

Le Système du Complément

Dr. Marie-Agnès Dragon-Durey

Service d'Immunologie Biologique,
Hôpital Européen Georges Pompidou
Paris

Février 2008

Le Complément

- Découvert au début du XX^e siècle comme une substance sérique thermolabile qui “complétait” l'action des anticorps.
- Vocabulaire:
 - Activation du complément : une cascade de clivages enzymatiques initiée par une surface “activatrice” qui transforme les protéines constitutives en composants biologiquement actifs.
 - Les protéines du complément circulent dans le plasma sous forme biologiquement inactive.
 - et quelques protéines biologiquement actives : le + souvent : rôle régulateur
- Participe aux réponses innées et adaptatives

Le système du Complément

Immunité non spécifique

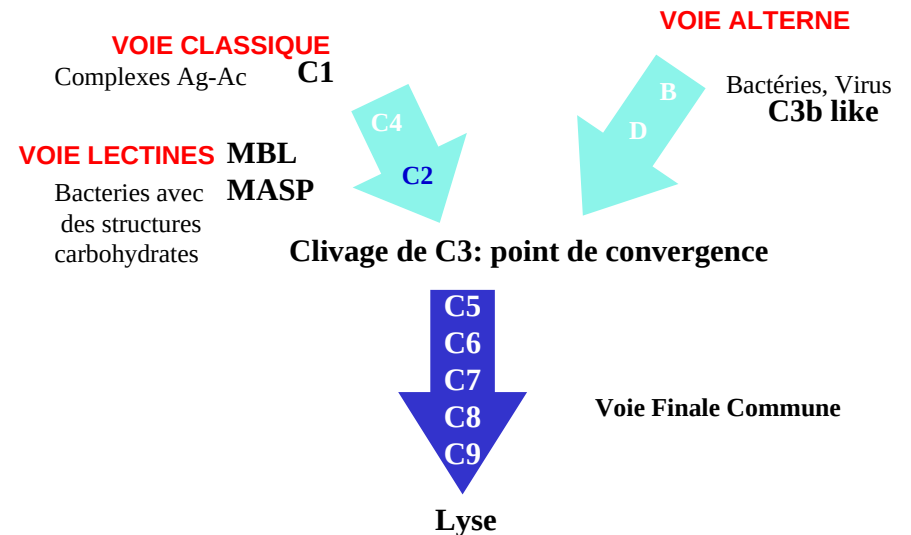
- * **Constitué d'une série de protéines plasmatiques**
 - environ 30 protéines différentes
 - présentes sous forme inactive
 - capables de s'activer séquentiellement en cascade
 - génèrent des fragments d'activation qui possèdent des activités enzymatiques
- * **Constitué de protéines régulatrices**
- * **Constitué de récepteurs membranaires**
capables de lier les fragments d'activation

La voie Classique Protéine de reconnaissance : C1q C1r, C1s C2, C4 Régulation: C1-inhibiteur
La voie des Lectines Protéine de reconnaissance : MBL (Mannan Binding Lectin) MASP-1(Mannan-Associated Serine Protease), MASP-2, (MASP-3) C2, C4
La voie Alterne C3, Facteur B Facteur D Properdine Régulation : Facteur H
Inactivation de C3b et C4b Enzyme : Facteur I Cofacteurs : C3b : Facteur H MCP (Membran Cofactor Protein ou CD46) CR1 (Complement Receptor 1 ou CD35) +/- C4BP (C4 Binding Protein) C4b : C4BP CR1 MCP
Voie Finale Commune C5, C6, C7, C8, C9 Régulation : DAF (Decay Accelerating Factor ou CD55) HRF (Homologous Restriction Factor ou CD59) Protéine S
Les récepteurs aux fragments de clivage de C3 CR1 (CD35): C3b CR2 (CD21) : C3bi, C3dg/C3d CR3 (CD11b/CD18) : C3bi CR4 (CD11c/CD18) : C3bi

Rôles du Complément

- **Mécanismes de défense contre l'infection**
 - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
 - Opsonisation (dépôts de C3b sur la surface activatrice ex : Bactéries)
 - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- **Transport et élimination des complexes immuns**
 - permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- **Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise via les récepteurs membranaires**

Voies d'activation



Voie classique

- **Protéines constitutives:**
 - Complexe C1: C1q (C1r)2 (C1s)2
 - C1q: sous-unité de reconnaissance
 - C1r et C1s : sérine estérases
 - Composant C4
 - Composant C2
- **Protéines régulatrices:**
 - C1 Inhibiteur: C1-inhibiteur
 - C4 binding protein: C4bp
 - C3b inactivateur: Facteur I
- **Aboutit à la formation de la C3 convertase classique, enzyme capable de cliver C3**

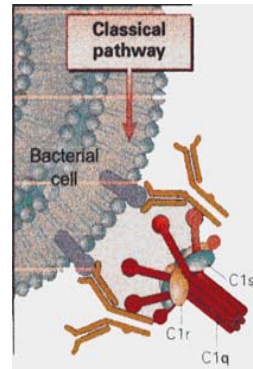
Activateurs de la voie classique

- **Fc des immunoglobulines complexées**
 - IgG1, IgG2, IgG3, IgM (domaine Cγ2, Cμ4)
- **Activateurs non immuns**
 - LPS
 - Virus ARN
 - Souches de salmonelles, E. Coli, Neisseria
 - Membranes mitochondriales
 - Acides nucléiques
 - Complexes héparine-protamine
 - C- Réactive Protéine
 - Protéines d'enveloppe virales (VIH, EBV)

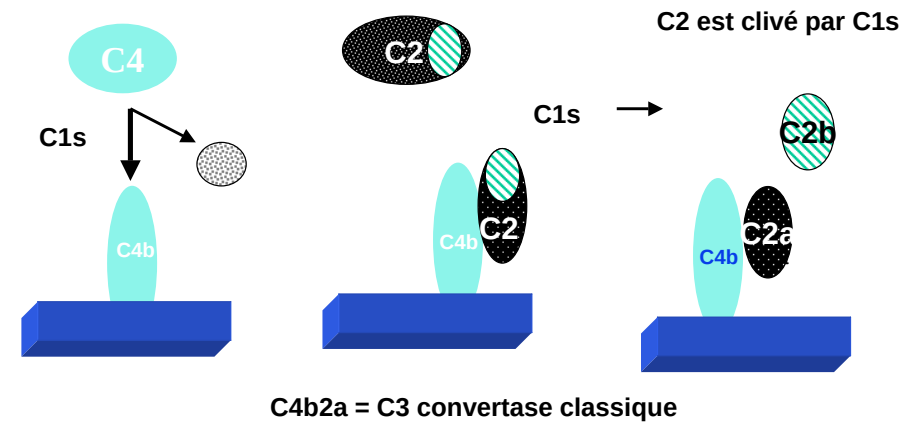
Activation de la voie classique et C1

- Première molécule activée
- Complexe macro-moléculaire comprenant une protéine C1q et un tétramère (C1r)₂ (C1s)₂

C1q est l'unité de reconnaissance
C1r et C1s sont des sérines estérases

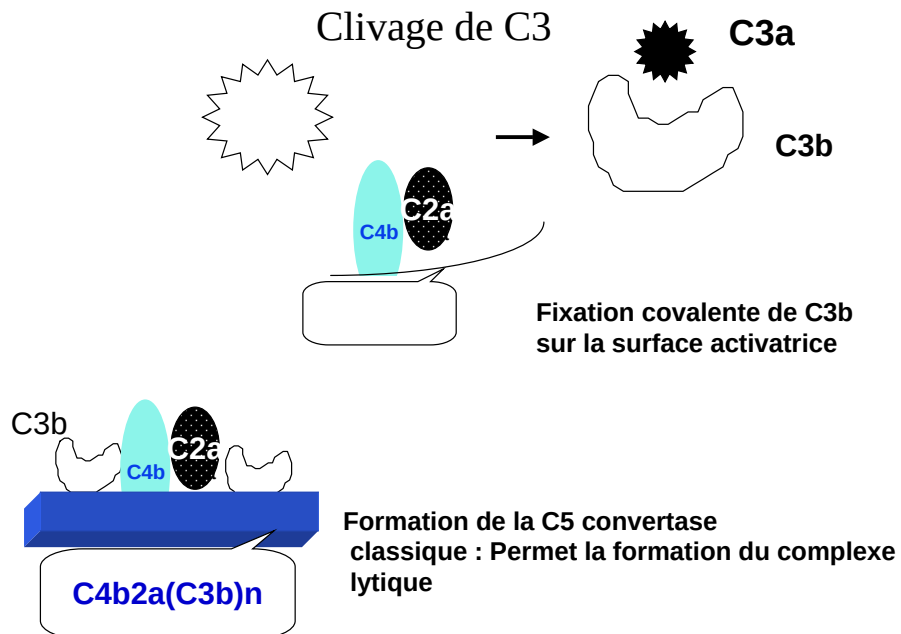


Formation de la C3 convertase classique



Au cours d'une activation systémique, le C4 sérique puis le C2 diminuent (par consommation)

