son olarak da serum 62°C’de ön muamele edildikten sonra bakterilerle inkübe edildiğinde ise ne aglütinasyon ne de lizis olmadığı saptanmıştır. Bordet, ikinci test düzeneğinde aglütinasyonun, antikorların varlığı sayesinde gerçekleştiğini fakat tamamlayıcı moleküllerin fonksiyonel olmadığından, hücrelerin lize olmadığı şeklinde açıklamıştır. Bu immün reaksiyonları, tamamlayıcı özellikteki moleküllere de kompleman adını vermiştir.² Bu çalışmayla da 1919 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. Kompleman sistemi, yaklaşık olarak 40 farklı proteini kapsayan geniş bir ailedir. Bu proteinler, immünojenik reaksiyonları aktive edici (aktivatör) ve düzenleyici (regülatör) olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır. Kompleman proteinleri genellikle “C” harfi ile gösterilir, bu proteinlerin numaralandırılması da proteinlerin keşfedilme sırasına göre Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır.³ Kompleman sistemi, farklı antijenik moleküllerle ve farklı aktivatör kompleman proteinleriyle başlayan 3 yolak (yol) üzerinden işlev gösterir. Regülatör kompleman proteinleri ise ya solubl (C1-INH, C4BP, Faktör H, Faktör I, klasterin, vitronektin, karboksipeptidaz) ya da membrana bağlı (CR1, CR59, CR2, CR3, DAF, MCP)dir.⁴ Kompleman proteinlerinin, büyük bir bö-

lümü hepatositlerce üretilir. Ayrıca makrofaj, monosit, lenfosit, ince bağırsak epiteli, dalak, akciğer, böbrek, kemik iliği ve lenfoid dokuda da sentezlenir. Kompleman yollarında merkezî rol oynayan C3 ve transplantasyonda antikor aracılı rejeksiyon [antibody mediated rejection (AMR)]da sitotoksik donör spesifik antikorlara bağlanan C1q kemik iliği, lenfosit ve makrofajlarda üretilirler. Serumda, konsantrasyonu en fazla olan protein C3 (3-4 g/L)’tür.⁵ Böbrekte üretilen C3’ün dolaşıma katkısı %5 iken, nakil olup akut rejeksiyon öyküsü olan hastalarda bu katkı %16 olarak belirlenmiştir.⁶ Böbrekte eksprese olan, kompleman komponentleri ve ekspresyon bölgeleri **Tablo 1**’de görülmektedir.⁷

Kompleman proteinleri, 3 farklı yolla immün yanıtı tetikler. Alternatif ve lektin yolları doğal immün sistem, klasik kompleman yolu ise edinsel immün sistem mekanizmasıdır. Ancak anti-ABO antikorları gibi doğal antikorlarda, klasik kompleman yolunu aktive ettiğinden, doğal immün sistem mekanizması olarak da ifade edilebilir (**Şekil 1**).⁸

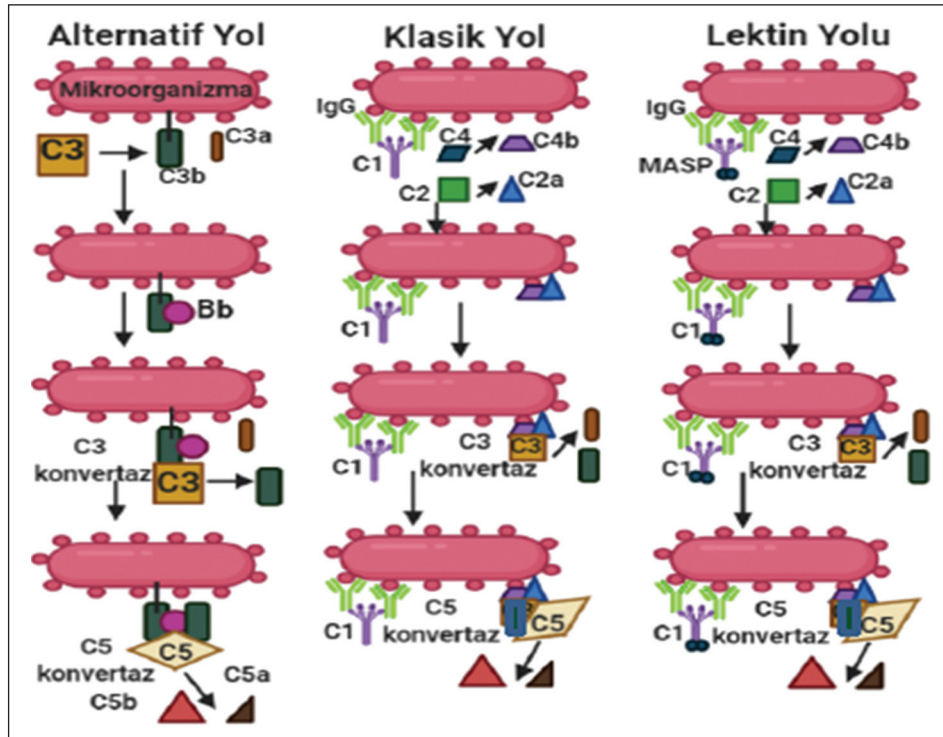
KOMPLEMAN AKTİVASYON YOLLARI

ALTERNATİF KOMPLEMAN YOLU

Serumda, yüksek konsantrasyonda bulunan C3’ün, mikroorganizmalar tarafından indüklenerek,

TABLO 1: Böbrekte eksprese olan kompleman proteinleri ve ekspresyon bölgeleri.⁷

Kompleman komponentleri	Ekspresyon bölgeleri
A) Kompleman proteinleri ve aktivasyon ürünleri	
C3 ve fragmanları - iC3b, C3dg ve C3d -	Glomerül ve tübül bazal membranları, böbrek arterleri
C4 fragmanları -C4a ve C4b-	Glomerül arterler, mezenkimal hücreler
C4 bağlama proteini (C4bp)	Mezenkimal hücreler, glomerül bazal membranının subendotelial tabakası
C3, C4, C2 ve Faktör H,	Kortikal tübüller
Faktör D ve properdin	Glomerül
Faktör B	Medulla
B) Regülatör proteinler	
MCP (CD46), DAF (CD55)	Juktaglomerüler aparat, glomerüler kapiller, mezenkim, podositler, epitelyal distal tüplerin bazolateral yüzü, peritubular kapiller
CD59	Juktaglomerüler aparat, glomerüler hücreler, glomerül bazal membran, proksimal ve distal tübüller, toplama kanalı, tübül bazal membran, peritübül kapiller
Faktör H	Glomerül bazal membran, mezenkimal matriks, tübül bazal membran
C) Kompleman reseptörleri	
CR1 (CD35)	Podositler
C5aR1, C5aR2, C3aR	Podositler, proksimal tübüller



ŞEKİL 1: Kompleman altivasyonunda yollar (Abbas ve ark. tarafından modifiye edildi.).⁸

plazmadaki proteolitik enzimler tarafından yıkılması ve C3b fragmanının, mikroorganizmanın membranına kovalent bağ ile bağlanmasıyla aktivasyon başlar. C3b'de bulunan tiyol ester bağları, membran yüzeyindeki hidroksilin (OH) ya da NH₂'ye bağlanır. C3b'nin yarı ömrü oldukça kısadır (100 µsn). O nedenle mikroorganizmalar, membrana bağlanmazsa kısa sürede inaktif hâle geçer. Mg²⁺ varlığında bu ürün, diğer bir kompleman proteini olan Faktör B ile kompleks oluşturur. Oluşan kompleks, plazmadaki Faktör D ile reaksiyona girerek, Faktör B'yi keser ve Bb fragmanı C3b'ye eklenir. Properdin denen bir başka kompleman proteini de C3bBb'nin, membrana stabilizasyonunu sağlar. C3 konvertaz adı verilen bu 2'li kompleks serumdaki C3'ün, çok daha etkili bir biçimde C3a, C3b şeklinde ayrılmasını sağlar. Yeni C3b'lerin bazıları, yine hücre membranına bağlanırken bazıları da C3 konvertaza eklenir. Bu 3'lü kompleks de C5 konvertaz adını alır ve C5 kompleman proteinin, C5a ve C5b fragmanlarına bölünmesini sağlar. Bu aşamadan sonra aktivasyonun, terminal dönemi başlar.

