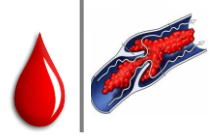




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

## Διπλωματική Εργασία

« Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ »

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΚΡΙΘΙΝΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ: 7450122100018

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ ΕΛΕΝΗ

**ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ:**

**ΚΡΙΘΙΝΑΚΗ ΜΑΡΙΑ**

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ (ΠΑΓΝΗ)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ «ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ-ΘΡΟΜΒΩΣΗ-  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ»

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**1. ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ ΕΛΕΝΗ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)**

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ

**2. ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ, ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ Ν.Υ. ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ,  
ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

**3. ΚΟΚΟΡΗ ΣΤΥΛΙΑΝΗ**

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ – Ν.Υ. ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη Διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θρόμβωση-Αιμορραγία-Ιατρική των Μεταγγίσεων» κα Πολίτου Μαριάννα, Αιματολόγο, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. / Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» καθώς και τη Συντονιστική Επιτροπή του Προγράμματος για την ευκαιρία που δίνει σε επαγγελματίες υγείας και επιστήμονες συναφών βασικών επιστημών να μελετήσουν και να κατανοήσουν κατά τη διάρκεια των δύο ετών εκπαίδευσης την αιμόσταση, τις διαταραχές της και τις αρχές της μεταγγισιοθεραπείας σε κλινικό αλλά και σε εργαστηριακό επίπεδο.

Για την πολύτιμη συμβολή της και το ενδιαφέρον που μου εμφύσησε καθώς και την έμπνευση που μου χάρισε τόσο στη διάρκεια των ακαδημαϊκών εξαμήνων κατά τη διδασκαλία της όσο και κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας μέσω της συμπαράστασης και της καθημερινής αρωγής της, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου και επίκουρη καθηγήτρια Αιματολογίας ΑΠΘ, κα Γαβριηλάκη Ελένη.

Οφείλω ειλικρινείς ευχαριστίες, όμως, και στις κυρίες Γρουζή Ελισάβετ και Κοκόρη Στυλιανή, μέλη της τριμελούς επιτροπής υποστήριξης της διπλωματικής μου εργασίας για τις συμβουλές, τα εκπαιδευτικά κίνητρα που μας παρέχουν και την αεικίνητη επιστημονικότητα που τις διέπει και μας εμπνέει καθημερινά οδηγώντας τα βήματά μας στην Ιατρική.

Τέλος, θα ήθελα από εδώ να ευχαριστήσω του γονείς μου Γιάννη και Σίσσυ και την αδελφή μου Βέρα για τον θαυμασμό τους και την πίστη τους στην αξία της διαρκούς εκπαίδευσης τόσο από τη μεριά του δασκάλου όσο και από αυτή του μαθητή που πολλές φορές συντροφεύει τις σκέψεις μου και τις πράξεις μου δίχως να το γνωρίζουν.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καταρράκτης του συμπληρώματος περιγράφηκε πριν από περίπου 100 χρόνια από τον Jules Bordet και έγινε γνωστός για την ικανότητά του να προστατεύει τον οργανισμό από τον ξενιστή και από την καταστροφική επίδραση των βακτηρίων.

Ωστόσο, η διερεύνηση του ρόλου του στην εγκυμοσύνη παραμένει ένας τομέας υπό μελέτη στη σύγχρονη επιστήμη. Οι εξωγενείς αναστολές του συμπληρώματος εμποδίζουν, για παράδειγμα, τη συνεχή και ανεπιθύμητη ενεργοποίησή του με τελικό στόχο την προστασία του εμβρύου. Όμως, ταυτόχρονα, αυτός ο πρωτεολυτικός καταρράκτης επηρεάζει ευνοϊκά μέσω της ενεργοποίησής του πολλά στάδια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της εμφύτευσης, της ανάπτυξης του εμβρύου και του τοκετού. Η ακατάλληλη ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο και να συμβάλλει τόσο στην παθογένεια κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και σε τελικές επιπλοκές όπως η προεκλαμψία, η προωρότητα και η αποβολή.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση του μηχανισμού δράσης του συμπληρώματος και της ενεργοποίησής του σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης. Θα συζητηθούν οι συνέπειες της απορρύθμισης του μονοπατιού κατά τη διάρκεια της κυοφορίας και πως αυτό οδηγεί σε δυσμενείς εκβάσεις της κύησης από την προεκλαμψία και την αποβολή έως τον πρόωρο τοκετό και τον εμβρυικό θάνατο. Τέλος, θα αναζητηθούν οι πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι σε νοσήματα που εμπλέκουν παθοφυσιολογικά το συμπλήρωμα, κατά πόσον αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια κατά την κύηση και οι μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις για τη χρήση αναστολέων όλων των οδών του συμπληρώματος κατά την διάρκεια της κύησης και της λοχείας.

## **ABSTRACT**

Over 100 years ago, Jules Bordet identified the complement system for its capacity to safeguard the host and lyse bacteria. Since then, the multifaceted activities of this potent enzymatic cascade have expanded beyond host defense and immunopathology, elucidating a role for the complement system in maintaining homeostasis and normal development. Initially, perceived as merely a humoral component of the immune system, the functions of complement have transcended its role as an extracellular system exclusively involved in bacterial lysis.

In the subsequent sections, a detailed analysis for the contribution of complement system in coordinating a typical pregnancy will be conducted, highlighting evidence that underscores the significance of regulating the system to prevent maternal pathology and the rejection of the semi-allogeneic fetus. Moreover, maintaining control over the complement system proves crucial for ensuring normal placental and fetal development, thereby averting lifelong adverse consequences for the offspring resulting from such pregnancies. The discussion will encompass an overview of the complement system and a comprehensive assessment of existing literature, revealing the involvement of complement in various events such as pre-implantation, implantation, placental development, and the overall progression from fetal development to parturition and labor. Examining studies showcasing dysregulation of the complement system in conditions like recurrent pregnancy loss, preterm birth, preeclampsia, hypertensive disorders of pregnancy, and intrauterine growth restriction will be a key focus. Ultimately, an exploration of potential therapeutic targets in diseases implicating complement pathophysiology will ensue, assessing the safety of their utilization during pregnancy. Furthermore, prospective research avenues will be deliberated concerning the use of inhibitors targeting all complement pathways throughout the duration of pregnancy and labor.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I.	<u>ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ</u> .....	σελ. 11
A.	ΟΔΟΙ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....	σελ. 11
B.	ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....	σελ. 17
II.	<u>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ</u> .....	σελ. 19
III.	<u>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</u> .....	σελ. 21
A.	ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	σελ. 24
B.	ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ.....	σελ. 30
C.	ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ.....	σελ. 34
D.	ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΕΠΑΦΗ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΥ.....	σελ. 36
E.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΣΗ.....	σελ. 37
F.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.....	σελ. 40
G.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ.....	σελ. 42

<b>IV. <u>ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ</u></b>	
<b><u>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ</u>.....σελ. 45</b>	
<b>A. <u>ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP</u></b>	
<b>1. ΟΡΙΣΜΟΙ.....σελ. 48</b>	
<b>2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP.....σελ. 49</b>	
<b>3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΜΟΝΤΕΛΑ- ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.....σελ. 50</b>	
<b>4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.....σελ. 57</b>	
<b>5. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....σελ. 59</b>	
<b>6. ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.....σελ. 60</b>	
<b>7. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.....σελ. 63</b>	
<b>8. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....σελ. 67</b>	
<b>9. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.....σελ. 69</b>	

<b>B. <u>ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΑΓΩΜΕΝΟ ΑΠΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ (COMPLEMENT MEDIATED HUS)</u></b> .....σελ. 73
1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΤΥΠΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (a-HUS).....σελ. 78
2. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟ ΑΤΥΠΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (a-HUS).....σελ. 80
3. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΑΤΥΠΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (a-HUS).....σελ. 85
4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΤΥΠΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (a-HUS) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (p-aHUS).....σελ. 86
<b>C. <u>ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ (ΡΝΗ)</u></b> .....σελ. 89
1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ (ΡΝΗ).....σελ. 91
2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ECULIZUMAB ΣΤΗΝ ΡΝΗ.....σελ. 95
3. ECULIZUMAB ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....σελ. 97



**D. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

**(CAPS).....σελ. 103**

- 1. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) – Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΧΤΥΠΗΜΑΤΩΝ «MULTIPLE-HIT».....σελ. 104**
- 2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....σελ. 107**
- 3. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (CAPS) ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....σελ. 109**
- 4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (CAPS).....σελ. 111**
- 5. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ.....σελ. 112**
- 6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....σελ. 117**

**V. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....σελ. 118**

**VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. 122**

**ΚΥΡΙΩΣ ΚΕΙΜΕΝΟ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **I. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

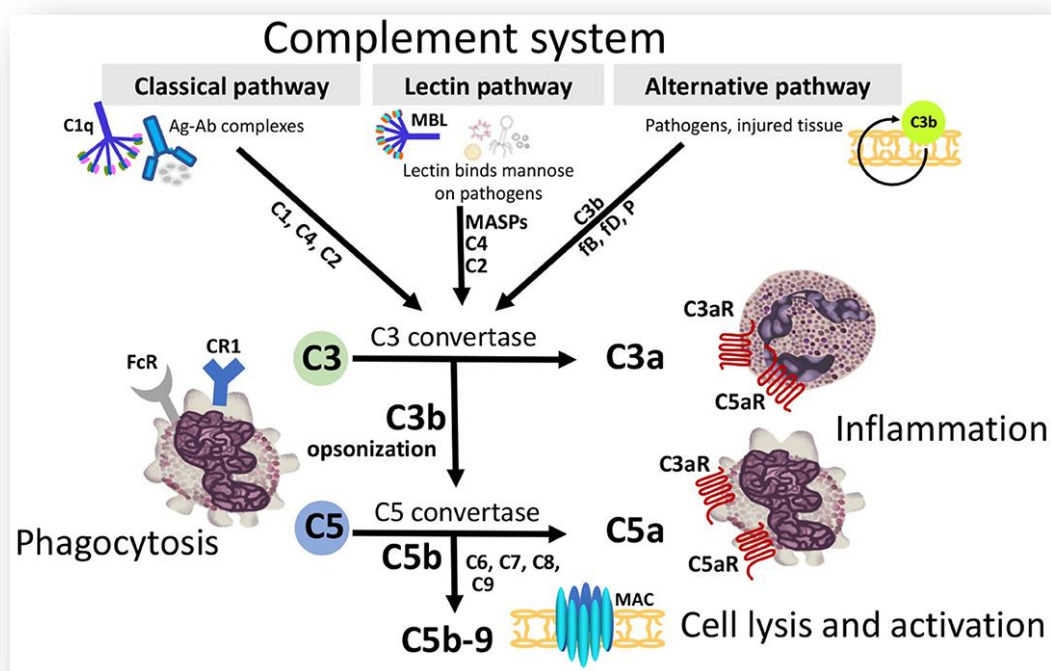
Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί βασικό μηχανισμό του ανοσοποιητικού συστήματος ενός οργανισμού και αποτελείται από ένα σύνολο περισσότερων των 50 διαλυτών πρωτεϊνών και διαμεμβρανικών υποδοχέων που διακρίνονται σε ομάδες.<sup>1</sup> Μέσω της κλασσικής και της εναλλακτικής οδού παρέχει ενδογενή ανοσία έναντι των μικροβίων και αποτελεί τον κύριο διαμεσολαβητή της φλεγμονής.<sup>2</sup> Η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος δρα ενισχύοντας το κλασσικό μονοπάτι και το μονοπάτι της λεκτίνης.<sup>3</sup> Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αρχίζει από ενζυματικές διασπάσεις μέσω των τριών αυτών μονοπατιών.

### **A. ΟΔΟΙ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

Η κλασσική οδός ξεκινά από ένα μόνο IgM ή πολλαπλά IgG αντισώματα που συνδέονται με αντιγόνο ή ένα μοριακό πρότυπο που σχετίζεται με παθογόνο (PAMP). Τα αντισώματα στη συνέχεια αλλάζουν τη διαμόρφωσή τους για να εκθέσουν μια θέση δέσμευσης για την πρώτη πρωτεΐνη στον κλασσικό καταρράκτη, το μόριο C1.<sup>4</sup> Το C1 αποτελείται από το C1q, το μόριο που δεσμεύει το αντίσωμα, και το C1r2s2 οι οποίες είναι αρχικά ανενεργές πρωτεάσες σερίνης. Η αναγνώριση από το C1q του συμπλέγματος αντισώματος/αντιγόνου επάγει μια αλλαγή διαμόρφωσης στο C1r, το οποίο εν συνεχεία ενεργοποιεί το C1s.<sup>5</sup> Μόλις ενεργοποιηθούν και οι δύο πρωτεάσες σερίνης, ο καταρράκτης συνεχίζει γρήγορα διασπώντας τα C4 και C2. Τα προϊόντα διάσπασης σχηματίζουν το σύμπλοκο C4b2a, δηλαδή την κονβερτάση C3. Όπως υποδηλώνει το όνομά του, το C4b2a στη συνέχεια διασπά το C3 σε C3a -μια αναφυλατοξίνη- και το C3b που συμμετέχει στο σχηματισμό του C4b2a δημιουργώντας

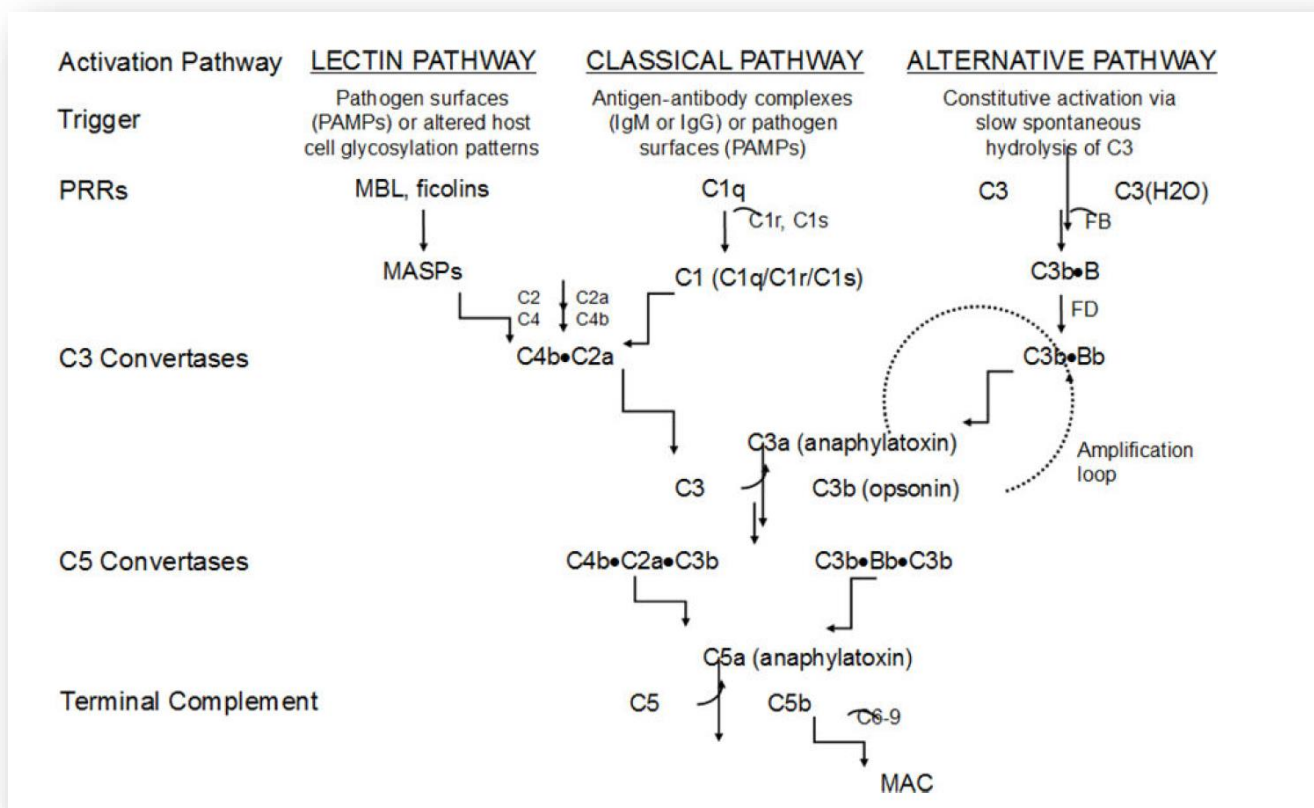
έτσι την C5 κονβερτάση (C4b2a3b). Όπως υποδηλώνει το προηγούμενο μοτίβο, η νεοσυσταθείσα C5 κονβερτάση διασπά το C5 σε C5a, μια άλλη αναφυλατοξίνη και το C5b, δηλαδή τον εκκινητή του συμπλέγματος επίθεσης μεμβράνης (MAC).

Εμφανιζόμενο ακόμη πιο γρήγορα και από τις προαναφερθείσες διαδικασίες, το C6 ενώνεται με το C5b, το οποίο ακολουθείται γρήγορα από το C7, το C8 και το C9 για να σχηματίσει έναν καλά σχεδιασμένο -αλλά ασύμμετρο- "πόρο" που οδηγεί σε στοχευμένη λύση του παθογόνου.<sup>6</sup> **(ΕΙΚΟΝΑ 1,2)**



**ΕΙΚΟΝΑ 1:** Τρεις οδοί έναρξης του μονοπατιού του συμπληρώματος καταλήγουν σε μια τελική κοινή οδό.

(Girardi G et al. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. Front. Immunol. (2020)



**EIKONA 2:** Οι τρεις οδοί του συμπληρώματος και το σύμπλεγμα λύσης της μεμβράνης - MAC

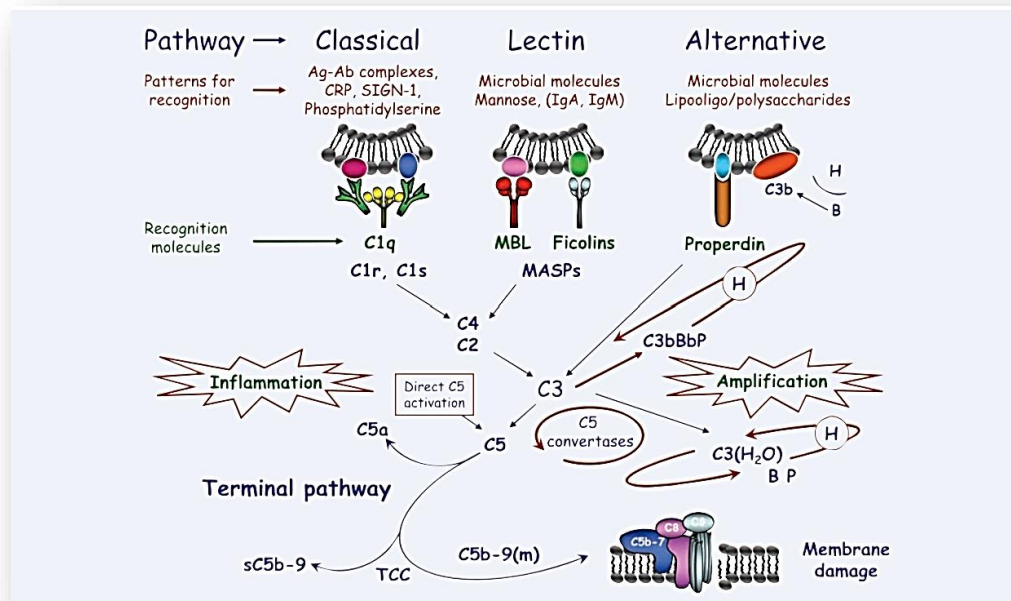
(Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. Blood Rev. 2017)

Εκτός της κλασσικής οδού το C1q ρυθμίζει, επίσης, περαιτέρω το ανοσοποιητικό σύστημα και κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη. Κατά τη δέσμευση του cC1qR σε ένα ανώριμο δενδριτικό κύτταρο, το C1q προκαλεί την μετατόπιση του NF-κB στον πυρήνα και την διαδοχική παραγωγή IL-10, IL-12 και TNFα ακολουθούμενη από ωρίμανση δενδριτικών κυττάρων.<sup>7</sup> Επιπλέον, το C1q έχει "αντιπολλαπλασιαστική" δράση στα T κύτταρα και σε άλλα κύτταρα του αίματος, με εξαίρεση τα ερυθροκύτταρα. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το C1q μπορεί να είναι κρίσιμο για την ανοσολογική ανοχή των διαφόρων αντιγόνων. Το C1q λειτουργεί εκτός των προαναφερθέντων τόσο στην αγγειογένεση όσο και την κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων.<sup>8</sup>

Η τρίτη οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος ανακαλύφθηκε σχεδόν 40 χρόνια αργότερα. Αν και είναι εξαιρετικά παρόμοια με την κλασσική οδό, η οδός της λεκτίνης ενεργοποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος μέσω μορίων αναγνώρισης προτύπων [είτε λεκτίνη που δεσμεύει μαννόζη (MBL) είτε φικολίνη] που αναγνωρίζουν μονοσακχαρίτες που εκθέτουν 3' και 4' υδροξυλομάδες, όπως γλυκόζη, μαννόζη και N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη.<sup>9</sup> Είτε το MBL είτε μια φικολίνη θα εμπλακεί με μια σειρά μονοσακχαριτών με παρόμοιο τρόπο με την αναγνώριση C1q-IgM. Οι πρωτεάσες της οδού της λεκτίνης, MASP-1 και MASP-2, ενεργοποιούνται διαδοχικά με την αυτόματη ενεργοποίηση MASP-1 όταν το MBL δεσμεύει τον υδατάνθρακα-στόχο και την επακόλουθη ενεργοποίηση του MASP-2. Ενώ υπάρχουν διαφορές μεταξύ των μελετών, υπό φυσιολογικές συνθήκες ο καταρράκτης συνεχίζεται είτε με MASP-1 ή 2 διάσπαση C2 και MASP-2 διάσπαση C4 πριν από τον υπόλοιπο ζυμογόνο καταρράκτη ακολουθώντας την ίδια διαδρομή με την κλασσική οδό.<sup>10</sup>

Το C3 είναι κοινή πρωτεΐνη και των τριών οδών, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό των C3a και C3b. Η παραγωγή του C3b από την κλασσική οδό ή την οδό λεκτίνης διευκολύνει την ενίσχυση της εναλλακτικής οδού μέσω θετικού μηχανισμού ανάδρασης. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, η σταθερή εναπόθεση του C3b

ενεργοποιεί την C5 κονβερτάση, η οποία σηματοδοτεί τη διάσπαση του C5 σε C5a και C5b (anaphylatoxins). Στη συνέχεια, το C5b συνδέεται με το C6 και C7 καθώς και πολλαπλά μόρια του C9, σχηματίζοντας το σύμπλεγμα τελικής οδού του συμπληρώματος C5b-9, γνωστό ως membrane attack complex - MAC.<sup>3,11</sup> **(ΕΙΚΟΝΑ 3)**

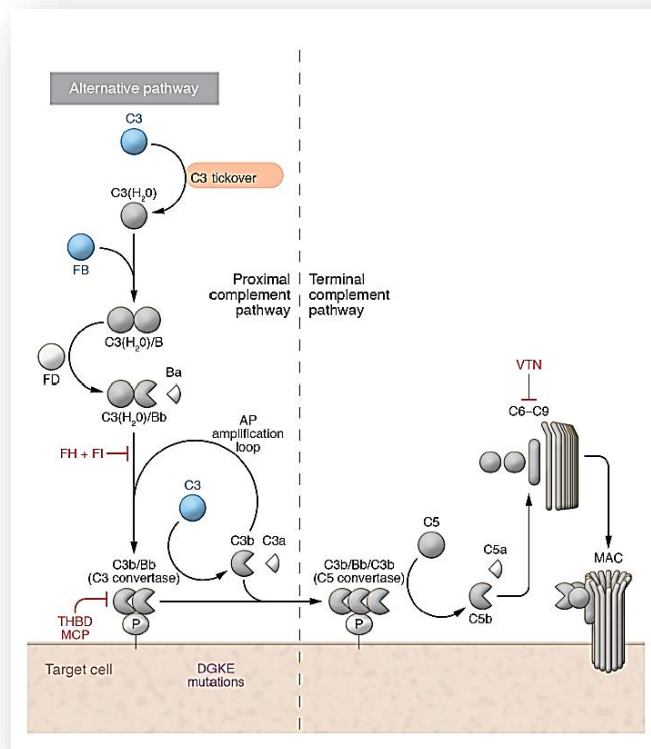


**ΕΙΚΟΝΑ 3:** Το μονοπάτι του συμπληρώματος και οι τρεις οδοί ενεργοποίησης.

(Morten Harboe, Tom Eirik Mollnes. *The alternative complement pathway revisited. J Cell Mol Med Vol 12, No 4, 2008*)

Η κλασσική οδός του συμπληρώματος ενεργοποιείται από συμπλέγματα αντισώματος-αντιγόνου, η εναλλακτική οδός ενεργοποιείται από βακτήρια, κυτταρικά στοιχεία και αποπτωτικό υλικό μικροοργανισμών και κυττάρων. Η οδός της λεκτίνης πυροδοτείται από λεκτίνες που προσδένουν μανόζη (mannose-binding lectins, MBLs) – υδατάνθρακες, δηλαδή, που ανευρίσκονται στην επιφάνεια μικροβίων, ιών, παρασίτων και μυκήτων.<sup>11,12</sup> Υπάρχει η υπόθεση ότι η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος είναι διαρκώς ενεργοποιημένη σε χαμηλά επίπεδα λόγω του υδρολυμένου C3 κλάσματος, διαδικασία η οποία ονομάζεται «tickover».<sup>12</sup>

**(ΕΙΚΟΝΑ 4)**



**ΕΙΚΟΝΑ 4:** Το μονοπάτι του συμπληρώματος και ενεργοποίηση C3 – φαινόμενο «tickover».

(Gavriilaki E and Brodsky R. Complementopathies and precision medicine. J Clin Invest. 2020)



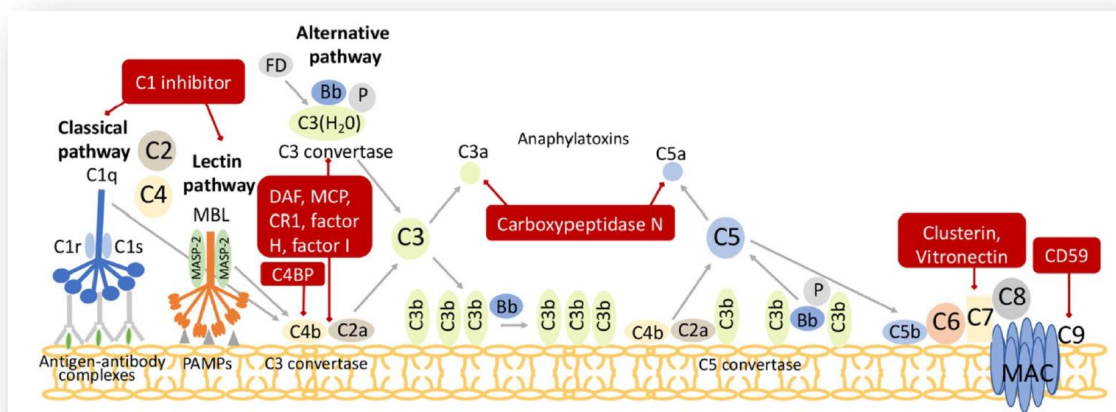
## **B. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