Clivage de C3

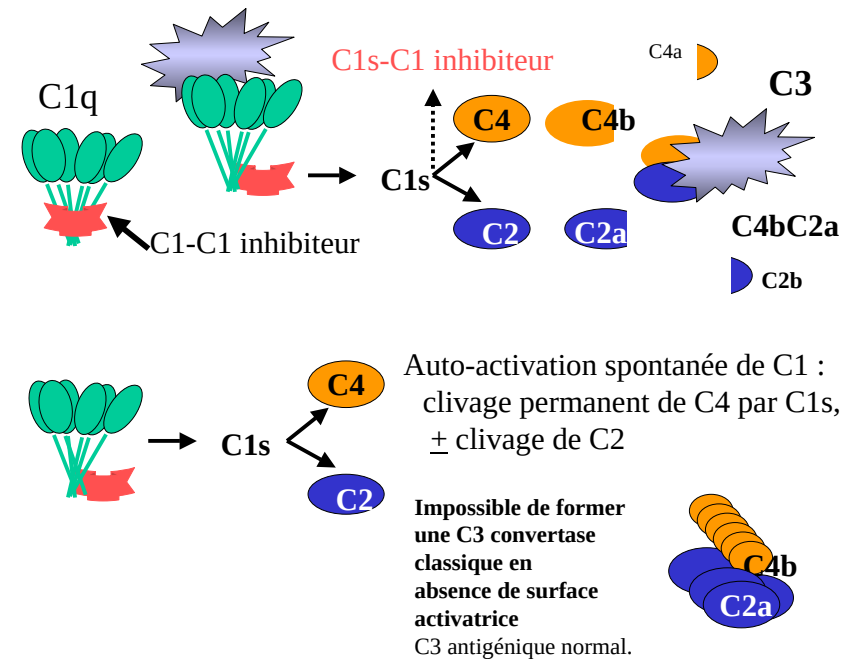


Régulation de l'activation de C1 : C1 Inhibiteur

- **Inhibiteur spécifique et exclusif du C1r et du C1s :**
 - ✓ Protéine de régulation de la voie classique du complément.
- **Inhibiteur des protéases à sérine** qui génèrent les kinines: kallikreine et les facteurs de la coagulation XI et XII.
 - ⇒ Contrôle de la voie endogène de la coagulation, la fibrinolyse et la libération de kinines

C1 inhibiteur (Inhibiteur de la C1 estérase)

- Glyco-protéine sérique monocaténaire (260 mg/L) de 105 kDa.
- synthétisée par le foie (90%) et les monocytes.
- composée de 478 AA, hautement glycosylée.
- appartient à la superfamille des serpins (molécules inhibitrices de protéases à sérine)
- chr 11q11-13.2

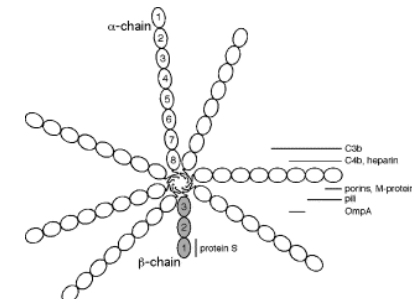


Voie des Lectines

- Rôle dans l'immunité naturelle ++
- Activée par les structures carbohydrates des bactéries
- Mannose binding lectin (MBL) : Membre de la famille des collectines
- Région collagène et site lectine
- Caractéristiques fonctionnelles C1q-like, IgG et IgM-like
- Associée à 2 pro-sérine protéases, MASP-1 et MASP-2 (40% analogie avec C1r et C1s)
- Aboutit à la formation d'une C3-convertase classique C4b2a

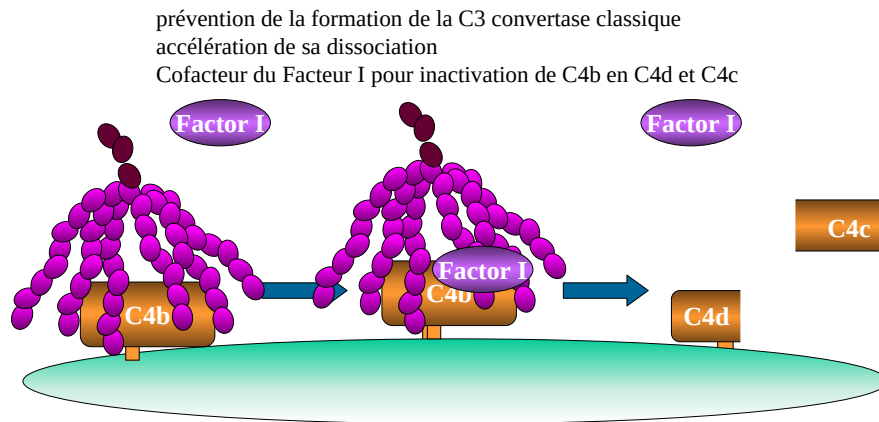
Régulation C3 convertase classique : C4 Binding Protein

- Protéine plasmatique (200mg/l) polymérique (570KDa),
- Plusieurs isoformes: 6 à 8 chaînes α et 1 chaîne β ($\alpha_6\beta_1, \alpha_7\beta_1, \alpha_7\beta_0$)
- Fixation de la protéine S sur la chaîne β ,

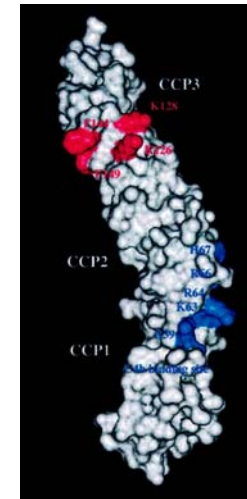


C4BP :

Fixation de C4b et régulation de la voie classique



No Caption Found



Blom, A. M. et al. J. Biol. Chem. 2003;278:43437-43442

Voie alterne

La voie alterne est un mécanisme de surveillance

- Système de résistance naturelle à l'infection :
 - utilise les protéines C3, B et D
 - formation d'une C3 convertase alterne, qui clive C3 en C3b
 - C3b se lie de manière **covalente** à la surface activatrice.
- Première barrière contre les infections :
 - C3 convertase "initiale" : libération en permanence de petites quantités de C3b dans la circulation.
 - C3 convertase amplificatrice au contact d'une surface activatrice.

Activateurs de la voie alterne

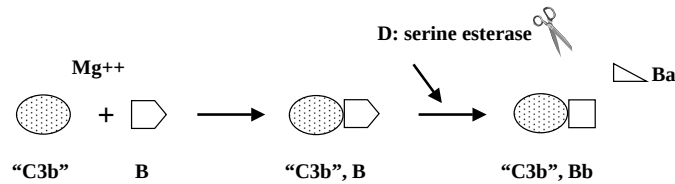
- Structures polysaccharidiques de:
 - bactéries, virus, cellules transformées, surfaces artificielles dont la composition chimique favorise l'assemblage de C3b, B au détriment de C3b, H**
- La voie alterne est activée en l'absence d'Ac
 - Mécanisme de défense naturelle qui a précédé l'apparition des Anticorps**
- Cependant, la présence d'Ac spécifiques peut augmenter le niveau d'activation de la voie alterne
- Des molécules de C3b déposées par activation de la voie classique peuvent servir de point d'assemblage de la C3 convertase alterne

C3 convertase alterne

• Composants: C3, B, D, ions Mg^{++}

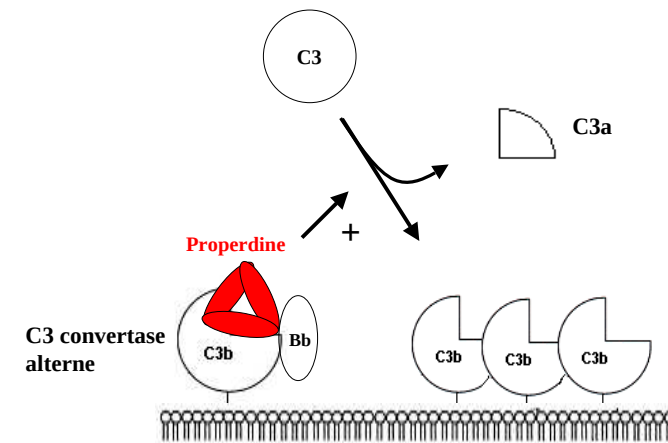
• C3 convertase initiale en phase fluide dans le plasma

Hydrolyse spontanée du pont thiolester $\longrightarrow$ "C3b like molécules"



• C3b, Bb: C3 convertase alterne
clive C3 en C3b et C3a
Bb est la sous-unité qui clive le C3

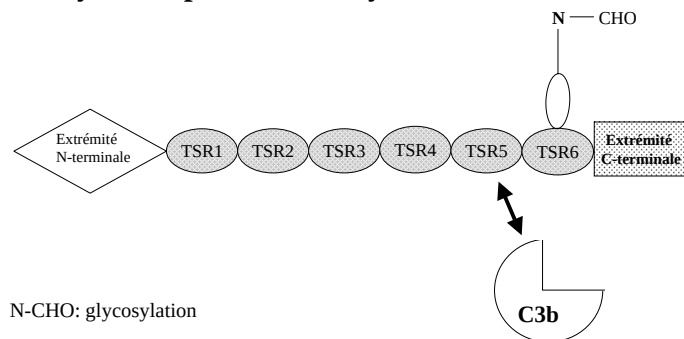
Activation de la voie alterne et properdine



