

KOMPLEMENTO SISTEMOS KOMPONENTŲ ĮTAKA *N. MENINGITIDIS* SUKELIAMAI INFEKCIJAI

Vytautė Bumblauskytė¹, Nojus Jodka¹, Milda Šeškutė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė

Raktažodžiai: meningokokinė infekcija, komplemento trūkumas, faktorius H, properdinas, genų polimorfizmas.

Santrauka

Tyrimo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, apžvelgti pagrindinių komplemento komponentų trūkumų, turinčių ryšį su *N. meningitidis* sukelta infekcija, priežastis ir ypatumus. Atlikta literatūros apžvalga, į kurią įtraukti 29 straipsniai, atrinkti iš PubMed duomenų bazės. Tyrimo rezultatai ir išvados. Labiausiai meningokokinės infekcijos riziką didinantis veiksnys yra terminalinių komplemento komponentų (C5-C9) trūkumas, kurių gali sukelti genų mutacijos arba tam tikrų medikamentų vartojimas. Šie sutrikimai siejami su meningokokinės infekcijos pasireiškimu vyresniame nei įprastai amžiuje, didesne kartotinės infekcijos rizika, mažiau invaziškomis *N. meningitidis* serogrupėmis bei geresne ligos baigtimi. Properdino trūkumą turintiems asmenims meningokokinės infekcijos kartojasi retai, bet dažniau baigiasi mirtimi. Naujausių viso genomo tyrimų duomenimis, rastas stiprus, galimai apsauginis ryšys tarp meningokokinės infekcijos ir komplemento faktoriaus H genų polimorfizmų.

Įvadas

Meningokokinė infekcija, kurią sukelia gramneigiama bakterija *Neisseria meningitidis*, yra viena dažniausių vaikų ir jaunų suaugusiųjų sepsį ir bakterinį meningitą sukeliančių infekcijų visame pasaulyje [1]. Daugiau nei 75 proc. šios infekcijos atvejų pasireiškia jaunesniems nei 5 metų vaikams [2]. Invazinė meningokokinė infekcija diagnozuojama maždaug pusei milijono pacientų per metus visame pasaulyje, o mirštamumo dažnis siekia apie 10 proc., nepaisant jau seniai prieinamo veiksmingo antibakterinio gydymo [3]. Lietuvoje sergamumas šia infekcija yra vienas didžiausių Europos Sąjungos šalyse: 2016 m. siekė 2,6 atv. / 100 000 gyv., lyginant su 0,6 atv./ 100 000 gyv. Europoje [4].

Pastaraisiais metais pradėjus plačiau nagrinėti patogeno ir žmogaus sąveiką, atsivėrė naujos galimybės infekcijos

prevencijai ir gydymui. Nustatyta, kad meningokokinės infekcijos pasireiškimui įtakos gali turėti individualios paciento savybės ir būklės. Viena iš tokių būklių – įvairių komplemento komponentų trūkumas, galintis padidinti meningokokinės infekcijos riziką net iki 10 000 kartų ir susijęs su infekcijos pasikartojimu [5].

Tyrimo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, apžvelgti pagrindinių komplemento komponentų trūkumų, turinčių ryšį su *N. meningitidis* sukelta infekcija, priežastis ir ypatumus.