LEKTİN KOMPLEMAN YOLU

Bu yol; mikrobiyal moleküller, mannoz ve polimerlerin mannoz bağlayan lektin, fikolinler, kollektinler gibi moleküller tarafından tanınmasıyla başlar. Bu kompleman proteinleri, serin esteraz özellikleri sayesinde C4 kompleman proteinini, C4a ve C4b fragmanlarına böler. C4b, mikroorganizmanın membranına bağlanır, ardından C2a benzer şekilde bölünür. Bu kez C2a, membrana kovalent bağ ile bağlı olan C4b'ye eklenir. Bu 2'li molekülde, lektin yolunun C3 konvertazı olarak isimlendirilir. Aynı alternatif yoldaki gibi serum C3 kompleman proteininin, çok daha etkili bir biçimde fragmanlarına ayrılmasını sağlar. Yine C3b fragmanı, C3 konvertaza eklenerek C5 konvertazını oluşturur.

KLASİK KOMPLEMAN YOLU

Bu yolun aktivasyonunda; IgM ve IgG antikorları, antijen antikor kompleksleri, pentraksin ve polimerler rol oynar. IgG moleküllerinden de IgG3, IgG1 ve kısmen IgG2 komplemanı aktive etme özelliğine sahiptir. Organ nakillerinde donöre spesifik antikor oluşumu, AMR'lerde ve allogreft sağkalımında

önemlidir. 2013 yılındaki, humoral rejeksiyonla ilgili Banff kriterlerinde de belirtilmiştir. Klasik kompleman yolağının aktivasyonu, en az 2 IgG veya 1 IgM'nin C1q kompleman proteini ile bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmayla C1q molekülündeki konformasyonel değişiklik, serin esteraz aktivasyonuna sahip olan C1r ve C1s kompleman proteinlerinin, C1q'ya bağlanmasını sağlar. Böylece lektin yolağında olduğu gibi C4 ve C2 molekülleri bölünür ve hedef membrana bağlanır. Bu C3 konvertaz molekülünün oluşumu sonrasında reaksiyon, lektin yolundaki gibi devam eder.^{9,10}

Bu arada klasik kompleman yolunun en önemli aktivatörü, Ig molekülünden olan IgM molekülüdür.¹¹ IgM, B hücre aktivasyonunda üretilen ilk antikordur ve genellikle insan bağışıklık sisteminin ilk savunma hattı olarak önerilmektedir. Saf B hücrelerinin yüzeyinde, monomerik bir molekül olarak bulunmasının yanı sıra IgM, her zaman bir polimer olarak salgılanır. İnsanlarda en fazla bulunan IgM polimeri, J zinciriyle bir araya getirilen, 5 monomerik birimden oluşan pentamerik IgM'dir. Öte yandan hegzamerik IgM'nin, insan serumlarında da bulunabileceği bilinmektedir. Genellikle az miktarda hegzamerik IgM'nin, normal insan serumlarında da mevcut olmasına rağmen farklı bozukluklarla (Waldenstrom'un Makroglobulinemisi, soğuk aglütin ve tekrarlayan üriner bakteriyel enfeksiyonlar) ilişkili olduğu açıklanmıştır. Pentamerin aksine IgM, hegzamer 6 monomerik blok içerir ve J zincirinden yoksundur. Hegzamerik IgM'nin keşfinden bu yana, onlarca yıl geçmiş olmasına rağmen kesin işlevi hâlâ bilinmemektedir.¹² Hegzamerik IgM, komplemanı aktive etmede pentamerik IgM'den 10-20 kat daha etkilidir. Bu durum, hegzamerik olan C1q molekülünün hegzamerik olan IgM'ye bağlanma özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu güçlü kompleman aktivasyonu için hegzamerik IgM, "Gizli bir silah mı yoksa insanlar için istenmeyen bir molekül mü?" sorusu da akla gelmektedir.¹³ 2017 yılında, IgG-C1 etkileşiminde klasik 2 IgG molekülüne, bir C1 molekülünün bağlandığı görüşü de değişmiştir.¹⁴ C1 molekülünün, 6 IgG molekülüne bağlanabileceği de önerilmektedir.¹⁵ 2019 yılında ise hücre membranına bağlanmış IgG'nin, C1 ile hegzamerik konfigürasyon alabildiği ve böylece kompleman aktivasyonunu başlattığı tespit edilmiştir.¹¹

Yine bu bağlanmada Ig'lerin, glikozilasyon özelliğinin de önemi vardır. Kompleman aktivasyonunda IgG'de ağır zincirin Fc bölgesindeki arjinin (Asn)-297'nin glikozilasyonu önemlidir. Bu IgG'nin, dördüncül yapısının oluşumunda da önemlidir.¹⁶ Asn-297, evrimsel süreçte iyi korunmuştur. Kütle spektrometri çalışmalarıyla Asn-297'de, fukozilasyonun arttığı durumda IgG'lerin C1 bağlama özellikleri artarken, azaldığı durumlarda ise antikora bağlı hücre sitotoksitenin arttığı belirlenmiştir.¹¹ IgG'lerin, karbohidrat kuyruğundaki galaktoz ve sialik asit oranlarının da antiinflamatuvar veya proinflamatuvar reaksiyonlarında farklı olduğu belirlenmiştir.¹⁵

Kompleman proteinin başlama aşaması, her yolda farklı olmasına rağmen terminal aşaması ortaktır. C5 konvertaz oluşumu ile C5 kompleman proteini C5a, C5b'ye ayırılır. C5b hücre membranına bağlanır. Diğer kompleman proteinlerinin bir diğerini tetiklemesi gibi, C5b, C6'yı, C7 ve C8'i tetikler. C8 çok sayıdaki C9 ile hücre membranından bir por membran atak kompleksi (MAC) oluşturur. Böylece hücre canlılığı ve bütünlüğünde önemli olan membranın, seçici geçirgen özelliği bozularak stoplazmanın kompozisyonu değişir, Na⁺ ve su hücre içine girerek hücrenin lizisine neden olur.¹⁰

Kompleman aktivasyonunun, MAC oluşumu dışında başka sonuçları da vardır. Kompleman proteinlerinin, parçalanması sonucu anaflatoksinler (C3a, C4a, C5a) salınır. Bazı hücrelerde, bu anaflatoksinleri tanıyan reseptörler vardır. Örneğin nötrofil ve monositlerdeki C3aR ve C5aR'ye bağlanan anaflatoksinler, bu hücrelerden sitokin ve kemokin salınımını, serbest oksijen türleri ve serbest azot türlerinin, prostaglandinlerin salınımını sağlarken, mast hücreleri ve bazofillerden de vazoaktif moleküllerin salınımını sağlar. Hücre yüzeyindeki, adezyon molekülleri ve ortamdaki hücre kompozisyonu değişir ve sonuçta inflamasyon oluşur. Yine nötrofil, makrofaj gibi fagositoz yapan hücrelerin yüzeyinde, kompleman proteinlerini tanıyan R'ler vardır. Bu reseptörlerden, CR1 membrana bağlı olan C3b ve C4b'yi tanıırken, CR3 de inaktif C3b (iC3b) ve iC4b'yi tanıır. Böylece mikroorganizmaların ya da antijenik yapıların, fagositoz ile yok edilmesi sağlanır. C3 fragmanlarından C3d, antijenik yapılara bağlanana-

rak, B hücrelerindeki CR2 reseptörleriyle tanınır. C3d, avidite özelliğine sahiptir. B hücrelerin aktivasyon eşiğini düşürerek, antikor sentezini ve humoral yanıtı başlatır. Salınan antikorlar, antijene bağlanarak immün kompleksler oluşur. Bu immün komplekslere, C3b fragmanlarının bağlanması eritrositleri de aktive eder. CR1 reseptörleri, eritrositlerin bağlanması ile oluşan 3'lü kompleks karaciğer ve dalakta temizlenir. Hücre membranında apoptotik sinyalleri tanıyan C1q, MBL, fikolinler ve fagositlerdeki R'lerce tanınır. Böylece bu hücrelerin zarar vermeden temizliği sağlanır.¹⁷