Demi-vie C3 convertase x 3 ou 4
Protection du clivage par le facteur I

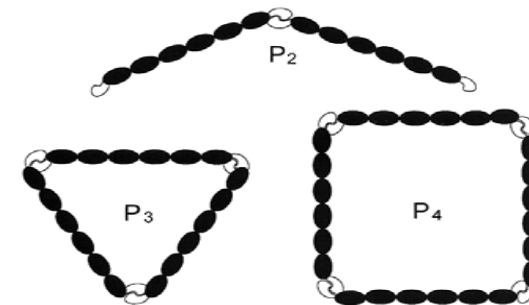
Structure de la properdine

- ↘ 442 acides aminés
- ↘ 6 modules TSR
- ↘ Synthèse par les monocytes



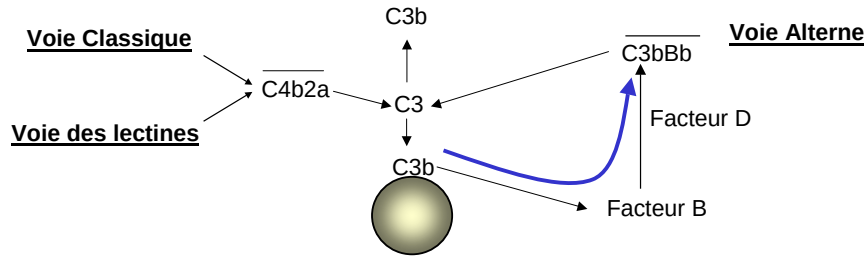
N-CHO: glycosylation

Formes oligomériques de la properdine



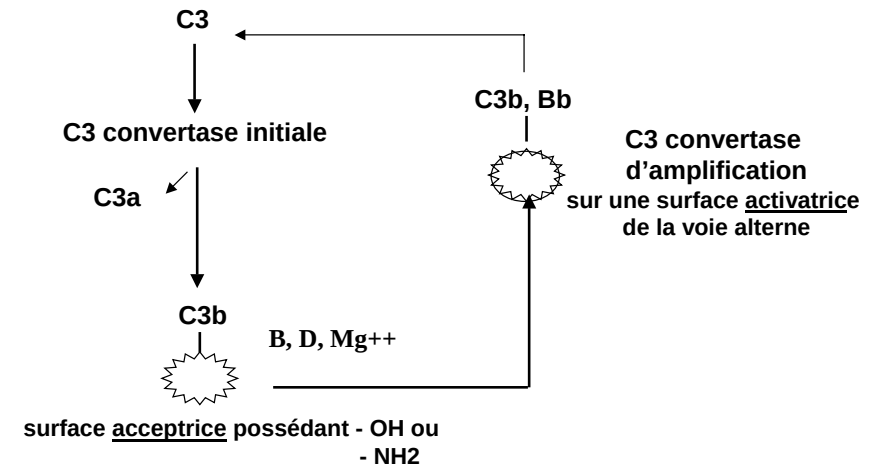
10 fois plus active que la forme dimérique

LE SYSTEME DU COMPLEMENT



C3 convertase alterne d'amplification

Formation sur une surface sur laquelle C3b est déposé de façon covalente

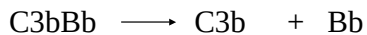


Facteur H : Régulation de la voie alterne

• Initiation de la C3 convertase alterne

Compétition avec le Facteur B pour la fixation de C3b

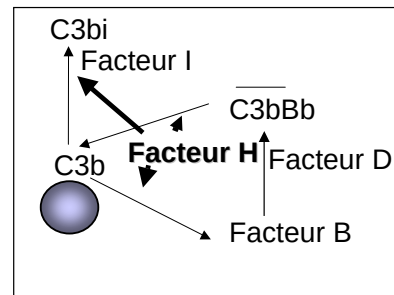
• Dissociation de la C3 convertase alterne



• Activité cofacteur du Facteur I:

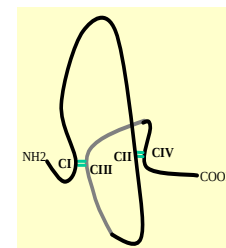
Inactivation de C3b :

protéolyse enzymatique de C3b en C3bi,



Le facteur H : la protéine

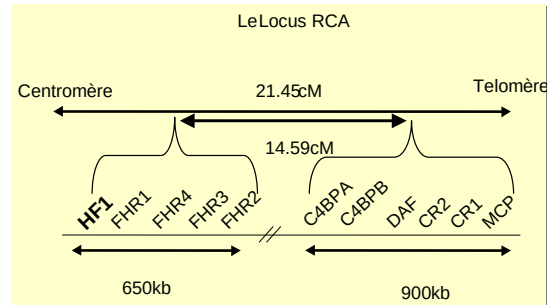
- β 1H Glycoprotéine
- Synthèse hépatique, concentration plasmatique : 500 μ g/ml
- Protéine de 150KDa, glycosylée
- 20 unités répétitives (SCR) : 60 acides aminés, 2 ponts disulfure (cystéine I-III et II-IV)



Le facteur H : le gène

- Gène en 1q32

- locus RCA



- 96Kb, 23 exons, 1 par SCR (sauf SCR 2),

- 2 ARNm : 4.3 Kb → 1213 AA → FH

1.8 Kb → 427 AA (423 + 4) → FHL1(Reconectine)

- Polymorphisme génétique (SCR 1, 5, 7, 8, 11, 15, 16, 18)

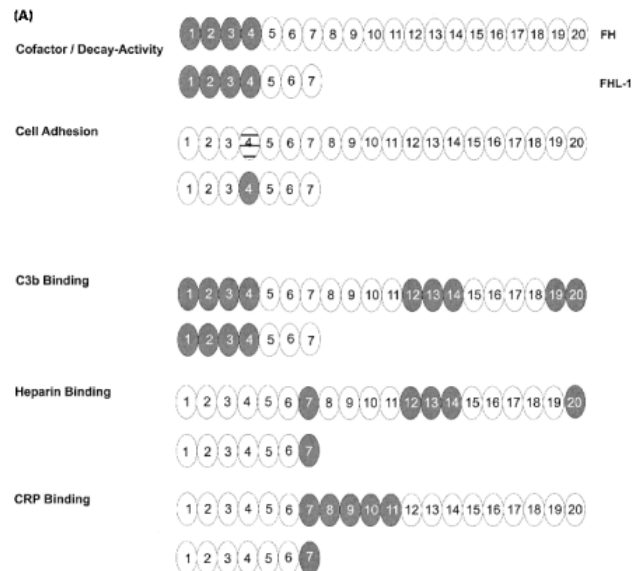
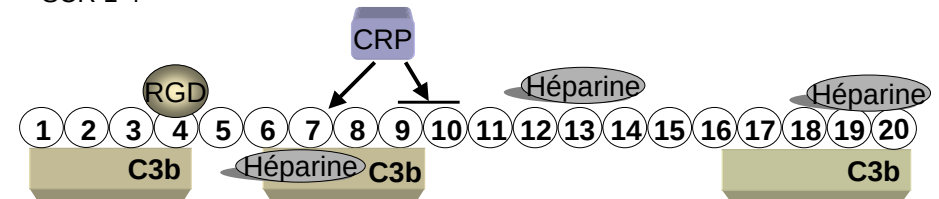
Facteur H : les domaines fonctionnels

REGULATION DU COMPLEMENT

- **Fixation C3b :**
SCR 1-4, SCR 6-10 et SCR 16-20
- **Activité Cofacteur du Facteur I :**
SCR 1-4
- **Activité "Decay" :**
SCR 1-4

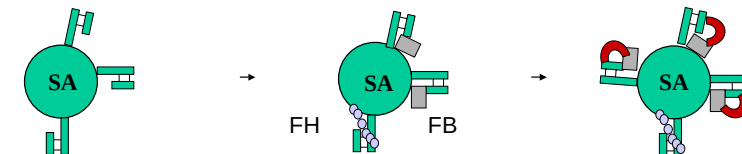
AUTRES INTERACTIONS

- **Séquence RGD**
au niveau du SCR 4 : FHL-1
- **Fixation CRP :**
SCR 7, 8-11
- **Fixation Héparine et Ac sialique :**
SCR 7, 13, 19-20