Λαμβάνοντας υπόψιν την πρωτεολυτική φύση του καταρράκτη του συμπληρώματος και τον κίνδυνο αυτοενεργοποίησής του, είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς τον λόγο ανάπτυξης πολλαπλών ρυθμιστικών μονοπατιών.<sup>13</sup>

Δύο είναι τα κύρια ρυθμιστικά συστήματα για τον έλεγχο ενεργοποίησης του συμπληρώματος, ενώ περιγράφονται τόσο ρυθμιστές συνδεδεμένοι με τη μεμβράνη όσο και διαλυτοί. **(ΕΙΚΟΝΑ 5)**

Ένα υποσύνολο ρυθμιστών που συνδέονται με τη μεμβράνη είναι αρκετά αποτελεσματικό στην επιτάχυνση αποσύνθεσης της C3 κονβερτάσης. Ο DAF (Decay-Accelerating Factor) ή CD55 επηρεάζει τις κονβερτάσες και των δύο μονοπατιών (κλασσικό και εναλλακτικό μονοπάτι). Ο DAF εκφράζεται σε πολλά σωματικά κύτταρα και λειτουργεί προστατευτικά από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Ομοίως, ο CR1 αναστέλλει την κλασσική και την εναλλακτική οδό.<sup>14</sup> Σε αντίθεση με τον DAF, ο CR1 εκφράζεται κυρίως στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells – APCs), στα ερυθροκύτταρα και τα φαγοκύτταρα. Ο CR1 λειτουργεί ως συμπαράγοντας για τον παράγοντα Ι. Η MCP (Membrane Cofactor Protein) ή CD46, λειτουργεί παρόμοια με το μόριο CR1, ως συμπαράγοντας του παράγοντα Ι. Ωστόσο, η MCP συμβάλλει συγκεκριμένα στην αποδόμηση πρωτεϊνών που συνδέονται με C3b παρά με πρωτεΐνες που συνδέονται με άλλα μόρια.<sup>15</sup> Πρόσθετοι ρυθμιστές οι οποίοι, επίσης, περιγράφονται στη βιβλιογραφία συνδέονται με τη μεμβράνη και εμποδίζουν τον σχηματισμό του MAC μετριάζοντας, έτσι, τη βλάβη στα κυττάρα-στόχους. Οι πρωτεΐνες vitronectin, clusterin και το μόριο CD59 (protectin) αποτρέπουν την τελική διαμόρφωση του συμπλέγματος MAC, αναστέλλοντας την εισαγωγή του C5b-7 συμπλέγματος ή C7 και C8 στο MAC. Αντιθέτως, το CD59, το οποίο εκφράζεται σχεδόν σε κάθε κύτταρο του ανθρώπινου σώματος, σταματά τον καταρράκτη του

συμπληρώματος στο C5b-8 και εμποδίζει την εισαγωγή του C9 στη μεμβράνη.<sup>16</sup> Η πρωτεΐνη δέσμευσης του C4 (C4b-binding protein C4BP) αναστέλλει την ενζυματική δραστηριότητα της κλασσικής κονβερτάσης C3, C4b2a, ενώ ο factor H είναι ένας διαλυτός συμπαράγοντας που ανταγωνίζεται με τον factor B για την δέσμευση στο C3b στην εναλλακτική οδό. Σε συνδυασμό με τους συμπαράγοντές του [C4 binding protein (C4BP), Factor H, MCP και CR1], ο factor I ρυθμίζει και τα τρία εξωκυτταρικά μονοπάτια διασπώντας το C3b και το C4b και αποτρέποντας, έτσι, τον σχηματισμό ενεργών C3 και C5 κονβερτασών.<sup>17</sup>



**ΕΙΚΟΝΑ 5:** Οι ρυθμιστές του μονοπατιού του συμπληρώματος. Τόσο οι επιφανειακές πρωτεΐνες όσο και οι διαλυτοί ρυθμιστές του, που εντοπίζονται στα κόκκινα κουτιά, αναστέλλουν κρίσιμες συνδέσεις για την αποδόμηση της C3 κονβερτάσης (C4b2a ή C3bBb) ή της C5 κονβερτάσης (C4b2a3b ή C3bBbC3b) και των αναφυλατοξινών C3a και C5a. Ο αναστολέας του C1 αποτρέπει την υπερβολική ενεργοποίηση τόσο της κλασσικής οδού όσο και της οδού λεκτίνης. Η C3 κονβερτάση (C4b2a) ρυθμίζεται από τον complement receptor 1 (CR1) και την C4 binding protein (C4BP), τον decay accelerating factor (DAF), την membrane cofactor protein (MCP) και τον factor I.

(Girardi G et al. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. Front. Immunol. 2020)

## II. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Η διαρκής αναγνώριση και η ανάγκη αντιμετώπισης νοσημάτων που εμπλέκουν παθοφυσιολογικά το συμπλήρωμα δημιούργησε την ανάγκη για κατηγοριοποίηση των ασθενειών αυτών σε μία ευρύτερη ομάδα η οποία ονομάστηκε «complementopathies».<sup>18</sup> Στην ομάδα αυτή ανήκουν ασθένειες όπως το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (CAPS), το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο ή πλέον αποκαλούμενο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο επαγόμενο/ θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια επαγόμενη από το συμπλήρωμα (a-HUS/CM-TMA), ορισμένες σπειραματοπάθειες, η νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (PNH) και, τέλος, το σύνδρομο HELLP και η προεκλαμψία.<sup>19</sup> Επειδή οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (TMAs) και το σύνδρομο HELLP/ προεκλαμψία παρουσιάζονται με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις στην εγκυμοσύνη, οι παραλλαγές στην πρωτεόλυση του vWF και η μειωμένη ή μη έκφραση του ADAMTS-13 εξετάστηκαν διεξοδικά, ώστε να αναζητηθεί η συμμετοχή τους στην ανάπτυξη συνδρόμου HELLP/προεκλαμψίας.<sup>20</sup> Πέρα, όμως, από αυτόν τον μηχανισμό έχει προταθεί και η συμμετοχή του συστήματος του συμπληρώματος στην παθογένεση αυτών των συνδρόμων στην κύηση.<sup>21</sup>

Φυσιολογικά, υπάρχει ένας βαθμός ενεργοποίησης του συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη, ο οποίος, όμως, διατηρείται υπό έλεγχο καθώς ο πλακούντας εκφράζει πρωτεΐνες που αναστέλλουν το συμπλήρωμα για να διατηρείται η μητρική ανοσολογική ανοχή.<sup>22</sup> Η ανεπαρκής αιμάτωση του πλακούντα και οι επακόλουθες βλάβες στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία φαίνεται να είναι συνδεδεμένες με την δυσανάλογη αυτή ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Αυτό το γεγονός αποδεικνύεται από την αυξημένη απέκκριση του συμπλέγματος C5b-C9 στα ούρα των εγκύων, καθώς και από την αυξημένη εναπόθεσή του στον πλακούντα ασθενών με προεκλαμψία.<sup>20</sup> Ωστόσο, αρκετές μελέτες βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη για τη διευκρίνιση της αιτίας που προκαλεί ανισορροπία στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος κατά την κύηση.

Από τη μία πλευρά, έχει προταθεί η ύπαρξη γενετικής διαταραχής που επηρεάζει τη ρύθμιση του καταρράκτη και από την άλλη πλευρά έχει σχολιαστεί η ανοσολογική αντίδραση της μητέρας στα προϊόντα του πλακούντα.<sup>21</sup>

Το σύστημα του συμπληρώματος φαίνεται να έχει, λοιπόν, θεμελιώδη ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP και διάφορες μελέτες καταδεικνύουν ότι η προεκλαμψία είναι τελικά μια ασθένεια που προκαλείται από το συμπλήρωμα. Το σύμπλεγμα C5b-C9 έχει ανιχνευθεί στην κυκλοφορία εγκύων με προεκλαμψία σε σύγκριση με έγκυες που έχουν μη επιπλεγμένες εγκυμοσύνες, αν και τα δεδομένα εμπλοκής του συμπληρώματος στις υπερταστικές διαταραχές της κύησης είναι ακόμη υπό μελέτη.<sup>11</sup> Προϊόντα αποδόμησης του συμπληρώματος βρέθηκαν, επίσης, στα ούρα ασθενών με σοβαρή προεκλαμψία και πιστεύεται ότι αυτό αποδεικνύει νεφρική βλάβη επαγόμενη από το συμπλήρωμα, δεδομένα τα οποία έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία στη διεθνή βιβλιογραφία και θα συζητηθούν στη συνέχεια.<sup>23</sup> Άλλοι μηχανισμοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος που έχουν υποτεθεί, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασής του με τον καταρράκτη της πήξης, είναι η επαγόμενη από την αίμη ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Μία πληθώρα πειραματικών μελετών έχουν δείξει ότι η αίμη αλληλεπιδρά με το κλασσικό και το εναλλακτικό μονοπάτι. Αυτή η επαγόμενη από την αίμη ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να είναι η αιτιολογική βάση εμπλοκής του μονοπατιού σε παθήσεις με ενδαγγειακή αιμόλυση. Ανάμεσά σε αυτές βρίσκονται η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο επαγόμενο από το συμπλήρωμα (CM-HUS).<sup>20</sup>

Τις τελευταίες δεκαετίες, η κατανόησή μας για το συμπλήρωμα και τον ρόλο του στην ιατρική ακριβείας έχει εξελιχθεί. Η αναστολή της τελικής οδού του συμπληρώματος είναι επί του παρόντος ο βασικός άξονας θεραπείας για τις διαταραχές που εμπλέκουν

παθοφυσιολογικά το μονοπάτι και μπορεί να αφορούν πολλές ιατρικές ειδικότητες. Οι νέες ενδείξεις των αναστολέων του συμπληρώματος καλύπτουν διάφορους ιατρικούς κλάδους συμπεριλαμβανομένης της αιματολογίας, της νεφρολογίας, της μαιευτικής, της μεταμόσχευσης, της ρευματολογίας και της νευρολογίας. Η βελτίωση των γενετικών και λειτουργικών αναλύσεων σε συνδυασμό με τους νεότερους ειδικούς αναστολείς του συμπληρώματος οδηγούν σταδιακά σε πιο εξατομικευμένη προσέγγιση για τη θεραπεία των παθήσεων του συμπληρώματος αν και στην κύηση υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών.<sup>20</sup>

### **III. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβαίνουν σημαντικές αλλαγές τόσο στο ενδογενές όσο και στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα με σκοπό τη διασφάλιση της επιβίωσης του εμβρύου (fetal allograft) και ταυτόχρονα την διατήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος για την προστασία της μητέρας και του εμβρύου από μικροβιακούς ή μη εισβολείς. Το σύστημα του συμπληρώματος συμμετέχει στις μεταβολές αυτές με εμφανείς αλλαγές που προστατεύουν το έμβρυο από ενδεχόμενη επίθεση από το σύστημα του μητρικού συμπληρώματος. Επιπλέον, νεότερα στοιχεία υποδεικνύουν τη σημασία του συστήματος του συμπληρώματος στην ενορχήστρωση της φυσιολογικής ανάπτυξης και όχι μόνο στην προστασία από πιθανές λοιμώξεις.<sup>24</sup> Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει γίνει αντικείμενο μελέτης τόσο η επίδραση του συμπληρώματος στη φυσιολογική έκβαση της κύησης όσο και η επιρροή του για τη δυσμενή εξέλιξη μίας εγκυμοσύνης μέσω της απορρύθμισής του. Για αυτό τον λόγο, κατά καιρούς έχουν αναζητηθεί θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στο μονοπάτι του συμπληρώματος μέσω αναστολής του.<sup>25</sup>

Το σύστημα του συμπληρώματος, όπως είναι γνωστό, ανήκει στην πρώτη γραμμή άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού έναντι παθογόνων σε κυκλοφορία και ιστούς. Έτσι και στην εγκυμοσύνη, τα "ξένα" κύτταρα της τροφοβλάστης που εισβάλλουν στους μητρικούς ιστούς γίνονται δυνητικά στόχος από αντισώματα ενεργοποιημένα από το σύστημα του συμπληρώματος της μητέρας.<sup>26</sup> Μια δεύτερη θέση επικοινωνίας που επηρεάζει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην κύηση είναι η συγκυτιοτροφοβλάστη, δηλαδή η επιφάνεια του πλακούντα που είναι συνεχώς εκτεθειμένη στη μητρική κυκλοφορία.<sup>27</sup> Η διαρκής και χαμηλής έντασης ενεργοποίηση του συμπληρώματος σε αυτές τις θέσεις έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση προφλεγμονωδών και χημειοτακτικών αναφυλατοξινών και, συνεπώς, την πρόκληση φλεγμονής, αγγειακής διαρροής και θρόμβωσης.<sup>28</sup> Το συμπλήρωμα κατέχει, έτσι, διττό ρόλο στην εγκυμοσύνη ασκώντας τόσο προστατευτικές όσο και καταστροφικές συνέπειες στο επίπεδο του πλακούντα. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στη διεπαφή εμβρύου-μητέρας συμβάλλει στην προστασία έναντι παθογόνων και βοηθά στην απομάκρυνση των αποπτωτικών και νεκρωτικών κυττάρων.<sup>29</sup>

Η εγκυμοσύνη, εκτός των άλλων, συνδέεται με ένα πολύπλοκο περιβάλλον από ανοσολογικές αλλαγές που συμβαίνουν σε κάθε τρίμηνο. Όταν αυτές οι αλλαγές βρίσκονται σε ισορροπία, τότε η εγκυμοσύνη έχει επιτυχή έκβαση. Όταν, όμως, δεν υπάρχει ισορροπία, προκύπτουν δυσμενείς εκβάσεις οι οποίες δεν περιορίζονται μόνο σε υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης αλλά και θνητότητα και προωρότητα του εμβρύου. Η ανοδική ρύθμιση (up-regulation) του συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη μπορεί να συμβεί μέσω και των τριών οδών. Ωστόσο, το κλασσικό μονοπάτι είναι αυτό που μελετήθηκε περισσότερο στην εγκυμοσύνη. Πρόσφατα, οι μελέτες επικεντρώθηκαν στο ρόλο του εναλλακτικού μονοπατιού του συμπληρώματος (alternative pathway of complement - APC) στην εγκυμοσύνη. Το APC ρυθμίζεται προς τα πάνω το πρώτο τρίμηνο της φυσιολογικής εγκυμοσύνης και

αυτή η φυσιολογική ενεργοποίηση μπορεί να προστατεύει τη μητέρα και τον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό ιστό από τα βακτήρια με κάψα και τον νεκρωτικό ιστό του πλακούντα. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης αυξάνεται η έκφραση των ρυθμιστικών πρωτεϊνών CD46, CD55 και CD59 στον πλακούντα ώστε το έμβρυο να προστατεύεται από τα δυνητικά "ξένα" μητρικά αντιγόνα μέσω της C3 κονβερτάσης στη συγκυτιοτροφοβλάστη και τη λαχνωτή κυτταροτροφοβλάστη. Αν και το APC ενέχει ρόλο στην ανάπτυξη του πλακούντα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι και τα υπόλοιπα μονοπάτια του συμπληρώματος έχουν ρόλο. Το κλασσικό μονοπάτι εμπλέκεται μέσω της έκκρισης του C1q από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της τροφοβλάστης. Ωστόσο, η MBL (mannose binding lectin) είναι αυξημένη σε υγιείς έγκυες γυναίκες σε σύγκριση με μη έγκυες, γεγονός που αποδεικνύει της ανάγκη της επίτευξης ισορροπίας στην κύηση.<sup>25</sup>

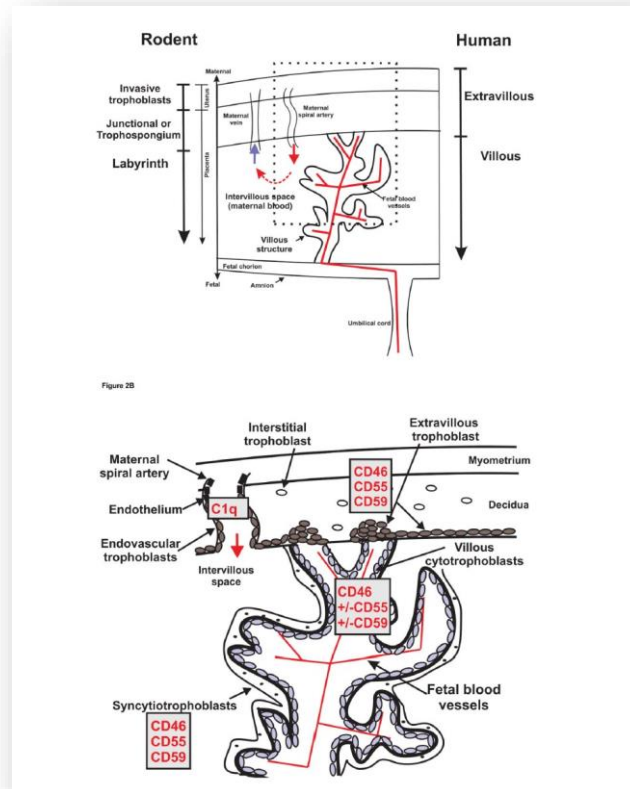
Μετρούμενα στον ορό, τα επίπεδα των μορίων του συμπληρώματος αυξάνονται στην εγκυμοσύνη και κορυφώνονται γύρω στις 20 εβδομάδες κύησης με την αύξηση των C3a και C5a, βασικών μεσολαβητών του C3 και C5 βρόχου ανατροφοδότησης. Στο τρίτο τρίμηνο, οι συγκεντρώσεις των μορίων C4d, C3a, C3, C9 και factor H είναι αυξημένες στην εγκυμοσύνη συγκριτικά με κατάσταση μη-εγκυμοσύνης και αυτό υποδηλώνει ενεργοποίηση της κλασσικής οδού και της οδού λεκτίνης. Επομένως, η ισορροπία όλων των μονοπατιών είναι απαραίτητη για την επιτυχία της έκβασης οποιασδήποτε μορφής κυοφορίας.<sup>29</sup>

Τα επιμέρους μόρια-ρυθμιστές του συμπληρώματος εντός της κυκλοφορίας συμβάλλουν με τον τρόπο τους στην ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της κύησης και θα συζητηθούν εδώ ξεχωριστά.

## Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Το τοπικά παραχθέν C1q συμβάλλει στη φυσιολογική αγγειακή αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών, δηλαδή οδηγεί στην απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων και στη μετατροπή τους σε μεγάλα διατεταμένα αγγεία.<sup>25</sup> **(ΕΙΚΟΝΑ 3)** Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος που προκαλείται από τη φλεγμονώδη διεργασία της εμβρυικής εμφύτευσης, όμως, μπορεί να βλάψει την τροφοβλάστη οδηγώντας σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης εάν τα κύτταρα δεν προστατεύονται από τους ρυθμιστές του συμπληρώματος CD55, CD46 και CD59 που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια. **(ΕΙΚΟΝΑ 6)**



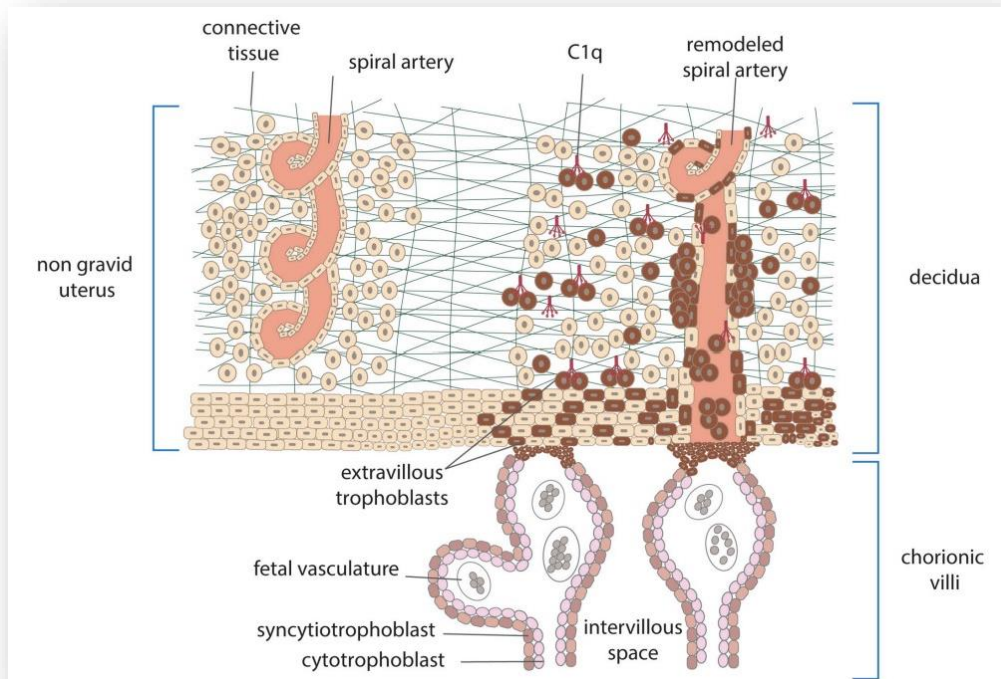


**EIKONA 6:** Σχηματική αναπαράσταση τμήματος πλακούντα που απεικονίζει συγκριτικά ζώνες σε άνθρωπο και ποντίκι. Το τμήμα που περικλείεται από διακεκομμένη γραμμή επεκτείνεται στο επάνω σχήμα για να απεικονίσει λεπτομερέστερα τη δομή των λαχνών και τη μητρική σπειροειδή αρτηρία με υποτύπους τροφοβλαστών και ρυθμιστές συμπληρώματος. Στο κάτω σχήμα φαίνεται τμήμα του πλακούντα που απεικονίζει υποτύπους τροφοβλαστών και σχετικών ρυθμιστών συμπληρώματος. Ο ενδιάμεσος χώρος και η μητρική σπειροειδής αρτηρία απεικονίζονται με πρωτεΐνες του μητρικού αίματος και του συμπληρώματος για ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου μέσω της παροχής αίματος στο έμβρυο εντός της δομής των λαχνών.

(Regal JF et al. *The Complement System and Adverse Pregnancy Outcomes. Mol Immunol* 2015)

Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι το C1q πιθανότατα είναι μια γέφυρα που επιτρέπει την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην τροφοβλάστη. Το μόριο MBL (mannose-binding lectin) είναι γνωστό ότι αναστέλλει αυτή την αλληλεπίδραση.<sup>30</sup> Επιπλέον, το μόριο MBL είναι αυξημένο στην εγκυμοσύνη υποδηλώνοντας ότι μπορεί να παίζει ρόλο στον περιορισμό της εισβολής των ενδαγγειακών τροφοβλαστών στις σπειροειδείς αρτηρίες.<sup>31</sup>

Η σημασία της τοπικής παραγωγής του C1q έχει μελετηθεί σε ποντίκια και είναι εμφανής από τον εντοπισμό του C1q σε περιοχές εισχώρησης τροφοβλαστών στον πλακούντα γυναικών εγκύων καθώς και από τον παθολογικό πλακούντα σε ποντίκια με έλλειψη C1q.<sup>32</sup> **(ΕΙΚΟΝΑ 7)** Σε σύγκριση με ποντίκια που δεν είχαν μεταλλαγμένο C1q, τα ποντίκια με έλλειψη C1q παρουσίαζαν παθολογικό πλακούντα και μειωμένο μέγεθος και βάρος εμβρύου. Τα ποντίκια με ανεπάρκεια C1q εμφάνισαν προεκλαμπτικό φαινότυπο και αυξημένη αρτηριακή πίεση με πρωτεϊνουρία, υποδεικνύοντας την κρίσιμη σημασία του C1q για μια φυσιολογική εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έλλειψη C1q -επίκτητης είτε γενετικής αρχής- μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικό πλακούντα και επιπλοκές της εγκυμοσύνης.<sup>33,34</sup> Αυτό είναι σύμφωνο με την αυξημένη συχνότητα επιπλοκών εγκυμοσύνης σε γυναίκες με επίκτητη ή γενετική ανεπάρκεια μορίων της κλασσικής οδού, όπως στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (systemic lupus erythematosus - SLE), στην ελονοσία ή στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome - APS).<sup>25</sup>



**ΕΙΚΟΝΑ 7:** Σχηματική αναπαράσταση του ανθρώπινου πλακούντα με τις λάχνες-άγκυρες προσαρτημένες στο ενδομήτριο. Οι εξωλαχνωτές τροφοβλάστες εισβάλλουν στο ενδομήτριο που περιβάλλει τις σπειροειδείς αρτηρίες. Το μόριο C1q που παράγεται από τις τροφοβλάστες είναι υπεύθυνο για την αλληλεπίδραση με το ενδοθήλιο και τη μετανάστευση της τροφοβλάστης.