Kompleman aktivatörlerinden C1 inhibitörü (C1INH), kompleman yolunun aktivasyonunu daha ilk basamaklarda inhibe eder. Lektin ve klasik kompleman yolunda C4bC2a kompleksinin oluşumunu önler. Membran kofaktör protein [membrane cofactor protein (MCP)-CD46]i ve Faktör H, Faktör I için kofaktör olarak görev yaparlar. Faktör I'in enzimatik reaksiyonu ile C3b önce iC3b'ye daha sonra da C3dg'ye dönüşür. DAF, C3 konvertaz oluşumunu engeller. CD59 ve klastrin ise MAC oluşumunu engeller.⁷

BÖBREK NAKLİNDE KOMPLEMAN SİSTEMİNİN AKTİVASYONU

Böbrek nakillerinde, gerek doğal gerekse adaptif immün sistemde önemli rolü olan kompleman sistemi, transplantasyondaki başarı açısından da son derece önemlidir. Hem hasta hem de donörün kompleman sistemi, nakledilen böbreğin akıbetine katkı sağlar. Hastada, kompleman sürecini etkileyen 2 faktör mevcuttur. Bunlardan birincisi, hasta C3 glomerulopati, membranoproliferatif glomerulonefrit Tip 1, atipik hemolitik üremik sendrom, IgA nefropatisi, diyabet ve dislipoproteinemi gibi kompleman kaynaklı bir hastalık sonucu böbrek yetersizliği yaşıyor olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi kompleman proteinleri, hastada farklı hücreler tarafından üretilebilir. Bu da nakil olsa bile hastalığın tekrarlaması açısından risklidir. Hasta açısından bir diğer faktör de diyalizdir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların çok büyük bir bölümü hemodiyaliz (HD) ile çok az bir kısmı ise periton diyaliz ile tedavi edilmektedir. 2018 verilerine göre dünyada, 2,6 milyar insan diyaliz tedavisi almaktadır. Diyaliz cihazları ile

biyoyumluluk önemlidir. Çünkü kompleman, dolaşımdaki bir protein grubu olduğundan kompleman sistemi, biyoyumsuzluğun önemli bir habercisidir, kendinden olanı ve olmayanı ayırt eder. Eski yıllarda kullanılan selüloza dayalı diyaliz membranları ucuz ve ince duvarlı, ancak serbest HO gruplarından dolayı immün reaktiftir. Bu negatif yüklü membranlar, C3 kompleman proteinlerinin tiyolester gruplarına bağlanabileceği alanlar oluşturur. Hemodiyaliz boyunca C3 aktivasyonu, ilk 10-15 dk boyunca pik yapar. Terminal yolun aktivasyonu, diyalizin daha sonraki aşamalarında C5a, C5b-9 oluşumu ile sonuçlanır. Selüloza dayalı membranların, kompleman aktivasyonunu tetiklediği görülmektedir. Tek bir HD boyunca C5b-9, C3d/C3 oranları plazmada %70 artar. Selüloz membranlardan sonra modifiye selüloz membranlar kullanılarak biyoyumluluk düzeltilmiştir. Serbest HO grupları, farklı substitüsyonlarla-özellikle asetat gibi- yer değiştirdi. Bundan sonra da sentetik membranlar geliştirildi. Bugün, yaygın olarak bu sentetik membranlar kullanılmaktadır.^{2,18} Bu membranların yararı, ilk olarak por boyutunu değiştirmek, ikincisi de biyoyumluluk arttığından immün reaksiyonu azaltmaktır. Modern ve uyumlu biyomembranlarda bile kompleman aktivasyonu hâlâ oluşmaktadır.¹⁸

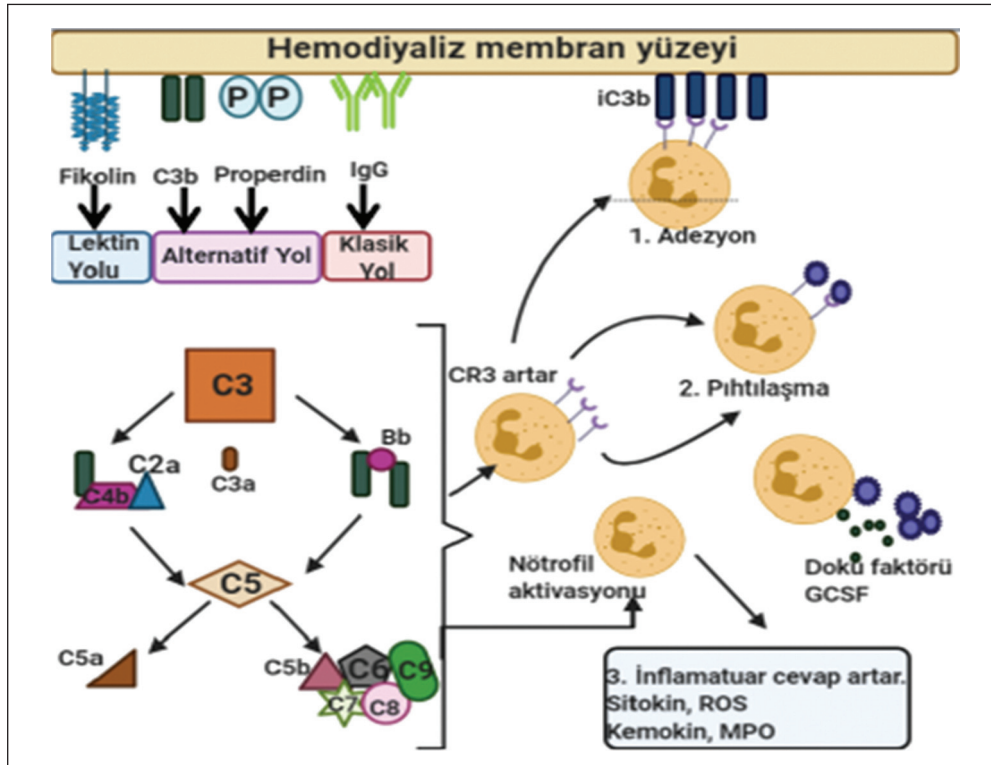
Diyalizdeki kanallar ve filtrelerde mevcut olan negatif yüklü yüzeylerin, kompleman bileşeni C1q ve kompleman düzenleyici protein properdin tarafından tanınması, sırasıyla klasik yolun ve alternatif yolun aktivasyonuna yol açar.¹⁹ Benzer şekilde kompleman sisteminin, lektin yolunun aktivasyonuna katılan fikolin 2 ve mannoz bağlayan lektin serin proteaz 2 (MASP2), modern diyaliz filtreleri üzerinde zenginleştirilmiştir.²⁰ Bu modern filtrelerin ve boru setlerinin şarj edilmemiş hidrofobik yüzeylerinde, adsorpsiyon ve kompleman bileşenleri tarafından tanınmanın anahtarıdır.²¹ Malzeme yüzeyleri, kan ve/veya plazmaya maruz kaldıktan birkaç sn sonra 8 nm'lik bir plazma protein filmi (yaklaşık bir tekli tabakaya karşılık gelir) ile kaplanır. Yüzeylerle temas ettikten sonra değişen protein konformasyonu ve aktivite sağlayan proteinler, alternatif yolu aktive eden C3'ü ve klasik yolu aktive eden antijen-bağlı olmayan IgG'yi içerir. Kompleman aktivasyonu, anafilatoxinlerin (C3a, C5a), opsoninlerin (C3b, iC3b) ve

membran atak kompleksinin (C5b-9) oluşumuyla sonuçlanacaktır. İlk olarak kompleman aktivasyonu, lökositlerin membran üzerinde biriken C3 fragmanlarını bağlayarak lökopeniye yol açan, kompleman reseptörü 3 (CR3)'ün yükselişine yol açar. İkincisi, nötrofiller üzerindeki CR3, trombotik işlemlere katkıda bulunan trombosit-nötrofil komplekslerinin oluşumu için önemlidir. Ayrıca HD sırasındaki C5a oluşumu, nötrofillerde doku faktörü ve granülosit koloni uyarıcı faktör ekspresyonuna yol açar, bu da hemodiyaliz hastalarını prokoagülan duruma getirir. Üçüncüsü, kompleman aktivasyonu ayrıca oksidatif patlama ve proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin serbest bırakılmasıyla sonuçlanan lökositlerin, çağırılmasını ve aktivasyonunu da teşvik eder. Daha spesifik olarak, nötrofillerin C5a tarafından aktivasyonu, granül enzimlerinin, örneğin miyeloperoksidazın salınmasına yol açar (Şekil 2).^{7,18}