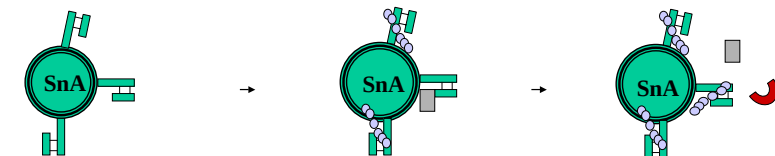


• Discrimination d'une surface activatrice de la voie alterne

Surface activatrice : → Dépôts de C3bBb +++

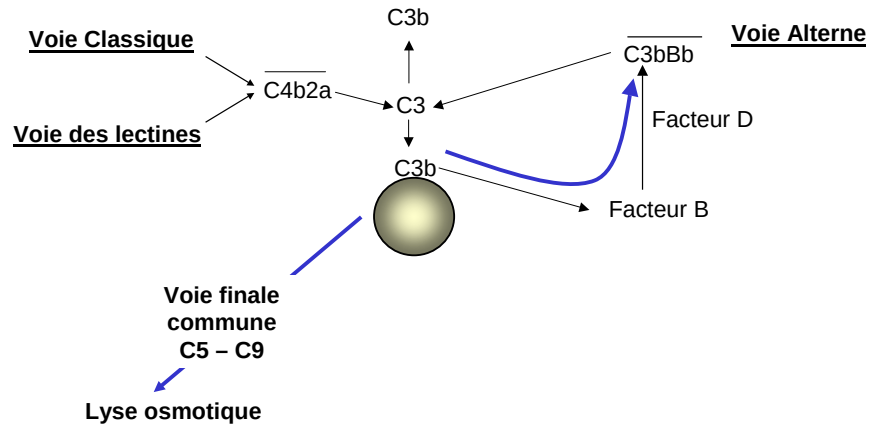


Surface non activatrice → Dépôts de C3bBb -



C3b
 Facteur H
 Facteur B
 Properdine

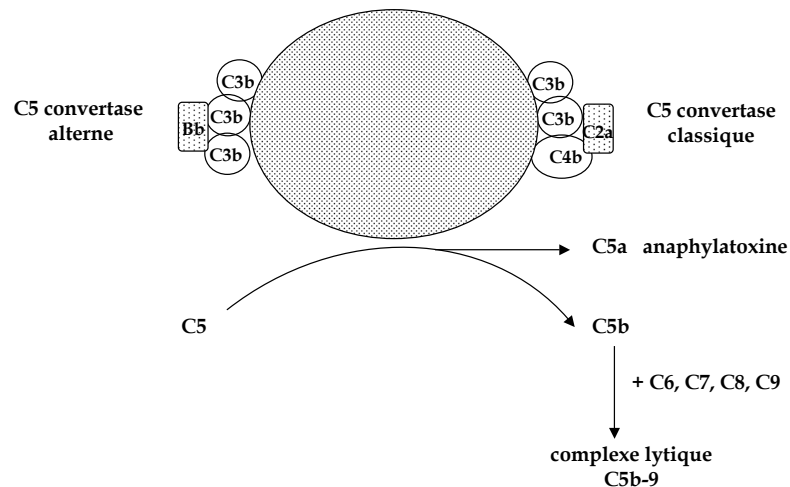
LE SYSTEME DU COMPLEMENT



Voie finale commune Formation du complexe d'attaque membranaire

- Formation d'un complexe moléculaire stable : C5b,6,7 à la surface
- Interaction de C8 (C5b678) et début d'insertion dans la membrane
- Polymérisation de C9, insertion dans les membranes cellulaires, création de pores
- Entraîne la lyse cellulaire
- Régulation: Protéine S et CD59

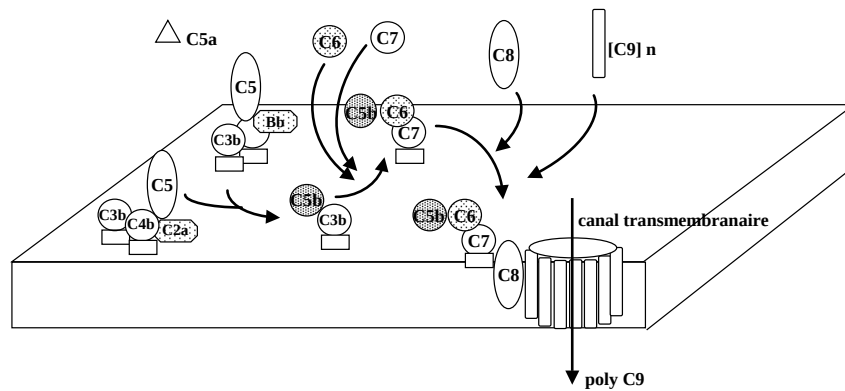
Clivage de C5 par les C5 convertases



Régulation des C3 et C5 convertases: DAF (Decay Accelerating Factor ,CD55)

- Gène localisé dans le RCA,
- Protéine membranaire ancrée par un groupement GPI (glycosylphosphatidylinositol) : lignée hématopoïétique, épithélium et endothélium
- 4 SCR
- Accélère la dissociation des C3 et C5 convertases fixées sur une surface

Insertion du complexe terminal et lyse



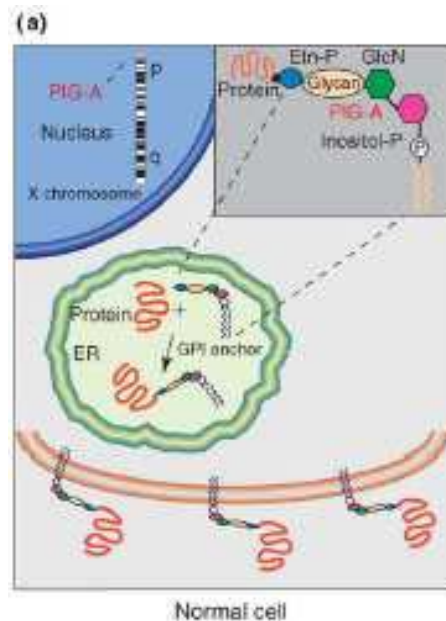
C5 convertases
C4b, C3b, 2a
C3b, Bb, C3b

complexe d'attaque membranaire (MAC)
mC5b-9

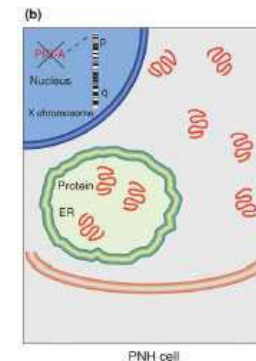
inhibiteurs du MAC
protéine S ou vitronectine
CD59 (HRF)

Régulation de la voie finale commune

- **Vitronectine/ protéine S :**
 - Liaison à C5b-7, C5b-8 et C5b-9
 - Préviend la formation du complexe d'attaque à la membrane.
- **CD59 :**
 - Protéine liée aux lipides membranaires, par une ancre GPI.
 - Empêche la liaison de complexes C5b-8 autologues ou homologues à la membrane.
 - Exprimée sur toutes les cellules sanguines, les cellules endothéliales et épithéliales.
 - Protection intrinsèque contre l'activation du complément par les cellules autologues.

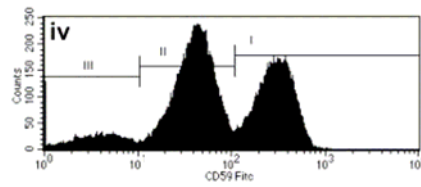


Normal cell



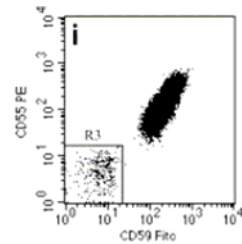
PNH cell

- **HPN :** mutation somatique du gène PIG-A dans une (ou plusieurs) cellules souches hématopoïétiques, résultant:
 - dans une faible synthèse de GPI
 - et dans un déficit, partiel (type II) ou complet (type III), des protéines à ancrage GPI - CD55, CD59, CD14, CD16b, CD52 - à la surface des cellules souches mutées mais aussi de leur descendance.
 - Coexistence avec cellules présentant une expression normale de ces protéines (type I)



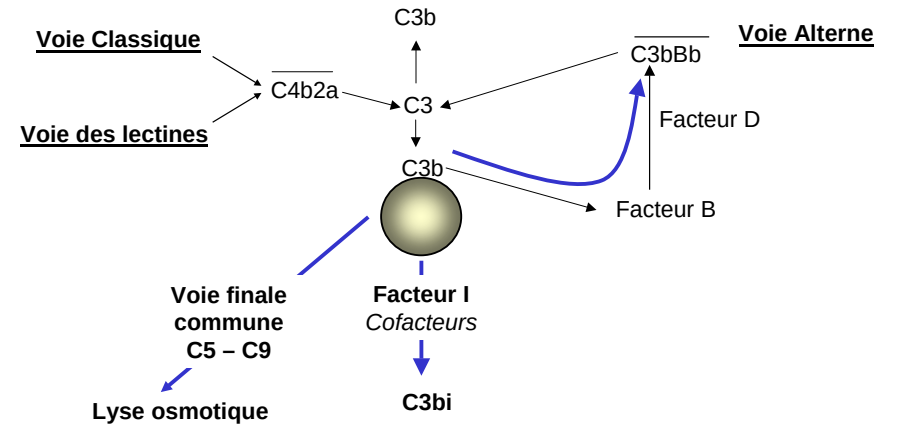
Analyse expression CD59

Expression CD55 et CD59

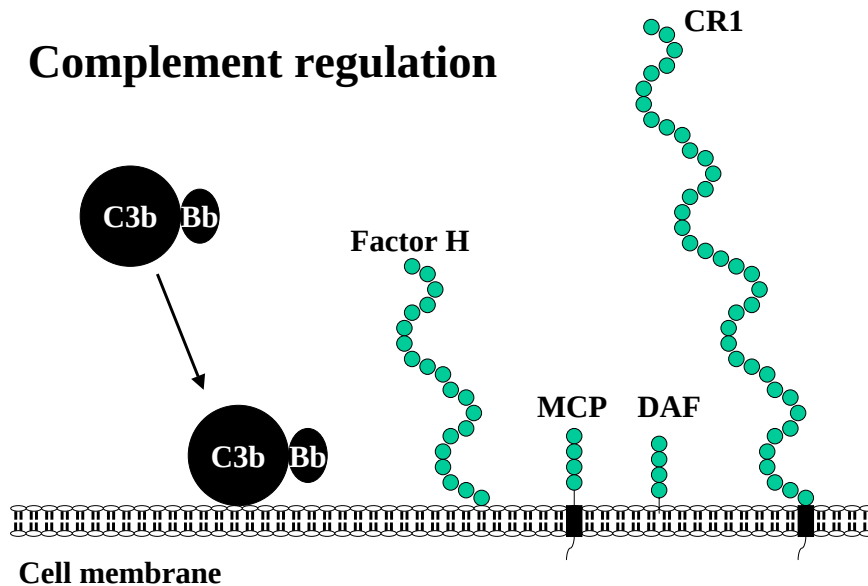


CMF sur hématies (d'après Parker et al, Blood, Dec 2005)