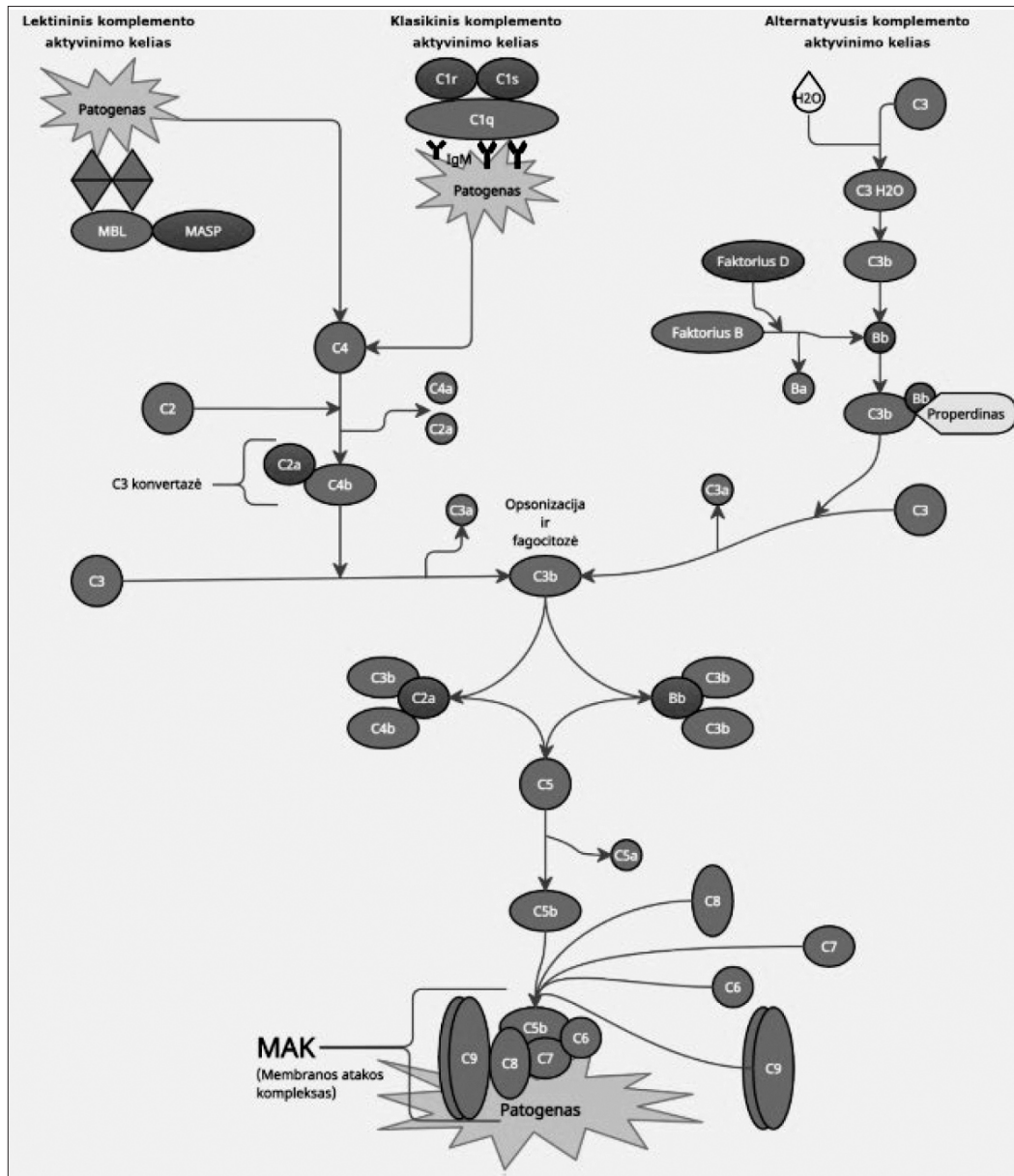
Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, pasitelkiant raktažodžius: meningokokinė infekcija, komplemento trūkumas, faktorius H, properdinas, genų polimorfizmas. Iš viso į apžvalgą įtraukti 29 straipsniai anglų kalba.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Komplemento sistema ir jos įtaka meningokokinei infekcijai. Iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, vienas pagrindinių polinkį sirgti invazine meningokokine infekcija lemiančių veiksnių yra iš plazmos baltymų sudaryta komplemento sistema – svarbiausia organizmo apsauginė grandis [6,7]. Ji pradeda veikti tada, kai atpažįstant patogenus aktyvuojama vienu iš trijų skirtingų būdų: klasikiniu, alternatyviu arba lecitino (1 pav). Klasikiniu keliu aktyvinimas vyksta per antikūnus (dažniausiai imunoglobuliną M (IgM)), alternatyviu – baltymui C3 atpažįstant tam tikras mikroorganizmų paviršiaus struktūras, o lecitino keliu aktyvuoja plazmos baltymai – manozę prijungiantys lektinai (MBL) [7]. Visi trys komplemento keliai susijungia formuojantis C3 konvertazei ant bakterijų paviršiaus, kuri suskaidydama C3 baltymą (į C3a bei C3b), inicijuoja tolesnę reakcijų kaskadą. Susidaręs C3b suriša kitus komplemento baltymus, dėl to susidaro C5 konvertazė, skaidanti C5 baltymą (į C5a ir C5b). Tuomet C5b inicijuoja svarbiausią vaidmenį atliekančio membranos atakos komplekso (MAK) susidarymą kartu su C6, C7, C8, C9 baltymais ir sukelia ląstelės lizę [7].