İnsan olmayan bir primat (NHP) modelinde, kompleman aktivasyon belirteçlerinin seviyeleri diyalizden sonra artmış, ancak daha sonra normal seviyelere dönmüş, bu da kompleman aktivasyonunun

prosedürden sonra azaldığını gösterir. Bununla birlikte, hemodiyaliz sırasında tekrarlanan kompleman aktivasyonu, endoteliyopatiye bağlı sistemik inflamasyon ile sonuçlanan inflamatuvar aktivasyon ürünlerinin ve lökosit aktivasyonunun oluşmasına yol açar.¹⁹ Hemodiyaliz için düşük kompleman aktifleştirici filtrelerin kullanılması ve nakil adaylarında ultrafiltrasyondan kaçınılması, nakil sonrası gecikmiş greft fonksiyon riskini azaltabilir.¹⁸ Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda; anemi, malnütrisyon, oksidatif stres, endotel hücre disfonksiyonu, immün hücre disfonksiyonu, lökopeni, ateroskleroz ve miyokard infarktüs riski artar. Bu hastalıklarda, kronik inflamasyon önemlidir.² Haftada, ortalama 3 kez diyalize giren hastalarda kronik inflamasyonun tetiklenmiş olabileceğini düşünürsek, kompleman sistemin önemi bir kez daha dikkat çekmektedir.

Donördeki kompleman sistemi de böbrek naklindeki başarıyı etkiler. Donör kaynağı genellikle ya canlı akraba donörler ya da kadavra donörlerdir. Canlı donör adayları, klinik ve immünolojik açıdan detaylı olarak incelenir ve nakil planlı biçimde kısa



ŞEKİL 2: Diyaliz sırasında kompleman aktivasyonu (Poppelaars F ve ark. tarafından modifiye edildi.).¹⁸

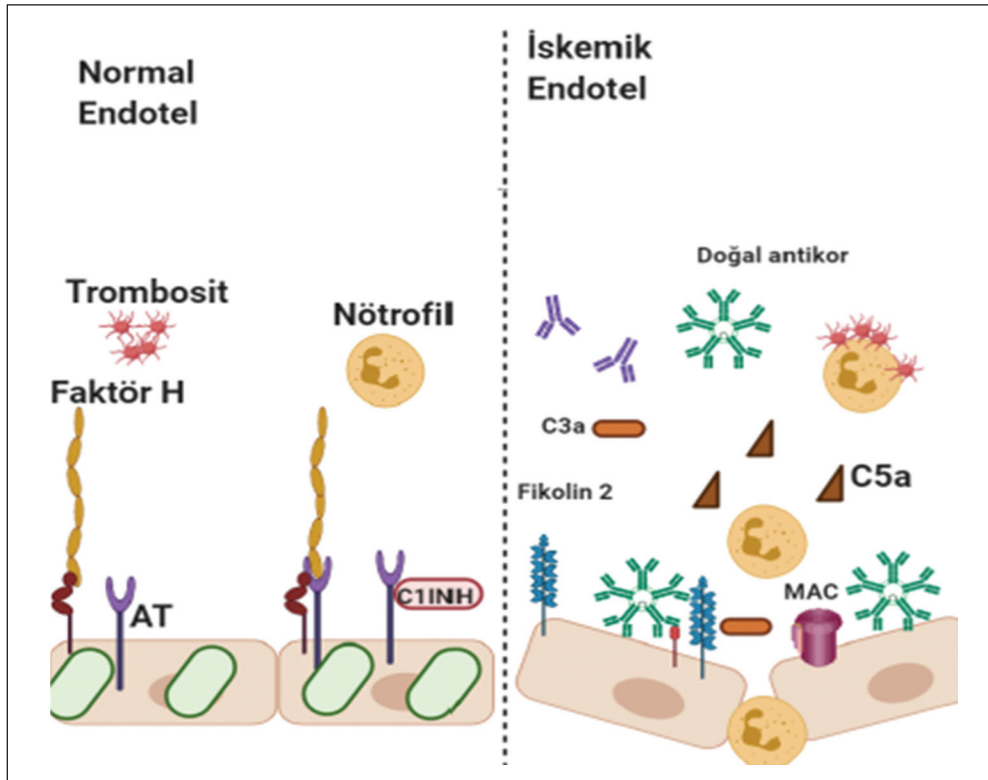
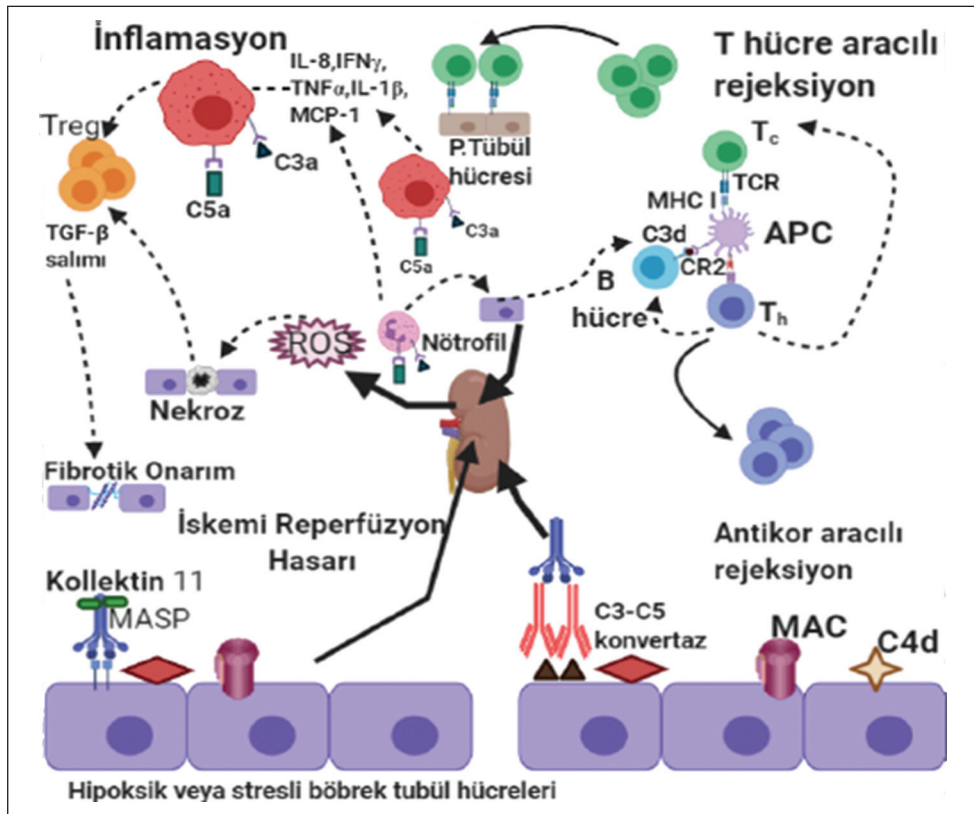
sürede uygulanır. Kadavra donörler ise beyin ölümü veya kardiyak ölüm ölümü gerçekleşmiş donörler olabilir.⁷ Ülkemizde, sadece beyin ölümü gerçekleşmiş kadavra donörlerden böbrek alınır. Bu donörlerden alınan böbreklerde, soğuk iskemik süreleri daha uzun (özellikle kardiyak ölümü gerçekleşen donörlerde), hemodinamik dengesizlik, hormonal düzensizlik, inflamatuvar tepkiler dâhil olmak üzere kapsamlı fizyolojik değişiklikler oluşmakta ve greftte değişmiş bir hücre fenotipine yol açmaktadır. Bu durum, kompleman aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Kadavra böbreğindeki kompleman aktivasyonu, nakil süresince ve sonrasında greft hasarının majör sebebidir. C3dg ve sC5b-9 gibi kompleman aktivasyon ürünlerinin seviyeleri, sağlıklı bireylere kıyasla kadavra donörlerde sistematik olarak artar ve akut rejeksiyonla ilişkilidir. Kardiyak ölümü gerçekleşen donörlerde, kalp infarktüsüne neden olan ateroskleroz, kronik endoteliyopati ve inflamasyona kompleman aktivasyonu da eşlik edebilir.²²