(Chighizola CB et al. *The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. Front Immunol 2020*)

Η διαρκής ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην κύηση μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και αυξημένη απόπτωση στις λάχνες του πλακούντα.<sup>35</sup> Η δημιουργία του συμπλέγματος επίθεσης μεμβράνης -MAC- θα οδηγήσει τελικά σε εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα-στόχους, η οποία από μόνη της μπορεί να επάγει αποπτωτικά μονοπάτια και κυτταρική καταστροφή. Μία από τις συνέπειες είναι η απελευθέρωση κυστιδίων σε μια προσπάθεια απομάκρυνσης του συσσωρευμένου MAC.<sup>36</sup>

Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης που χαρακτηρίζονται από μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα είναι αποτέλεσμα υπερβολικής ενεργοποίησης του συμπληρώματος και υπερ-φλεγμονής είτε, εναλλακτικά, αποτέλεσμα παθολογίας στην ανάπτυξη και αιμάτωση του πλακούντα.<sup>18</sup> Ενδέχεται να προκύψει ενεργοποίηση του συμπληρώματος, λοιπόν, εάν οι μηχανισμοί ελέγχου δεν είναι επαρκώς λειτουργικοί και αυτή η ασυμβατότητα μεταξύ του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος και των πλακουντιακών κυττάρων μπορεί να απορρυθμίσει τον καταρράκτη του συμπληρώματος και να συμβάλλει στην παθογένεση της προεκλαμψίας.<sup>37</sup>

Το μόριο C3 είναι ένα από τα βασικότερα μόρια του συστήματος του συμπληρώματος και έχει αποτελέσει, επίσης, αντικείμενο πολλών μελετών αναφορικά με τις επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει η απορρύθμισή του κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>38,39</sup> Η έρευνα σε μοντέλα ποντικών απέδειξε ότι η ίδια η παρουσία του C3 καθώς και η ρύθμισή του αποτελούν προϋποθέσεις για την επιτυχημένη έκβαση της κύησης. Παλαιότερες μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα επίπεδα C3 είναι αυξημένα σε έγκυες γυναίκες συγκριτικά με μη έγκυες, ενώ αργότερα στη βιβλιογραφία επισημάνθηκε ότι μειώνονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και αυξάνονται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο με τις φυσιολογικές τιμές να ανακτώνται ξανά μετά τον τοκετό.<sup>40,41</sup>

Μία πιο πρόσφατη μελέτη από τους Derzsy et al -χρησιμοποιώντας περισσότερο σύγχρονες τεχνικές- έκανε μια ενδελεχή εξέταση υγιών μη εγκύων και εγκύων γυναικών για τη μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων των συστατικών του συμπληρώματος και των προϊόντων ενεργοποίησης C4d, C3a, sC5b-9 μαζί με τον ρυθμιστικό factor H για να προσδιοριστεί εάν η αυξημένη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος σχετίζεται με φυσιολογική εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες.<sup>42</sup> Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, στις εβδομάδες 36-37 της κύησης, οι συγκεντρώσεις των C4d, C3a, sC5b-9, C3, C9 και του factor H

ήταν υψηλότερες σε έγκυες συγκριτικά με μη έγκυες γυναίκες, ενώ η συγκέντρωση C1 inhibitor ήταν χαμηλότερη. Αυξήσεις στην αναλογία C4d/C4, την αναλογία C3a/C3 και το sC5b-9 έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της κλασσικής οδού ή της οδού λεκτίνης σε φυσιολογική εγκυμοσύνη χωρίς σημαντική αλλαγή στο τμήμα εναλλακτικής οδού Bb. Αυτή η μελέτη ήταν σύμφωνη με μια προηγούμενη μελέτη του Richani et al που έδειξε αυξημένα C3a και C5a κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης.<sup>43</sup>

Αντίθετα, στη μελέτη ενός μοντέλου αφρικανικού πράσινου πιθήκου με γρίπη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα μόρια C3, C3a και C4 ήταν μειωμένα στο τέλος της κύησης ( τρίτο τρίμηνο) σε σύγκριση με μη εγκυμονούντα ζώα, ενώ συνδυαστικά υπήρχε μειωμένη εξουδετέρωση του ιού της γρίπης και ευαισθησία κατά τη νόσηση στο τέλος της εγκυμοσύνης.<sup>44</sup> Είναι σαφές, λοιπόν, μετά και από τη δημοσίευση της ανωτέρω μελέτης ότι όταν εξετάζεται το συμπλήρωμα και η ενεργοποίησή του για ανεπιθύμητες εκβάσεις στην εγκυμοσύνη πρέπει να χρησιμοποιείται μία ομάδα ελέγχου εγκύων γυναικών που κυοφορούν χωρίς δυσμενή έκβαση κύησης αντί να χρησιμοποιούνται απλώς μάρτυρες-γυναίκες που δεν είναι έγκυες.

Έχουν περιγραφεί, όμως, και λειτουργικές παραλλαγές του C3 γονιδίου σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες αποβολές και, επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο απλότυπος του C3 σε περιοχή που κωδικοποιεί για θέσεις δέσμησης του μορίου συσχετίζεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με την προεκλαμψία.<sup>45</sup> Το C3 έχει, επίσης, βρεθεί ότι αυξάνει την έκφρασή του (upregulation) τόσο στην οξεία φλεγμονή των σπειροειδών αρτηριών του πλακούντα κατά την προεκλαμψία όσο και στην υπέρταση σε ζωικά μοντέλα.<sup>46</sup>

Τέλος, οι μεταλλάξεις σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με προεκλαμψία και συστηματικό ερυθματώδη λύκο.<sup>47</sup>

Ο παράγοντας Η (factor H) είναι ο πιο ισχυρός ρυθμιστής του εναλλακτικού μονοπατιού του συμπληρώματος έχοντας την ικανότητα να επάγει την αδρανοποίηση του C3b μετατρέποντας το σε iC3b.<sup>48</sup> Η οψωνινοποίηση μέσω του iC3b επιτρέπει τη φαγοκυττάρωση του στόχου απουσία πλήρους ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Μετά την έκθεση στο ενεργό συμπλήρωμα από τη μητρική κυκλοφορία, οι λάχνες του πλακούντα προστατεύονται μέσω εναπόθεσης του παράγοντα Η.<sup>49, 50</sup> Ο παράγοντας Η έχει ανιχνευθεί ενδοκυτταρικά σε στοιχεία τροφοβλάστης του πλακούντα και έχει παρατηρηθεί ότι οι μεταλλαγές του γονιδίου factor H, πιθανώς, εμπλέκονται στην παθολογία της κύησης και την προεκλαμψία.<sup>51</sup> Είναι γνωστό, εξάλλου, ότι έχει έναν ανοσοτροποποιητικό ρόλο ανεξάρτητο από τη ρύθμιση του συμπληρώματος και προάγει τη διαφοροποίηση των φλεγμονωδών δενδριτικών κυττάρων (dendritic cells - DCs), όμως η δράση του στην παθολογία της κύησης δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς.<sup>52</sup>

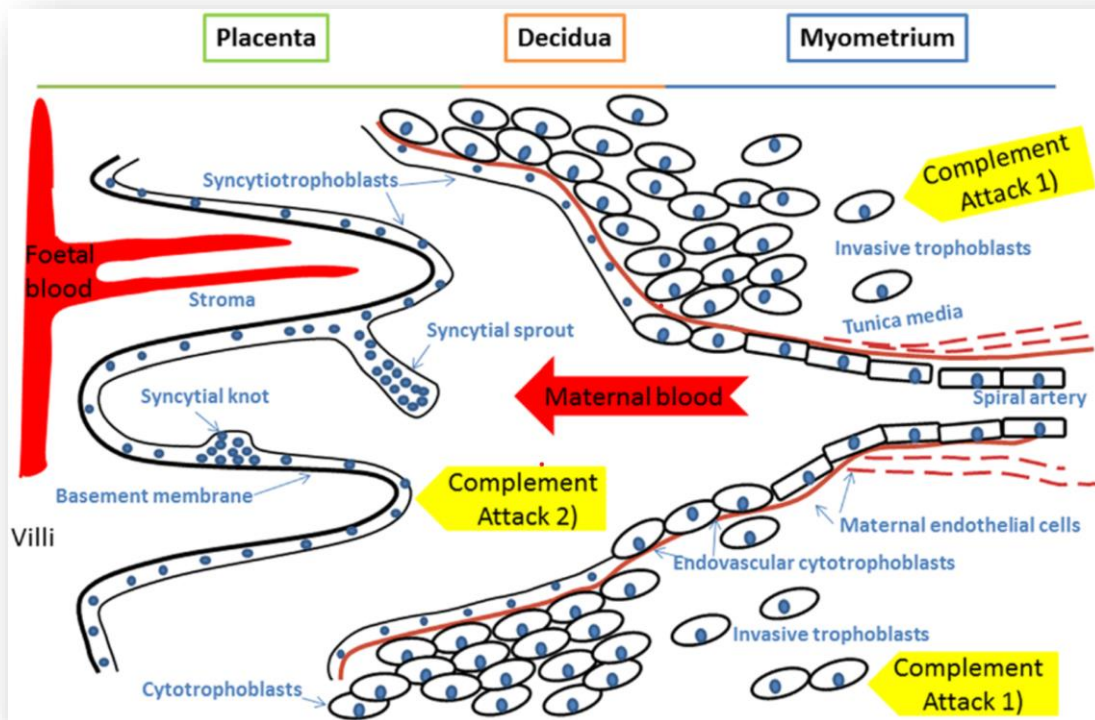
## **B. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ**

Τα επιμέρους μόρια που απαρτίζουν το σύστημα του συμπληρώματος συντίθενται κυρίως στο ήπαρ αλλά μπορούν, επίσης, να παραχθούν τοπικά από πολλούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου και του πλακούντα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζουμε τι συμβαίνει τοπικά στον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης – εκεί όπου το μητρικό αίμα συναντά την «ημιαλλογενή» εμβρυϊκή συγκυτιοτροφοβλάστη (semiallogenic fetal syncytiotrophoblast).<sup>25</sup> Τα κύτταρα του πλακούντα που έρχονται περισσότερο σε επαφή με τον μητρικό ιστό, δηλαδή οι συγκυτιο- και οι εξωλαχνωτές τροφοβλάστες (syncytio- and extravillous trophoblasts) χρειάζονται -όπως είναι λογικό- μεγαλύτερη προστασία από την ενεργοποίηση του μητρικού συμπληρώματος που τα αναγνωρίζει ως «ξένα». Αντίθετα, ο λαχνωτός

κυτταροτροφοβλάστης (villous cytotrophoblast) που βρίσκεται από την πλευρά του εμβρύου περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στο εμβρυϊκό διαμέρισμα και προστατεύεται από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της συγκυτιοτροφοβλάστης.<sup>49</sup>

**(ΕΙΚΟΝΑ 8)**

Η αποτυχία ρύθμισης του συμπληρώματος στο έμβρυο και η υπερβολική ενεργοποίηση στη μητέρα θα μπορούσε να συμβάλλει στην παθογένεση της προεκλαμψίας, θέμα που θα συζητηθεί παρακάτω.



**EIKONA 8:**

Η αποτυχία ρύθμισης του συμπληρώματος στο έμβρυο και η υπερβολική ενεργοποίηση στη μητέρα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επίθεση του συμπληρώματος έναντι 1) των εισερχόμενων κυττάρων τροφοβλαστών (attack 1) και 2) των κυττάρων της συγκυτιοτροφοβλάστης (attack 2), γεγονός που μπορούσε να συμβάλει στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Ειδικές εστίες για την προσκόλληση του συμπληρώματος αποτελούν τα συγκυτιακά σώματα, τα οποία παρατηρούνται πιο συχνά σε προεκλαμπτικούς πλακούντες.

(Lokki AI et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. Front Immunol 2014)



Χρησιμοποιώντας τις τροφοβλάστες που απομονώθηκαν από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο, οι Holmes et al απέδειξαν την αυξημένη παρουσία των τριών ρυθμιστών του συμπληρώματος (CD55, CD46 και CD59) στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η ανοσοϊστοχημεία ανέδειξε διαφορές στην κατανομή αυτών των πρωτεϊνών στο εμβρυικό υλικό από τροφοβλαστικό επιθήλιο, ειδικά σε πρώιμους πλακούντες που περιείχαν πληθυσμούς τροφοβλάστης διαφορετικού πολλαπλασιαστικού δυναμικού και σταδίου διαφοροποίησης. Ο παράγοντας DAF (decay-accelerating factor) ή αλλιώς CD55 και η πρωτεΐνη MCP (membrane co-factor protein) ή CD46 που ελέγχουν τις κονβερτάσες C3 μαζί με το CD59 -έναν αναστολέα του συμπλέγματος επίθεσης μεμβράνης (MAC)- ανιχνεύθηκαν στον ανθρώπινο πλακούντα από την 6η τουλάχιστον εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό. Οι εξωλαχνωτές τροφοβλάστες εκφράζουν και εκείνες σταθερά τους 3 ρυθμιστές του συμπληρώματος (CD46, CD55 και CD59).<sup>53</sup> Το υποκείμενο στρώμα των κυτταροτροφοβλαστών είναι εμφανές νωρίς στην εγκυμοσύνη και υπάρχει συμφωνία στη βιβλιογραφία ότι οι λαχνωτές κυτταροτροφοβλάστες εκφράζουν CD46.<sup>53,54,55</sup> Ωστόσο, η παρουσία του CD55 στις λαχνωτές κυτταροτροφοβλάστες έχει αναφερθεί από ορισμένους και λιγότερο από άλλους μελετητές.<sup>53,54,55</sup> Το CD59 αναφέρθηκε, επίσης, ως παρόν σε κυτταροτροφοβλάστες λαχνών. Ήταν σπάνια εμφανές στη μελέτη των Nishikori et al αλλά θετικό στη μελέτη των Holmes et al.<sup>53,55</sup>

Παρά την παρουσία των ρυθμιστών του συμπληρώματος στον πλακούντα, κάποιος βαθμός ενεργοποίησης του συμπληρώματος εξακολουθεί να υφίσταται και κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Οι Bulla et al απέδειξαν, πιο πρόσφατα, ότι οι απομονωμένες τροφοβλάστες εγκύων πρώτου τριμήνου εκκρίνουν τα μόρια C3, C4 (μέτρηση της πρωτεΐνης στα ιστικά παρασκευάσματα) και παράγουν mRNA για τα μεταγενέστερα μόρια C6-9, με ιδιαίτερα υψηλά ανιχνεύσιμο mRNA για το C7.<sup>56</sup> Αυτά τα συστατικά του συμπληρώματος παρέχουν μια τοπική πηγή ενδογενούς προστασίας από βακτηριακές λοιμώξεις. Μια παλαιότερη μελέτη από τους Faulk et al

απέδειξε την ύπαρξη C3, ιδιαίτερα C3d, σε βασικές μεμβράνες τροφοβλαστών του πλακούντα με C9 αλλά όχι C1q, C4 ή C2.<sup>57</sup> Οι Tedesco et al τεκμηρίωσαν την ύπαρξη του συμπλέγματος C5b-9 σε φυσιολογικό πλακούντα και στο στρώμα των χοριακών λαχνών.<sup>58</sup> Σε φυσιολογικές μητροπλακουντιακές σπειροειδείς αρτηρίες ηλικίας κύησης 4-40 εβδομάδων αποδείχθηκε ότι τα μόρια C1q, C3d, C4, C6, C9 ήταν όλα παρόντα.<sup>59</sup> Πιο πρόσφατες μελέτες των Lokki et al και Buurma et al κατέδειξαν ύπαρξη χρώσης C1q και C9 μαζί με C3d, C4BP και παράγοντα H στον φυσιολογικό πλακούντα.<sup>60</sup> Όπως και στην κυκλοφορία, έτσι και στον πλακούντα η αξιολόγηση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος σε περιπτώσεις δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης οφείλει να συγκρίνεται με μια φυσιολογική εγκυμοσύνη την ίδια χρονική περίοδο κυοφορίας.<sup>25</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι σε μελέτες διερεύνησης προσκόλλησης μορίων συμπληρώματος στον πλακούντα, μπορεί να προκύψει σημαντική διακύμανση όταν πρόκειται για δείγματα πλακούντα διαφορετικών ηλικιών κύησης και τα αποτελέσματα διαφοροποιούνται, επίσης, αναλόγως των διαφορετικών αντισωμάτων και των τεχνικών που χρησιμοποιούνται.

### **C. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

Εκτός από τον σημαντικό ρόλο που κατέχει το συμπλήρωμα στην άμυνα του οργανισμού έναντι των ξενιστών, πρόσφατες μελέτες περιγράφουν έναν, εξίσου, κρίσιμο ρόλο του συμπληρώματος στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.<sup>25</sup>

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του εμβρύου προέρχονται, σε μεγάλο βαθμό, από τη μήτρα και προάγουν την εμβρυογένεση πριν από την ανάπτυξη του ίδιου του πλακούντα. Στον ανθρώπινο οργανισμό, ο ETF-3

(embryotrophic factor 3) είναι ο πιο αποτελεσματικός "εμβρυοτροφικός" παράγοντας και περιέχει C3 μαζί με C3b και το προϊόν αποδόμησής του, iC3b. Το iC3b είναι ο πιο ισχυρός "εμβρυοτροφικός" παράγοντας για την εμφύτευση των εμβρύων.<sup>61</sup> Ενώ στους αρουραίους, το μόριο C3 - στον εμβρυικό σάκο – είναι, εξίσου, σημαντικό για την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πρώιμα στάδια μετά την εμφύτευση. Σε καλλιέργεια εμβρύου αρουραίου, η προσθήκη C3 ευνοεί σημαντικά την ανάπτυξη, χωρίς απαραίτητα την ενεργοποίηση του μορίου C3. Έτσι, το C3 φαίνεται να είναι ένας σημαντικός εμβρυοτροφικός παράγοντας πριν από το σχηματισμό του ίδιου του πλακούντα.<sup>62</sup>

Οι υποδοχείς του συμπληρώματος εκφράζονται, επίσης, σε αρχέγονα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα (Hematopoietic Stem and Progenitor Cells - HSPCs) και μελέτες από τους Reca et al αναφέρουν ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων του συμπληρώματος ρυθμίζει τις κυτταρικές λειτουργίες, όπως η ανταπόκριση και η αναγέννηση.<sup>63</sup> Ομοίως, προηγούμενες μελέτες αναφέρουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροσωματιδίων (microparticles) που προέρχονται από αιμοπετάλια και παραγόντων συμπληρώματος που μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των HSPCs.<sup>64</sup> Στην προεκλαμψία, τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα μειώνονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη.<sup>65</sup> Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί εάν τα επίπεδα των HSPCs αλλάζουν στις ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης και κατά πόσο η ενεργοποίηση του συμπληρώματος συμβάλλει άμεσα ή έμμεσα στο γεγονός αυτό.

## **D. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΕΠΑΦΗ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΥ**

Στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου έχει βρεθεί ότι κυκλοφορούν πολλαπλοί αναστολείς συμπληρώματος (εμβρυομητρική κυκλοφορία και πλακούντας), υποδηλώνοντας, έτσι, την ανάγκη προστασίας του πλακούντα από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, με σκοπό την αποτροπή ανεπιθύμητων για την εγκυμοσύνη αποτελεσμάτων.<sup>66</sup> Στους ανθρώπους, γνωστοί ρυθμιστές είναι ο DAF (CD55) και η MCP (CD46) που ελέγχουν την ενεργοποίηση του C3 νωρίς στον καταρράκτη του συμπληρώματος, ενώ το CD59 δρα στην τελική οδό για να αποτρέψει τον σχηματισμό του MAC.<sup>67</sup>

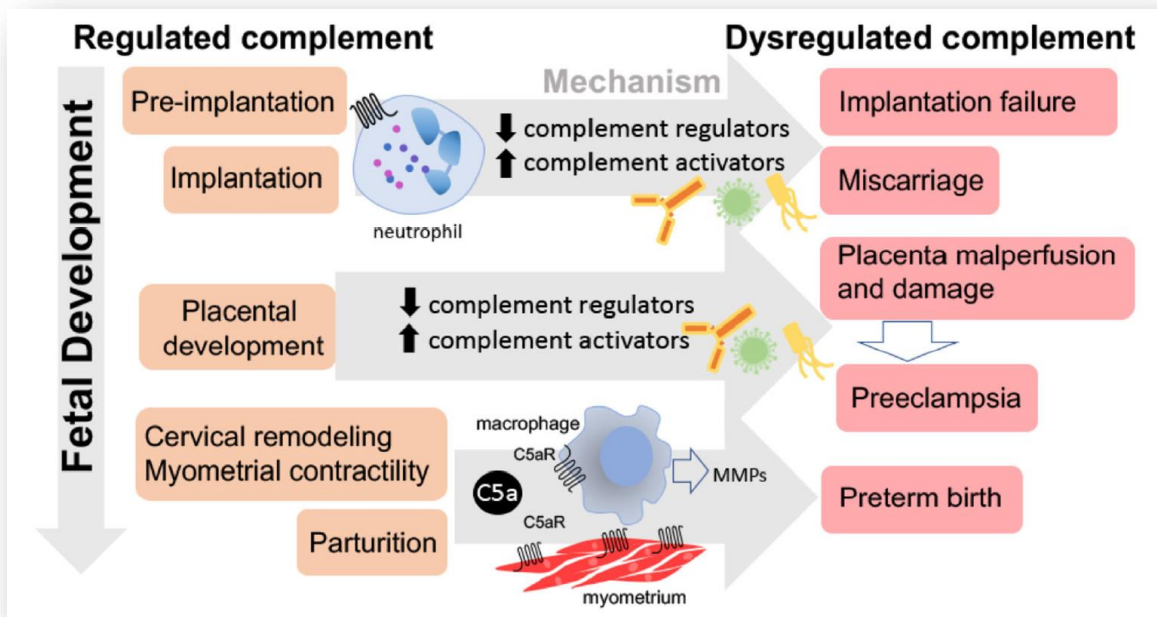
Στα ποντίκια και τους αρουραίους, παράγεται ένας ρυθμιστής του συμπληρώματος που δεν έχει ανευρεθεί ως τώρα σε άλλα είδη. Ο ρυθμιστής είναι γνωστός ως πρωτεΐνη γ - συσχετιζόμενη με τον Complement receptor 1 (Cryg).<sup>68</sup> Η Cryg είναι δομικά παρόμοια με την MCP και τον DAF και έχει ανασταλτική δράση στο συμπλήρωμα, παρόμοια με τον CR1 των υπόλοιπων οργανισμών. Οι Molina et al διέγραψαν το γονίδιο που κωδικοποιεί την Cryg στα ποντίκια και ανακάλυψαν ότι τα ομόζυγα Cryg-/- ποντίκια πέθαναν ενδομήτρια.<sup>69</sup> Στα ποντίκια Cryg-/-, το C3 εναποτέθηκε στο έμβρυο και στον πρώιμο πλακούντα (ectoplacental cone), υποδηλώνοντας ότι η απουσία του Cryg οδήγησε σε εμβρυϊκό θάνατο με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση στοχευμένης θεραπείας για την Cryg σε ποντίκια που εμφάνιζαν υψηλή αρτηριακή πίεση και πρόωρη απώλεια του εμβρύου, οδήγησε σε μειωμένη φλεγμονή του πλακούντα και ευνοϊκά αποτελέσματα για την εγκυμοσύνη.<sup>70</sup> Από κοινού, αυτές οι μελέτες κατέδειξαν ότι για να επιτευχθούν ευνοϊκά αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη απαιτείται ρύθμιση του συμπληρώματος κατά τη διεπαφή μητέρας-εμβρύου. Σε αντίθεση με την Cryg, η ανεπάρκεια του DAF στα ποντίκια δεν επηρέασε την έκβαση της κύησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έλλειψη του DAF δεν είναι κρίσιμη για την επιβίωση του εμβρύου.<sup>71</sup>

Η απουσία ρύθμισης της οδού του συμπληρώματος αποδείχθηκε, έτσι, πως αποτελεί απειλή για την εγκυμοσύνη, καθώς ορισμένα συστατικά του συμπληρώματος ευνοούν τόσο την κυοφορία όσο και την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου σε όλα τα στάδια της κύησης, από την προεμφυτευτική περίοδο έως τον σχηματισμό του πλακούντα και τον τοκετό.

## **Ε. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΣΗ**

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 ανακαλύφθηκε, από τους Anderson et al, ότι τα μόρια C3b και CD46 είναι ικανά να διευκολύνουν τις αλληλεπιδράσεις των ωαρίων-σπερματοζωαρίων πριν την εμφύτευση, γεγονός που ανέδειξε τη σημασία του συμπληρώματος στην ανάπτυξη του εμβρύου και αποδείχθηκε αργότερα από τους Hawksworth et al.<sup>72,73</sup> Πολλά συστατικά του συμπληρώματος απομονώθηκαν από εκκρίσεις ληφθείσες από τις σάλπιγγες, τον τράχηλο και τη μήτρα και έτσι φάνηκε ότι το έμβρυο υπόκειται σε «επίθεση» από το συμπλήρωμα πριν και μετά την εμφύτευση στο τοίχωμα της μήτρας.

Μία πρόσφατη μελέτη από τους Reichhardt et al διερεύνησε τη στόχευση του εμβρύου (από το συμπλήρωμα) πριν από την εμφύτευση, καθώς και την ικανότητα του εμβρύου να παράγει συστατικά του συμπληρώματος.<sup>74</sup> Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην επιφάνεια του εμβρυϊκού ιστού μετά από καλλιέργεια ήταν εμφανής, υποδεικνύοντας, έτσι, ότι η πρώιμη διακοπή της εγκυμοσύνης θα μπορούσε ενδεχομένως να οφείλεται από υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο προεμφυτευτικό στάδιο **(ΕΙΚΟΝΑ 9)**.



**EIKONA 9:** Οι συνέπειες απορρύθμισης του συμπληρώματος κατά την εγκυμοσύνη. Η απορρύθμιση των οδών του συμπληρώματος από την προεμφυτευτική περίοδο έως τον τοκετό μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Η υπερβολική ενεργοποίηση αλλά και η έλλειψη μορίων-ρυθμιστών του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία εμφύτευσης ή αποβολή. Η ανεπαρκής ρύθμιση του συμπληρώματος, επίσης, μπορεί να οδηγήσει σε κακή αιμάτωση του πλακούντα και προεκλαμψία.

(Girardi G et al. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. Front. Immunol. 2020 )

Η ανεπάρκεια ή και η δυσλειτουργία των ρυθμιστών του συμπληρώματος θα μπορούσε, εξίσου, να συμβάλλει στην υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος σε αυτό το πρώιμο στάδιο. Οι Reichhardt et al απέδειξαν την εμβρυϊκή έκφραση των ρυθμιστών του συμπληρώματος στο προεμφυτευτικό στάδιο που, πιθανώς, να περιορίζουν την υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και, τελικά, την απώλεια του εμβρύου.<sup>75</sup> Οι γενετικές μεταλλάξεις σε ρυθμιστές του συμπληρώματος έχουν συσχετιστεί με επεισόδια αποβολών, άρα η ανεπαρκής ρύθμιση στο προεμφυτευτικό στάδιο θα μπορούσε να είναι αιτία αποτυχίας μίας εγκυμοσύνης. Στη μελέτη του Reichhardt, δεν ανιχνεύθηκε το μόριο C5 στην επιφάνεια του εμβρύου, υποδηλώνοντας ότι οι ρυθμιστές του συμπληρώματος, κατά κανόνα, μπορούν να περιορίσουν τον καταρράκτη του συμπληρώματος μετά το C3. Οι διαλυτοί ρυθμιστές του συμπληρώματος, όπως το C4BP και ο factor H ήταν, όμως, εμφανείς στις καλλιέργειες. Η έκφραση του CD55 και του CD59 παρατηρήθηκε κυρίως σε κυτταρικές συνδέσεις, υποδηλώνοντας, έτσι, τον βασικό τους ρόλο στις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις.<sup>75</sup>

Η ικανότητα του εμβρύου να παράγει C3 και iC3b έχει σημαντικό ρόλο στην προαγωγή της εμβρυϊκής ανάπτυξης και στην προστασία από την αυτοφαγία. Το C3, όπως έχει ήδη συζητηθεί, είναι ένας "εμβρυοτροφικός" παράγοντας, κυρίως μέσω της μετατροπής σε C3b ή iC3b και είναι σημαντικό για την εμβρυογένεση ακόμη και πριν από την ανάπτυξη του πλακούντα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε αρουραίους.<sup>76</sup>

Επιπλέον, το C3 φαίνεται να παίζει παρόμοιο ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και του παγκρέατος ή άλλων οργάνων. Η αυξημένη παραγωγή του C3 από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι προστατευτική και εμπλέκεται στην αποφυγή της αυτοφαγίας, συμβάλλοντας, έτσι, στην επιβίωση των β κυττάρων.<sup>77</sup>

## **F. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

Κάποια πρώιμα γεγονότα κατά την εμφύτευση του εμβρύου, που μπορεί να συμβάλλουν σε επιπλοκές της κύησης, είναι η απώλεια του κυήματος, ο περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης και η δυσλειτουργία του πλακούντα. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί κατά καιρούς, και θα συζητηθούν σε αυτήν την ενότητα, έχει βρεθεί ότι η παθολογία στο μονοπάτι του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει σε τέτοιες διαταραχές κατά τη διαδικασία της εμφύτευσης.