Komplemento sistema yra svarbi kovai su žmogų supančiais kenksmingais veiksniais, todėl įvairūs šios sistemos pažeidimai veda prie galimai letalios baigties. Klasikinio kelio komplemento komponentų, tokių kaip C1q, C1r/s, C2 ar C4 trūkumai labiausiai siejami su autoimuninėmis ligomis ar padidėjusia sunkių bakterinių infekcijų rizika, bet meningokokinė infekcija tokiems pacientams pasitaiko retai. Tuo tarpu imlumas meningokokinėi infekcijai labiausiai siejamas su terminalinių komponentų C5-C9 arba alternatyvaus kelio nepakankamumu, ypač properdino, kuris laikomas C3bBb konvertazės stabilizatoriumi [8]. Toliau pateikiamos pagrindinės atskirų komplemento komponentų genetinės mutacijos bei jų paplitimas tarp meningokokine infekcija sirgusių pacientų (1 lentelė).



1 pav. Komplemento aktyvinimo keliai

MBL – manožę prijungiantys lektinai; MASP – manožę jungiančio lektino serino proteazė; C1r-C9 – komplemento sistemos baltymai, IgM – imunoglobulinas M; Bb – faktoriaus B skilimo produktai

C5 trūkumas. C5 yra labai svarbi komplemento dalis, nes be jo į imuninę sistemą neįsijungtų C6, C7, C8 ir C9 komplemento komponentai. C5 trūkumą gali lemti tiek vidiniai (genetiniai), tiek išoriniai veiksniai. Yra aprašyta daugybė genų mutacijų, lemiančių nepakankamą C5 komponento kiekį, tačiau dauguma jų užfiksuotos tik pavienėse šeimose. Pati svarbiausia iki šiol nustatyta bendruomenėje paplitusi mutacija yra p.A252T. 2015 m. E. Owen ir kt. atlikta tyrime ištyrus 140 meningokokine infekcija sirgusių asmenų, 7 iš jų nustatyta homozigotinė p.A252T mutacija [10]. Jos paplitimas didžiausias Afrikos juodaodžių populiacijoje, kur siekia 3 procentus [10]. Panašūs rezultatai gauti ir C. Franco-Jarava ir kt. su 2710 sveikų donorų atliktoje studijoje: 9 iš 11 heterozigotinę p.A252T mutaciją turėjusių asmenų gyveno Užsachario Afrikos teritorijoje [11]. Didelis šios mutacijos paplitimas šioje geografinėje teritorijoje yra

viena iš joje registruojamo ypač didelio sergamumo invazine meningokokine infekcija, vadinamojo „meningokokinio diržo“, priežasčių ir siejamas su maždaug 7 proc. ligos atvejų [10]. Ši mutacija kiek rečiau registruojama ir kitose populiacijose [11]. Kita svarbi su C5 trūkumu siejama mutacija yra rėmelio tipo delecija 960_962delCAA [9]. Ją turintiems asmenims invazinė meningokokinė infekcija pasireiškė jaunesniame amžiuje, lyginant su kitais genetiniais komplekto komponentų trūkumais (1 lentelė) [9].

Pastebėta, kad ne tik genetika gali lemti C5 komplekto komponento veiklos sutrikimą, bet ir tam tikri išoriniai veiksniai. Vienas iš jų – tai monokloninio antikūno ekulizumabo vartojimas. Ekulizumabas pasižymi tiesiogiai C5 slopinančiu poveikiu ir taip stabdo terminalinės komplekto sistemos aktyvaciją, didindamas kapsuliuotų *N. meningitidis* formų sukeltos infekcijos riziką [15]. Pastaraisiais metais šis antrinis funkcinis komplekto nepakankamumas tampa dažna meningokokinės infekcijos priežastimi [16]. Pavyzdžiui, 2008-2017 metais atliktame tyrime iš 16 pacientų, sirgusių invazine meningokokine infekcija, net pusė buvo gydyti ekulizumabu (amžiaus mediana – 22 metai) [16]. 2014 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose diagnozuota 17 tokių meningokokinės infekcijos atvejų [15]. Šio funkcinio komplekto nepakankamumo sukeltos infekcijos galima išvengti, var-