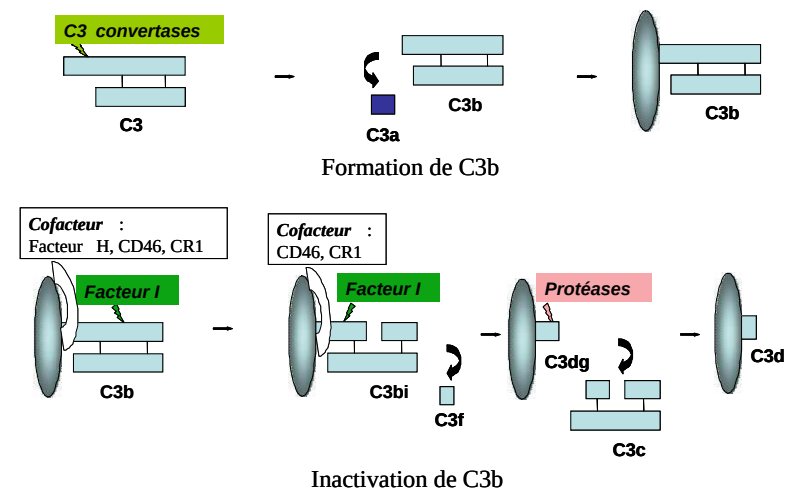
LE SYSTEME DU COMPLEMENT



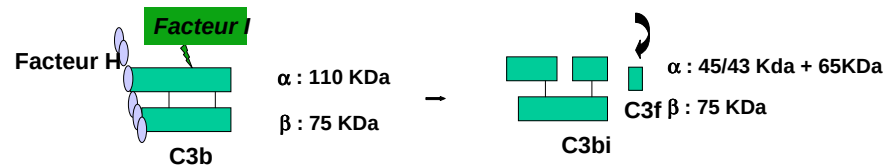
Complement regulation



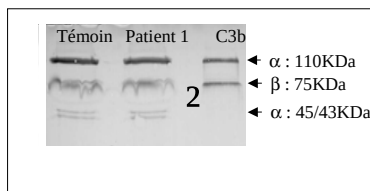
Inactivation de C3b par le Facteur I



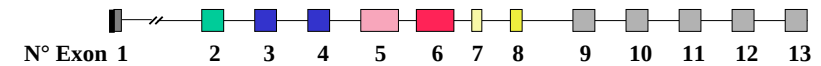
Etude de la fonction cofacteur du Facteur I



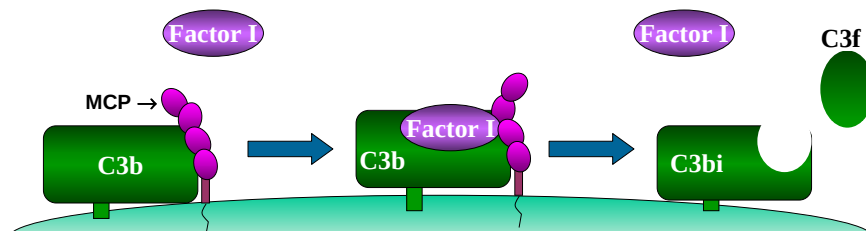
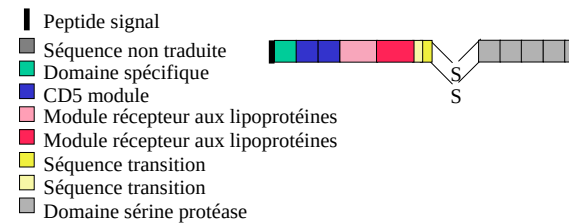
C3b Biotinylé + Facteur H + Facteur I + IgG anti-Facteur H : 1heure 37°C, SDS Page



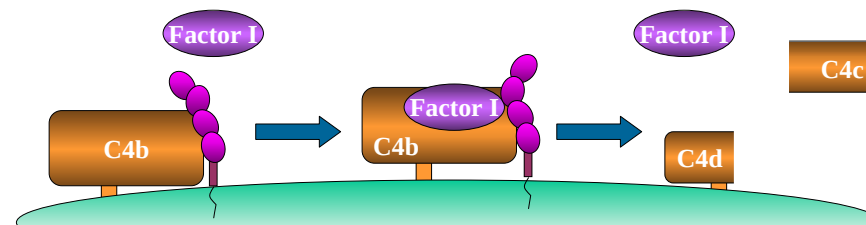
Organisation génétique et protéique du Facteur I



4q25, 63 kb

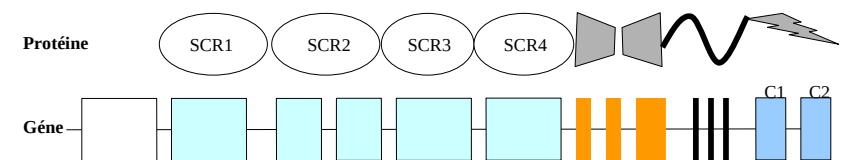


Inactivation de C3b : cofacteurs : MCP (CD46), FH, CR1



Inactivation de C4b : Cofacteurs : MCP (CD46), C4bp, CR1

Membrane Cofactor Protein, CD46



Gène : Locus RCA

14 exons, 43Kb

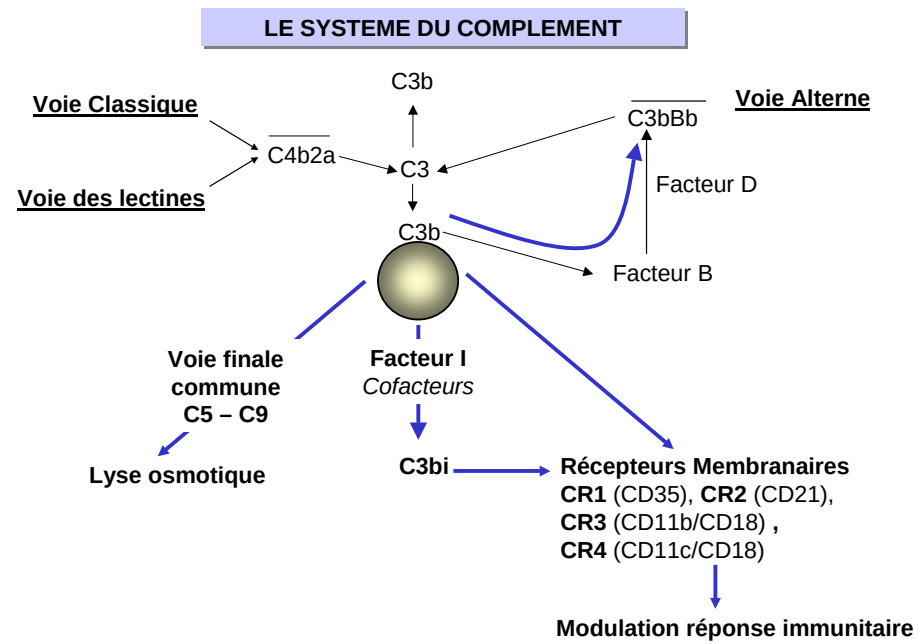
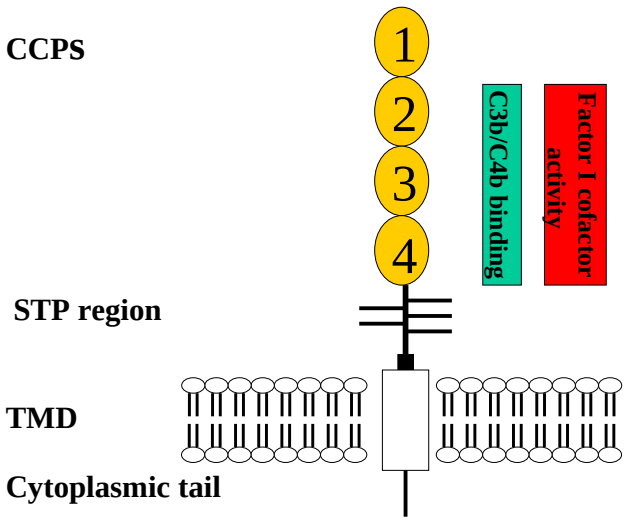
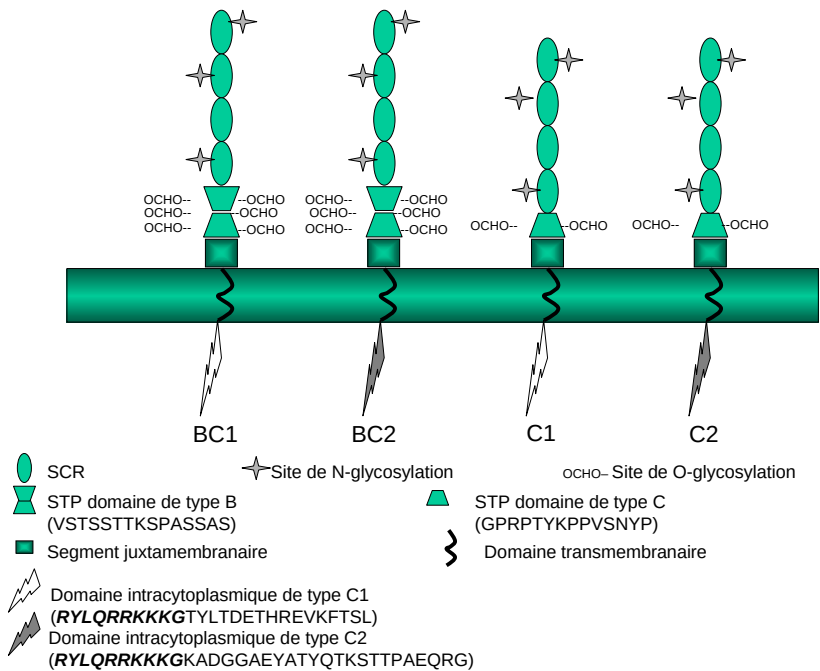
Protéine : Poids moléculaire entre 48-68 Kda