Ως αποβολή ενός εμβρύου είναι γνωστό ότι ορίζεται η εμβρυική απώλεια πριν από τις 24 εβδομάδες της κύησης. Μερικές αποβολές συμβαίνουν πολύ νωρίς, στο στάδιο της εμφύτευσης, και άλλες αποβολές συμβαίνουν σε μεταγενέστερα στάδια της ανάπτυξης του πλακούντα. Η εμφύτευση περιλαμβάνει την εισβολή της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο για να ξεκινήσει η αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας, δηλαδή το πιο κρίσιμο συμβάν στη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα. Προβλήματα κατά την εμφύτευση μπορεί εύκολα να παρουσιαστούν κατά την ανάπτυξη και τελικά να οδηγήσουν σε πλακουντιακή ανεπάρκεια.<sup>78</sup>

Μία πρόσφατη δημοσίευση από τους Pierik et al μελέτησε τον τρόπο με τον οποίο η απορρύθμιση του συμπληρώματος επηρεάζει την πορεία της κύησης στο στάδιο της εμφύτευσης και προκαλεί δυσλειτουργία του πλακούντα και προεκλαμψία.<sup>79</sup> Από την άλλη πλευρά, μία προοπτική μελέτη από τους He et al εξέτασε την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην προεκλαμψία και απέδειξε ότι η απορρύθμιση της κλασσικής και της εναλλακτικής οδού εμφανίστηκαν ήδη από το πρώτο τρίμηνο. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν αποκλίσεις από το φυσιολογικό στα μόρια C3a και C5a.<sup>80</sup> Από την άλλη πλευρά, οι Nevalainen et al έδειξαν ότι η αύξηση στην έκφραση του μορίου C7 (up-regulation) οδήγησε σε σοβαρή πρώιμη προεκλαμψία (early onset),



καταδεικνύοντας, έτσι, την ετερογενή παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και πόσο μπορεί να διαφέρει ο ρόλος του συμπληρώματος στην παθογένειά της.<sup>81</sup> Από μελέτες σε ποντίκια, έχει βρεθεί ότι η γενετική έλλειψη σε συστατικά του συμπληρώματος οδηγεί συχνά σε μη βιώσιμες εγκυμοσύνες, γεγονός που αποδεικνύει τον ρόλο του μονοπατιού στην διαδικασία της εμβρυικής εμφύτευσης. Συγκεκριμένα, η έλλειψη του μορίου C3 σε εγκυμονούντα πειραματόζωα είναι από τις καλύτερα μελετημένες επιρροές του συμπληρώματος στην κύηση.<sup>61</sup>

Οι Mohlin et al διερεύνησαν τη σημασία των γονιδιακών παραλλαγών του C3, καθώς και των ρυθμιστών του συμπληρώματος CD46, CD55 και C4BP σε υποτροπιάζουσες αυτόματες αποβολές.<sup>75,82</sup> Στην πραγματικότητα, βρέθηκε συσχέτιση των σπάνιων παραλλαγών των C3, CD46 και C4BP (που παράγουν δυσλειτουργική πρωτεΐνη) με τις αυτόματες αποβολές. Είναι, όμως, απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω μεγαλύτερων μελετών κοόρτης, αντίστοιχων με αυτές που διερεύνησαν τον ρόλο των γενετικών παραλλαγών στο μονοπάτι του συμπληρώματος με το complement-mediated HUS (CM-HUS).<sup>13</sup> Μια διαφορετική μελέτη διαπίστωσε ότι οι πολυμορφισμοί στον factor H συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου αποβολής.<sup>83</sup>

Τα ποντίκια με έλλειψη C1q φαίνεται να γεννούν μειωμένο μέγεθος εμβρύων, αποδεικνύοντας τη σημαντική επίδραση του συμπληρώματος στη βιωσιμότητα του εμβρύου, δρώντας είτε άμεσα στον πλακούντα είτε που σε αγγειακή δυσλειτουργία.<sup>34</sup> Οι πρόωρες αποβολές έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται με την ανάπτυξη αντισωμάτων αντι-C1q, τα οποία ανιχνεύονται στη νεφρίτιδα από συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο καθώς και στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.<sup>79</sup> Το C1q είναι κρίσιμο μόριο για το σχηματισμό του φυσιολογικού πλακούντα, ενώ τα αντι-C1q αντισώματα ευθύνονται για εμβρυικές απώλειες, μέσω υπερ-ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Οι Ohmura et al διεξήγαγαν μια πολύ ενδιαφέρουσα έρευνα που απέδειξε ότι τα αυξημένα αντισώματα αντι-C1q στις γυναίκες με υποτροπιάζουσες αποβολές αλλά και η χορήγηση αντι-C1q αντισωμάτων σε εγκυμονούντα πειραματόζωα στο τρίτο τρίμηνο

κύησης οδήγησε ξανά σε αποβολή λόγω αυξημένης ενεργοποίησης του συμπληρώματος.<sup>84</sup> Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η έκταση ενεργοποίησης του συμπληρώματος μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο για δυσμενή έκβαση μίας εγκυμοσύνης.<sup>85</sup>

## **G. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ**

Οι ενδείξεις για τον ρόλο του συστήματος του συμπληρώματος στον φυσιολογικό τοκετό προέρχονται, κυρίως, από μελέτες που αναλύουν την παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού (preterm birth). Οι επιπλοκές του πρόωρου τοκετού αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παιδιών κάτω των 5 ετών παγκοσμίως και είναι γνωστό πως οδηγούν σε εγκεφαλικές βλάβες στα έμβρυα.<sup>86</sup> Σταδιακά, όλο και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι ο τοκετός επάγεται από φλεγμονώδεις διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος.<sup>87</sup> Ειδικότερα, μελέτες σε ποντίκια και ανθρώπους υπογραμμίζουν τον ρόλο της ενεργοποίησης του συμπληρώματος για την έναρξη της διαδικασίας του τοκετού, την αναδόμηση του τραχήλου (remodelling) καθώς και τις συσπάσεις της μήτρας. Από δύο μοντέλα ποντικών που μελετήθηκαν, αναδείχθηκε η σημασία ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος στον πρόωρο τοκετό.<sup>88</sup> Τα αποτελέσματα και στα δύο μοντέλα έδειξαν αυξημένη εναπόθεση του μορίου C3, διήθηση από μακροφάγα και C3a des Arg και C5a des Arg στον πρόωρο τοκετό συγκριτικά με φυσιολογικούς τοκετούς σε άτομα ίδιας ηλικίας (control).<sup>89</sup>

Κάπου εδώ αξίζει να σχολιαστεί ότι οι ασθενείς με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) έχουν ελαττωματική ρύθμιση του συμπληρώματος (μειωμένα επίπεδα CD55 και CD59) και παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στην εγκυμοσύνη. Το eculizumab -μονοκλωνικό αντίσωμα

έναντι του μορίου C5- χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αιμόλυσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>19</sup> Έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με PNH κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με ευνοϊκά αποτελέσματα, θέμα που θα συζητηθεί εκτενέστερα στην πορεία.<sup>90</sup> Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί εάν το eculizumab επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού (μιας και στοχεύει στο C5) σε εγκυμοσύνη γυναικών με φυσιολογικό μηχανισμό συμπληρώματος.

**ΚΥΡΙΩΣ ΚΕΙΜΕΝΟ – ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **IV. ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Στην εγκυμοσύνη, ελλείψεις σε συγκεκριμένους ρυθμιστές του συμπληρώματος (π.χ. οι μεταλλάξεις στην παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία - PNH) μπορεί να προδιαθέτουν σε υπερβολική ενεργοποίηση ή, εναλλακτικά, η ανεπάρκεια του συμπληρώματος μπορεί να προκύψει και ως τελικό αποτέλεσμα υπερβολικής ενεργοποίησης συμπληρώματος (π.χ. στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο - ΣΕΛ). Ανάλογα με την υποκείμενη ενεργοποίηση και την ηλικία κύησης, οι βιοδείκτες του συμπληρώματος και οι κλινικές εκδηλώσεις των διαφόρων νοσημάτων ποικίλλουν. Οι επιπλοκές της εγκυμοσύνης παρουσιάζονται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπου οι ελλείψεις ή οι μεταλλάξεις του συμπληρώματος -γενετικές είτε επίκτητες- οδηγούν σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα σε μητέρα ή και σε έμβρυο.<sup>25</sup> Ένα φαινόμενο που ονομάζεται «μητρο-πλακουντιακή ανοσολογική ανοχή (feto-maternal tolerance)» αποτρέπει την αποβολή του εμβρύου, δημιουργώντας, έτσι, ένα ικανό ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση των ασθενειών. Αυτές οι αλλαγές ολοκληρώνονται με την ενίσχυση του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος και την καταστολή του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>91</sup> Ωστόσο, εάν υπάρχει υποκείμενη απορρύθμιση του συμπληρώματος, η εγκυμοσύνη αποτελεί πρόσθετο έναυσμα πρόκλησης νοσημάτων όπως η προεκλαμψία/το σύνδρομο HELLP και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Pregnancy associated Hemolytic Uremic Syndrome, P-aHUS).<sup>92</sup> Από τις διεξαγόμενες μελέτες όλο και αυξανόμενα είναι τα στοιχεία και μεγαλύτερη η κατανόηση του ρόλου του συμπληρώματος στην παθογένεια των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών σχετιζόμενων με την κύηση και του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Η συσχέτιση μεταξύ της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης υποδηλώνει ότι η στοχευμένη ρύθμισή του έχει τη

δυνατότητα να μειώσει τις επιπλοκές στη μητέρα και στο νεογνό. Οι στοχευμένες -για μόρια του συμπληρώματος- θεραπείες θα μπορούσαν ενδεχομένως να δράσουν αποτρέποντας την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, μετριάζοντας τις επιπτώσεις των ενεργοποιημένων συστατικών του.<sup>25</sup>

Στην πραγματικότητα, υπήρξε διστακτικότητα από την ιατρική κοινότητα για την χρήση αποκλειστών συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη υπό το πρίσμα του πιθανού κινδύνου λοιμώξεων σε έναν ήδη ευάλωτο ξενιστή, όπως είναι η έγκυος γυναίκα. Η αναστολή της τελικής οδού έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από μικροοργανισμούς με κάψα, ιδιαίτερα τα είδη *Neisseria*. Ενώ ο αποκλεισμός του καταρράκτη του συμπληρώματος στο επίπεδο του C5 θα μπορούσε θεωρητικά να ενέχει χαμηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων από τον αποκλεισμό του συμπληρώματος στο επίπεδο του C3, όλες οι έγκυες γυναίκες με ανεπάρκεια συμπληρώματος (συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού του C5) συνιστάται να λαμβάνουν το εμβόλιο για τον μηνιγγιτιδόκοκκο. Η χρήση του eculizumab για τη θεραπεία της PNH, για παράδειγμα, έχει παράσχει στοιχεία ότι ο αποκλεισμός του συμπληρώματος είναι καλά ανεκτός και ευεργετικός στην εγκυμοσύνη. Υπάρχουν πολλοί άλλοι νεότεροι και υπό μελέτη θεραπευτικοί παράγοντες, ωστόσο, που στοχεύουν το συμπλήρωμα και έχουν δοκιμαστεί σε μια ποικιλία προκλινικών και κλινικών μελετών αλλά κανένας δεν έχει χρησιμοποιηθεί, ειδικά, στην εγκυμοσύνη. Αν και είναι δύσκολο να διερευνηθούν οι νέοι παράγοντες που στοχεύουν το συμπλήρωμα στις έγκυες γυναίκες, η βιβλιογραφία που αφορά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τα δυσμενή αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη προτρέπει τους ερευνητές και τη φαρμακευτική βιομηχανία να προωθήσουν τις κλινικές δοκιμές στο ερευνητικό αυτό πεδίο. Στο μεσοδιάστημα, σημαντικές πληροφορίες μπορεί να συλλεχθούν από αναστολείς συμπληρώματος που χρησιμοποιούνται ήδη (π.χ. eculizumab) ή υπάρχοντες παράγοντες με δράση κατά του συμπληρώματος όπως η ηπαρίνη. Η χρήση ειδικής θεραπείας που στοχεύει στο συμπλήρωμα όπως το eculizumab (μονοκλωνικό

αντίσωμα έναντι του C5 - αναστέλλει τη διάσπαση του C5 σε C5a και C5b και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη της τελικής οδού του μονοπατιού του συμπληρώματος συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού MAC) έχει φέρει νέα γνώση και ευκαιρίες για αντιμετώπιση αυτών των ασθενειών που θα συζητηθούν στη συνέχεια.<sup>93,94</sup> Η ηπαρίνη, από την άλλη πλευρά, -μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους- φαίνεται να μειώνει την επανεμφάνιση των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης που οφείλονται στον πλακούντα και μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό γεννήσεων στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Μέχρι να γίνουν άμεσα διαθέσιμοι επόμενοι θεραπευτικοί στόχοι, ίσως είναι χρήσιμο να διερευνηθούν οι επιδράσεις της ηπαρίνης κατά του συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη για να κατανοηθεί καλύτερα ο ρόλος του αποκλεισμού του συμπληρώματος στη μείωση των ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης.<sup>25</sup>

Παρόλο που οι νέοι και οι υπάρχοντες παράγοντες θα χρειαστούν συνεχείς δοκιμές ασφάλειας κατά την κύηση, τελικά πιστεύεται ότι ο καταρράκτης του συμπληρώματος μπορεί να στοχευτεί με ειδικό τρόπο για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης. Η βέλτιστη θεραπεία στόχευσης του συμπληρώματος στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να έχει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας, ενώ παράλληλα θα πρέπει να προσφέρει τη βεβαιότητα για μία υγιή πορεία κύησης τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί.<sup>25</sup>

Πρόσθετες έρευνες χρειάζονται, ωστόσο, για να βελτιωθεί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτών των νοσημάτων, των συνθηκών που τα ευνοούν και να αναπτυχθούν πιο προηγμένες, περαιτέρω θεραπείες συμπληρωματικά στις ήδη υπάρχουσες με στόχο τη βελτίωση έκβασης αποτελεσμάτων για την μητέρα και το κυοφορούμενο έμβρυο.<sup>93</sup>

## **A. ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP**

### **(Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)**

#### **1. ΟΡΙΣΜΟΙ**

Το σύνδρομο HELLP αποτελεί μία οντότητα που εμφανίζεται σε έγκυες γυναίκες και γυναίκες μετά τον τοκετό τους. Χαρακτηρίζεται από αιμόλυση -συγκεκριμένα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία- (Hemolysis), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (Elevated Liver enzymes) και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (Low Platelets).<sup>95</sup>

Πιθανότατα το σύνδρομο αυτό να αντιπροσωπεύει μια σοβαρή μορφή προεκλαμψίας αλλά η σχέση μεταξύ των δύο διαταραχών παραμένει αμφιλεγόμενη. Το σύνδρομο HELLP μπορεί να είναι μια ξεχωριστή διαταραχή κυρίως επειδή 15% έως και 20% των ασθενών με HELLP δεν έχουν προηγούμενη υπέρταση ή πρωτεϊνουρία.<sup>96</sup> Η γέννηση οδηγεί τελικά στην υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων του συνδρόμου, ενώ οι μητρικές επιπλοκές σχετίζονται κυρίως με αιμορραγία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και ενδοηπατική αιμορραγία. Οι νεογνικές επιπλοκές σχετίζονται με την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση, η οποία συνήθως είναι πρόωρη.<sup>97</sup>

Η προεκλαμψία, από την άλλη, είναι μια διαταραχή που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και αφορά το 3-4% των κυήσεων, ενώ σχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Κλασσικά, σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ενδοθηλιακή βλάβη και νεφρική βλάβη με πρωτεϊνουρία. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, επηρεάζει επιπλέον όργανα και μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη, πνευμονικό οίδημα, θρομβοπενία και εκλαμψία. Η αιμόλυση, η ηπατομεγαλία/ τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και η θρομβοπενία (δηλαδή το σύνδρομο HELLP που προαναφέρθηκε) αποτελούν μία συγκεκριμένη μορφή προεκλαμψίας. Το σύνδρομο HELLP ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών μαζί με την TTP



(thrombotic thrombocytopenic purpura) και το aHUS (atypical HUS, πλέον αποκαλούμενη complement mediated - TMA).<sup>98</sup>

## **2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP**

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από τη βιβλιογραφία όλα αυτά τα χρόνια αποκάλυψαν ότι το συμπλήρωμα κατέχει διπλό ρόλο κατά την εγκυμοσύνη. Από τη μια πλευρά, το σύστημα ωθεί τις φυσιολογικές αλλαγές στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου για μια επιτυχημένη εγκυμοσύνη και από την άλλη προκαλεί βλάβη στον πλακούντα και οδηγεί σε αρνητικές εξελίξεις της κύησης. Παθολογία στο μονοπάτι του συμπληρώματος οδηγεί σε μαιευτικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της αποβολής, του πρόωρου τοκετού και της προεκλαμψίας.<sup>99</sup> Η συσχέτιση του συμπληρώματος με επαναλαμβανόμενες αποβολές υποστηρίζεται από δεδομένα που λαμβάνονται από ζωικά μοντέλα και, έτσι, υποδηλώνεται ο βασικός ρόλος πολλών μορίων του καταρράκτη, όπως για παράδειγμα η ενεργός συμμετοχή του μορίου C5a. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού και η αλληλεπίδραση αυτής της αναφυλατοξίνης (C5a) με τον υποδοχέα της έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν την απελευθέρωση του VEGF και, συνεπώς, τις ανεπιθύμητες εκβάσεις για την εγκυμοσύνη.<sup>100</sup> Πολλές θεωρίες που έχουν διατυπωθεί κατά καιρούς για να εξηγήσουν την παθογένεια της προεκλαμψίας συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες στον πλακούντα, ανισορροπία αγγειογενετικών παραγόντων στην μητέρα, ανοσολογική ανοχή και πληθώρα γενετικών παραγόντων. Επίσης, αυξημένα επίπεδα sFlt-1 και μειωμένα επίπεδα του PlGF και του VEGF έχουν συνδεθεί με υπέρταση και πρωτεϊνουρία, άρα συνεπώς ανάπτυξη προεκλαμψίας.<sup>101</sup> Υπάρχει διαρκώς αυξανόμενη γνώση για την εμπλοκή των πρωτεϊνών του συμπληρώματος στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και το σύνδρομο HELLP, μέσω κυρίως υπερ-ενεργοποίησης του μονοπατιού, μειωμένης

παραγωγής ρυθμιστών του συμπληρώματος ή και τα δύο ταυτόχρονα.<sup>102</sup> Υπάρχουν, επίσης, δεδομένα που κάνουν λόγο για υπερβολική ενεργοποίηση παραγόντων του συμπληρώματος και το πως μπορεί αυτό να κατέχει σημαντικό ρόλο σε ανωμαλίες του πλακούντα ή και ρόλο στη συστηματική απόκριση κατά την ανάπτυξη και εμφύτευση του πλακούντα. Ωστόσο, αυτό που παραμένει ασαφές είναι το τι οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος κατά τη διεπαφή εμβρύου-μητέρας και αν η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι το κύριο γεγονός ή ένας απλός αρωγός στην πορεία της προεκλαμψίας. Μια άλλη θεωρία για την παθογένεση της προεκλαμψίας είναι η διαταραχή ισορροπίας στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών, η οποία μπορεί να αλλάξει κατά την εγκυμοσύνη ευνοώντας την σύνθετη παραγωγή σε έγκυες με προεκλαμψία που οδηγεί τελικά σε ενεργοποίηση συμπληρώματος.<sup>103</sup> Η συσχέτιση μεταξύ του συστήματος του συμπληρώματος και της προεκλαμψίας περιγράφηκε πρώτη φορά σε έγκυες ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (antiphospholipid syndrome - APLS). Οι αποβολές εμβρύων σε αυτό το σύνολο των ασθενών, αρχικά, θεωρήθηκε ότι οφείλονταν σε ενδοθηλιακή βλάβη και θρόμβωση, ενώ αργότερα η έρευνα φάνηκε να εστιάζει περισσότερο στην μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα βλάβη στο επίπεδο του πλακούντα (για την ακρίβεια στις τροφοβλάστες).

### **3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΜΟΝΤΕΛΑ-ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ**

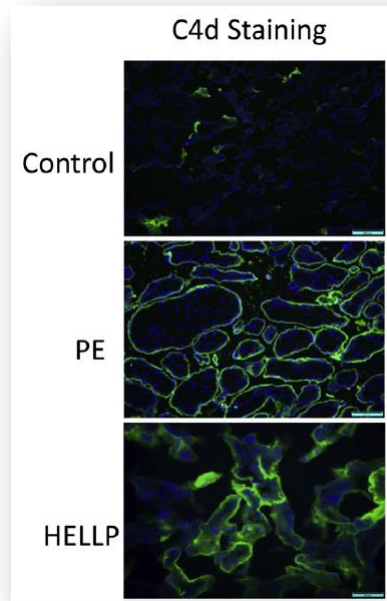
Μελέτες σε μοντέλα ποντικών με ελλείψεις στο C3 μόριο του συμπληρώματος και σε αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος ανέδειξαν ανθεκτικότητα σε αποβολές εμβρύων που προκλήθηκαν από αντισώματα του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.<sup>104</sup> Ακολούθως, σε ένα υπερτασικό μοντέλο ποντικού

που δεν έπασχε από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο αναπτύχθηκε προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ανευρέθηκε εναπόθεση του μορίου C3 στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου.<sup>105,70</sup>

Κάποιες ενδείξεις ενεργοποίησης του συμπληρώματος παρατηρήθηκαν, επίσης, από μελέτες σε ανθρώπους. Τόσο το διαλυτό σύμπλεγμα sC5b-9 -που ανήκει στην τελική οδό του συμπληρώματος- όσο και το σύμπλεγμα C5b-9 που ανευρίσκεται στα ούρα, βρέθηκαν να είναι αυξημένα σε σοβαρή προεκλαμψία (σε μία μελέτη ασθενή-μάρτυρα 25 γυναικών με προεκλαμψία). Ωστόσο, μάλλον το σύμπλεγμα C5b-9 των ούρων σε σχέση με αυτό του ορού ήταν σε θέση να διαχωρίσει την προεκλαμψία από τη χρόνια υπέρταση σε αυτή τη μελέτη.<sup>106</sup> Αν και η εναπόθεση του C5b-9 στην πλακουντιακή τροφοβλάστη φάνηκε να ήταν έντονη στον πλακούντα εγκύων με προεκλαμψία, δε βρέθηκε εάν οφείλεται σε αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή μειωμένη ρύθμιση μέσω των ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Οι Buurma et al βρήκαν ότι η έκφραση του mRNA των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος, CD55 και CD59, στον πλακούντα αυξήθηκε 2 φορές έως και 4 φορές σε γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με προεκλαμψία σε σύγκριση με φυσιολογικές κυήσεις, αντίστοιχα. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η αύξηση παραγωγής των CD55 και CD59, υπό το φάσμα υπερ-ενεργοποίησης του μονοπατιού- υποδηλώνει την παρουσία θετικού μηχανισμού ανατροφοδότησης με σκοπό τη διατήρηση ακεραιότητας του πλακούντα από την πιθανή "καταστροφική" επίδραση του συμπληρώματος.<sup>60</sup>

Η πρώιμη αύξηση του μορίου C3a πριν την 20η εβδομάδα κύησης ήταν σε θέση να προβλέψει ανεπιθύμητες εκβάσεις που περιελάμβαναν τόσο την προεκλαμψία όσο και την υπέρταση της κύησης.<sup>107</sup> Επιπλέον, μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου C3 του συμπληρώματος (single-nucleotide polymorphisms - SNP's) συσχετίστηκαν με αυξημένη ευαισθησία για σοβαρές μορφές προεκλαμψίας.<sup>108</sup>

Ένα μεγάλο μέρος των μελετών για την εμπλοκή του συμπληρώματος σε επιπλοκές της κύησης εστίασε στο κλασσικό μονοπάτι. Το 2012, οι Buurma et al έδειξαν ότι η χρώση στην πλακουντιακή τροφοβλάστη για το μόριο C4d ήταν περισσότερο έντονη σε προεκλαμπτικούς πλακούντες συγκριτικά με τους πλακούντες φυσιολογικών εγκύων.<sup>60</sup> Οι συγγραφείς τόνισαν ότι το C4d είναι συστατικό και των δύο μονοπατιών (κλασσικό και μονοπάτι λεκτίνης) και ,ως εκ τούτου, διερεύνησαν την παρουσία C1q και MBL ώστε να διευκρινιστεί ακριβώς το μονοπάτι που εμπλέκεται. Το MBL μόριο (mannose binding lectin) δεν ανιχνεύθηκε, άρα συνεπώς δεν υπήρξε απόδειξη ότι συσχετίζεται η οδός της λεκτίνης με την προεκλαμψία. Όταν το C4d παρουσίαζε διάχυτο μοτίβο χρώσης στην επιφάνεια της συγκυτιοτροφοβλάστης, εντοπιζόταν συνοδά με το C1q, υποδεικνύοντας, έτσι, ότι η εναπόθεση του C4d είναι, πιθανότατα αποτέλεσμα ενεργοποίησης της κλασσικής οδού. Οι Collier et al απέδειξαν αυξημένη εναπόθεση C4d σε προεκλαμπτικούς πλακούντες και σε περιπτώσεις συνδρόμου HELLP έναντι φυσιολογικών περιπτώσεων και όπως στην περίπτωση του συμπλέγματος C5b-9, η χρώση του πλακούντα δεν ήταν διαφορετική μεταξύ προεκλαμψίας και συνδρόμου HELLP.<sup>109</sup> **(ΕΙΚΟΝΑ 10)** Ανιχνεύθηκε αυξημένη χρώση με το μόριο C4d σε πλακούντες ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου και σε ασθενείς οι οποίες ανέπτυξαν προεκλαμψία.<sup>110, 60</sup>