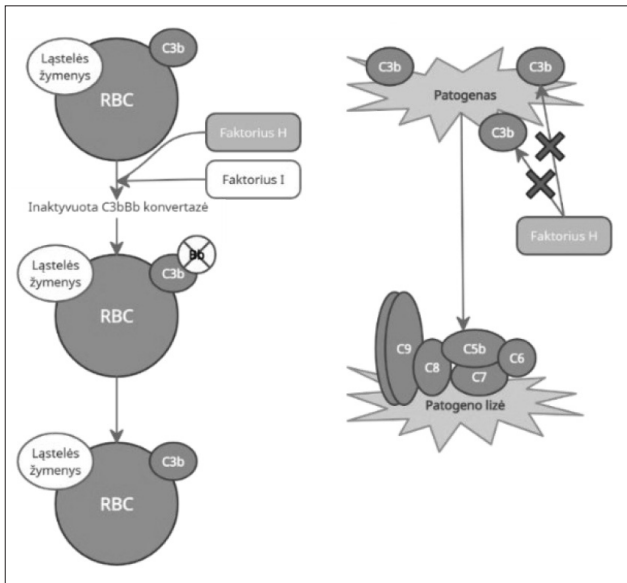
tojantiems ekulizumabą skiriant MenACWY bei MenB vakcinas arba taikant profilaktinį gydymą penicilinu [15].

C6 trūkumas. C6 komponento trūkumas yra vienas svarbiausių kartotinės infekcijos veiksnių. Nustatyta, kad net 55 proc. C6 komponento trūkumą turinčių asmenų serga meningokokine infekcija daugiau nei vieną kartą [17]. P. Potter ir kt. duomenimis, meningokokinė infekcija pasikartojo dar dažniau – 22 iš 24 tirtų pacientų [18]. Pakartotinės infekcijos pasireiškimo laikas įvairus, tačiau kai kuriais atvejais ji užfiksuota praėjus vos 6 mėnesiams po pirmosios [5]. Turintiems C6 trūkumą, infekcija pasireiškia kiek vyresniame amžiuje (mediana 14 metų) nei bendroje populiacijoje [18]. Nepakankamą C6 kiekį dažniausiai lemia taškinės mutacijos [19].

C7 trūkumas. Pasikartojantys meningokokinės infekcijos atvejai kartais nustatomi ir esant C7 deficitui. Pavyzdžiui, J. Rosain ir kt. atliktame tyrime 18 pacientų, turinčių C7 trūkumą, diagnozuoti 22 invazinės meningokokinės infekcijos atvejai [9]. Tiriant C7 deficito priežastis, rasti du skirtingi C7 deficito genetiniai tipai. Tai yra C7 taškinės mutacijos variantas c.1135G>C (p.G379R) ir C7 dalinio trūkumo variantas c.1561C>A (p.R521S) [9]. Skirtingai nei C5 ar C6 komponentų trūkumo atvejais, dalinis C7 trūkumas taip pat lemia meningokokinių infekcijų pasikartojimą [9].

1 lentelė. Dažniausi C5-C9 komponentų ir properdino trūkumą lemiantys genetinių defektų variantai. MI – meningokokinė infekcija; „Cape Coloured“ – Pietų Afrikos etninė grupė; „Black African“ – etninė grupė migravusi iš Užsachario Afrikos teritorijos.

Publikacijos autorius; metai	Trūkumas komponentas	Pacientų skaičius	Pirmojo MI epizodo amžiaus mediana	MI amžiaus mediana	Mutacija
*Rosain J. ir kt.; 2017 [9]	C5	8	9	18	Rėmelio tipo delecija 960_962delCAA
	C6	20	18	19	3 nukleotidų delecijos (c.821delA, c.1138delC ir c.1879delG)
	C7	18	14	17	C7 taškinės mutacijos variantas c.1135G>C (p.G379R); C7 dalinis nepakankamumo variantas c.1561C>A (C7SD, p.R521S)
	C8	9	14	16	C8B taškinės mutacijos variantas c.1282C>T (p.R428*)
					Homozigotinė mutacija
					Heterozigotinė mutacija
Owen EP. ir kt.; 2015 [10]	C5	140	–	–	5 iš 140 „Black African“ rasės p.A252T 7 iš 140 „Black African“ rasės 2 iš 140 „Cape Coloured“ p.A252T
Franco-Jarava C. ir kt.; 2017 [11]	C5	2710 sveikų asmenų	–	–	– 11 iš 2710 p.A252T
Dellepiane RM. ir kt.; 2016 [12]	C8	3 vienos šeimos vaikai	MI pasireiškimo amžius 15 m.; 4 m.; 17 mėn.		Homozigotinė C8B p.Arg428*
Gillet B. ir kt.; 2020 [13]	Properdinas	1	20 mėn.		Egzono 3 p.CysTyr (c.95G > A)
Helminen M. ir kt.; 2012 [14]	Properdinas	9	–		W388X (c.1164G>A)