Plusieurs isoformes

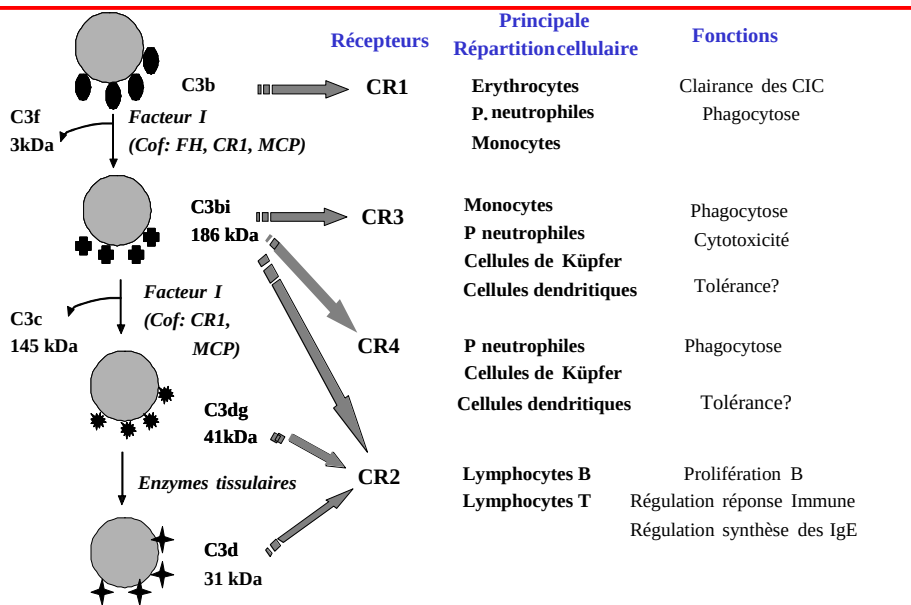
(épissage alternatif région STP et segment intracytoplasmique)

Expression ubiquitaire sauf hématies

Structure de MCP et régulation du Complément

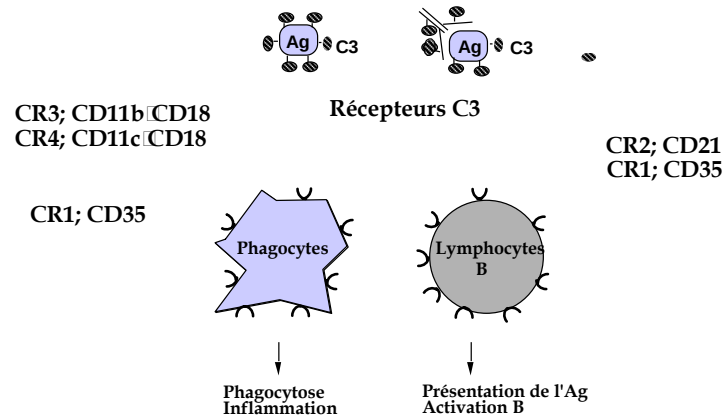


C3:Interaction avec les récepteurs Membranaires



Les récepteurs cellulaires pour les fragments de C3

Adherence et ingestion par les phagocytes des cibles « opsonisées »



Opsonisation et phagocytose

Opsonines :

Récepteurs

C3b (directement sur la cible) → CR (1, 2, 3, 4)

C3b (via Ag-Ac) → CR (1, 2, 3, 4)

Immunoglobulines (IgG) → RFcγ

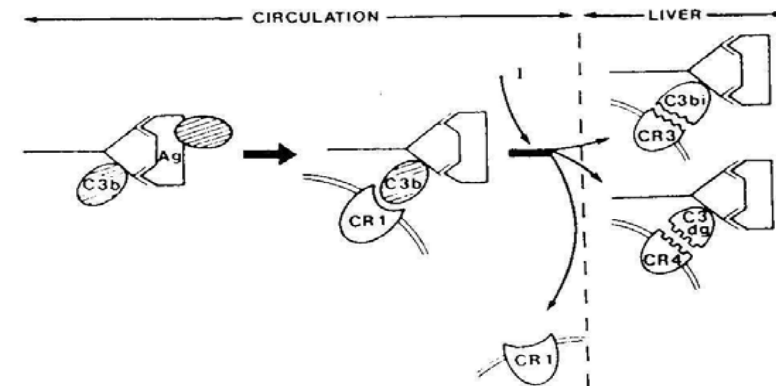
Conséquences : Adhérence (C3b – CR) : Phagocytose, présentation
Internalisation (IgG-RFcγ)

Systèmes synergiques

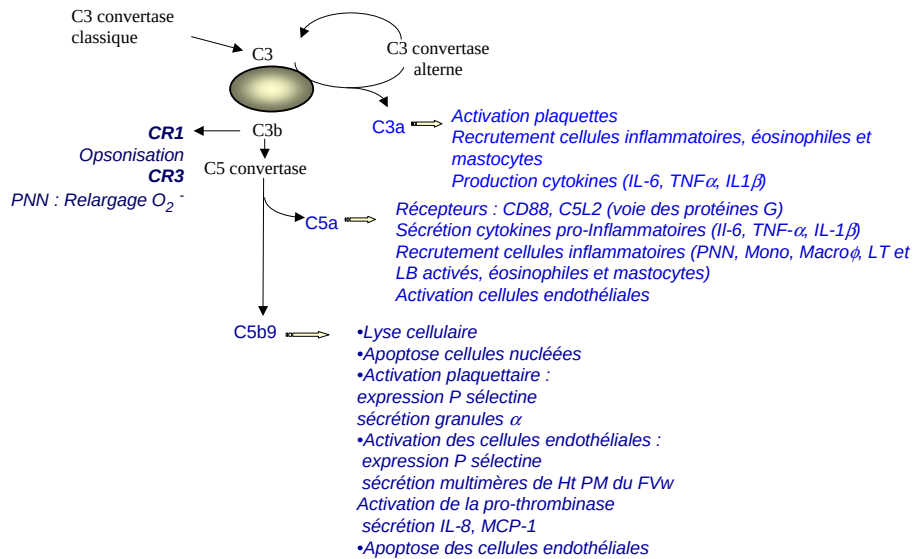
Rôle du Complément

- Mécanismes de défense contre l'infection
 - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
 - Opsonisation
 - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- Transport et élimination des complexes immuns**
 - permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise

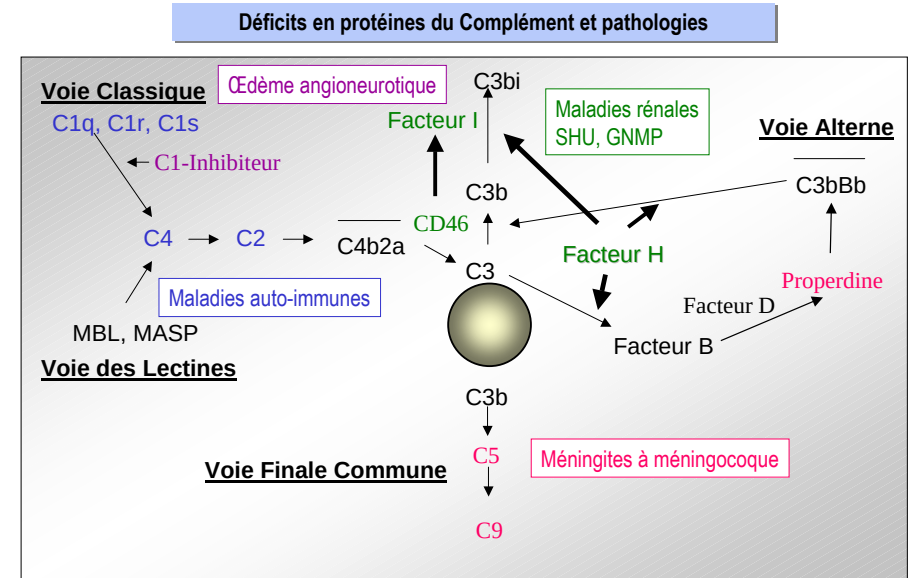
Elimination des complexes Ag-Ac



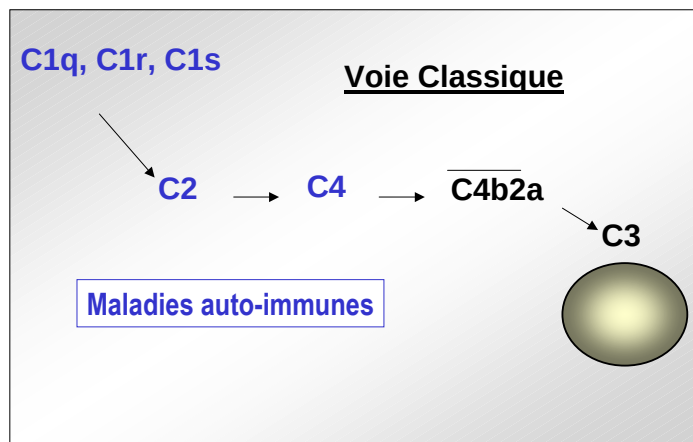
Complément et Inflammation



Rôles du Complément



Association déficits en complément et LED



Complément et LED

- Déficit en protéines précoces de la voie classique
- Syndrome de consommation par la voie classique
 - ✓ Diminution du CH50, C4, C2 ± C3
 - ✓ Déficit acquis en protéines du complément
 - ✓ Aggrave le défaut de clairance des complexes
- Déficit en CR1 érythrocytaire
- Auto-anticorps anti-C1q