**EIKONA 10:**

*Δραστηριότητα συμπληρώματος στον πλακούντα σε χρώση με ανοσοφθορισμό. Απεικονίζεται το C4d (πράσινο) σε περίπτωση μάρτυρα, προεκλαμψίας και συνδρόμου HELLP.*

*(Yonekura Collier AR et al. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2019)*

Αργότερα, υποστηρίχθηκε ότι η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος έχει εξίσου καθοριστικό ρόλο. Έτσι, γυναίκες που παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα του μορίου του συμπληρώματος Bb -ένα υποπροϊόν της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος- ανέπτυξαν προεκλαμψία σε υψηλότερο ποσοστό από εκείνες που είχαν χαμηλότερα επίπεδα Bb.<sup>111</sup> Επίσης, οι μεταλλάξεις σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος ανιχνεύθηκαν στην προεκλαμψία/ σύνδρομο HELLP σε ποσοστό 9 έως 36%.<sup>112</sup> Οι Vaught et al ανακάλυψαν ότι η παρουσία εκ γενετής

μεταλλάξεων (germline mutations), καθώς και το θετικό Ham test (λειτουργική μέθοδος ελέγχου απορρύθμισης της εναλλακτικής οδού συμπληρώματος , χρησιμοποιούμενο για την διάγνωση της PNH μέχρι την αντικατάσταση από την κυτταρομετρία ροής) ήταν εξαιρετικά προγνωστικά για την πρόβλεψη του συνδρόμου HELLP.<sup>113</sup>

Ίσως η καλύτερη απόδειξη της συμμετοχής του συμπληρώματος στις προαναφερόμενες παθήσεις είναι η απάντηση του εκάστοτε οργανισμού όταν χορηγούνται αναστολείς συμπληρώματος. Σε ένα μοντέλο ποντικών που έπασχαν από προεκλαμψία, για παράδειγμα, η θεραπεία με αναστολείς είτε της C3 κονβερτάσης (CR2-Crry) είτε του factor H (CR2-FH) μείωσε τη συχνότητα εμβρυικών αποβολών και την συχνότητα περιορισμού ανάπτυξης των εμβρύων.<sup>70</sup> Σε πειράματα ex vivo, η ανάμειξη ορού ασθενών με σοβαρή προεκλαμψία/ σύνδρομο HELLP με κύτταρα χωρίς CD55 και CD59 (δύο ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος) οδήγησε σε αυξημένη καταστροφή κυττάρων συγκριτικά με τον ορό από μάρτυρες (modified Ham test). Από την άλλη, η ανάμειξη του ίδιου ορού με eculizumab έδειξε σημαντικά μειωμένη καταστροφή συγκριτικά με τον ορό που δεν περιείχε φάρμακο.<sup>114</sup> Πρόσφατες αναφορές περιστατικών έχουν, επίσης, δείξει την αποτελεσματικότητα του eculizumab. Συγκεκριμένα, μία 35χρονη ασθενής με σοβαρή προεκλαμψία/ σύνδρομο HELLP έλαβε θεραπεία με eculizumab και στις 26 εβδομάδες ομαλοποίησε τις εργαστηριακές παθολογικές παραμέτρους, ενώ η εγκυμοσύνη της παρατάθηκε για 17 επιπλέον ημέρες.<sup>115</sup> Μία ασθενής 29 ετών, που ανέπτυξε οξεία νεφρική βλάβη υπό αιμοκάθαρση μετά τον τοκετό λόγω συνδρόμου HELLP, ανέκτησε πλήρως τη νεφρική λειτουργία της μετά από μία μόνο δόση του eculizumab.<sup>116</sup> Είναι σαφές ότι υπάρχουν πολλά να διερευνηθούν σε αυτό το -υπό ανάπτυξη- πεδίο που μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα για το πώς αντιμετωπίζεται ως τώρα η προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP στην εγκυμοσύνη.

Εκτός από τα παραπάνω, η αγγειογένεση -όπως προαναφέρθηκε- πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου, όπως τεκμηριώνεται από τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας του διαλυτού υποδοχέα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα 1 (sFlt-1).<sup>34</sup> Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι τα κυοφορούντα ποντίκια με έλλειψη C1q εκδηλώνουν τα βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας όπως η υπέρταση, η λευκωματουρία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ο μειωμένος αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας στον πλακούντα και τα αυξημένα επίπεδα του sFlt-1. Παρέχονται, έτσι, πειστικές αποδείξεις ότι το C1q προστατεύει από την προεκλαμψία. Σε συμφωνία με αυτήν την *in vivo* παρατήρηση, οι Agostinis et al δημοσίευσαν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα του C1q στον ορό μειώθηκαν σημαντικά τόσο σε πρώιμες όσο και σε όψιμες μορφές προεκλαμψίας.<sup>23</sup> Ομοίως, οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν διπλάσιες πιθανότητες να φέρουν ανεπάρκεια στο C4a ή C4b υποδηλώνοντας ότι το C4 μπορεί, επίσης, να συμβάλλει στην πρόληψη της προεκλαμψίας.<sup>49</sup>

Η μειωμένη συγκέντρωση του C1q που παρατηρείται σε ασθενείς με προεκλαμψία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης της νόσου επειδή η ανάλυση του ορού σε δείγματα που συλλέχθηκαν σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης γυναικών με προεκλαμψία απέτυχε να αποδείξει την μείωση των επιπέδων C1q.<sup>23</sup> Το μόριο MBL (mannose binding lectin) φαίνεται να είναι αυξημένο σε ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία. Επιπλέον, το MBL αναστέλλει την αλληλεπίδραση της εξωλαχνωτής τροφοβλάστης με το C1q και παρεμβαίνει στη διαδικασία της κυτταρικής μετανάστευσης, υποδηλώνοντας έτσι την συμβολή του στην παθογένεση της νόσου.<sup>117</sup> Υπάρχει η υπόθεση ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος επέρχεται μετά την ισχαιμία του πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει υπέρταση ή να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου μέσω της οδού της ενδοθηλίνης.<sup>25</sup>

Μία ανάλυση προϊόντων ενεργοποίησης του μονοπατιού σε ασθενείς με προεκλαμψία έχουν αποκαλύψει αυξημένα επίπεδα των προϊόντων ενεργοποίησης C3a, C5a και

SC5b-9 στον ορό, ενώ τα ίδια μόρια έχουν, επίσης, ανιχνευθεί στα ούρα ασθενών με σοβαρή μορφή της νόσου ως αποτέλεσμα νεφρικής βλάβης που προκαλείται από το συμπλήρωμα.<sup>104</sup> Υψηλά επίπεδα των προϊόντων ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού Bb έχουν παρατηρηθεί στην πρώιμη φάση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που αργότερα ανέπτυξαν προεκλαμψία και για αυτό τον λόγο προτάθηκαν ως πρώιμος βιοδείκτης αυτής της νόσου. Η εύρεση υψηλής έκφρασης mRNA των ρυθμιστών της μεμβράνης CD55 και CD59 σε πλακουντιακά δείγματα από προεκλαμπτικές γυναίκες έχει ερμηνευτεί ως αντισταθμιστική προσπάθεια περιορισμού της τοπικής ενεργοποίησης συμπληρώματος.<sup>49</sup>

Το μόριο C4d είναι ένα προϊόν διαχωρισμού που εμφανίζεται συχνότερα στον προεκλαμπτικό πλακούντα, ιδιαίτερα στην συγκυτιοτροφοβλάστη, με εστιακή ή διάχυτη χρώση και ο βαθμός εναπόθεσης αυτού και του MAC στον πλακούντα συσχετίζονται με τα επίπεδα του sFlt1 σε προεκλαμπτικούς ασθενείς.<sup>60,109</sup> Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του μονοπατιού εμπλέκεται σε πρόωρους τοκετούς. Οι Lynch et al μέτρησαν τα επίπεδα του Bb στην κυκλοφορία, ενός - δηλαδή- δείκτη ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού, σε έγκυες γυναίκες στην πρώιμη φάση της εγκυμοσύνης και διαπίστωσαν ότι εκείνες με αυξημένα επίπεδα Bb ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν πρόωρο τοκετό.<sup>111</sup> Προτάθηκε ότι το Bb θα μπορούσε να είναι προγνωστικός παράγοντας για μία δυσμενή εγκυμοσύνη πριν από τις 34 εβδομάδες. Σε ένα παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξε και η μέτρηση των επιπέδων του C3a υπό τις ίδιες πειραματικές συνθήκες όπου και πάλι τα υψηλότερα επίπεδα C3a συσχετίστηκαν με πρόωρο τοκετό.<sup>107</sup> Τα αυξημένα επίπεδα C5a που παρατηρήθηκαν σε πρόωρο τοκετό υποδηλώνουν ότι το C5a, αντιδρώντας με το C5aR, έχει ρόλο στην παθογένεση του πρόωρου τοκετού.<sup>118</sup>



#### **4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP**

Η απελευθέρωση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα sFlt-1 από τον πλακούντα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας.<sup>101,102</sup> Γι' αυτό τον λόγο έχει υπάρξει ενδιαφέρον στη διεθνή βιβλιογραφία για τη σχέση μεταξύ των πρωτεϊνών του συμπληρώματος και των αγγειογενετικών παραγόντων. Η ισχαιμία και η υποξία του πλακούντα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την απελευθέρωση του sFlt-1 αλλά, επίσης, έχει βρεθεί ότι οι πρωτεΐνες C5a και C5b-9 μπορεί να εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία.<sup>119,120</sup> Το 2006, οι Girardi et al έδειξαν ότι τα προϊόντα ενεργοποίησης του συμπληρώματος, ιδιαίτερα το C5a, προκαλούν απορρύθμιση των αγγειογενετικών παραγόντων.<sup>100</sup> Ειδικότερα, το C5a διεγείρει τα μονοκύτταρα με σκοπό την παραγωγή του υποδοχέα του VEGF-1 (VEGFR1), γνωστό μόριο και ως sFlt-1, το οποίο με τη σειρά του απομονώνει τον VEGF και συμβάλλει στην ανώμαλη ανάπτυξη του πλακούντα, τον εμβρυϊκό περιορισμό της ανάπτυξης και τον θάνατο. Όταν η διέγερση που προκαλεί το C5a διακόπηκε, μέσω αναστολής της αλληλεπίδρασης του C5a με τον υποδοχέα του (C5aR), αποτράπηκε η απελευθέρωση του sFlt-1 και, συνεπώς, αποφεύχθηκε ο θάνατος του εμβρύου.

Οι Langer et al έδειξαν, στη συνέχεια, ότι το C5a ήταν ικανό να οδηγεί τα μακροφάγα προς ένα αντι-αγγειογενετικό φαινότυπο, μέσω αυξημένης έκφρασης και έκκρισης του διαλυτού VEGFR1 (sFlt-1).<sup>121</sup> Συγκεκριμένα, το υπερκείμενο παρασκεύασμα από τα διεγερμένα ανθρώπινα μονοκύτταρα (διέγερση από το C5a), εμπλουτισμένο με sFlt-1, ανέστειλε τον επαγόμενο από τον VEGF σχηματισμό τριχοειδών στην ομφαλική φλέβα, υποδηλώνοντας έτσι ότι η διέγερση από το C5a αναστέλλει την αγγειογενετική δράση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η φυσιολογική αγγειογένεση αποκαταστάθηκε δε με τη χορήγηση αντισωμάτων που απέκλειαν το μόριο C5.

Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι το C5a θα μπορούσε να οδηγήσει τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα προς ένα αντι-αγγειογενετικό φαινότυπο, μέσω της έκκρισης του sFlt-1.

Το 2018 συγκεκριμένα, οι Ma et al έδειξαν ότι το C5aR εκφράστηκε στις πλακουντιακές τροφοβλάστες και, ως εκ τούτου, θα μπορούσε το ίδιο να συμβάλλει στην έκφραση του αντι-αγγειογενετικού φαινοτύπου κάποιων κυττάρων.

Αποδείχθηκε, έτσι, ότι η διέγερση των τροφοβλαστών μέσω του C5a οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα mRNA sFlt-1 και μειωμένα επίπεδα PlGF, γεγονός που αποδείχθηκε στη συνέχεια με ανοσοφθορισμό.<sup>122</sup> Η διέγερση μέσω του C5a μείωσε, επίσης, τη μετανάστευση των τροφοβλαστών και περιόρισε τον τριχοειδικό σχηματισμό, αλλά αυτό το γεγονός μετριάστηκε ιδιαίτερα από την αναστολή του C5aR, όπως προαναφέρθηκε.

Οι Banadakorra et al έφτασαν αυτά τα πειράματα ένα βήμα παραπέρα συσχετίζοντας την απελευθέρωση του sFlt-1 από την τροφοβλάστη με το βαθμό ενεργοποίησης του συμπληρώματος.<sup>123</sup> Οι ερευνητές παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα sFlt-1 να εκκρίνονται από την τροφοβλάστη με συνοδό ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αλλά μειωμένα επίπεδα κυτταρικού sFlt-1. Υπέθεσαν, λοιπόν, ότι η έκκριση του sFlt-1 από τις τροφοβλάστες επάγεται από την υποκείμενη ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Για να επιβεβαιώσουν αυτό το σενάριο, μέτρησαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης sFlt-1 σε κυτταρική καλλιέργεια και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αυξήθηκαν ανάλογα με το βαθμό ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Επιπλέον, η έκκριση του sFlt-1 συσχετίστηκε πιο στενά με την απελευθέρωση του C5b-9 από την τροφοβλάστη. Το 2019, οι Collier et al έδειξαν ότι το C5b-9 -παραχθέν από τον πλακούντα- συσχετίστηκε με τα επίπεδα sFlt-1 έντονα και ότι το sFlt-1 του πλακούντα συσχετίστηκε με την παραγωγή C4d και C5b-9 από την συγκυτιοτροφοβλάστη. Η επιβεβαίωση έγινε με ανοσοφθορισμό.<sup>109</sup>

## 5. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Η γνώση για τις γονιδιακές μεταλλάξεις του συμπληρώματος έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες και σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στην καλύτερη κατανόηση του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (aHUS), μία διαταραχή που οφείλεται κατά βάση σε μηχανισμούς επαγόμενους από το συμπλήρωμα (CM-TMA).<sup>124</sup> Έχουν ανιχνευτεί μεταλλάξεις για γονίδια του συμπληρώματος σε περισσότερες από 60% των περιπτώσεων aHUS,<sup>125</sup> συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων συσχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη.<sup>126,127,128</sup> Οι περισσότερες γενετικές μεταλλάξεις σε περιστατικά aHUS αφορούν ετερόζυγους ασθενείς και αποδείχθηκε ότι οφείλονται τα γονίδια CFH (25%-30% των περιπτώσεων), το γονίδιο CD46 (8%-10% των περιπτώσεων) και το C3, CFI-complement factor I (4% και 8% των περιπτώσεων, αντίστοιχα).<sup>129,130</sup> Για να γίνει αντιληπτό εάν μία γονιδιακή μετάλλαξη στο μονοπάτι του συμπληρώματος είναι καλοήθης ή τελικά κλινικά σημαντική διενεργήθηκαν λειτουργικές δοκιμασίες και στατιστική ανάλυση της συχνότητας των αλληλόμορφων από κοόρτες ασθενών συγκριτικά με βάσεις δεδομένων γονιδιώματος αναφοράς.<sup>131</sup> Γονιδιακές μεταλλάξεις του συμπληρώματος έχουν ανιχνευτεί σε έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP χωρίς να πάσχουν από aHUS. Οι μεταλλάξεις και οι μελέτες στις οποίες περιγράφηκαν παρουσιάζονται στον **ΠΙΝΑΚΑ 1 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)**.<sup>113,132,133,134,135</sup>

Οι κλινικοί φαινότυποι του aHUS και του συνδρόμου HELLP αλληλεπικαλύπτονται και αυτό καθιστά δυσχερή τη διάκριση μεταξύ των δύο κλινικών οντοτήτων. Ωστόσο, το σύνδρομο HELLP συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό, ενώ το aHUS όχι. Παρόλα αυτά, ο παρόμοιος κλινικός φαινότυπος υποδηλώνει την ύπαρξη κοινής βιολογικής βάσης. Η πιθανή υποκείμενη γονιδιακή μετάλλαξη του συμπληρώματος θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί κάποιες έγκυες γυναίκες αναπτύσσουν σοβαρή προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP, ενώ άλλες όχι.<sup>136</sup>

## 6. ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Οι Fang et al, το 2007, ανέφεραν έναν ασθενή με σύνδρομο HELLP που έφερε την μετάλλαξη A304V στο γονίδιο κωδικοποίησης της πρωτεΐνης MCP (membrane cofactor protein), η οποία είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με το aHUS.<sup>137</sup> Η παραλλαγή A304V βρέθηκε στη διαμεμβρανική περιοχή της MCP και, σε σύγκριση με το φυσιολογικό γονίδιο, φάνηκε ότι η παραλλαγή επιτρέπει στο C3b να εναποτίθεται περισσότερο ως απάντηση σε αντιγονικό ερεθισμό. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παραλλαγή A304V στο MCP οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα των μηχανισμών ρύθμισης του συμπληρώματος. Στη συνέχεια, πολλοί ερευνητές κατέγραψαν την εμπλοκή του γονιδίου MCP στην προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP. Από ένα σύνολο 264 γυναικών με προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP, οι παραλλαγές στο γονίδιο MCP ανιχνεύθηκαν στο 8% των περιπτώσεων (21/264) – **ΠΙΝΑΚΑΣ 1**

**(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).**<sup>113,134,135,136,137</sup> Ωστόσο, ο επιπολασμός κυμάνθηκε ευρέως (0%-12%) και, πιθανώς, οφείλεται στην ετερογένεια των κλινικών φαινοτύπων και σε εθνικές παραλλαγές.

Σε μια ομάδα 40 γυναικών με προεκλαμψία και αυτοάνοση νόσο (συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), οι Salmon et al βρήκαν παραλλαγές του γονιδίου MCP σε 4 γυναίκες (10%), 3 από τις οποίες είχαν την παραλλαγή A304V.<sup>135</sup> Στη συνέχεια, οι ερευνητές αξιολόγησαν την A304V παραλλαγή του γονιδίου MCP σε γυναίκες με προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP, αλλά χωρίς αυτοάνοσο νόσημα, και βρέθηκε στο 6,8% των περιπτώσεων (4/59) σε σύγκριση με το 2,1% των αντιστοιχισμένων μαρτύρων με υγιή εγκυμοσύνη (3/143). Ωστόσο, άλλες μελέτες για τις παραλλαγές του MCP (CD46) γονιδίου στην προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP ήταν λιγότερο διαφωτιστικές για το ρόλο των μεταλλάξεων σε γονίδια του συμπληρώματος στο σύνδρομο HELLP.

Οι Lokki et al αξιολόγησαν την παραλλαγή A304V του γονιδίου MCP σε 95 πρωτοτόκες γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία σε μία φινλανδική κοόρτη. Ετεροζυγωτία για την παραλλαγή A304V παρατηρήθηκε σε 12% των περιπτώσεων προεκλαμψίας (11/95) σε σύγκριση με το 11% των υγιών μαρτύρων (21/188) (OR 0,94; 95% CI, 0,45-2,0).<sup>137</sup> Σημειωτέον ότι σε άλλες 3 μελέτες, με 55 γυναίκες που έπασχαν από σύνδρομο HELLP, ανιχνεύθηκαν παραλλαγές στο γονίδιο MCP μόνο στο 3,6% των περιπτώσεων (2/55).<sup>134,136</sup>

Από τις μελέτες που αναφέρονται στον **ΠΙΝΑΚΑ 1 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)**, οι μεταλλάξεις στο CFH και CFI εντοπίστηκαν στο 1,2% (2 από 168) και στο 4,2% (7/168) των γυναικών με προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP, αντίστοιχα. Τόσο το CFH όσο και το CFI είναι διαλυτοί ρυθμιστές του συμπληρώματος που λειτουργούν για να απενεργοποιήσουν το C3b και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζουν προς τα κάτω (down-regulation) την δραστικότητα του συμπληρώματος. Παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο του CFH και του CFI είναι συνήθως loss-of-function, οδηγώντας σε αυξημένη C3b εναπόθεση και αυξημένη δραστικότητα του συμπληρώματος. Οι Fakhouri et al περιέγραψαν έναν ασθενή με σύνδρομο HELLP που είχε μετάλλαξη στο γονίδιο CFH (pArg303Gln) ευρισκόμενο στον SCR-1/5 τομέα, που είναι σημαντικός για τη δέσμευση C3b και για την διαδικασία επιτάχυνσης της αποσύνθεσης (μέχρι το C5b-9).<sup>134</sup> Ένας άλλος ασθενής με σύνδρομο HELLP είχε μετάλλαξη στο CFI γονίδιο (pArg345Gln, c1034G>A). Με λειτουργική ανάλυση (functional analysis) αναδείχθηκε έλλειψη τόσο στο C3b όσο και στο C4b.

Οι Vaught et al, το 2018, ανέλυσαν έναν αριθμό γονιδίων του συμπληρώματος για τον εντοπισμό σπάνιων παραλλαγών και διαγραφών σε γονίδια που σχετίζονται με το CFH (CFH-related protein 1 - CFHR1, CFH-related protein 3 - CFHR3 και CFH-related protein 5 - CFHR5).<sup>113</sup> Ομοζυγωτία σε μεταλλάξεις CFHR1 και CFHR3 αναφέρθηκε στο 2% του πληθυσμού και περιγράφηκε γνωστή συσχέτιση με το aHUS.<sup>138</sup> Παραλλαγές γονιδίων του συμπληρώματος ή γονιδιακές διαγραφές του CFHR γονιδίου ανιχνεύθηκαν στο

21% των γυναικών με μερικό σύνδρομο HELLP (partial HELLP syndrome ή προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις) και το 45% των γυναικών με σύνδρομο HELLP. Συγκεκριμένα, 5 από αυτές τις γυναίκες είχαν διαγραφές στο γονίδιο CFHR, συμπεριλαμβανομένων 4 γυναικών με ομοζυγωτία στα γονίδια CFHR1-CFHR3 (3 περιπτώσεις προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις, 1 περίπτωση συνδρόμου HELLP) και 1 γυναίκα με ομοζυγωτία έλλειψης στο γονίδιο CFHR1 (περίπτωση συνδρόμου HELLP). Το CFHR1 αναστέλλει τη δραστηριότητα της κονβερτάσης C5 και παρεμβαίνει στην εναπόθεση C5b-9.<sup>139</sup> Ως εκ τούτου, διαγραφές στο γονίδιο CFHR1 μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο σχηματισμό συμπλέγματος C5b-9.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει για τις γονιδιακές μεταλλάξεις του συμπληρώματος διερευνούν το μητρικό και όχι το βρεφικό γονιδιακό υπόβαθρο. Το έμβρυο έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει την ετερόζυγη μητρική παραλλαγή αλλά και 50% πιθανότητα να μην την κληρονομήσει. Επιπλέον, το έμβρυο μπορεί να κληρονομήσει το γονίδιο του συμπληρώματος και τις αντίστοιχες μεταλλάξεις από την πατρική πλευρά.<sup>22</sup> Έτσι, ο γενετικός έλεγχος του συμπληρώματος στο έμβρυο είναι απαραίτητος για μελλοντικές έρευνες.

## 7. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Η παρουσία γονιδιακών μεταλλάξεων του συμπληρώματος μπορεί να προδιαθέτει σε ανάπτυξη προεκλαμψίας και συνδρόμου HELLP. Ωστόσο, ακόμη και όταν υπάρχει μία γνωστή γονιδιακή μετάλλαξη του συμπληρώματος, η διεισδυτικότητα από την μία γενεά στην επόμενη (penetrance) είναι περιορισμένη. Θα ήταν χρήσιμο, λοιπόν, να προσδιοριστεί αν η παθολογική ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι παρούσα πριν την εκδήλωση της νόσου στις έγκυες γυναίκες, αντικείμενο το οποίο έχει μελετηθεί κατά καιρούς με σκοπό την ανάδειξη προβλεπτικών βιοδεικτών για την ανάπτυξη και εξέλιξη των προαναφερθέντων νοσημάτων.<sup>22</sup>

Το 1989, οι Haeger et al απέδειξαν ότι κάποιες γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία είχαν υψηλότερα επίπεδα C3a στο πλάσμα τους -έναν μήνα πριν τον τοκετό- (σε αντίθεση με τα επίπεδα C5a) σε σύγκριση υγιείς γυναίκες (control).<sup>140</sup> Σχεδόν 20 χρόνια αργότερα, οι Lynch et al αξιολόγησαν το εναλλακτικό μονοπάτι του συμπληρώματος και το μόριο Bb σε μια προοπτική μελέτη σε 701 γυναίκες. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα Bb (πάνω από το 90ο εκατοστημόριο)-πριν από την 20η εβδομάδα κύησης- είχαν 3,3 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη προεκλαμψίας.<sup>111</sup> Αντίθετα, τα επίπεδα του διαλυτού C5b-9 δεν αυξήθηκαν σε πρώιμη κύηση (10-15 εβδομάδες) στις γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία.<sup>141</sup> Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του εναλλακτικού μονοπατιού του συμπληρώματος -αλλά όχι της τελικής οδού- αυξάνεται στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία.<sup>22</sup>

Σε μια μεγαλύτερη κοόρτη γυναικών (n=1002) αναλύθηκαν δείγματα πλάσματος που συλλέχθηκαν πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης. Οι Lynch et al έδειξαν ότι τα επίπεδα του C3a ήταν υψηλότερα στις γυναίκες που ανέπτυξαν οποιαδήποτε υπερτασική διαταραχή της εγκυμοσύνης και όχι ειδικά προεκλαμψία.<sup>107</sup> Οι ερευνητές

σημείωσαν ότι η ανάπτυξη προεκλαμψίας ήταν πιθανότερη σε άτομα με υποκείμενη παχυσαρκία (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) και αυξημένα επίπεδα μορίου Bb ή επίπεδα C3a -πριν από 20 εβδομάδες κύησης-.<sup>142</sup> Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πρέπει να υπάρξει μια συνδυασμένη επίδραση της παχυσαρκίας και της αύξησης κάποιων μορίων του συμπληρώματος στο πλάσμα για την παθογένεση της προεκλαμψίας και των λοιπών υπερτασικών διαταραχών της κύησης.