2 pav. Faktoriaus H funkcija šeimininko ir patogeno ląstelėse

C8 trūkumas. Tyrimų duomenimis, C8 komponento trūkumo paplitimas Europoje sudaro 8 proc. visų komplemento komponentų trūkumų [20]. Komponento C8, kaip ir kitų terminalinių komplemento sistemos komponentų, nepakankamumo sąlygota meningokokinė infekcija pasireiškia vyresniame amžiuje, lyginant su bendra populiacija. Šį trūkumą turinčių pacientų amžiaus vidurkis svyruoja apie

16-17 metų, o vaikai iki 5 metų sudaro tik 10 procentų [9,14]. Pakartotinė meningokokinė infekcija pasireiškia maždaug 50 proc. atvejų [21]. Mažas C8 komponento kiekis dažniausiai siejamas su C8B taškinės mutacijos variantu c.1282C>T (p.Arg428*) [11,22].

C9 trūkumas. Komponento C9 trūkumas taip pat didina meningokokinės infekcijos riziką, tačiau ji yra mažesnė, nei esant kitų terminalinių komponentų trūkumui. Taip yra todėl, kad nors ir lėčiau, esant C9 deficitui, organizmas vis tiek sugeba fagocituoti *N. meningitidis*. Šis sutrikimas yra ypač paplitęs Japonijoje, kur nustatomas net 1 iš 1000 gyventojų ir didžiąja dalimi atvejų siejamas su R95X mutacija [23]. Europoje nustatyta tik keletas pacientų, turinčių C9 trūkumą [11].

Properdino trūkumas. Su didesniu polinkiu sirgti meningokokine infekcija siejamas ir properdino, kuris inicijuoja alternatyvųjį kelią bei stabilizuoja konvertazes, trūkumas [24]. Tai su X-chromosoma susijusi būklė, kuri yra retesnė meningokokinės infekcijos priežastis nei terminalinių komplemento komponentų nepakankamumas [25]. Išskiriami trys properdino deficito tipai: 1 tipas – kai baltymo neaptinkama, 2 tipas – kai nustatomas mažas baltymo kiekis (<10 proc.) ir 3 tipas – kai baltymo kiekis normalus, tačiau sutrikusi jo funkcija [26]. Pati dažniausia 1 tipo properdino trūkumo priežastis – taškinės mutacijos 4-6 egzonuose [27].

Meningokokinė infekcija pasireiškia maždaug pusei properdino trūkumą turinčių asmenų [21]. Šiems pacientams nėra būdingos pasikartojančios *N. meningitidis* infekcijos, bet, kaip ir terminalinių komplemento komponentų trūkumo atvejais, jos pasireiškia vyresniame amžiuje (mediana 14 metų) ir yra sukeltos mažiau invaziškų serogrupių, tokių kaip W-135 ir Y [21,27]. Šią būklę turinčių ir meningokokine infekcija susirgusių pacientų mirštamumas yra ženkliai didesnis (33-51,4 proc.), nei turinčių terminalinių komponentų trūkumą (1,5-7 proc.) [21,26]. Pastebėta, kad esant properdino deficitui, ligos baigtis gali priklausyti nuo infekciją sukėlusios serogrupės. Užsikrėtus B serogrupės *N. meningitidis*, šių pacientų ligos eiga yra gana lengva, kadangi pagrindinis kovos su ja mechanizmas yra fagocitozė, o W-135 ir Y serogrupių sukelta infekcija

2 lentelė. Pagrindiniai komplemento faktoriaus H polimorfizmo variantai.