Souris knockout C1q

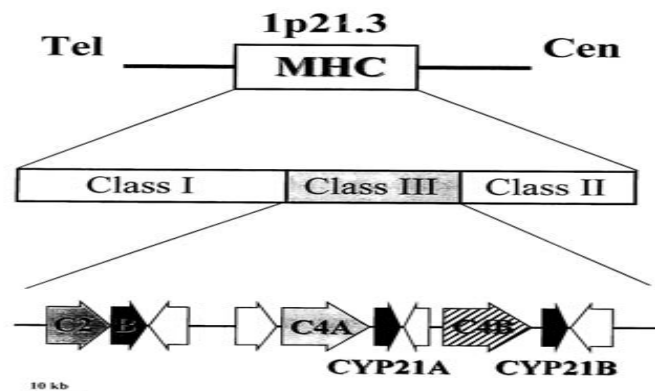
- Titres élevés de FAN: 50% des cas indépendamment du contexte génétique
- Glomérulonéphrites à dépôts immuns chez 25% des souris âgées de 8 mois (vs 4% chez les animaux contrôles)
- Corps apoptotiques +++ dans les glomérules atteints

Botto et al, 1998

Association déficits en complément et LED

- Protection croissante
 $C1q > C1r > C1s > C4 > C2$
- Rôle de ces protéines dans l'élimination des complexes immuns et rôle de C1q dans la clairance des corps apoptotiques

Map of the Class III Region of the Human MHC



Déficit en MBL (1)

- **Diminution des concentrations de MBL sérique en cas de polymorphismes sur le gène :**
 - 3 substitutions nucléotidiques ponctuelles (codons 52, 54 et 57 de MBL2, exon 1) définissant 3 allèles (respectivement D, B et C), l'allèle sans mutation (A) définissant la forme « sauvage ».
 - plusieurs polymorphismes localisés dans le promoteur associés à une variation de production de la protéine
- **retrouvés dans de nombreuses populations avec des fréquences variables selon l'ethnie,**
- **Les études de ces différents marqueurs génétiques dans le LED : un rôle modulateur de la voie des lectines dans la sévérité de ces maladies.**

Complément et MAI

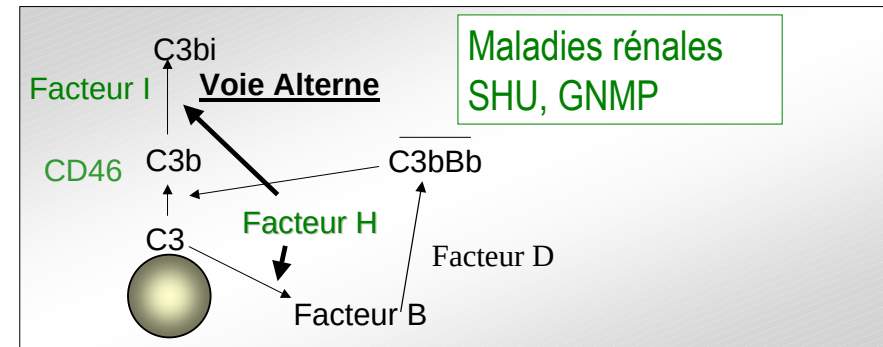
Ami

- Permet l'élimination des immuns-complexes (bactéries recouvertes d'anticorps) et des cellules apoptotiques
- Inhibe la précipitation
- Elimination des complexes -C3b par le CR1 érythrocytaire ou phagocytose

Ennemi

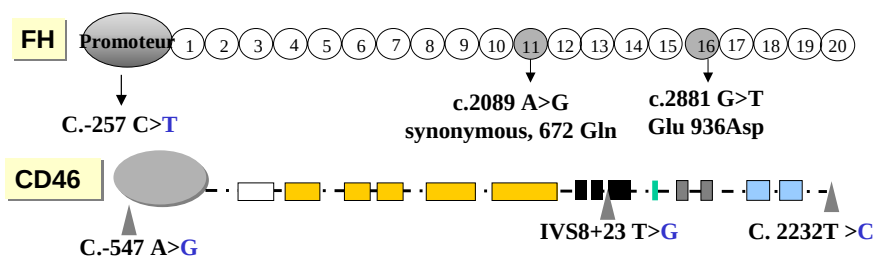
- Contribue aux lésions tissulaires : afflux de cellules de l'inflammation
- libération d'anaphylatoxines
- dépôts de C3b au niveau des tissus

Voie Alterne et Pathologies Rénales



3 : Etude du polymorphisme génétique du Locus RCA

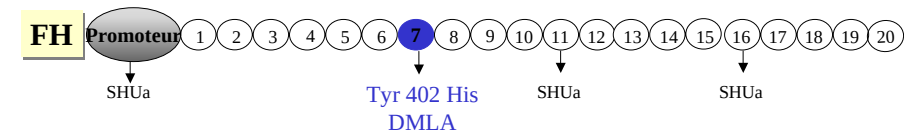
A/ Dans le SHU atypique



(J Med genet, 2005)

	SHUa (%)	Contrôles (%)	p
n	84	77	
Génotype FH			
FH -257C>T	80	55	<0.001
FH 2089A>G	84	70	<0.001
FH 2881G>T	84	66	<0.001
Génotype CD46			
CD46 C.-547 A>G	76	39	<0.001
CD46 IVS8+23 T>G	73	54	<0.001
CD46 C. 2232T>C	70	43	<0.001

B/ Dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)



Lien génétique avec le polymorphisme Tyr 405 His (Edwards, Science, Mars 2005)

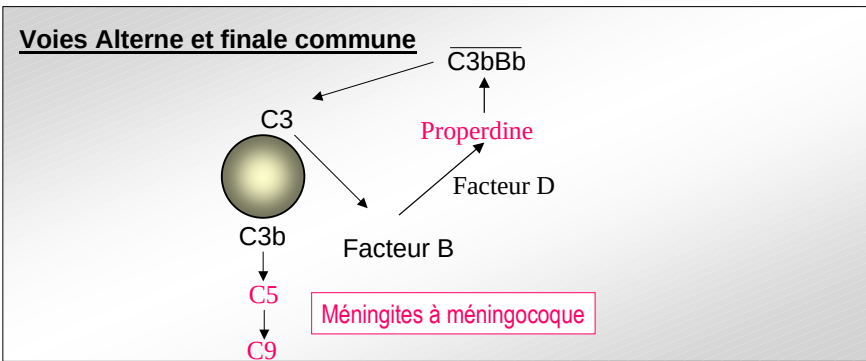
	DMLA	Contrôles	RR [95% IC]	Edwards, 2005
n	141	91		
Génotypes				
CC	34 %	12.1%	6.93 [3.11-15.46]	
CT	44.7 %	36.3%	3.00 [1.60-5.62]	
TT	21.3 %	51.6 %		
p patients versus Contrôles				<0.0001

(Molecular vision, in press)

Rôles du Complément

Mécanismes de défense contre l'infection

- Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
 - Opsonisation
 - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- Transport et élimination des complexes immuns
- permet le maintien des complexes Ag-Ac en solution
- Modulation de la réponse immune: Interface entre l'immunité innée et acquise



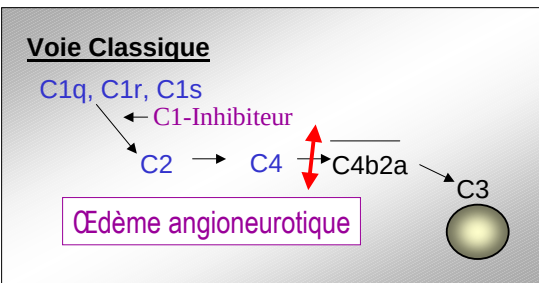
Recherche d'un déficit indispensable quand :

- méningocoque de sérotype rare.
- Age de survenue > 5 ans.
- Antécédents personnels ou familiaux de méningites
- Méningite fulminante.

Déficit en MBL (2)
Susceptibilité accrue aux infections

- Variants de MBL : plus fréquemment retrouvés chez les **sujets immunodéprimés** (neutropéniques, post-chimiothérapie), présentant des **infections bactériennes**.
 Prédisposition aux **infections à méningocoques**.
 Implication dans la **susceptibilité et la progression** des infections virales par
 - le VIH,
 - les virus des hépatites chroniques
 - plus récemment le coronavirus du SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome).