Το 2015, οι Banadakorra et al αξιολόγησαν τα μόρια του συμπληρώματος στο αμνιακό υγρό που συλλέχτηκε από 731 γυναίκες κατά την αμνιοπαρακέντηση.<sup>143</sup> Σε σύγκριση με τις γυναίκες με ανεπίπλεκτη κύηση, όσες ανέπτυξαν πρόωμη προεκλαμψία -πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης- είχαν υψηλότερα επίπεδα C3a στο αμνιακό υγρό αλλά και αυξημένα επίπεδα Bb. Τα επίπεδα C4a και C5a δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση συμπληρώματος δεν αυξάνεται μόνο στο πλάσμα των εγκύων κατά τα πρώτα στάδια της κύησης αλλά και στο αμνιακό υγρό πριν την εκδήλωση της προεκλαμψίας.<sup>22</sup>

Όλες οι προηγούμενες μελέτες αξιολόγησαν τους βιοδείκτες του συμπληρώματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κυρίως μεταξύ 10 και 20 εβδομάδων κύησης. Το 2020, όμως, οι He et al αξιολόγησαν 500 γυναίκες χρησιμοποιώντας δείγματα πλάσματος που συλλέχθηκαν ακόμη νωρίτερα, δηλαδή στις 6 έως 8 εβδομάδες κύησης.<sup>80</sup>

Δείγματα από 21 γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία συγκρίθηκαν με 63 δείγματα από γυναίκες που είχαν ανεπίπλεκτη εγκυμοσύνη. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα μόρια της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, το CFB και το CFH ήταν αυξημένα στις γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία σε σύγκριση με αυτές που δεν εμφάνισαν νόσο, ενώ τα επίπεδα των C3a, C5a και του sC5b-9 δε διέφεραν. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ακόμη και από την 6η έως 8η εβδομάδα κύησης, υπάρχουν οι ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.<sup>22,80</sup>



Οι μελέτες βιοδεικτών υποδηλώνουν ότι πριν την εκδήλωση της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP, υπάρχει ένα πρώιμο στάδιο στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος, αλλά όχι στην τελική οδό (**ΠΙΝΑΚΑΣ 2 – ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**). Ωστόσο, κάποια δεδομένα έχουν δείξει σημαντική ενεργοποίηση της τελικής οδού κατά την εξέλιξη της νόσου.<sup>22</sup> Το 1989, οι Haeger et al ανέφεραν για πρώτη φορά αύξηση τόσο στο C3a όσο και στο C5a σε γυναίκες με προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP.<sup>144</sup> Τα επίπεδα C3a στο πλάσμα ήταν αυξημένα σε γυναίκες με προεκλαμψία συγκριτικά με υγιείς έγκυες σε 4 μελέτες ενώ 2 άλλες δεν βρήκαν διαφορά.<sup>106, 145</sup> Επίσης, τα επίπεδα C5a στο πλάσμα ήταν αυξημένα σε γυναίκες με προεκλαμψία σε 5 μελέτες ενώ 2 άλλες δεν βρήκαν διαφορά.<sup>146</sup> Όσον αφορά τα επίπεδα C5b-9 στο πλάσμα, 5 μελέτες διαπίστωσαν ότι ήταν αυξημένα στην προεκλαμψία, ενώ 2 μελέτες δεν ανέδειξαν διαφορά. Όλες οι μελέτες βιοδεικτών συμπληρώματος σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία (τώρα ονομαζόμενη προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις) ανέδειξαν σημαντική αύξηση των επιπέδων C5a και C5b-9 στο πλάσμα, υποδηλώνοντας αυτό η τελική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος μπορεί να είναι σταθερά αυξημένη στη σοβαρή νόσο. Ωστόσο, οι Burwick et al, έδειξαν ότι τα επίπεδα C5a και C5b-9 στο πλάσμα δε διαφέρουν ανάμεσα σε προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις και άλλες υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης της κύησης, της χρόνιας υπέρτασης και της προεκλαμψία χωρίς σοβαρές εκδηλώσεις.<sup>147</sup> Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι δείκτες ενεργοποίησης της τελικής οδού του συμπληρώματος (C5a και C5b-9) μπορεί να είναι αυξημένοι σε υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης. Σε μελέτες ανάλυσης ούρων, οι Burwick et al έδειξαν ότι τα επίπεδα C5a ήταν αυξημένα 5 φορές περισσότερο σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα C5b-9 στα ούρα ήταν αυξημένα, επίσης, περισσότερο από 4 φορές σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία. Αυτό το εύρημα παρατηρήθηκε σε 3 διαφορετικές μελέτες.<sup>106</sup> Σε αντίθεση με το πλάσμα, η αύξηση των επιπέδων C5b-9 στα ούρα

αποτέλεσε ειδικό εύρημα σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία. Η απέκκριση C5b-9 στα ούρα ανιχνεύθηκε στο 96% των περιπτώσεων γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία, στο 12% των μαρτύρων με χρόνια υπέρταση και στο 8% των υγιών γυναικών. Σε αντίθεση με το πλάσμα, η αύξηση των επιπέδων C5b-9 στα ούρα αποτέλεσε ειδικό εύρημα σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία. Η απέκκριση C5b-9 στα ούρα ανιχνεύθηκε στο 96% των περιπτώσεων γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία, στο 12% των μαρτύρων με χρόνια υπέρταση και στο 8% των υγιών γυναικών.<sup>148</sup>

Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, οι Burwick et al έδειξαν ότι τα οι συγκεντρώσεις C5b-9 στα ούρα διαφοροποιούνταν σε έγκυες με προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις συγκριτικά με άλλες υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης (χρόνια υπέρταση, υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία χωρίς σοβαρές εκδηλώσεις).<sup>147</sup> Ανάμεσα σε γυναίκες με προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις, το 40% (42 από τις 104) είχαν C5b-9 ούρων περισσότερο από 22 ng/mL συγκριτικά με το 0% των γυναικών με χρόνια υπέρταση ή υπέρταση κύησης (0 από 137)-(P<.001) και το 11% αυτών με προεκλαμψία χωρίς σοβαρά χαρακτηριστικά (6 από 57). Μετά από πολυπαραμετρική ανάλυση, φάνηκε ότι η προεκλαμψία με σοβαρές εκδηλώσεις ήταν πιο πιθανή διάγνωση στις γυναίκες με συγκέντρωση C5b-9 ούρων περισσότερο από 22 ng/mL (aOR 10.0, 95% CI, 3,5-29, P<.001).

Υπό κανονικές συνθήκες, το σύμπλεγμα C5b-9 δεν απεκκρίνεται από τα ούρα λόγω του μεγάλου μεγέθους του (>1.000.000 Daltons). Ωστόσο, το C5b-9 μπορεί να σχηματιστεί στη σπειραματική μεμβράνη και να αποβληθεί στα ούρα ή εναλλακτικά μπορεί να προκύψει από φλεγμονή και κυτταρική βλάβη που προκαλείται από το συμπλήρωμα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Οι Burwick et al έδειξαν ότι η απέκκριση του C5b-9 στα ούρα αυξήθηκε συγκριτικά με άλλους βιοδείκτες του ουροποιητικού, ενδεικτικό εύρημα της σπειραματικής βλάβης και της καταστροφής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Οι Guseh et al έδειξαν οι

γυναίκες με ανιχνεύσιμα επίπεδα είχαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις sFlt-1 στο πλάσμα, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς C5b-9 στα ούρα. Επίσης, είχαν σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις PlGF και VEGF. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι η απέκκριση του C5b-9 στα ούρα συσχετίζεται ισχυρά με την αντι-αγγειογένεση σε γυναίκες με προεκλαμψία. Αν και αυτά τα ευρήματα είναι αρκετά ενδιαφέροντα, οι μετρήσεις C5b-9 στα ούρα δεν έχουν ακόμη πιστοποιηθεί για κλινική χρήση και παρουσιάζουν περιορισμό άμεσης κλινικής εφαρμογής.<sup>22</sup>

## **8. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα ως τώρα δείχνουν ότι στο σύνδρομο HELLP και στην προεκλαμψία η ρύθμιση του συμπληρώματος είναι εξασθενημένη και η ενεργοποίηση της τελικής οδού του συμπληρώματος είναι αυξημένη στις περισσότερες περιπτώσεις των εγκύων γυναικών. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αναστολή της τελικής οδού του συμπληρώματος (π.χ. ο αποκλεισμός του C5) μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για τον περιορισμό της νόσου.<sup>22</sup> Ο μόνος αποκλειστής του C5 που χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε έγκυες ασθενείς αλλά και θηλάζουσες γυναίκες είναι το eculizumab -ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μορίου C5- το οποίο αναστέλλει τη διάσπαση του C5 σε C5a και C5b και αποτρέπει, έτσι, τον σχηματισμό της τελικής οδού του μονοπατιού του συμπληρώματος C5b-9.<sup>149</sup> Το συγκεκριμένο φάρμακο εγκρίθηκε το 2007 από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως θεραπεία για την παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria-PNH) και το 2011 για το aHUS, λόγω της θεραπευτικής του αποτελεσματικότητας και για τις δύο καταστάσεις.<sup>150,151</sup>

Η PNH είναι μία επίκτητη αιμολυτική διαταραχή που εμφανίζεται όταν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών χάνουν την ικανότητά τους να προσδένουν τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος CD55 και CD59 στην κυτταρική επιφάνεια τους και θα σχολιαστεί εν συνεχεία. Ως εκ τούτου, προδιαθέτει σε μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αντίθετα, το aHUS αποτελεί μία -μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα- θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που συχνά οφείλεται σε κληρονομικές μεταλλάξεις του συμπληρώματος.<sup>124,125</sup> Ωστόσο, η διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων είναι περιορισμένη, περίπου στο 50% μέχρι την ηλικία των 45 ετών και το aHUS συχνά δεν εκδηλώνονται κλινικά μέχρι να υπάρξει ένα συμβάν που ενεργοποιεί το συμπλήρωμα, όπως για παράδειγμα η εγκυμοσύνη.<sup>126,128, 152</sup>

Δεδομένα ασφαλείας για το eculizumab κατά την εγκυμοσύνη προέρχονται από τη χρήση του σε έγκυες γυναίκες με PNH και aHUS. Μεταξύ των εγκύων γυναικών με PNH που έλαβαν θεραπεία με eculizumab, οι Kelly et al απέδειξαν ότι το eculizumab ήταν ανιχνεύσιμο σε 7 από τα 20 δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου, υποδηλώνοντας ότι διέρχεται τον πλακούντα σε χαμηλά επίπεδα. Αν και τα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης IgG μεταφέρονται δια του πλακούντα μέσω του FcRn, το eculizumab σχεδιάστηκε από την ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG2 και την IgG4 βαριά αλυσίδα για να σχηματίσει μια υβριδική σταθερή περιοχή με μειωμένη συγγένεια για το FcRn.<sup>90,128,153</sup> Οι Hallstensen et al έδειξαν ότι η θεραπεία με eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δε φαίνεται να αλλάζει τη δραστικότητα του συμπληρώματος στο νεογνό.<sup>154</sup> Οι Kelly et al εξέτασαν, επίσης, 10 δείγματα από μητρικό γάλα γυναικών που έλαβαν eculizumab και το φάρμακο δεν εντοπίστηκε σε κανένα από τα εξεταζόμενα δείγματα, οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι ο θηλασμός είναι ασφαλής.<sup>90</sup> Ωστόσο, απαιτείται συνεχής επαγρύπνηση της επιστημονικής κοινότητας, δεδομένου του μικρού μεγέθους των εξεταζόμενων δειγμάτων.

## **9. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

### **ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP**

Τα δεδομένα για τον αποκλεισμό του μονοπατιού του συμπληρώματος μέσω του C5 στην PNH και το aHUS έχουν χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της άποψης ότι ο αποκλεισμός του C5 έχει θεραπευτική θέση στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP. Σε κάποια *ex vivo* πειράματα, όπως ειπώθηκε ήδη, οι Vaught et al έδειξαν ότι η αιμόλυση που μεσολαβείται από το συμπλήρωμα επιτάθηκε όταν ο ορός των γυναικών με aHUS, σοβαρή προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP αναμείχθηκαν με ερυθρά αιμοσφαίρια που είχαν έλλειψη CD55 και CD59 (από ασθενείς με PNH).<sup>114</sup> Επίσης, οι Palomo et al έδειξαν ότι το C5b-9 εναποτίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ιδιαίτερα μετά την έκθεση σε ενεργοποιημένο πλάσμα από γυναίκες με aHUS, σοβαρή προεκλαμψία ή σύνδρομο HELLP.<sup>155</sup> Η ένταση της αιμόλυσης και της ενδοθηλιακής εναπόθεσης C5b-9 σε αυτές τις 2 μελέτες, αντίστοιχα, ήταν παρόμοια σε άτομα με προεκλαμψία, HELLP, ή aHUS και αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ήταν κοινό χαρακτηριστικό αυτών των διαταραχών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι και στις δύο μελέτες ο αποκλεισμός του C5 μέσω του eculizumab μετρίασε τα δυσμενή αποτελέσματα που προκαλούνται από τα προαναφερθέντα νοσήματα.<sup>114,155</sup> Αν και ο αποκλεισμός του C5 στο μονοπάτι του συμπληρώματος με το eculizumab είναι αποτελεσματικός για τη θεραπεία της PNH και του aHUS, υπάρχει μόνο μια αναφορά που περιγράφει την επιτυχή χορήγηση eculizumab εκτός ένδειξης για τη θεραπεία της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP στην εγκυμοσύνη.<sup>115</sup> Ωστόσο, η χρήση του eculizumab εντός ένδειξης έχει περιγραφεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία εγκύων με aHUS που αναπτύσσουν προεκλαμψία ή σε εκείνες που αναπτύσσουν aHUS *post partum* μετά από τοκετό που επιπλέκεται από προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP.

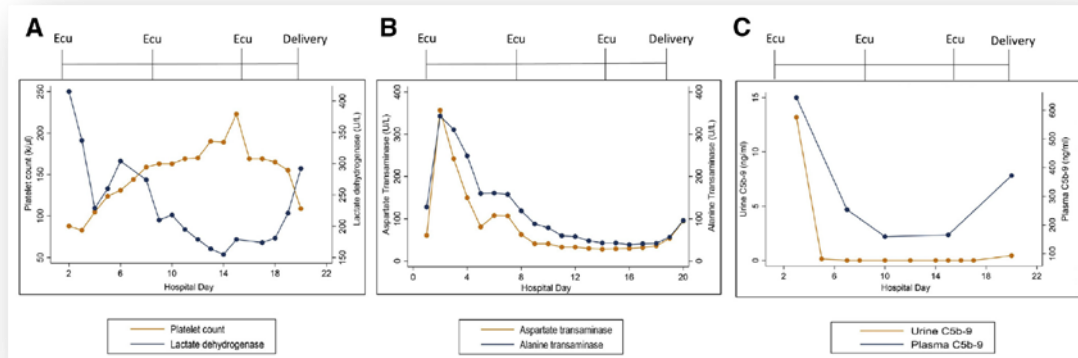
Το 2019, οι Lu et al περιέγραψαν μία περίπτωση εγκύου γυναίκας με aHUS στην 22η εβδομάδα της κύησης που ξεκίνησε θεραπεία με eculizumab.<sup>156</sup> Στις 24 εβδομάδες κύησης, η ασθενής διαγνώστηκε, επιπλέον, με προεκλαμψία και η θεραπεία με eculizumab συνεχίστηκε. Αποτέλεσμα ήταν η παράταση της εγκυμοσύνης για επιπλέον 25 ημέρες. Σε αναδρομικές εργαστηριακές αναλύσεις, οι συγγραφείς περιέγραψαν ότι η αναλογία sFlt-1 προς PlGF παρουσίασε μείωση μετά την έναρξη της αγωγής με eculizumab και, συνεπώς, υπέθεσαν ότι το eculizumab μπορεί να μετριάσει την αντι-αγγειογενετική δράση στην προεκλαμψία.

Το 2020, οι Lokki et al περιέγραψαν μία ασθενή που ανέπτυξε HUS μετά τη διενέργεια τοκετού λόγω προεκλαμψίας και συνδρόμου HELLP στην 34η εβδομάδα της κύησης. Η ασθενής εμφάνισε σοβαρή νεφρική βλάβη για την οποία υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση και βελτιώθηκε άμεσα μετά τη διάγνωση του aHUS και τη θεραπεία με eculizumab.<sup>157</sup>

Το 2013, οι Burwick και Feinberg ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι ο αποκλεισμός του C5 με eculizumab θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη θεραπεία της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP, απουσία aHUS. Περιέγραψαν, για την ακρίβεια, μία υγιή έγκυο γυναίκα που ανέπτυξε σοβαρή προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP στην 26η εβδομάδα κύησης. Μετά τη χορήγηση eculizumab εκτός ένδειξης, η αιμόλυση και η θρομβοπενία βελτιώθηκαν, ενώ η διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας επανήλθε (**EIKONA 11**). Η κατάσταση μητέρας και εμβρύου βελτιώθηκε και η εγκυμοσύνη παρατάθηκε 17 ημέρες επιπλέον, επιτρέποντας, έτσι, την εμβρυική ωρίμανση και την πιθανή μετέπειτα θνητότητα του νεογνού. Σε μία επόμενη περιγραφή περίπτωσης, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η συγκέντρωση C5b-9 στο αίμα και στα ούρα μειώθηκε συνδυαστικά με τον αποκλεισμό του C5 και είχε ως αποτέλεσμα την ύφεση της νόσου.<sup>158</sup> Αν και υπήρχε μια καλή κλινική ανταπόκριση, οι συγγραφείς περιέγραψαν μία παρατεταμένη αύξηση του C5a παρά τον αποκλεισμό του C5 και σημείωσαν ότι υπήρξαν εξωγενείς παράγοντες όπως η θρομβίνη που

μπορούν, επίσης, να οδηγήσουν σε αύξηση του C5a ανεξάρτητα της C5  
κονβερτάσης.<sup>159</sup>

Τέλος, προειδοποίησαν ότι το eculizumab ή και τα συμπλέγματα eculizumab-C5  
μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα ή να εναποτίθενται στο νεφρό της εγκύου,  
ενώ οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις είναι άγνωστες. Επομένως, τα οφέλη του  
eculizumab ή άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν το C5 για τη  
θεραπεία της προεκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP απαιτούν περαιτέρω  
αξιολόγηση και πιθανά διενέργεια κλινικών δοκιμών.<sup>160,161</sup>



**EIKONA 11:**

Το σχήμα απεικονίζει εργαστηριακές μετρήσεις πριν και μετά τη χορήγηση *eculizumab* σε ασθενή με προεκλαμψία/ σύνδρομο HELLP. Το *eculizumab* χορηγήθηκε τις ημέρες νοσηλείας 2, 9, 15 και ο τοκετός πραγματοποιήθηκε την 19η ημέρα νοσηλείας.

A: Μέτρηση αριθμού αιμοπεταλίων και LDH, B: Μέτρηση τιμών τρανσαμινασών, C: Μέτρηση C5b-9 πλάσματος και ούρων.

(Burwick et al. Complement in preeclampsia and HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2022)



## **B. ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΑΓΩΜΕΝΟ ΑΠΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ (COMPLEMENT MEDIATED HUS)**

Το aHUS (atypical hemolytic uremic syndrome) είναι μία σπάνια μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και αποτελεί μία διαταραχή του εναλλακτικού μονοπατιού του συμπληρώματος (APC - alternative pathway of complement) με ετήσια επίπτωση δύο ανά εκατομμύριο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.<sup>162</sup> Το πρωτοπεριγραφέν ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο - HUS (typical HUS) προκαλείται συνήθως από τη Shiga τοξίνη, η οποία παράγεται από βακτήρια όπως η *Escherichia coli* (στελέχη STEC) και η *Shigella dysenteriae*. Η βασική θεραπευτική προσέγγιση απαιτεί υποστηρικτική φροντίδα. Αντίθετα, το άτυπο HUS (aHUS) προκαλείται συχνότερα από παραλλαγές στη ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (APC) και αυξημένη ενεργοποίησή της. Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να είναι κληρονομικές αλλά και επίκτητες. Και τα δύο σύνδρομα προκαλούν οξεία νεφρική βλάβη, ενώ οι ασθενείς που πάσχουν από αυτά μπορεί να έχουν δια βίου συστηματικές επιπλοκές που οδηγούν σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (νεφρικό, γαστρεντερικό, κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό). Το aHUS χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία, νεφρική βλάβη και θρομβοπενία, χωρίς ανεπάρκεια του ADAMTS13.<sup>163,164</sup> Το σύνδρομο προκύπτει από ενδοθηλιακή βλάβη διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα (**ΕΙΚΟΝΑ 12**) που σχετίζεται με αρχέγονες μεταλλάξεις (germline mutations) σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος, οι οποίες ανιχνεύονται στο 50-60% των ασθενών.<sup>165,166</sup> Η απουσία, παρόλα αυτά, κάποιας μετάλλαξης σε γονίδιο του συμπληρώματος δεν αποκλείει τη διάγνωση aHUS, η οποία θα πρέπει να βασίζεται σε κλινικά κριτήρια: (1) νεφρική βλάβη, (2) φυσιολογικός ADAMTS-13, (3) μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (microangiopathic hemolytic anemia – MAHA) και (4) θρομβοπενία.<sup>167</sup> Η διεισδυτικότητα (penetrance) είναι ατελής και γι' αυτόν τον λόγο δεν εκφράζουν όλοι

οι ασθενείς με γονιδιακή μετάλλαξη τον φαινότυπο του νοσήματος. Αυτό συμβαίνει επειδή η ανάπτυξη κλινικά σημαντικού συνδρόμου απαιτεί την ύπαρξη ενός γεγονότος, όπως είναι η εγκυμοσύνη, ο καρκίνος, η αυτοανοσία, η λοίμωξη κλπ που θα πυροδοτήσει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.<sup>168</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις, το aHUS φαίνεται να είναι, δηλαδή, μια ασθένεια με παθογένεση double-hit (διπλό χτύπημα), στην οποία κάποιες γονιδιακές διαταραχές προδιαθέτουν για τη διαταραχή αλλά απαιτείται και ένα δεύτερο χτύπημα για να εκδηλωθεί κλινικά η ασθένεια. Πιθανώς, κάποιες καταστάσεις που προκαλούν φλεγμονή (χειρουργική επέμβαση, εγκυμοσύνη, λοίμωξη, κλπ) οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση και τα άτομα με δυσλειτουργική ρύθμιση του συμπληρώματος τελικά οδηγούνται σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή του συμπληρώματος και βλάβη σε κύτταρα και ιστούς του ίδιου του ξενιστή.<sup>18</sup> Πολλές γονιδιακές μεταλλάξεις στους ρυθμιστές του συμπληρώματος οδηγούν σε κλινικά σημαντικό φαινότυπο και αφορούν την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος (APC) (π.χ. στον παράγοντα Η ή στον παράγοντα Ι και στο CD46). Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί μεταλλαγές και στους ενεργοποιητές του συμπληρώματος, δηλαδή μόρια του βρόχου ανατροφοδότησης, στο C3 και στον παράγοντα Β.<sup>167</sup>

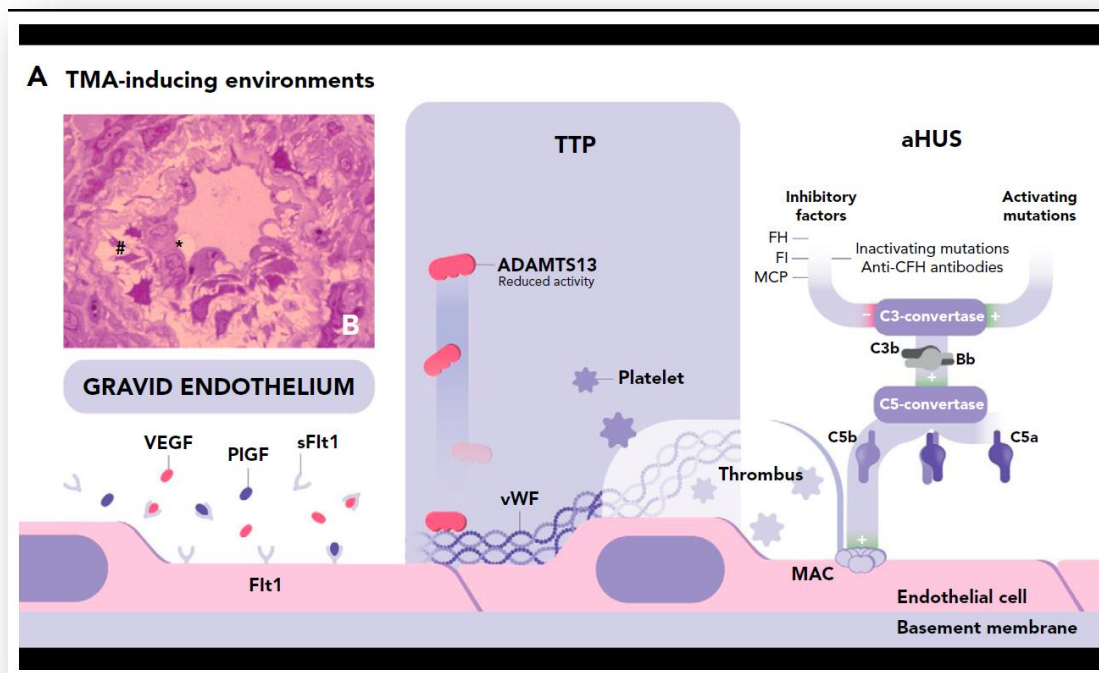
Το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο επηρεάζει κυρίως το σπείραμα και τα αρτηριόλια στο νεφρό αλλά και στον εγκέφαλο, την καρδιά, τους πνεύμονες, τη γαστρεντερική οδό και το πάγκρεας που μπορεί, επίσης, να εμπλέκονται.<sup>169, 170</sup> Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την παρουσία μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας και νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με φυσιολογική δραστικότητα ADAMTS13 (>10%) και αρνητική τοξίνη shiga, αποκλείοντας, έτσι, τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) και το τυπικό σύνδρομο HUS από shiga τοξίνη.<sup>162</sup> Η διάγνωση του aHUS στην εγκυμοσύνη μπορεί να είναι δύσκολη από την κλινική άποψη διότι προσομοιάζει της TTP, που εμφανίζεται, επίσης, συχνά κατά την κύηση. Η ADAMTS-13 δραστικότητα μπορεί συχνά να διακρίνει τις δύο οντότητες και