„*“ - ta pati tiriamųjų kohorta; „+“ - rastas genotipas; „-“ - nerastas genotipas; „2/3“ - genotipas rastas tik JK ir Vakarų Europos imtyse; „ŠS“ - šansų santykis

Autoriai	Davila S. ir kt.[34]	Biebl A. ir kt.[31]	Bradley DT. ir kt.[33]	Martinón-Torres F. ir kt.[32]
Metai	2010	2015	2015	2016
Šalis / regionas (atvejų skaičius)	JK (442)* Vakarų Europa (553) Ispanija (415)	Austrija ir Vokietija (248)	Europa (309)	JK (475)* Ispanija (422)
Polimorfizmas	ŠS	ŠS	ŠS	ŠS
rs742855	+ 0,66	-	-	+ 0,64
rs11582939	+ 0,66	-	-	+ 0,65
rs11799595	+ 0,66	-	-	+ 0,64
rs10489456	+ 0,67	-	-	+ 0,65
rs1065489	+ 0,64	+ 0,60	-	+ 0,64
rs426736	+ 0,63	+ 0,61	-	-
rs16840658	2/3	-	-	-
rs371075c	+ 0,64	-	-	-
rs3753396	-	-	+ 0,56	-
rs12085435	-	-	+ 0,35	-

dažnai pasireiškia žaibine forma ir baigiasi mirtimi dėl kovai su jomis daug svarbesnių, bet defektyvių baktericidinių reakcijų [27].

Komplemento faktorius H ir jo genų polimorfizmas.

Komplemento faktorius H yra pagrindinis alternatyviojo komplemento kelio inhibitorius. Jis yra faktoriaus I kofaktorius fermentiniam C3b skaidymui (2 pav). Faktorius H slopina C3 konvertazės susidarymą (C3bBb), o vis dėlto susidarius C3bBb, pagreitina jos skilimą [28]. Jo veikimo mechanizmas pasižymi tuo, kad geba apsaugoti sveikas ląsteles nuo pakenkimo, neleidamas komplemento sistemos aktyvuoti, kai to nereikia, ir priešingai – reaguodamas į patogeną, skatina jos aktyvaciją [29].

Įprastai faktorius H negali prisitvirtinti prie patogeno ir inaktyvuoti C3b konvertazės, todėl įvyksta efektyvi jo lizė. Dėl genų mutacijų jis gali įgyti gebėjimą apsaugoti patogeną kaip nuosavą ląstelę [30]. Taip komplemento poveikio išvengia ir *N. meningitidis*. Per pastarąjį dešimtmetį atliktuose didelės apimties genetiniuose tyrimuose nustatyta, kad žmonės, turintys tam tikrų faktoriaus H geno polimorfizmo variantų yra jautresni meningokokinei infekcijai [27-30]. 2 lentelėje pateikti pagrindiniai tyrimų metu rasti faktoriaus H polimorfizmo alelių variantai, turintys įtakos invazinės meningokokinės infekcijos išsivystymui.

Martinon-Torres ir kt. atliktoje metaanalizėje, apimančioje 897 meningokokine infekcija sirgusių pacientus ir 5613 kontrolinės grupės asmenis, remiantis viso genomo tyrimais, nustatyta net 20 su meningokokine infekcija susijusių faktoriaus H geno polimorfizmo variantų. Visi rasti rizikos aleliai buvo stipriai tarpusavyje susiję ir pasižymėjo apsaugine funkcija prieš meningokoką (šansų santykis 0,62-0,72) (2 lentelė) [32]. Tačiau 18 iš jų buvo baltymo nekoduojančiuose geno regionuose ir, manoma, kad tik vienas – rs1065489 – galėtų turėti funkcinę reikšmę, nes pakeičia faktoriaus aminorūgščių seką [32]. Šis polimorfizmas buvo aptiktas net keturiuose atliktuose tyrimuose [31–34]. Taip pat pastebėta, kad jo paplitimas yra atvirksčiai proporcingas invazinės meningokokinės infekcijos paplitimui. Dažniausiai jis aptinkamas Rytų Azijoje (iki 50 proc.), kur meningokokinė infekcija pasitaiko retai, o rečiausiai – Afrikoje (3,7 proc.), kur stebimi invazinės meningokokinės infekcijos protrūkiai [32,34].