Les angio-oedèmes secondaires à un déficit en C1 inhibiteur: oedème angio-neurotique



- Oedèmes localisés itératifs de la peau ou des muqueuses laryngées et intestinales.
- Gravité de son pronostic spontané
- Déficit héréditaire (Transmission autosomique dominante; formes de novo)
- ou acquis (contexte lymphoprolifératif fréquent)

Increased vascular permeability in C1 inhibitor -deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor.
Eun D. Han et al J. Clin. Invest.109, 1057-1063 (2002)

Souris invalidée pour le gène du C1 inhibiteur:

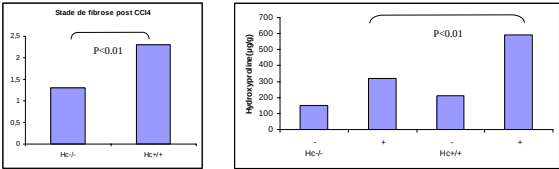
- augmentation de la permeabilité vasculaire révélée par perfusion de bleu evans
- Normalisation après traitement par C1 inhibiteur, DX88 (kallikrein inhibiteur) et par le récepteur antagonist à la bradykinin de type 2
- Augmentation après traitement par Captopril
- C1 inh-/- et Bk2R -/-: régression de la perméabilité vasculaire

Les oedèmes sont médiés par la bradykinine via le récepteur de type 2

C5 et fibrose

Modèle : Fibrose hépatique induite (CCl₄) chez souris et étude transmission de marqueur génétique selon susceptibilité à développer une fibrose : **Localisation locus contenant gène codant pour C5 (Hc)**

•Souris Hc-/- :



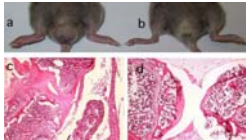
•Blocage C5R1 : atténuation fibrose

•Etude chez l’homme (fibrose post HCV): association d’un haplotype génétique et dosage antigénique de C5 (augmenté) avec stade histologique de fibrose *Hillebrandt, nature genetics, 2005, 37(8)*

Ex 4: Polyarthrite rhumatoïde induite par ac-antiG6P isomérase (modèle murin)

Antigène ubiquitaire
 mais induction d’une synovite et arthrite

Fond génétique	Arthrite
Lymphopénie	+
RFcg -/-	-
RFcI-/-	+
RFcIII-/-	+/-
RFcIIB-/-	+
C5-/-	-
Anti-C5	- (et effet curateur)

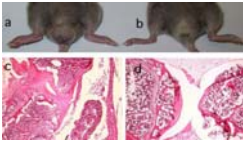


Ji et al, Immunity, 2002

Polyarthrite rhumatoïde induite par ac-antiG6P isomérase chez les souris KO pour le Complément

Protéine	Nbre de souris atteintes		Score de l’arthrite	
	+/+	-/-	+/+	-/-
C1q	4/4	4/4	++	++
MBL	8/8	8/8	+	+
C4	4/4	4/4	++	++
C3	4/4	2/4	++	+/-
FB	6/6	2/6	++	+/-
C5	4/4	0/4	++	-
C5aR	8/8	0/8	++	-
C6	4/4	4/4	+	+
CR1/2	5/5	5/5	++	++
CR3	5/5	5/5	++	++

➡ Importance du rôle de C5 (++) et de la voie alterne
 Pas d’influence de la voie classique



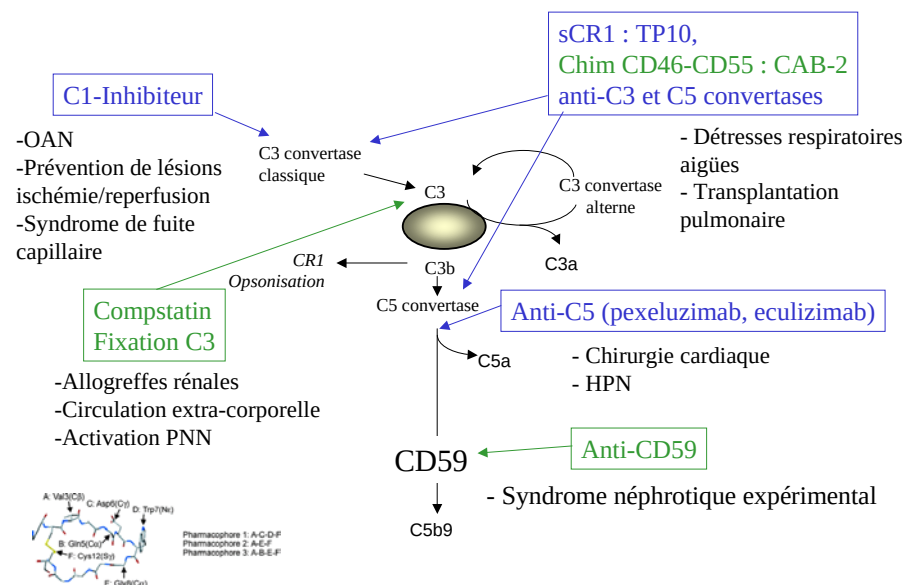
Mécanismes physiopathologiques :

1/Activation voie classique Ag-Ac avec protection de l'amplification par les protéines régulatrices de la voie alterne sauf aux sites constitutivement pauvres en ces protéines ex : articulations

2/Interaction C5a-RC5a : recrutement neutrophiles, mastocytes

3/ Interaction C5a-RFc

Complément : cible de nouvelles thérapeutiques



Nouveau traitement de l'HPN :

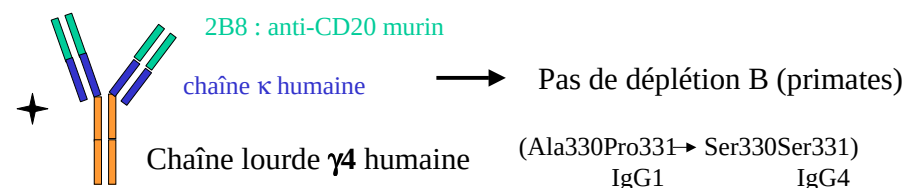
Inhibition de C5

- Pexelizumab : anticorps anti-C5 humanisé simple chaîne

• [N Engl J Med](#). 2004 Feb 5;350(6):552-9

- Aussi testé en
 - Chirurgie cardiaque : Essai Phase II
 - (Chen, J Card Surgery, 2005)

Mécanisme d'action Complément-dépendante de l'anticorps thérapeutique anti-CD20 (Rituximab®)



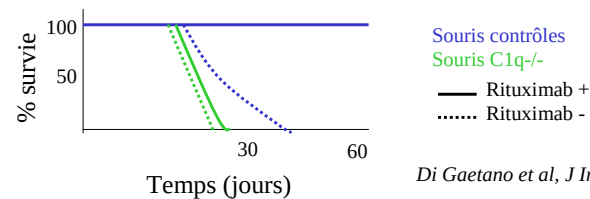
- ★ Syndrome de consommation majeure lors de l'induction du traitement dans les lymphomes et LLC

Pré-injection : 2 H post injection :

CH50 : 100%	0%	(70-130)
C3 : 841 mg/L	600	(660-1250)
C4 : 189 mg/L	<13	(93-380)
Facteur B : ND	110	(90-320)

★ Rituximab et C1q, Souris C1q^{-/-} :

Injection IV cellules EL4-CD20⁺ et à J1 injection IP de rituximab



Di Gaetano et al, J Immunol, 2003, 171

Induction de l'opsonisation des cellules CD20⁺:

- Fixation covalente de 500.000 molécules de C3bi par cellules opsonisation dépendante de la richesse en protéines du Complément du sérum C3bi : co-localisation avec les molécules de Rituximab

(Kennedy, Blood, 2003)

- Augmentation d'expression par G-CSF de CD11b (CR3 : récepteur de C3bi): augmentation de l'ADCC induite par le rituximab *(Czuczman, Blood, 2002)*

Coopération C3bi et RFcγ pour phagocytose

Régulation de la CDC par CD55 et CD59

Protéines Membranaires GPI-ancrées: régulation C3 convertases (CD55) et formation MAC (CD59)

Dans les lignées :- corrélation entre sensibilité au rituximab et expression membranaire de CD55 (DAF) et CD59

- Augmentation de la lyse en présence d'anti-CD55 et CD59

(Golay, Blood, 2000)

- Augmentation de la lyse de cellules mutées pour PIGA (D-, PNH B) ou ayant subi l'action de la PIPLC (Phospholipase spécifique les protéines GPI ancrées) *(Nagajothi, Leuk Lymphoma, 2004)*

Chez les patients :- pas de corrélation lyse et expression de CD55 et CD59 (pas de facteur prédictif)

Mais - Augmentation de la lyse en présence d'anti-CD55 et CD59

- Augmentation de l'expression de CD59 par les cellules résistantes au rituximab *in vivo*

(Golay, Blood, 2001, Bannerji, J Clin Oncol, 2003)

Prévention de la Lyse du Complément par utilisation des protéines de régulation

- Bactéries
- Parasites
- Cellules tumorales
- Design de vecteurs de type lentivirus

(Schauber-Plewa, Gene Therapy, 2005)