να συμβάλλει, έτσι, στη διαφορική διάγνωση όμως είναι μία εξέταση εκλογής η οποία μπορεί να μην είναι διαθέσιμη σε κάθε νοσοκομείο.<sup>171</sup> Νεότερες μέθοδοι, όπως το τροποποιημένο τεστ Ham (modified Ham test), μπορούν να διαχωρίσουν τις δύο οντότητες, δηλαδή την TTP από το aHUS μέσω της ποιοτικής μέτρησης ενεργοποίησης του ενδογενούς συμπληρώματος στην κυτταρική επιφάνεια.<sup>172</sup> Όμως, αυτή η ανάλυση δεν είναι ακόμη κλινικά διαθέσιμη. Η άμεση έναρξη θεραπείας με eculizumab είναι εξαιρετικά σημαντική για την εξέλιξη του aHUS. Σε αντίθεση με την PNH (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria), όπου η φαρμακευτική αγωγή χορηγείται δια βίου, το eculizumab μπορεί να διακοπεί σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με aHUS μόλις επιτευχθεί πλήρης ύφεση ή ο εκλυτικός παράγοντας του νοσήματος (πχ μία λοίμωξη) έχει εξαλειφθεί.<sup>173,174</sup>

Το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη ή αλλιώς p-aHUS αφορά έως και 1 στις 25.000 εγκυμοσύνες και το 20% των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με aHUS βρίσκονται έως και στην 6η εβδομάδα της κύησης.<sup>175,176</sup> Το 70% των p-aHUS διαγιγνώσκεται την περίοδο μετά τον τοκετό και οδηγεί σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που χρήζει αιμοκάθαρσης.<sup>177,178</sup> Στο p-aHUS που εμφανίζεται πριν τον τοκετό, οι γυναίκες υποβάλλονται συχνά σε ιατρογενή πρόωρο τοκετό και, συνεπώς, εμβρυϊκό περιορισμό της ανάπτυξης. Υπάρχουν, επίσης, περιπτώσεις αποβολών, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, νεοεμφανιζόμενης υπέρτασης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο με περιγεννητικές ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και με συνέπειες που αφορούν την μητέρα.<sup>177,178</sup> Αρχικά, το p-aHUS, όπως το aHUS και η PNH, αντιμετωπίστηκε με υποστηρικτική φροντίδα, πλασμαφαίρεση και άλλες θεραπείες που είχαν όμως πτωχά αποτελέσματα. Ο αποκλεισμός του μονοπατιού του συμπληρώματος μέσω του eculizumab είναι, πλέον, η θεραπεία εκλογής και οι γυναίκες με γνωστό aHUS λαμβάνουν θεραπεία με eculizumab καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>179,180</sup> Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα με τη θεραπεία με eculizumab στο p-aHUS, η έναρξη χορήγησης συχνά καθυστερεί λόγω λανθασμένης διάγνωσης με

σύνδρομο HELLP.<sup>176</sup> Η συχνή σύγχυση κατά τη διάγνωση της νόσου δεν είναι παράλογη καθώς οι κλινικοί φαινότυποι είναι παραπλήσιοι. Τόσο το σύνδρομο aHUS όσο και το σύνδρομο HELLP έχουν στοιχεία μηχανικής αιμόλυσης, αύξησης των τιμών της ηπατικής βιοχημείας (LDH, χολερυθρίνη, AST, ALT κλπ), οξεία νεφρική βλάβη και θρομβοπενία. Ωστόσο, το p-aHUS μπορεί να διακριθεί από το σύνδρομο HELLP λόγω της προδιάθεσής του να εμφανίζεται μετά τον τοκετό, να προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια και να εμμένει παρά την πρόκληση τοκετού.<sup>181, 182</sup>

Όσον αφορά την ταξινόμηση του συνδρόμου, έχουν προταθεί νεότερα συστήματα συμπεριλαμβανομένης της διαίρεσης του HUS (1) σε πρωτογενείς αιτίες λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια του συμπληρώματος ή αυτοαντισωμάτων έναντι των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος (aHUS) και (2) σε δευτερεύουσες αιτίες όπως λοίμωξη, τοξικότητα φαρμάκων ή αυτοάνοσες διαταραχές. Άλλα συστήματα ταξινόμησης του συνδρόμου που έχουν προταθεί κατά καιρούς αφορούν την ονομασία των TMA με βάση την παθογένεσή τους. Για παράδειγμα, χρησιμοποιήθηκε το "complement mediated TMA" για να ονομάσει το -μέχρι τώρα αποκαλούμενο- aHUS (atypical HUS) προκειμένου να βελτιωθεί η σύγχυση κατά τον σχολιασμό των TMA.<sup>183</sup> Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει παγκοσμίως αποδεκτή σύμβαση ονομασίας αυτή τη στιγμή. Ο όρος aHUS χρησιμοποιείται, συνήθως, για την αναφορά σε κληρονομικές ή σποραδικές/επίκτητες μορφές που διαμεσολαβούνται από συμπλήρωμα.



**ΕΙΚΟΝΑ 12:** Παθογενετικοί μηχανισμοί της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας στην κύηση.

(Fadi Fakhouri, Marie Scully, François Provôt, Miquel Blasco, Paul Coppo, Marina Noris, Kathy Paizis, David Kavanagh, Frédéric Pène, Sol Quezada, Alexandre Hertig, Sébastien Kissling, Patrick O’Brien, Yahsou Delmas, Lorenzo Alberio, Norbert Winer, Agnès Veyradier, Spero Cataland, Véronique Frémeaux-Bacchi, Chantal Loirat, Giuseppe Remuzzi, Vassilis Tsatsaris; and the International Working Group on Pregnancy-Related Thrombotic Microangiopathies, Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood 2020)

## 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΤΥΠΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (a-HUS)

Η διάγνωση του aHUS αποτελεί σύγχρονη επιστημονική πρόκληση, καθώς παραμένει μια κλινική διάγνωση που πρέπει να διακρίνεται από άλλες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (TMA). Αν και το aHUS εμφανίζεται, κλασσικά, με νεφρική προσβολή μπορεί να συνοδεύεται από ένα ευρύ φάσμα βλαβών των οργάνων-στόχων. Οι ασθενείς με aHUS συχνά παρουσιάζουν ανεπάρκειες πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ (επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια), του γαστρεντερικού συστήματος (γαστρεντερίτιδα, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, κολίτιδα) και του καρδιαγγειακού συστήματος (έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή υπέρταση). Ως εκ τούτου, οι κλινικές εκδηλώσεις από μόνες τους δεν είναι ικανές για τη διάγνωση. Έτσι, η σφραγίδα της διάγνωσης και η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας καθυστερούν συχνά για το aHUS και τις TMA στο σύνολό τους.<sup>18</sup>

Η διαγνωστική προσέγγιση για έναν ασθενή στον οποίο υπάρχει η υποψία της TMA θα πρέπει να περιλαμβάνει την επισκόπηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος για την αξιολόγηση ενδείξεων μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (παρουσία σχιστοκυττάρων και θρομβοπενία), την τιμή της LDH και τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων. Είναι σημαντικό να γίνει έλεγχος για την τοξίνη Shiga, ώστε να γίνει αξιολόγηση για STEC-HUS και να ληφθεί δείγμα για δραστικότητα ADAMTS-13, προς αποκλεισμό πιθανής TTP. Η διάγνωση της TTP επιβεβαιώνεται εάν η δραστικότητα του ADAMTS-13 είναι <10%. Ωστόσο, για τη διάγνωση του aHUS δεν υπάρχει επιβεβαιωτική εξέταση - εκλογής. Εάν η δραστικότητα του ADAMTS-13 είναι >10% και ο έλεγχος για τοξίνη Shiga είναι αρνητικός, το aHUS παραμένει υψηλά στη διαφορική διάγνωση.<sup>184</sup>

Συχνά, οι ασθενείς που παρουσιάζουν TMA ξεκινούν θεραπεία με πλασμαφαίρεση εν αναμονή των παραπάνω αποτελεσμάτων. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν το υψηλό κόστος της θεραπείας με eculizumab και την έλλειψη αντικειμενικού τεστ για τη διάγνωση του aHUS, η θεραπεία συχνά καθυστερεί προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη βεβαιότητα στη διάγνωση και δεν ξεκινά έως ότου οι ασθενείς αποτύχουν να ανταποκριθούν στην πλασμαφαίρεση. Μερικές φορές ο αναστολέας του συμπληρώματος δεν χορηγείται καθόλου. Δεδομένων αυτών των προκλήσεων, υπήρξε ενδιαφέρον για την ανάπτυξη διαγνωστικών δοκιμασιών που θα βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του aHUS, ώστε η κατάλληλη θεραπεία να μπορεί να ξεκινήσει έγκαιρα. Η ικανότητα διάκρισης μεταξύ TTP και aHUS χρησιμοποιώντας δείκτες ενεργοποίησης της τελικής οδού του μονοπατιού του συμπληρώματος έχει αξιολογηθεί σε μελέτες και, ενώ τα επίπεδα των C5a και C5b-9 διέφεραν μεταξύ μιας κοόρτης ασθενών, υπήρξε τελικά σημαντική επικάλυψη μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό το γεγονός κατέστησε αναξιόπιστη τη μέθοδο αυτή για τη διάκριση μεταξύ TTP και aHUS. Η τροποποιημένη (ή «έμμεση») δοκιμασία Ham, μια λειτουργική δοκιμασία ενεργοποίησης του εναλλακτικού μονοπατιού, έχει αποδειχθεί πολλά υποσχόμενη για τη δυνατότητα αξιόπιστης διάκρισης μεταξύ TTP και aHUS με βάση τον βαθμό ενεργοποίησης του εναλλακτικού μονοπατιού.<sup>172</sup>

Ωστόσο, αυτή η ανάλυση απαιτεί περαιτέρω επιβεβαίωση με μεγαλύτερες ομάδες ασθενών και περαιτέρω ανάπτυξη για χρήση ως κλινική δοκιμασία. Η αρχή της τροποποιημένης δοκιμασίας Ham (modified Ham test) είναι παρόμοια με την κλασική δοκιμασία Ham που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της PNH πριν από την , πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη, κυτταρομετρία ροής. Στην PNH, υπάρχει μια γενετική μετάλλαξη στο PIGA που προκαλεί απώλεια των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος (CD55 και CD59) στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η οξίνιση του φυσιολογικού ανθρώπινου ορού ενεργοποιεί το εναλλακτικό μονοπάτι και οδηγεί σε

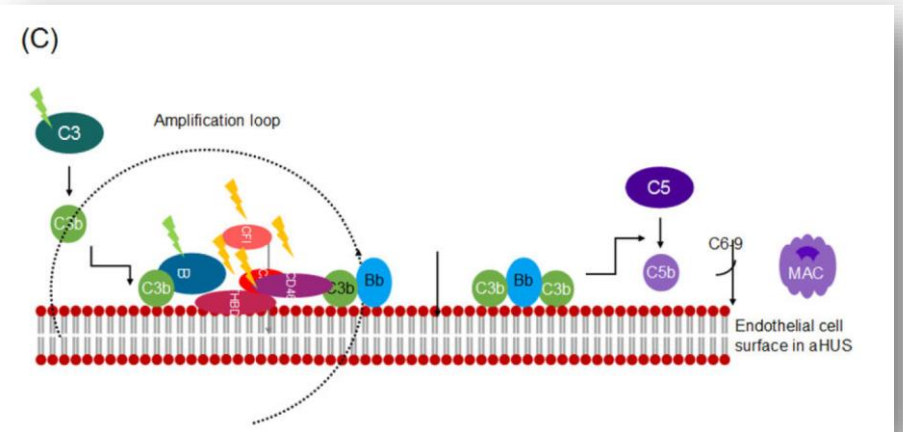
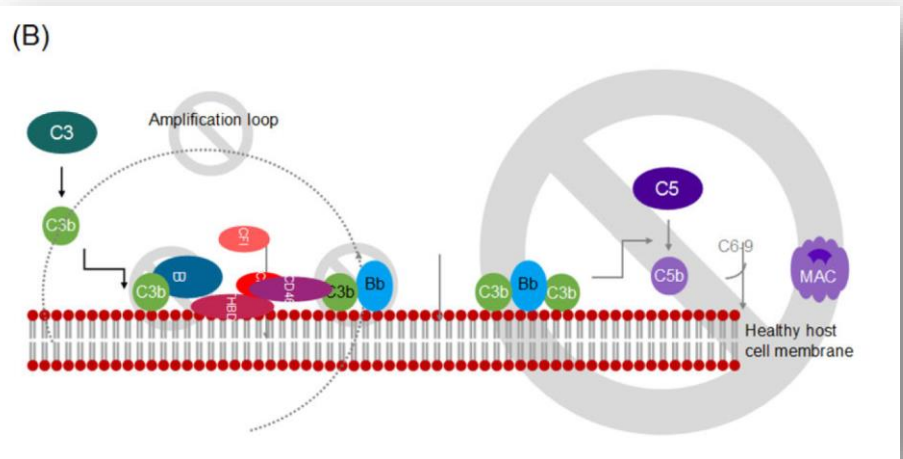
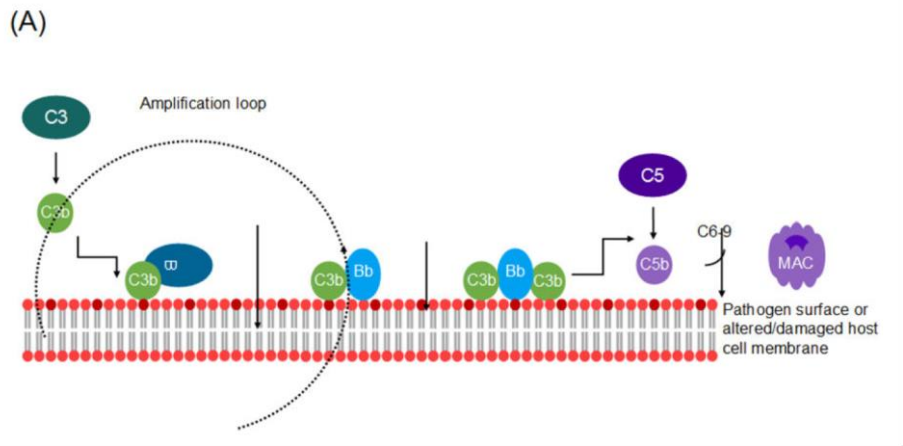
ειδική λύση των ερυθροκυττάρων ασθενών με PNH, επειδή δεν είναι σε θέση να προστατευτούν από το συμπλήρωμα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις aHUS υπάρχουν γενετικές μεταλλάξεις ή αντισώματα που οδηγούν σε ενεργοποίηση του εναλλακτικού μονοπατιού. Έτσι, όταν κύτταρα του αντιδραστηρίου τύπου PNH (κύτταρα PIGA null TF-1) επωάζονται με ορό aHUS, συσσωρεύουν γρήγορα το C5b-9 και υφίστανται κυτταρικό θάνατο εντός 30 λεπτών σε μια δοκιμασία βιωσιμότητας WST-1. Το τροποποιημένο τεστ Ham είναι θετικό κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου αλλά και στη νόσο που βρίσκεται σε ύφεση, επιβεβαιώνοντας ότι το aHUS είναι μια ασθένεια δύο χτυπημάτων. Είναι ενδιαφέρον ότι το τροποποιημένο τεστ Ham είναι, επίσης, θετικό σε HUS που σχετίζεται με STEC στην οξεία φάση της νόσου αλλά όχι αφού οι ασθενείς επιτύχουν ύφεση, πιθανόν λόγω άμεσης, παροδικής ενεργοποίησης του μονοπατιού από την τοξίνη Shiga που δεσμεύει και τελικά απενεργοποιεί το CFH.<sup>185, 186</sup>

## **2. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟ ΑΤΥΠΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (a-HUS)**

Περίπου το 60% των περιπτώσεων aHUS πιστεύεται ότι έχει ένα υποκείμενο γενετικό αίτιο που τυπικά αφορά γονίδια τα οποία ρυθμίζουν το εναλλακτικό μονοπάτι.<sup>187</sup> Υπάρχουν δύο μηχανισμοί με τους οποίους οι μεταλλάξεις σε μόρια του συμπληρώματος μπορούν να οδηγήσουν σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του εναλλακτικού μονοπατιού: (1) μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας (loss-of-function) σε αναστολείς του συμπληρώματος που κανονικά προστατεύουν τα υγιή κύτταρα και ιστούς και (2) μεταλλάξεις απόκτησης λειτουργίας (gain-of-function) σε ενεργοποιητές του συμπληρώματος, οι οποίες μπορούν να παρακάμψουν το φυσιολογικό ρυθμιστικό σύστημα **(ΕΙΚΟΝΑ 13)**.<sup>188,189,190</sup>





**ΕΙΚΟΝΑ 13 (A, B, C):** Μηχανισμοί απορρύθμισης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος στο aHUS.

*A: Το εναλλακτικό μονοπάτι εδώ είναι ενεργό. Εάν το C3b προσδεθεί στην επιφάνεια ενός παθογόνου ή κατεστραμμένου κυττάρου, ο καταρράκτης προχωρά με ταχεία ενίσχυση με αποτέλεσμα την οψωνινοποίηση από το C3b και τη δημιουργία του συμπλέγματος MAC*

*B: Εάν το C3b προσδεθεί σε ένα υγιές κύτταρο, φυσιολογικά, απενεργοποιείται αμέσως από ενδογενείς αναστολές του συμπληρώματος. Αυτό περιλαμβάνει την CFH, η οποία συνδέεται στην επιφάνεια των κυττάρων-ξενιστών, εκτοπίζει το C3b και αποτρέπει το σχηματισμό της C3 κονβερτάσης (C3b•Bb), το CFI (μαζί με τους συμπαράγοντες του) που διασπά και αδρανοποιεί το C3b, αποτρέποντας την περαιτέρω ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος και του βρόχου ενίσχυσης και το THBD που ενισχύει την αδρανοποίηση του C3b από το CFH και το CFI. Το CD46 αναστέλλει έμμεσα τη συναρμολόγηση των κονβερτάσης C3 και C5 με διάσπαση και απενεργοποίηση του C3b και, επίσης, χρησιμεύει ως συμπαράγοντας για το CFI.*

*C: Στο aHUS, οι μεταλλάξεις loss-of-function των αναστολέων του συμπληρώματος (CFH, CFI, CD46 ή THBD) και οι μεταλλάξεις gain-of-function σε ενεργοποιητές του συμπληρώματος (C3 ή FB) οδηγούν σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του εναλλακτικού μονοπατιού στις επιφάνειες των κυττάρων του ξενιστή, οδηγώντας σε βλάβη των υγιών κυττάρων και ιστών.*

*(Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. Blood Rev 2017)*

Η πλειονότητα των περιπτώσεων aHUS είναι, ωστόσο, σποραδικές και εμφανίζονται απουσία οποιουδήποτε προηγούμενου οικογενειακού ιστορικού. Επιπλέον, ακόμη και σε οικογενείς μορφές του συνδρόμου, η διεισδυτικότητα είναι ατελής. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι το μοντέλο του aHUS είναι μοντέλο double-hit, όπου οι γενετικές μεταλλάξεις προσδίδουν κάποια ευαισθησία αλλά μόνο πρόσθετοι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας τελικά. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι το ~20% των ασθενών με aHUS βρέθηκαν να έχουν μεταλλάξεις σε περισσότερα από ένα γονίδια και ορισμένοι ασθενείς με αυτοαντισώματα κατά του CFH είχαν μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια του συμπληρώματος.<sup>191,192</sup> Ένα άλλο κοινό -υπό μελέτη- θέμα είναι ότι ακόμη και διαφορετικές μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσουν σε ένα πολύ ευρύ φάσμα κλινικών φαινοτύπων.

Η γενετική σύνδεση μεταξύ των μεταλλάξεων στο CFH και το οικογενές aHUS συζητήθηκε για πρώτη φορά το 1998 και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CFH παραμένουν έκτοτε οι πιο συχνές για το σύνδρομο.<sup>193</sup> Η πλειονότητα των μεταλλάξεων του CFH αφορά τις C-τερματικές περιοχές 19-20, οι οποίες είναι σημαντικές για τη δέσμευση στο C3b και στα κύτταρα των ξενιστών.<sup>194,195</sup> Υπάρχουν κάποιοι μοναδικοί καθοριστικοί παράγοντες για την αυτοαναγνώριση/δέσμευση του CFH μεταξύ των διαφόρων τύπων κυττάρων και ιστών και αυτό το χαρακτηριστικό μπορεί εν μέρει να εξηγεί την εξειδίκευση του ιστού των διαφόρων ασθενειών με μεταλλάξεις στο CFH.<sup>196,197</sup>

Το γονίδιο CFH βρίσκεται εντός μίας ομάδας γονιδίων στο χρωμόσωμα 1q32, η οποία προέκυψε από πολλαπλούς γονιδιακούς αναδιπλασιασμούς. Η ομάδα αυτή ονομάζεται regulators of complement activation (RCA) και περιλαμβάνει πέντε γονίδια που σχετίζονται με το CFH (CFHR1-CFHR5).<sup>198</sup> Ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο CFH έχουν συμβεί από αναδιατάξεις μη αλληλόμορφων γονιδίων στο σύμπλεγμα RCA, με αποτέλεσμα υβρίδια γονιδίων CFH-CFHR που έχουν βρεθεί σε ασθενείς με aHUS.<sup>199,200</sup>

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CFI εντοπίζονται τόσο σε σποραδικό όσο και σε οικογενές aHUS.<sup>201</sup> Πολλές από τις μεταλλάξεις του CFI που βρέθηκαν στο aHUS οδηγούν σε εξασθενημένη έκκριση ή και λειτουργία.<sup>202,203</sup> Πρόσφατα έχουν, επίσης, περιγραφεί μεγαλύτερες διαγραφές που περιέχουν ολόκληρο ή μέρος του CFI.<sup>204,205</sup>

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο του CD46 περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε ασθενείς με οικογενές aHUS το 2003 και από τότε έχουν εντοπιστεί πολλές επιπλέον μεταλλάξεις, κάποιες από τις οποίες βρίσκονται σε περιοχές πρωτεϊνών εξωκυττάριου ελέγχου του συμπληρώματος - extracellular complement control protein domains (CCP domains).<sup>206,207,208</sup>

Αν και το C4BP είναι, κατά κύριο λόγο, αρνητικός ρυθμιστής του μονοπατιού του συμπληρώματος, μπορεί δυνητικά να ρυθμίσει και το εναλλακτικό μονοπάτι ενεργώντας ως συμπαράγοντας για το CFI για να μεσολαβήσει, έτσι, στην αδρανοποίηση του C3b. Δεδομένου αυτού του ρόλου, έχει προταθεί ότι οι μεταλλάξεις του C4BP που βρέθηκαν στο aHUS μπορεί να έχουν παθογενετικό ρόλο ή και να επηρεάζουν για τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.<sup>209</sup>

Ενώ οι μεταλλάξεις σε CFH, CFI, CD46 και C4BP αντιπροσωπεύουν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας (loss-of-function) σε ρυθμιστικούς παράγοντες του συμπληρώματος, οι μεταλλάξεις απόκτησης λειτουργίας (gain-of-function) έχουν, επίσης, εντοπιστεί σε συστατικά τα οποία κανονικά λειτουργούν ως ενεργοποιητές συμπληρώματος, συμπεριλαμβανομένων των C3 και CFB.<sup>210</sup>

Μεταλλάξεις στο THBD έχουν, επίσης, εντοπιστεί σε ασθενείς με aHUS. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με πολλές μεταλλάξεις γονιδίων του συμπληρώματος που έχουν περιγραφεί, είναι παρούσες στην ετερόζυγη κατάσταση και η επίδρασή τους στην παθογένεση του συνδρόμου παραμένει ασαφής. Μεταλλάξεις στη διακυλογλυκερολκινάση-E (DGKE) βρέθηκε ότι προκαλούν μια σπάνια μορφή συγγενούς aHUS με υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και πρόωμη έναρξη στη βρεφική ηλικία.

Ωστόσο, η DGKE είναι μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλεί το aHUS δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>211,212</sup>

### **3. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΑΤΥΠΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (a-HUS)**

Ένας σημαντικός αριθμός περιπτώσεων aHUS είναι σχετιζόμενος με παθολογία στον παράγοντα H (factor H - FH). Αυτή η παραλλαγή του aHUS που αφορά τις μεταλλαγές του FH, μπορεί να εμφανιστεί λόγω διαγραφής των γονιδίων του παράγοντα H του συμπληρώματος, CFHR1 και CFHR3, μαζί με την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του παράγοντα H. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με aHUS - που σχετίζεται με αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα F- διαγραφές στα γονίδια CFHR1/R3. Ο παράγοντας H έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος, συγκεκριμένα της εναλλακτικής οδού. Επομένως, η απορρύθμισή του, μπορεί να παρατηρηθεί σε παθολογική κατάσταση και σε αυτοάνοσα νοσήματα.<sup>213</sup>

Ενώ πολλοί ασθενείς με aHUS έχουν αναγνωρίσιμους γενετικούς παράγοντες, περίπου το 10% των ασθενών έχουν ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα κατά του CFH ή κατά άλλων συστατικών-μορίων του συμπληρώματος.<sup>214</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτά μπορεί να αντιπροσωπεύουν επίκτητες αυτοάνοσες μορφές του aHUS, όμως σε άλλες περιπτώσεις δεν έχουν βρεθεί μόνο αυτοαντισώματα αλλά και συνδυαστικές γονιδιακές μεταλλαγές του συμπληρώματος. Συγκεκριμένα, κάποια αυτοαντισώματα εμφανίζονται συχνά θετικά στο πλαίσιο των γονιδιακών αναδιατάξεων μεταξύ του CFH και των γονιδίων που σχετίζονται με το CFH (στο σύμπλεγμα γονιδίων RCA), όπως εκείνα που προκαλούν ομόζυγη ανεπάρκεια του CFHR1 που συζητήθηκε προηγουμένως.<sup>215</sup> Όπως οι ομαδικές μεταλλάξεις του CFH στους τομείς 19-20, έτσι και η πλειονότητα των αυτοαντισωμάτων CFH που ανιχνεύονται στο aHUS στρέφονται

κατά της ίδιας C-τερματικής περιοχής του CFH, η οποία είναι κρίσιμη για τη σύνδεση του μορίου CFH στα κύτταρα-ξενιστές και το C3b.<sup>216</sup>

Οι πρωτεΐνες 1-5 που σχετίζονται με τον παράγοντα H (Factor H-related proteins 1-5, FHRP1-5) αλληλεπιδρούν με το C3b όπως ο παράγοντας H. Ωστόσο, ο ρόλος τους στη ρύθμιση του συμπληρώματος είναι ελάχιστα κατανοητός. Τα πέντε γονίδια των ρυθμιστικών πρωτεϊνών έχουν συσχετιστεί με την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα H που αποκλείουν τον C-τερματικό τομέα του παράγοντα H.<sup>217</sup> Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια έχουν συσχετιστεί με το aHUS.