Šiuose tyrimuose identifiukuota ir stipri su komplementu H susijusio baltymo 3 (angl. CFHR3) polimorfizmų įtaka. S. Davila ir kt. bei A. Biebl ir kt. tyrimuose nustatyta, kad rs426736 alelio nešiotojų meningokokinės infekcijos rizika irgi buvo mažesnė [31,34]. F. Martinon-Torres ir kt. atliktoje metaanalizėje [32] šis polimorfizmas nenustatytas. Skirtingiems tyrimų rezultatams įtakos galėjo turėti skirtingos tiriamųjų populiacijos, nes jose mutacijos paplitimas gali skirtis.

Išvados

1. Didžiausias rizikos veiksnys susirgti invazine meningokokine infekcija yra terminalinių komplemento komponentų (C5-C9) trūkumas, kurį gali sukelti genetiniai arba išoriniai veiksniai.

2. C5-C9 komponentų trūkumai yra susiję su meningokokinės infekcijos pasireiškimu vyresniame nei įprastai amžiuje, didesne pakartotinės infekcijos rizika, mažiau invaziškomis *N. meningitidis* serogrupėmis bei geresne ligos baigtimi.

3. Properdino trūkumą turintiems asmenims meningokokinės infekcijos kartojami retai, bet dažniau baigiasi mirtimi.

4. Naujausių viso genomo tyrimų duomenimis, rastas stiprus, galimai apsauginis ryšys tarp meningokokinės infekcijos ir komplemento faktoriaus H genų polimorfizmų.

Literatūra

- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* (London, England) 2007;369:2196-2210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61016-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2)
- Nadel S, Ninis N. Invasive meningococcal disease in the vaccine era. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:1-11. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00321>
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27:B51-B63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.063>
- Meningokokinė infekcija 2016. ULAC 2016. http://www.ulac.lt/uploads/downloads/Meningokokinė_infekcija_2016.pdf
- Bae JY, Ham A, Choi HJ, et al. Recurrent meningococcal meningitis with complement 6 (C6) deficiency: A case report. *Medicine* 2020;99:1-3. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020362>
- Muenstermann M, Strobel L, Klos A, et al. Distinct roles of the anaphylatoxin receptors C3aR, C5aR1 and C5aR2 in experimental meningococcal infections. *Virulence* 2019;10:677-694. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1640035>
- Complement System. CD Creative Diagnostics. <https://www.creative-diagnostics.com/complement-system.htm>
- Hourcade DE. The role of properdin in the assembly of the alternative pathway C3 convertases of complement. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:2128-2132. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508928200>
- Rosain J, Hong E, Fieschi C, et al. Strains responsible for invasive meningococcal disease in patients with terminal complement pathway deficiencies. *Journal of Infectious Diseases* 2017;215:1331-1338. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix143>
- Owen EP, Würzner R, Leisegang F, et al. A complement C5 gene mutation, c.754G>A:p.A252T, is common in the Western