İskemi ve reperfüzyon, kompleman aktivasyonunu tetikleyen en önemli nedendir. İskemi sırasında doku, dolaşım yoluyla organa taşınan oksijenden mahrum kalır ve metabolizma, anaerobik duruma geçer. İskemi, anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak kanın pH'sini düşürmek de dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla komplemanı aktive eder. Ortaya çıkan asidik koşullar, kompleman sistemine müdahale eder ve bu değişen düzenleme, alternatif yolun aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır.²³ Nötrofillerde, anafilatoksin C5a, sodyum-proton deşitiricileri aktive edebilir ve asidik ekstraselüler mikroçevrenin oluşumuna yol açan glikolitik akıyı artırabilir.²⁴ Anaerobik metabolizma ayrıca C3'ün, tiyol esterini kırabilen bir nükleofil olan NH₃ü de üretir. Böylece alternatif yolun başlatıcısı olarak işlev görür. İskemi, ayrıca doğal immün sistem tarafından tanınan endotel ve parankimal hücrelerin fenotiplerinde değişikliğe yol açar. Endotelial hücre yüzeyi, yapısal olarak antitrombotiktir ve temel olarak koruyucu bir glikokaliks tabakası oluşturan proteoglikanlar nedeni ile antikompleman özelliklere sahiptir. İskemi, damar duvarının endotelial hücrelerinde heparanaz ve metaloproteinazların ekspresyonunu indükler, bu da glikokaliksin kesilmesine ve parçalanmasına neden olur.²⁵ Bu parçalanma, antitrombin, aktive edilmiş

protein C, doku faktörü inhibitörü, C4b bağlayıcı protein, Faktör H ve C1INH dâhil olmak üzere kompleman, pıhtılaşma ve adezyon sistemlerinin, regülatörlerinin kaybına neden olur. Bunlar, hücre yüzeyinden salınır. Bu regülatörlerin kaybı, endotel hücre yüzeyinin artık kompleman, pıhtılaşma ve temas sistemleri tarafından saldırıya karşı korunmadığı anlamına gelir. İskemi ve intravasküler inflamasyon sırasında endotel, sitokinler veya MAC ile aktive edilir ve böylece prokoagülatör, proadeziv ve proinflamatuvar duruma dönüştürülür (Şekil 3).²⁶

İskemik organ reperfüzyonu, dokunun onarımını sağlamak için gerekli olan, ancak başlangıçta yıkıcı yaralanmalara neden olan bir işlemi indükler. İskemi, renal tübüler hücrelerde, fukozun upregülasyonunu ve kollektin 11'in bazolateral sekresyonunu indükler. Lokal olarak üretilen kompleman komponentlerinin varlığında ya da reperfüzyonda MASP1 ve MASP2 kollektin 11'e bağlanır. İskemi ile renal tübüler hücrelerde sentezlenen C3 düzeyleri artar, MCP, Faktör H gibi kompleman regülatörlerinin kaybı artar. Bu da hücre ölümünü ve akut böbrek hasarını kolaylaştırır. Deneysel hayvan çalışmalarında iskemik reperfüzyonun, kompleman aktivasyonunda önemli bir rol oynadığına dair kanıt sağlanmıştır. Domuz böbreğinin iskemik reperfüzyon modellerinde, reperfüzyondan önce C1INH kullanılarak lektin yolunun veya klasik yolun blokajı böbrekleri korumuştur.⁷ Farelerle yapılan çalışmada, renal iskemik reperfüzyon indüksiyonundan önce C3b'ye, spesifik monoklonal antikor kullanarak alternatif yolun blokajı koruyucuydu. Yine fare modelleri ile yapılan çalışmalarda soğuk iskemik süresi arttıkça, greftteki C3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.^{27,28}

Nausier ve ark. böbrek allogreftinde, kompleman aktivasyonu ile hücrel ve humoral immün reaksiyonlarını açıklamışlardır (Şekil 4).²⁹ İskemi sırasında; hasarla ilişkili moleküller, hipoksik hasarlı tübüller, endotel ve perivasküler hücrelerde eksprese olur ve kompleman sisteminin her 3 yolunun aktivasyonuna yol açan C1q, mannoz bağlayıcı lektin (MBL), kolinler, fikolin ve C3b gibi desen tanıma reseptörleri tarafından tanınabilirler. Şekil 4'te, fukozile edilen ligandların, kollektin 11 tarafından tanınması görülmektedir. Kollektin 11, MASP1, MASP3 ve bağlantıdaki MASP2 ile ilişkilidir. Bu sayede, lektin

ŞEKİL 3: Glomerüler kapillerde iske mi reperfüzyon hasarı (Biglarnia AR ve ark. tarafından modifiye edildi.).⁷ŞEKİL 4: Kompleman aktivasyon yolları ve allogreft immünoloji (Nausser CL tarafından modifiye edildi.).²⁹

yolu aktive olur. C3 ve C5'in bölünmesinden sonra, MAC oluşur, bu da inflamatuvar hasar ve hücre ölümlüyle sonuçlanır. Böbrek endotel hücrelerinde eksprese olan alloantijenlere, özellikle de vericinin uyumsuz HLA antijenlerine karşı oluşan alloantikolar varsa klasik kompleman yolunun aktivasyonunu başlatılabilir. Nakil öncesi yapılan çaprazlama testleri ile hastada, donöre karşı oluşmuş alloantikolar araştırılmaktadır. İlk kez Terasaki tarafından lenfositotoksisite yöntemi ile araştırılan alloantikolar, günümüzde akım sitometri yöntemine dayalı teknikler kullanılarak daha hassas yöntemlerle tespit edilmektedir. Nakil öncesi donör, HLA antijenlerine özgü alloantikora sahip olan alıcıda, klasik kompleman yolu aktive olur. Kısaca greft dokusundaki HLA antijenine bağlanan alloantikora C1q, C1r ve C1s eklenerek, MAC oluşumu ile sonlanacak süreç başlar. Nakil sonrası alloantijenler; direkt, indirekt veya semi direkt yollarla immün reaksiyonu başlatabilir. Nakilden saatler hatta dk'lar sonra rejeksiyon gerçekleşebilir. Son yıllarda komplemanı aktive eden antikoların, nakil öncesi ve nakil sonrası takibini yapmak amacıyla kompleman aktivasyonunun erken basamaklarında rol oynayan C1q, C3d gibi serum kompleman proteinlerini araştırılan testler, organ nakli immünolojisi laboratuvar çalışmalarına başlanmıştır.^{30,31}

Ayrıca hem alıcı hem de donörün dendritik hücreleri, monositleri, makrofajları gibi antijen sunan hücreler (APC), kompleman reseptörleri C3aR ve C5aR1'e ek olarak kompleman bileşenleri C3 ve C5'i eksprese eder. Hücre dışı alanda kompleman aktivasyonu ile üretilen C3a ve C5a, alloantijenlerin sunumunu ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin, APC'ler ile temasını artırır. Ek olarak, C3a ve C5a, CD4⁺ T hücre farklılaşmasını ve hücre ömrünü artırır. Ayrıca APC'ler, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını da destekler. CD8⁺ T hücreleri, intravasküler ve ekstravasküler kompartımanlarda hücresele rejeksiyonu yönlendirir ki bu, sırasıyla endotelit ve tübülit patolojik olarak tanımlanır. CD4⁺ T hücreleri, B hücresi proliferasyonunu ve sonuçta antikor üretimini uyarır. Ek olarak, alloantijene karşı B hücre yanıtı, kompleman ile doğrudan artırılabilir. Nakil ile ilişkili olmayan antijenlere karşı bu durum rapor edilmiştir. Bu