- Cape, South Africa and found to be homozygous in seven percent of Black African meningococcal disease cases. *Molecular Immunology* 2015;64:170-176.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.11.010>
11. Franco-Jarava C, Comas D, Orren A, et al. Complement factor 5 (C5) p.A252T mutation is prevalent in, but not restricted to, sub-Saharan Africa: implications for the susceptibility to meningococcal disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2017;189:226-231.
<https://doi.org/10.1111/cei.12967>
 12. Dellepiane RM, Dell'Era L, Pavesi P, et al. Invasive meningococcal disease in three siblings with hereditary deficiency of the 8th component of complement: Evidence for the importance of an early diagnosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016;11:1-6.
<https://doi.org/10.1186/s13023-016-0448-5>
 13. Gillet B, Joram N, Bacchi VF, et al. Neisseria meningitidis inside neutrophils, revealing properdin deficiency. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;99:117-118.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.040>
 14. Helminen M, Seitsonen S, Jarva H, et al. A Novel Mutation W388X Underlying Properdin Deficiency in a Finnish Family. *Scandinavian Journal of Immunology* 2012;75:445-448.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02674.x>
 15. Hawkins KL, Hoffman M, Okuyama S, et al. A Case of Fulminant Meningococemia: It Is All in the Complement. *Case Reports in Infectious Diseases* 2017;2017:1-3.
<https://doi.org/10.1155/2017/6093695>
 16. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: A case series (2008-2017). *BMC Infectious Diseases* 2019;19:1-7.
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4146-5>
 17. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunologic Research* 1993;12:295-311.
<https://doi.org/10.1007/BF02918259>
 18. Potter PC, Frasnich CE, van der Sande WJM, et al. Prophylaxis against Neisseria meningitidis Infections and Antibody Responses in Patients with Deficiency of the Sixth Component of Complement. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161:932-937.
<https://doi.org/10.1093/infdis/161.5.932>
 19. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clinical Microbiology Reviews* 2010;23:740-780.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00048-09>
 20. Turley AJ, Gathmann B, Bangs C, et al. Spectrum and management of complement immunodeficiencies (excluding hereditary angioedema) across Europe. *Journal of Clinical Immunology* 2015;35:199-205.
<https://doi.org/10.1007/s10875-015-0137-5>
 21. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies 1991:4.
<https://doi.org/10.1128/CMR.4.3.359>
 22. Kaufmann T, Hansch G, Rittner C, et al. Genetic basis of human complement C8 β deficiency. *The Journal of Immunology* 1993;150:4943-4947.
 23. Okochi K, Fukada K, Kinoshita S, et al. The occurrence of precipitating antibodies in transfused Japanese patients with hereditary ninth component of complement deficiency and frequency of C9 deficiency. *Transfusion* 1987;27:475-477.
<https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1987.27688071698.x>
 24. Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, et al. Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Journal of Innate Immunity* 2018;10:455-464.
<https://doi.org/10.1159/000491439>
 25. Fijen CAP, Kuijper EJ, Te Bulte MT, et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 1999;28:98-105.
<https://doi.org/10.1086/515075>
 26. Linton SM, Morgan BP. Properdin deficiency and meningococcal disease - Identifying those most at risk. *Clinical and Experimental Immunology* 1999;118:189-191.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01057.x>
 27. Späth PJ, Sjöholm AG, Nordin Fredrikson G, et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: Identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clinical and Experimental Immunology* 1999;118:278-284.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01056.x>
 28. Fülöp TG, Józsi M, Metselaar J, et al. The possible role of factor H in complement activation-related pseudoallergy (CARPA): A failed attempt to correlate blood levels of FH with liposome-induced hypersensitivity reactions in patients with autoimmune disease. *European Journal of Nanomedicine* 2015;7:7-14.
<https://doi.org/10.1515/ejnm-2015-0004>
 29. MedlinePlus. CFH Gene - complement factor H. National Library of Medicine 2020:1-5.
 30. Ferreira VP, Pangburn MK, Cortés C. Complement control protein factor H: The good, the bad, and the inadequate. *Molecular Immunology* 2010;47:2187-2197.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.05.007>
 31. Biebl A, Muendlein A, Kinz E, et al. Confirmation of host genetic determinants in the CFH region and susceptibility to meningococcal disease in a central European study sample. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34:1115-1117.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000823>
 32. Martínón-Torres F, Png E, Khor CC, et al. Natural resistance to Meningococcal Disease related to CFH loci: Meta-analysis of genome-wide association studies. *Scientific Reports* 2016;6:1-9.
<https://doi.org/10.1038/srep35842>

33. Bradley DT, Bourke TW, Fairley DJ, et al. Susceptibility to invasive meningococcal disease: Polymorphism of complement system genes and neisseria meningitidis factor H binding protein. *PLoS ONE* 2015;10:1-12.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120757>
34. Davila S, Wright VJ, Khor CC, et al. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nature Genetics* 2010;42:772-778.
<https://doi.org/10.1038/ng.640>

**THE IMPACT OF COMPLEMENT SYSTEM
COMPONENTS FOR THE INFECTION CAUSED BY
N. MENINGITIDIS**

V. Bumblauskytė, N. Jodka, M. Šeškutė

Keywords: meningococcal disease; complement deficiencies; factor H; properdin; gene polymorphism.

Summary

The aim of the research was to review the causes and the characteristics of the deficiencies of complement components, associated with meningococcal infection. A literature review of 29 articles selected from PubMed database was performed.

The most important risk factor for meningococcal disease is the deficiencies of terminal complement components (C5-C9) that can be caused by gene mutations or the use of certain medications. These disorders are related to meningococcal infection at older than usual age, higher risk of recurrent infection, less invasive serogroups and better outcomes. Patients with properdin deficiency rarely have recurrent meningococcal disease but have a higher risk of mortality. According to recent genome-wide association studies, there is a strong possibly protective association between complement factor H gene polymorphisms and meningococcal infection.

Correspondence to: vytaute.bumblauskyte@stud.lsmu.lt

Gauta 2021-12-07