durum, C3b ile opsonizasyon ve onun metaboliti olan C3d ve CR2 aracılığıyla antijen sunumunu artırabilir. CR2, sekonder lenfoid dokudaki foliküler dendritik hücrelerde ve B hücrelerinde mevcuttur. B hücresi reseptörünün, opsonize olmuş antijen ile bağlanması, B hücresi aktivasyonu için eşiği düşürür ve donöre özgü antikorun, IgM'den IgG'ye sınıf geçişine izin verir. Nakil sonrası oluşan de novo alloantikolarda, yine klasik kompleman yolu aracılığıyla MAC oluşumunu sağlar. Makrofaj ve nötrofillerde eksprese olan C3aR ve C5aR'ye C3a ve C5a'nın bağlanması, fibrotik faktörlerin salınımını sağlayarak fibrozisi ortaya çıkarır. Kalisik kompleman aktivasyonunu saptamak için genellikle renal biyopsi örneğinin, C4d'si değerlendirilir. Böbrek biyopsi örneklerinde, C4d boyama sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Çünkü C4d epitoplari, C4 ve kovalent olarak hücreye bağlanmış C4 fragmanlarında bulunmaktadır. Dolayısıyla antikorun, kompleman aktivasyonunun bir sonucu olarak biriken C4d yerine sitokin oluşumuna yanıt olarak, endotel hücreleri tarafından eksprese edilen C4'ü tespit ettiği ihtimali göz ardı edilmemelidir.³² Bu belirsizlik, C4d verilerinin farklı merkezler tarafından yorumlanmasındaki tutarsızlığı açıklayabilir. Bu sorunu çözmek için C4d'ye spesifik, yeni epitoplara özgü anti-C4d antikoları araştırılmaktadır.³³ Hasta ve donörün, kompleman proteinlerinin polimorfizmleri çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Bu alanda, en sık C3 kompleman protein polimorfizmi değerlendirilmiştir. C3'ü kodlayan genin, 3. ekzonundaki tek nükleotit farklılığı mevcuttur. Bu durumda, C3F ve C3S olmak üzere 2 farklı allel ortaya çıkar. C3S alleli, dominant formdur. Beyaz ırk %80, siyah ırk %95 ve Asyalılar %99 oranında C3S alleli taşır.³² Yine C4a, C4b, C5, C5aR, fikolin, MASP2 ve MBL gibi kompleman proteinlerindeki polimorfizmler ile rejeksiyon ve greft sağkalımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Genellikle sonuçlarda, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^{7,34}

KOMPLEMAN SİSTEMİNİN İNHİBİSYONUNU SAĞLAYAN İMMÜNSUPRESİF AJANLAR

Nakil sürecinde, kompleman sisteminin aktivasyonu greft için ciddi bir tehdit olduğundan, kompleman sisteminin inhibisyonu greftin sağkalımı açısından önemlidir. Bunun için de bir dizi ajan geliştirilmek-

tedir (Tablo 2). Bu ajanlar, nakil öncesi greft kalitesinin optimizasyonunu, kompleman kaynaklı greft hasarın önlenmesini, akomodasyon ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesini sağlar.^{7,35}

Preklinik çalışmalar, kadaverik donörlerin kompleman inhibitörleriyle tedavisinin, nakil sonrası düzelmiş greft fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda, rekombinant protein olan sCR1 kullanarak C3 ve C5 konvertazlar inhibe edilmiştir. Safılaştırılmış C1INH kullanılarak, kompleman sisteminin klasik ve lektin yollarının, ayrıca pıhtılaşma, adezyon ve kalikrein-kinin sistemlerinin inhibisyonu sağlanır.³⁶

Nakilde, kompleman sisteminin inhibisyonu için alternatif ve oldukça kolay bir klinik yaklaşım, allogreft muhafaza çözeltisinin modülasyonudur. Fare modelinde, nakil öncesi böbrek allogreftlerinde C5aR1 blokajı, greft sağkalımını önemli ölçüde iyileştirmiştir.³⁷ Bu sonuç, araştırmacılara kompleman kaynaklı hasarı azaltmak için allogreft muhafaza solüsyonunda yapılabilecek değişikliklerin, etkili bir strateji olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, bu strateji ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Bir başka ilginç yaklaşım ise doku hasarı ve inflamasyon bölgesinde, C3 fragmanı birikimi veya MAC oluşum alanlarını hedef alan kompleman inhibisyonudur. Bu inhibisyon, doku hasarı modellerinde, örneğin kimerik TT30 (CR2-Faktör H)

molekülü kullanılarak zaten başarılmıştır.^{38,39} Sıçanlarda, nakil öncesi muhafaza sırasında, TT30 ile böbreklerin ön işlemi iskemi reperfüzyon hasarını önledi.

Kompleman inhibisyonu ile ilgili çalışmalarda, çok sayıda aday olmasına rağmen sadece 2 ilaç klinikte kullanılmaktadır. Bunlar; anti-C5 mAb ekulizumab ve C1INH preparatlarıdır. Ekulizumab, C5'in C5a ve C5b'ye bölünmesini bloke ederek ve böylece MAC oluşumunu önleyerek komplemanın, terminal yolunu spesifik olarak inhibe eder. Bu ajan, HLA-duyarlı hastalarda, ABO uyumsuzluğu ve AMR tedavisinde kullanılmaktadır.⁷ Söz konusu kompleman inhibitörlerinin, kullanıldığı organ nakilleriyle ilgili yayınlarda farklı sonuçlar görülmektedir. Canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılan ve önceden HLA'ya spesifik DSA'sı olan hastalarda, ekulizumab kullanılmış ve 3 ayda AMR olasılığı (%7,7), DSA nedeni ile plazmaferez tedavisi alan gruptaki AMR olasılığı (%41,2) ile karşılaştırıldığında, azalma olduğu görülmüştür.⁴⁰ Bununla birlikte, 2 yıllık takipte AMR'nin, histopatolojik oluşumunda 2 grup arasında greft sağkalımında fark gözlenmemiştir. Dokuz haftalık profilaktik ekulizumab tedavisini, SOC [(plazmaferez ve intravenöz immüno globulin (IVIg))] tedavisi ile karşılaştıran prospektif çok-merkezli bir çalışmada ekulizumabın, dolaşımdaki C1q-bağlayan HLA-DSA'lı hastalarda, C1q-bağlamayan HLA-

TABLO 2: Kompleman proteinlerini inhibe eden immünsupresif ajanlar.

Bileşik	İçerik	Hedef molekül	Mekanizma
C1INH	Safılaştırılmış ya da rekombinant protein	C1r, C1s, MASP1, MASP2, Faktör B	Moleküllerin serin proteaz aktivitesini inaktive ederek klasik ve lektin yollarını engeller
Ekulizumab	İnsanlaştırılmış monoklonal antikor	C5a	C5 kesimini önleyerek komplemanın terminal yolunu engeller
BIVV009	İnsanlaştırılmış monoklonal antikor	C1s	C1s'i inaktive ederek klasik yolu engeller
IdeS	Proteaz	IgG	IgG'yi hasarlayarak C1q bağlanması önlenir, C bağlanması korunur
APT070	Rekombinant protein	C3 ve C5 konvertazlar	C3 ve C5 konvertazlarını inhibe eder
Kompstatin ailesi inhibitörleri	Peptid	C3	C3'e bağlanarak C3 konvertazı tarafından kesilmesini önler
sCR1	Rekombinant protein	C3 ve C5 konvertazlar	C3 ve C5 konvertazlarını inhibe eder
TT30	Rekombinant protein (Kimerik CR2-Faktör H)	Alternatif yolun C3 ve C5 konvertazları	Hedef hücrelerdeki C3d'ye bağlanır ve C3 konvertazını inhibe eder
C5aR1 antagonisti	Peptid	C5aR1	C5aR1'i engelleyerek sinyali inhibe eder
Kobra zehirli faktörü	Rekombinant protein	C3 ve C5	Faktör B'ye bağlanarak alternatif yolu C3 ve C52'yi parçalar ve konvertaz oluşumunu önler.

DSA'lı hastalardan daha etkili olduğu saptanmıştır. Yaklaşık 80 ay sonunda, ekulizumab tedavisinin düşük AMR insidansı açısından SOC'ye kıyasla yararı, yalnızca C1q-bağlayan HLA-DSA'lı hastalarda gözlemlendi. Bu önemli veriler, sadece komplemana bağımlı efektör mekanizmaların neden olduğu AMR'nin, antikompleman tedaviye duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.⁴¹ Bu hipotez AMR hastalarında, ekulizumab ile tutarsız sonuçları kısmen açıklayabilir çünkü çalışmaların çoğunda IgG'lerin, kompleman bağlama özelliği bilinmiyordu. Bu tutarsız sonuçlar için olası bir başka açıklama da ekulizumabın, kompleman sisteminin terminal yolunu hedef alması ve aktivasyonun erken dönemindeki kompleman bileşenlerini engellememesidir. Bu veriler, C5 seviyesinde kompleman inhibisyonunun, erken aşamadaki kompleman aktivitesini önlemediğini gösterir. Bu gözlemlere dayanarak, kompleman aktivasyonunun erken aşamalarda inhibisyon artan bir ilgi kazanmaktadır. C1INH, rekombinant formunda veya insan plazmasından zenginleştirilmiş bir preparat olarak, prelinik modellerde allojenik ve ksenojenik humoral immün yanıtları önlemek için başarıyla kullanılmıştır.^{42,43} Kontrollü klinik çalışmalarda, zenginleştirilmiş plazma türevli C1INH, HLA duyarsızlaştırması ve AMR'nin tedavisi için kullanılmıştır. Bu ilk güvenlik ve etkinlik çalışmaları SOC'ye ek olarak C1INH'nin, güvenli ve potansiyel olarak faydalı bir terapi olduğunu göstermiştir. Bir pilot denemede, yanıt vermeyen AMR'li 6 hastada yüksek doz IVIg'ye ek olarak C1INH verildi. Altı ayda bu hastalar, kayıttaki seviyelere kıyasla glomerüler filtrasyon hızında iyileşmeler gösterdi ve tarihsel bir kontrol grubuna göre daha az C1q bağlayıcı DSA'ya sahipti. SOC (plazmaferez, IVIg ve rituksimab) alan AMR'li 18 hastada, C1INH ile ek tedaviyi karşılaştıran randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 20 günlük takipte AMR histopatolojisi veya böbrek fonksiyonunda gruplar arası farklılık gözlenmedi.^{35,44,45} Bununla birlikte, 6 aylık protokol biyopsi örneklerine sahip 14 hastanın alt grup analizi, C1INH grubunda hiçbir transplant glomerülopatisi tanımlanmamışken, plasebo grubundaki hastaların %43'ünde transplant glomerulopati mevcuttu. Genel olarak bu ilk veriler C1INH'nin, AMR tedavisi için SOC'ye ek bir tedavi ve uzun vadeli transplant yetersizliği için

hâlâ en önemli risk faktörü olan, transplant glomerülopatinin önlenmesi için önemli bir rol oynadığını gösterebilir.⁴⁶ Bununla birlikte bu çalışmalar, sınırlı sayıda hasta ve kısa süreli takip nedeni ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Komplemanın, erken evrelerinin inhibisyonu için alternatif bir strateji, anti-C1s mAb BIVV009'u kullanarak C1'leri hedefler. Küçük bir Faz I denemesi, BIVV009'u geç akut veya kronik AMR için kısa süreli bir tedavi olarak değerlendirmiştir. Bir aylık protokol biyopsi örnekleri, indeks biyopsi örnekleriyle karşılaştırıldığında, C4d birikiminde belirgin bir azalma gözlemlendi. Bununla birlikte, tedaviden 50 gün sonra AMR'nin, histopatolojik çözümlülüğü ve GFR'de değişiklik gözlenmedi.⁷ Compstatin analogu olan Cp40, C3'ü yüksek afinite ile bağlar. Cp40'ın potansiyel klinik uygulamaları, ABO uyumlu olmayan böbrek nakli ve periodontal hastalığı içerir.^{47,48} Kompleman aktivasyonunu zayıflatmak ve Fc reseptörlerine bağlanmayı azaltmak için tamamen farklı bir yaklaşım, rekombinant *Streptococcus pyogenes* türevli endopeptidaz olan IdeS'yi kullanır. IdeS, IgG'leri menteşe bölgesinden keser ve önce bir ağır zincirin ayrıldığı bir IgG molekülü üretir. İkinci ağır zincirin kesilmesi ile F(ab)₂ ve Fc fragmanı oluşturur. İlk kesilmeden sonra IgG molekülünün, C1q'yu bağlama kabiliyeti kaybolur, ancak Fc reseptörü bağlama kabiliyeti kalır. Kombine Faz I-II klinik çalışmasından umut verici sonuçlar, IdeS'nin DSA'ları azalttığını, ortadan kaldırdığını ve yüksek duyarlılığa sahip 25 hastanın 24'ünde HLA ile uyumlu olmayan nakile izin verdiğini gösterdi.⁷

Nakil olan hastaların küçük bir kısmında, DSA varlığına ve plazmada fonksiyonel kompleman proteinleri olmasına rağmen kompleman aracılı rejeksiyon görülmebilir. Bu, akomodasyon olarak adlandırılır ve mekanizması da tam olarak bilinmemektedir. Ancak hem oksijenaz 1, Bcl-2 ve Bcl-X'i kodlayan genlerin aşırı ekspresyonunun, NHP modellerinde ve alıcılarda antiinflamatuvar durumu arttırdığı bildirilmiştir. Bu genlerin ürünleri, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu azaltan NF-κB transkripsiyon faktörünü düzenler. Bununla birlikte akomodasyonda, komplemanın doğrudan katılımı onaylandı. Bu süreçte greftler genellikle C4d pozitifdir ve çoğu durumda

akomodasyon, kompleman inhibisyonunun terminal dönemindeki faktörler tarafından indüklendiğini gösterir. Bir kalp nakli modelinde, HLA uyumsuz ve presensize farelerde ekulizumab kullanılarak terminal yolu inhibisyonu ve akomodasyonu indüklendi.⁷ Akomodasyon, aynı zamanda kobra zehiri faktörü (CVF) kullanılarak deneysel olarak indüklendi. CVF, hem C3 hem de C5'i parçalayan son derece stabil bir konvertaz CVF-Bb oluşturabilir. CVF-Bb, kompleman regülatörler tarafından etkisizleştirilmediğinden CVF ile muamele, alternatif yolun sürekli aktivasyonuna ve kompleman sisteminin geçici olarak inhibe edilmesine yol açan C3 ve C5 tüketilmesine yol açar.⁴⁹

Adaptif immün yanıtın temel hücrelerinden olan B hücreleri, CR2 reseptörü taşır ve C3d'ye bağlanan CR2, humoral immün yanıtın gelişmesinde önemlidir. B hücre yüzey reseptörleri ile birlikte CR2 tarafından da B hücresinin uyarımı etkili bir humoral yanıtta önemlidir. Her 2 reseptör aracılığı ile B hücresi uyarıldığında, sadece B hücre reseptörü ile olan uyarıdan 1.000 kat daha etkili antikor yanıtının oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu bulgular CR2 blokajının, nakilde adaptif immün yanıtı düzenlemek için potansiyel bir strateji olduğunu göstermektedir.^{35,50}

SONUÇ

Kompleman sisteminin, hasta ve allogreft açısından önemi bilindiğinden, son yıllarda gerek rejeksiyonların tanı ve kontrolünde gerekse proteinlerin yıkıcı etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla bu alanda deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemede,

son dönem böbrek yetersizliği sürecinin ve donörün klinik durumunun, aktivatör ve regülatör kompleman proteinlerini etkilediği görülmektedir. Bu sebeple nakil öncesinde, her 2 tarafın kompleman sistemiyle ilgili bilgileri önemlidir. Bu bilgiler, kliniğe allogreft veya hasta hakkında bir ön bilgi verecek ve immüno-supresif tedavi sınırlarını netleştirecektir. Henüz deneysel aşamadaki kompleman proteinlerine yönelik yeni ajanların geliştirilmesine hız vererek veya klinik çalışmalarındaki hasta sayılarını artırarak yapılacak yeni çalışmalar, allogreft ömrünün uzaması açısından da faydalı olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İbrahim Pirim; **Tasarım:** Tülay Kılıçaslan Kaya; **Denetleme/Danışmanlık:** İbrahim Pirim; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tülay Kılıçaslan Kaya; **Analiz ve/veya Yorum:** İbrahim Pirim, Tülay Kılıçaslan Ayna; **Kaynak Taraması:** Tülay Kılıçaslan Kaya; **Makalenin Yazımı:** Tülay Kılıçaslan Kaya; **Eleştirel İnceleme:** Tülay Kılıçaslan Kaya; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tülay Kılıçaslan Kaya.

KAYNAKLAR

- Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2012;2(2):103-11.[PubMed]
- Reis ES, DeAngelis RA, Chen H, Resuello RRG, Ricklin D, Lambris JD. Therapeutic C3 inhibitor Cp40 abrogates complement activation induced by modern hemodialysis filters. *Immunobiology*. 2015;220(4):476-82.[Crossref] [PubMed]
- Nonaka M. Evolution of the complement system. *Subcell Biochem*. 2014;80:31-43.[Crossref] [PubMed]
- Barnum SR. Complement: A primer for the coming therapeutic revolution. *Pharmacol Ther*. 2017;172:63-72.[Crossref] [PubMed]
- Tichaczek-Goska D. Deficiencies and excessive human complement system activation in disorders of multifarious etiology. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(1):105-14.[PubMed]
- Michielsens LA, van Zuilen AD, Muskens IS, Verhaar MC, Otten HG. Complement polymorphisms in kidney transplantation: critical in graft rejection? *Am J Transplant*. 2017;17(8):2000-7.[Crossref] [PubMed]
- Biglarnia AR, Huber-Lang M, Mohlin C, Ekdahl KN, Nilsson B. The multifaceted role of complement in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(12):767-81.[Crossref] [PubMed]
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Effector Mechanisms of Humoral Immunity, Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.269-92. [Link]
- Khan MA, Shamma T. Complement factor and T-cell interaction during alloimmune inflammation in transplantation. *J Leukoc Biol*. 2019;105(4):681-94.[Crossref] [PubMed]
- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part 1: molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262:1.[Crossref]
- de Taeye SW, Rispens T, Vidarsson G. The ligands for human IgG and their effector functions. *Antibodies (Basel)*. 2019;25;8(2):30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sharp TH, Boyle AL, Diebolder CA, Kros A, Koster AJ, Gros P, et al. Insights into IgM-mediated complement activation based on in situ structures of IgM-C1-C4b. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(24):11900-05.[Crossref]
- Petrušić V, Živković I, Stojanović M, Stojićević I, Marinković E, Dimitrijević L. Hexameric immunoglobulin M in humans: desired or unwanted? *Med Hypotheses*. 2011;77(6): 959-61. [Crossref] [PubMed]
- Stowell SR, Winkler AM, Maier CL, Arthur CM, Smith NH, Girard-Pierce KR, et al. Initiation and regulation of complement during hemolytic transfusion reactions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:307093.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dekkers G, Treffers L, Plomp R, Bentlage AEH, de Boer M, Koeleman CAM, et al. Decoding the human immunoglobulin g-glycan repertoire reveals a spectrum of fc-receptor- and complement-mediated-effector activities. *Front Immunol*. 2017;2;8:877. eCollection 2017.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Subedi GP, Hanson QM, Barb AW. Restricted motion of the conserved immunoglobulin G1 N-glycan is essential for efficient FcγRIIIa binding. *Structure*. 2014;7;22(10):1478-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Beltrame MH, Catarino SJ, Goeldner I, Boldt ABW, de Messias-Reason IJ. The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease. *Front Pediatr*. 2015;21;2:148.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Poppelaars F, Faria B, Gaya da Costa M, Franssen CFM, van Son WJ, Berger SP, et al. The complement system in dialysis: a forgotten story? *Front Immunol*. 2018;25;9:71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kerr PG, Huang L. Review: membranes for haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(4):381-5.[Crossref] [PubMed]
- Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med*. 1977;7;296(14): 769-74.[Crossref] [PubMed]
- Hempel JC, Poppelaars F, Gaya da Costa M, Franssen CFM, de Vlaam TPG, Daha MR, et al. Distinct in vitro complement activation by various intravenous iron preparations. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):49-59.[Crossref] [PubMed]
- Damman J, Seelen MA, Moers C, Daha MR, Rahmel A, Leuvenink HG, et al. Systemic complement activation in deceased donors is associated with acute rejection after renal transplantation in the recipient. *Transplantation*. 2011;27;92(2):163-9.[Crossref] [PubMed]
- Sim E, Sim RB. Enzymic assay of C3b receptor on intact cells and solubilized cells. *Biochem J*. 1983;15;210(2):567-76.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Denk S, Neher MD, Messerer DAC, Wiegner R, Nilsson B, Rittirsch D, et al. Complement C5a functions as a master switch for the ph balance in neutrophils exerting fundamental immunometabolic effects. *J Immunol*. 2017;198(12):4846-54.[Crossref] [PubMed]
- Farrar CA, Tran D, Li K, Wu W, Peng Q, Schwaebler W, et al. Collectin-11 detects stress-induced L-fucose pattern to trigger renal epithelial injury. *J Clin Invest*. 2016;2;126(5):1911-25.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kolařová H, Ambrúsová B, Sviháková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:694312.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Castellano G, Intini A, Stasi A, Divella C, Gigante M, Pontrelli P, et al. Complement modulation of anti-aging factor klotho in ischemia/reperfusion injury and delayed graft function. *Am J Transplant*. 2016;16(1):325-33.[Crossref] [PubMed]
- Delpech PO, Thuillier R, SaintYves T, Danion J, Le Pape S, van Amersfoort ES, et al. Inhibition of complement improves graft outcome in a pig model of kidney autotransplantation. *J Transl Med*. 2016;23;14(1):277.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nauser CL, Farrar CA, Sacks SH. Complement recognition pathways in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2571-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;6;13(1):182-92.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kılıçaslan Ayna T, Pirim İ. [Rejection mechanisms and bioindicators in kidney transplantation]. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*. 2019;4(1):13-24.[Crossref]
- Hamer R, Molostvov G, Lowe D, Satchell S, Mathieson P, Ilyas R, et al. Human leukocyte antigen-specific antibodies and gamma-interferon stimulate human microvascular and glomerular endothelial cells to produce complement factor C4. *Transplantation*. 2012;93(9):867-73.[Crossref] [PubMed]
- Lee H, Han E, Choi AR, Ban TH, Chung BH, Yang CW, et al. Clinical impact of complement (C1q, C3d) binding De Novo donor-specific HLA antibody in kidney transplant recipients. *PLoS One*. 2018;14;13(11):e0207434.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Complement C3 and its polymorphism: biological and clinical consequences. *Pathology*. 2014;46(1):1-10.[Crossref] [PubMed]
- Grafals M, Thurman JM. The role of complement in organ transplantation. *Front Immunol*. 2019;4;10:2380.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mohebnasab M, Eriksson O, Persson B, Sandholm K, Mohlin C, Huber-Lang M, et al. Current and future approaches for monitoring responses to anti-complement therapeutics. *Front Immunol*. 2019;8;10:2539.[Crossref] [PubMed] [PMC]

37. Lewis AG, Köhl G, Ma Q, Devarajan P, Köhl J. Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(1):117-26.[Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Rich MC, Keene CN, Neher MD, Johnson K, Yu ZX, Ganivet A, et al. Site-targeted complement inhibition by a complement receptor 2-conjugated inhibitor (mTT30) ameliorates post-injury neuropathology in mouse brains. *Neurosci Lett.* 2016;23;617:188-94.[Crossref] [PubMed]
39. Ruseva MM, Ramaglia V, Morgan BP, Harris CL. An anticomplement agent that homes to the damaged brain and promotes recovery after traumatic brain injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;17;112(46):14319-24.[Crossref] [PubMed]
40. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2405-13.[Crossref] [PubMed]
41. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):457-67.[Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Tillou X, Poirier N, Le Bas-Bernardet S, Hervouet J, Minault D, Renaudin K, et al. Recombinant human C1-inhibitor prevents acute antibody-mediated rejection in alloimmunized baboons. *Kidney Int.* 2010;78(2):152-9.[Crossref] [PubMed]
43. Kirschfink M. C1-inhibitor and transplantation. *Immunobiology.* 2002;205(4-5):534-41.[Crossref] [PubMed]
44. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, Deville L, Verine J, Zeev A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1596-603.[Crossref] [PubMed]
45. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, Jackson AM, Garonzik-Wang JM, Shah T, et al. Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3468-78.[Crossref] [PubMed]
46. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB, Hidalgo LG, Famulski KS. Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and the injury-repair response: new insights from the Genome Canada studies of kidney transplant biopsies. *Kidney Int.* 2014;85(2):258-64.[Crossref] [PubMed]
47. Ricklin D, Mastellos DC, Reis ES, Lambris JD. The renaissance of complement therapeutics. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(1):26-47.[Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Mastellos DC, Yancopoulos D, Kokkinos P, Huber-Lang M, Hajjishengallis G, Biglarnia AR, et al. Compstatin: a C3-targeted complement inhibitor reaching its prime for bedside intervention. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(4):423-40.[Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Vogel CW, Fritzing DC. Cobra venom factor: structure, function, and humanization for therapeutic complement depletion. *Toxicon.* 2010;15;56(7):1198-222.[Crossref] [PubMed]
50. Heeger PS, Kemper C. Novel roles of complement in T effector cell regulation. *Immunobiology.* 2012;217(2):216-24.[Crossref] [PubMed]