#### **4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΤΥΠΟΥ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟΥ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (a-HUS) ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (p-aHUS)**

Λόγω των προκλήσεων στην καθιέρωση διάγνωσης του aHUS, όπως συζητήθηκε παραπάνω, η αρχική θεραπεία με πλασμαφαίρεση ξεκινά συχνά μετά την αποστολή επιπέδων ADAMTS-13 από το πλάσμα και τις καλλιέργειες κοπράνων για να αποκλειστεί η ύπαρξη τοξίνης Shiga. Ενώ ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να ανταποκριθεί στην αρχή και να παρουσιάσει βελτιώσεις στην LDH και στη θρομβοπενία, η διατήρηση της ύφεσης είναι συχνά περιορισμένη. Στην TTP, η πλασμαφαίρεση βοηθά στη διόρθωση της υποκείμενης ανεπάρκειας του ADAMTS-13, ενώ στο aHUS, στις περισσότερες περιπτώσεις, η πλασμαφαίρεση δεν σταματά την υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η βλάβη των οργάνων - στόχων που προκαλείται από το συμπλήρωμα συνεχίζεται. Πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή πεθαίνουν παρά την πλασμαφαίρεση.<sup>125</sup> Ακόμη και οι ασθενείς με aHUS που ανταποκρίνονται θετικά στην πλασμαφαίρεση αρχικά, μπορεί να καταστούν ανθεκτικοί σε αυτή τη θεραπεία. Η πλασμαφαίρεση παρέμεινε η μόνη θεραπεία για το aHUS έως ότου το eculizumab εγκρίθηκε για χρήση

από τον FDA το 2011 με βάση τα αποτελέσματα από δύο open label προοπτικές κλινικές μελέτες φάσης 2.<sup>94</sup> Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με eculizumab είχαν σημαντικές βελτιώσεις στη θρομβοπενία και την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η αιμοκάθαρση μπόρεσε να διακοπεί σε 4 από τους 5 ασθενείς που ήταν αρχικά σε αιμοκάθαρση στην πρώτη δοκιμή. Και στις δύο μελέτες, τουλάχιστον το 80% των ασθενών πέτυχαν κατάσταση χωρίς TMA (event-free status) την 26η εβδομάδα της θεραπείας. Η χορήγηση eculizumab συσχετίστηκε, επίσης, με μεγαλύτερη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, υποστηρίχθηκε η σύσταση για έναρξη θεραπείας με eculizumab όσο αναμένονται τα αποτελέσματα του ελέγχου για αυτοαντισώματα ή γονιδιακές μεταλλάξεις του συμπληρώματος. Ενώ οι ασθενείς με PNH τυπικά παραμένουν στο eculizumab επ' αόριστον, η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με eculizumab στο aHUS δεν έχει καθοριστεί. Σημειώνοντας ξανά ότι το aHUS είναι μια νόσος double-hit, μόλις αρθεί η αφορμή (trigger) για οξύ επεισόδιο καθίσταται ασφαλής η θεραπεία με eculizumab σε συγκεκριμένους ασθενείς.<sup>218</sup> Ωστόσο, οι ασθενείς παραμένουν σε κίνδυνο υποτροπής ή ανθεκτικότητας.<sup>219</sup> Όπως με τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με PNH και λαμβάνουν eculizumab, έτσι και με τους ασθενείς με διάγνωση aHUS που λαμβάνουν θεραπεία με eculizumab διατρέχεται αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων από βακτήρια με κάψα και κρίνεται απαραίτητος τόσο ο εμβολιασμός όσο και η εκπαίδευση των ασθενών.

Παραδοσιακά, το HUS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη θεραπεύεται με πλασμαφαίρεση (paHUS). Ωστόσο, η θεραπεία αυτή αποδείχθηκε αποτελεσματική μόνο στους μισούς ασθενείς. Σε μια αναδρομική μελέτη, ο κίνδυνος νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ήταν εξίσου υψηλός (περίπου 50%) στις 56 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε πλασμαφαίρεση έναντι των 16 που δεν μπήκαν σε αυτή τη διαδικασία. Η έλευση των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντι-C5 (eculizumab) βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των συνδρόμων aHUS.<sup>126</sup> Η χρήση του φαίνεται να είναι ασφαλής τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, όπως τεκμηριώνεται σε γυναίκες

με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH) και aHUS, παρόλο που το φάρμακο εντοπίστηκε στο ένα τρίτο των δειγμάτων αίματος ομφάλιου λώρου.<sup>90</sup> Δεν έχουν, ως τώρα, πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για το anti-C5 ως θεραπεία του HUS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρονται >35 ασθενείς με HUS που έλαβαν αντι-C5 θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό **(ΠΙΝΑΚΑΣ 3 – ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)**. Περίπου το 90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτή τη θεραπεία πέτυχαν αιματολογική ύφεση και βελτίωση νεφρικής βλάβης αλλά αυτό το ποσοστό μπορεί να υπερεκτιμάται λόγω μεροληψίας της δημοσίευσης υπέρ των επιτυχών αποτελεσμάτων. Σε μια αναδρομική μελέτη 22 γυναικών που ανέπτυξαν p-aHUS, και οι 10 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι-C5 πέτυχαν αιματολογική και νεφρολογική ύφεση.<sup>178</sup> Σημειωτέον, στις 9 από τις 10 περιπτώσεις, η θεραπεία με αντι-C5 ξεκίνησε λόγω της έλλειψης ανταπόκρισης σε πλασμαφαίρεση. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι-C5 και 6 από τους 12 ασθενείς (50%) που δεν έλαβαν θεραπεία εμφάνισαν νεφρική νόσο τελικού σταδίου στο τέλος της διετούς παρακολούθησης. Έτσι, οι ασθενείς που -με βάση μια λογική κλινική πιθανότητα- διαγιγνώσκονται με p-aHUS θα πρέπει να λάβουν θεραπεία με αντι-C5. Στην εγκυμοσύνη απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του βαθμού ενεργοποίησης της τελικής οδού του μονοπατιού του συμπληρώματος. Ο λόγος είναι ότι η κύηση απαιτεί συχνά αυξημένη δόση ή/και συχνότητα εγχύσεων αντι-C5 λόγω του μεγαλύτερου όγκου κατανομής του φαρμάκου, λόγω αυξημένης σύνθεσης του μορίου C5 και λόγω απώλειας ούρων σε περίπτωση πρωτεϊνουρίας.<sup>220</sup> Η διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας είναι ασαφής και η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει πάντοτε να εξατομικεύεται. Η παρουσία γονιδιακών μεταλλαγών σε γονίδια του συμπληρώματος αποτελεί κίνδυνο για πιθανή υποτροπή του aHUS μετά τη διακοπή της θεραπείας με αντι-C5, συμπεριλαμβανομένου και των ασθενών με HUS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.<sup>221</sup>



### **C. ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ (PNH)**

Η PNH είναι μια επίκτητη κλωνική διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στην οποία η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα του συμπληρώματος οδηγεί σε συστηματικές επιπλοκές όπως η χρόνια αιμόλυση, η ανεπάρκεια μυελού των οστών και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.<sup>222</sup> Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, η ασθένεια προκύπτει από σωματική μετάλλαξη του PIGA, ενός γονιδίου X-linked του οποίου το προϊόν απαιτείται για το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση αγκύρωσης της γλυκοσυλφωφατιδυλινοσιτόλης (GPI). Έτσι, το stem cell της PNH με τη μετάλλαξη στο PIGA γονίδιο και όλα τα κύτταρα του αίματος που προέρχονται από αυτό έχουν έντονη ανεπάρκεια ή απουσία πρωτεϊνών αγκυροβολημένων με GPI (GPI anchored proteins). Αυτές που σχετίζονται περισσότερο με την αιμόλυση και τη θρόμβωση στην PNH είναι οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος CD55 και CD59 που είναι αγκυρωμένες στο GPI. Το CD55 αναστέλλει την C3 κονβερτάση στο εναλλακτικό μονοπάτι του συμπληρώματος και το CD59 αναστέλλει το σχηματισμό του MAC (τελική οδός του μονοπατιού του συμπληρώματος). Η αιμόλυση στην PNH είναι χρόνια λόγω μίας συνεχούς κατάστασης ενεργοποίησης του συμπληρώματος μέσω του εναλλακτικού μονοπατιού αλλά οι παροξυσμοί, που οδηγούν σε νέο επεισόδιο αιμόλυσης, συμπίπτουν με αύξηση στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Τέτοιοι παροξυσμοί/υποτροπές μπορεί να εμφανιστούν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, εγκευμοσύνη, λοιμώξεις ή χειρουργικές επεμβάσεις. Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν κόπωση, δύσπνοια, αιμοσφαιρινουρία και κοιλιακό άλγος<sup>223</sup> αλλά η θρόμβωση είναι η κύρια αιτία θανάτου στην PNH.<sup>224</sup> Η απουσία CD59 είναι η κυρίως υπεύθυνη για τις κλινικές εκδηλώσεις στην PNH. Συνεπώς, έχουν συχνά περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις κληρονομικών μεταλλάξεων στο CD59 που οδηγούν σε απώλεια του μορίου από την κυτταρική επιφάνεια.<sup>225,226</sup> Ο φαινότυπος αυτών των ασθενών μιμείται την PNH καθώς εκδηλώνουν χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση με

παροξυσμικά επεισόδια αιμόλυσης και τάση για θρομβώσεις. Σε αντίθεση με την PNH, οι οικογένειες με κληρονομική ανεπάρκεια CD59 παρουσιάζουν, επίσης, υποτροπιάζουσα ανοσολογικά επαγόμενη περιφερική νευροπάθεια. Στην κλασική PNH, η ανεπάρκεια του CD59 εντοπίζεται μόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε ασθενείς με μεταλλάξεις του CD59 στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, το CD59 είναι ανεπαρκές σε όλα τα σωματικά κύτταρα. Έτσι, η ανεπάρκεια του CD59 της στα stem cells μπορεί να σχετίζεται με απομυελίνωση μέσω ενεργοποίησης της τελικής οδού του μονοπατιού του συμπληρώματος.<sup>18</sup>

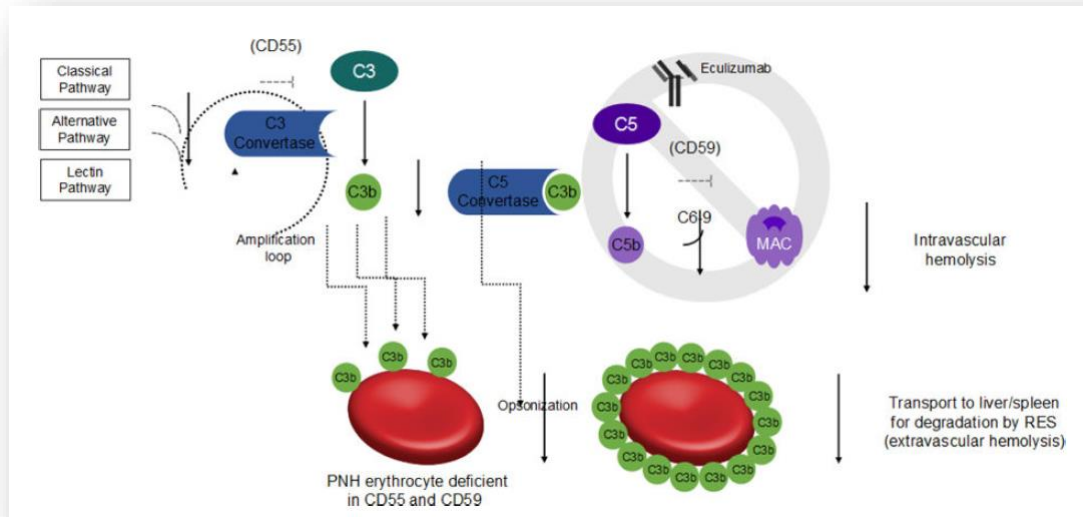
Η διαχείριση της PNH κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελούσε ανέκαθεν πρόκληση και σε ασθενείς με PNH εδώ και χρόνια η εγκυμοσύνη θεωρούνταν ανεπίτευκτος στόχος.<sup>227,228,229</sup> Η ενδαγγειακή αιμόλυση και η αναιμία είναι συχνά σοβαρότερες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μεγαλύτερες απαιτήσεις για μετάγγιση, σε σχέση με τις μη έγκυες γυναίκες.<sup>230,231,232</sup> Η νοσηρότητα και η θνητότητα είναι υψηλότερες στις έγκυες με PNH συγκριτικά με τις μη έγκυες γυναίκες με PNH και ο κίνδυνος συνεχίζει να είναι υψηλός κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Η εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνητότητα είναι, επίσης, υψηλότερες στις έγκυες γυναίκες με PNH.<sup>231,232</sup> Η μητρική θνητότητα βρίσκεται μεταξύ 8% και 20,8% με πρωταρχική αιτία θανάτου τη θρομβοεμβολική νόσο. Η πλειοψηφία των θρομβωτικών επεισοδίων συμβαίνει την περίοδο μετά τον τοκετό.<sup>230,232</sup> Η εμβρυϊκή θνητότητα έχει βρεθεί μεταξύ 4% και 9%.<sup>230,232,233</sup> Αυτή η υψηλή εμβρυϊκή θνητότητα σε έγκυες ασθενείς με PNH σχετίζεται συχνά με τον πρόωρο τοκετό.<sup>231</sup> Ο σχηματισμός του τελικού συμπλέγματος του συμπληρώματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, η ενεργοποίηση αυτή είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένη.<sup>42,234</sup> Το eculizumab, όπως ειπώθηκε, είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει το μόριο C5 του συμπληρώματος και διακόπτει την ενεργοποίηση της τελικής οδού του συμπλήρωματος.<sup>235</sup> Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με PNH έχουν δείξει ότι το eculizumab προλαμβάνει τις επιπλοκές της νόσου

και βελτιώνει την ποιότητα ζωής αλλά και τη συνολική επιβίωση.<sup>236,237,238,239</sup> Η κλινική βελτίωση που προσφέρει η αγωγή με eculizumab στις νέες γυναίκες με PNH έχει ενθαρρύνει αρκετά τις αποφάσεις για κυοφορία. Μέχρι πρόσφατα, υπήρχαν λίγα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μόνο τέσσερα case-reports στη βιβλιογραφία<sup>240,241,242,243</sup> και ένα μικρό case-series που αφορούσε επτά ασθενείς.<sup>244</sup> Επιπλέον, υπάρχει μία αναφορά δύο περιπτώσεων όπου εξετάστηκε εάν το eculizumab μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα.<sup>154</sup> Οι Kelly et al συνέλεξαν δεδομένα από τη διεθνή κοινότητα ασθενών PNH σε 75 εγκυμοσύνες και 61 γυναίκες που έλαβαν eculizumab το οποίο διατέθηκε για χρήση το 2007.<sup>90</sup>

## **1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ (PNH)**

Το eculizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει την τελική οδό στο μονοπάτι του συμπληρώματος δεσμεύοντας το C5 στερεοτακτικά και έτσι το αποτρέπει από το να δεσμευτεί στις κονβερτάσες<sup>245</sup>, γεγονός που εμποδίζει τη διάσπαση του C5 σε C5a και C5b. Το eculizumab είναι η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία από τον FDA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της PNH στην εγκυμοσύνη, ενώ οι νεότεροι αναστολείς δεν έχουν μελετηθεί ακόμη στις έγκυες.<sup>236,238,246,247</sup> Το φάρμακο αναστέλλει την ενδαγγειακή αιμόλυση, μειώνει τον κίνδυνο για θρόμβωση και, συνεπώς, έτσι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Η θεραπεία αυτή είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με PNH η οποία προκύπτει από ανεπάρκεια του CD59 στη βλαστική σειρά και σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με PNH που προκαλείται από άλλα γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση πρωτεϊνών που προσδένονται μέσω GPI (GPI anchor proteins).<sup>248, 249</sup> Χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε 7 ημέρες για τις πρώτες 5 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 14 ημέρες. Το eculizumab αποτρέπει τον

σχηματισμό του MAC αναστέλλοντας την τελική οδό του μονοπατιού του συμπληρώματος στο C5 και με τον τρόπο αυτό αντισταθμίζει την ανεπάρκεια CD59 των ασθενών με PNH. Δεν αντισταθμίζει, ωστόσο, την απώλεια CD55 της κυτταρικής επιφάνειας. Επομένως, το eculizumab είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό για τη μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης στην PNH αλλά οι περισσότεροι ασθενείς με PNH που λαμβάνουν eculizumab συνεχίζουν να παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια εξωαγγειακή αιμόλυση λόγω της εναπόθεσης θραυσμάτων C3 στα ερυθρά αιμοσφαίρια **(ΕΙΚΟΝΑ 14)**.<sup>250</sup> Αυτή η εναπόθεση του C3d μπορεί να ανιχνευθεί σε περισσότερο από το 50% των ασθενών με PNH που έλαβαν θεραπεία με eculizumab με το άμεσο τεστ αντισφαιρίνης/ άμεση Coombs (C3 θετικό αλλά IgG αρνητικό) σε συνδυασμό με ήπια έως μέτρια αναιμία και αυξημένο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ).<sup>251</sup> Η ανεπάρκεια της τελικής οδού του συμπληρώματος προδιαθέτει σε λοιμώξεις από βακτήρια με κάψα. Έτσι, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με eculizumab θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά των βακτηρίων με κάψα πχ *Neisseria spp* και να προειδοποιούνται να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν εμπύρετο. Παρά τον επαρκή εμβολιασμό, ο κίνδυνος λοίμωξης από *Neisseria spp* είναι περίπου 0,5% ετησίως, επομένως οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση.<sup>164</sup>



**ΕΙΚΟΝΑ 14:** Απεικόνιση του μηχανισμού δράσης του *eculizumab* και υπολειμματική εξωαγγειακή αιμόλυση στην PNH.

(Baines AC, Brodsky RA. *Complementopathies. Blood Rev* 2017)

Η πλειοψηφία των ασθενών με κλασική PNH θα ανταποκριθεί στο eculizumab. Ωστόσο, η ανταπόκριση με άνοδο της αιμοσφαιρίνης είναι εξαιρετικά μεταβλητή και μπορεί να εξαρτάται από πολλές καταστάσεις όπως ο βαθμός υποκείμενης ανεπάρκειας του μυελού των οστών, οι ταυτόχρονες φλεγμονώδεις καταστάσεις, οι γενετικοί παράγοντες και το μέγεθος του κλώνου των ερυθρών αιμοσφαιρίων PNH μετά τη θεραπεία.<sup>252</sup> Έως και το 25% των ασθενών με PNH συνεχίζουν να χρειάζονται περιστασιακές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων παρά τη θεραπεία με eculizumab. Ο πιο συνηθισμένος λόγος που οδηγεί τους ασθενείς σε μεταγγίσεις είναι η υπολειπόμενη εξωαγγειακή αιμόλυση. Μία αύξηση στο ποσοστό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην PNH μετά τη θεραπεία με eculizumab συσχετίζεται με την ανταπόκριση αλλά και με την εξωαγγειακή αιμόλυση. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην PNH τα οποία προστατεύονται από το eculizumab είναι ελλιπή σε CD55 και γίνονται επιρρεπή σε οψωνινοποίηση από θραύσματα C3 και εν συνεχεία καταστροφή στον σπλήνα και στο ήπαρ.<sup>251</sup>

Η φαρμακογενετική μπορεί, επίσης, να επηρεάσει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα του συμπληρώματος 1 (CR1) σχετίζονται με την απόκριση στη θεραπεία με eculizumab. Το CR1, μέσω της δέσμησης των C3b και C4b, ενισχύει τη διάσπαση των κονβερτάσης C3 και C5.<sup>253</sup> Η πυκνότητα του CR1 στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων ρυθμίζει τη δέσμηση των θραυσμάτων C3 στα ερυθρά αιμοσφαίρια που δε φέρουν GPI-συνδεόμενες πρωτεΐνες, όταν το C5 αναστέλλεται. Οι ασθενείς με PNH και πολυμορφισμούς στο CR1 που έχουν χαμηλά επίπεδα CR1 φαίνεται να ανταποκρίνονται λιγότερο στο eculizumab σε σχέση με ασθενείς με ενδιάμεσα ή υψηλά επίπεδα CR1. Άλλοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε μη ανταπόκριση στο eculizumab. Μία ετερόζυγη μετάλλαξη στο C5 μπορεί να διατηρεί τις λειτουργικές ιδιότητες του C5 αλλά αποτρέπει τη δέσμηση και τον αποκλεισμό από το μονοκλωνικό αντίσωμα.<sup>254</sup> Ο πολυμορφισμός c.2654G→A υπάρχει στο 3,5% του ιαπωνικού πληθυσμού που

μελετηθηκε από τους Nishimura J et al και ευθύνεται για την έλλειψη ανταπόκρισης στο eculizumab σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη.<sup>255</sup>

Το ravulizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα νεότερης γενιάς από το eculizumab που ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών με PNH με σωματικό βάρος 10 kg και άνω. Αφορά τους ασθενείς που έχουν αιμόλυση ως κλινικό σύμπτωμα ενδεικτικό υψηλής δραστηριότητας της νόσου και που είναι κλινικά σταθεροί μετά τη θεραπεία με eculizumab για τουλάχιστον 6 μήνες. Έχει μέσο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερο από το eculizumab -παρέχοντας άμεσο, πλήρη και σταθερό αποκλεισμό της τελικής οδού του συμπληρώματος στοχεύοντας στο C5-μεσοδιάστημα δόσεων 8 εβδομάδων.<sup>255</sup> Τόσο το ravulizumab όσο και οι υπόλοιποι νεότερης γενιάς αποκλειστές του μονοπατιού του συμπληρώματος (π.χ. pegcetacoplan) κερδίζουν διαρκώς χώρο στη θεραπεία της PNH, όμως στον ειδικό πληθυσμό των εγκύων γυναικών δεν έχουν υπάρξει μελέτες, έστω και αναδρομικές, για την ασφάλεια στη χρήση τους.

## **2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ECULIZUMAB ΣΤΗΝ PNH**

Το eculizumab είναι ένα ακριβό φάρμακο και πρέπει να χορηγείται επ' αόριστον. Γι' αυτόν τον λόγο, σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα ή ασθενείς χωρίς συμπτώματα η αγωγή δε χορηγείται άμεσα αλλά υπάρχει αναμονή ανεξάρτητα από το μέγεθος του κλώνου PNH. Η σοβαρή αναιμία, η θρόμβωση, οι συχνοί παροξυσμοί του άλγους, η κόπωση, η επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας και η δύσπνοια αποτελούν ενδείξεις για την έναρξη της θεραπείας.<sup>153</sup> Η θρόμβωση είναι η πιο επείγουσα ένδειξη για έναρξη θεραπείας με eculizumab. Είναι, επίσης, σημαντικό να σημειωθεί ότι η αναστολή της τελικής οδού είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη της επακόλουθης θρόμβωσης στην PNH.<sup>256</sup> Πολλοί ασθενείς με PNH μπορεί να είναι σε

θέση να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή εάν το νόσημά τους ελέγχεται με το eculizumab, υπογραμμίζοντας τη στενή αλληλεπίδραση μεταξύ της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και της θρόμβωσης. Η απόφαση έναρξης eculizumab δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στο μέγεθος του κλώνου PNH. Ωστόσο, ασθενείς με μεγάλο κλώνο (>50% κοκκιοκύτταρα PNH και >10% ερυθρά αιμοσφαίρια PNH) σε συνδυασμό με σημαντικά αυξημένη LDH (δείκτης ενδαγγειακής αιμόλυσης) και μεγάλο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (δείκτης επαρκούς αποθέματος μυελού των οστών) είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από την αγωγή. Το eculizumab δεν αντιμετωπίζει ένα από τα φαινόμενα που προκαλεί η PNH και αυτή είναι η ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια μυελού των οστών από απλαστική αναιμία (υποκυτταρικός μυελός των οστών, σοβαρή θρομβοπενία και χαμηλός αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων) είναι απίθανο να επωφεληθούν από το eculizumab, εκτός εάν έχουν θρομβωτικές επιπλοκές. Σε αυτούς τους ασθενείς (απλαστική αναιμία με μικρό κλώνο PNH) είναι καλύτερο να κατευθύνεται η αρχική θεραπεία προς την ανεπάρκεια του μυελού των οστών και όχι προς τα υπόλοιπα συμβάντα που μπορεί να προκαλεί, επιπλέον, η PNH.<sup>153</sup>

Για την παρακολούθηση ασθενών με PNH που ξεκινούν eculizumab, θα πρέπει να αποστέλλονται πλήρης αιματολογικός έλεγχος με αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, LDH και βιοχημικό προφίλ εβδομαδιαία για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε μήνα. Σε ασθενείς με ενδείξεις εξαγγειακής αιμόλυσης θα πρέπει να λαμβάνεται μια άμεση δοκιμασία Coombs και η κυτταρομετρία ροής για την PNH θα πρέπει να λαμβάνεται ετησίως, καθώς το μέγεθος του κλώνου PNH μπορεί να κυμαίνεται με την πάροδο των ετών. Η LDH συνήθως επιστρέφει στο φυσιολογικό ή σχεδόν στο φυσιολογικό εντός ημερών έως εβδομάδων μετά την έναρξη του eculizumab. Ωστόσο, ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων παραμένει συνήθως αυξημένος και η απόκριση της αιμοσφαιρίνης, όπως ειπώθηκε ήδη, είναι μεταβλητή. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων συχνά παραμένει αυξημένος επειδή οι περισσότεροι ασθενείς



με PNH που λαμβάνουν eculizumab συνεχίζουν να έχουν εξωαγγειακή αιμόλυση λόγω οψωνονινοποίησης των επικαλυμμένων με C3dg ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Σε ασθενείς με κλασσική PNH που εξαρτώνται από τη μετάγγιση, συνήθως παρατηρείται μια αξιοσημείωτη μείωση στις μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, με πάνω από το 70% να επιτυγχάνει ανεξαρτησία από τις μεταγγίσεις.<sup>257</sup> Ενδαγγειακή αιμόλυση breakthrough (δηλαδή κατά τη λήψη αγωγής με το μονοκλωνικό αντίσωμα) και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της PNH εμφανίζεται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με eculizumab. Αυτό συμβαίνει συνήθως 1 ή 2 ημέρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και συνοδεύεται από αύξηση της LDH. Εάν αυτό συμβαίνει τακτικά, το διάστημα μεταξύ των δόσεων μπορεί να μειωθεί σε 12 ημέρες ή η δόση του eculizumab να αυξηθεί στα 1200 mg, κάθε 14 ημέρες. Η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να συνοδεύει λοιμώξεις (ιοί του ανώτερου αναπνευστικού, γρίπη, ιογενής γαστρεντερίτιδα κλπ) ή τραύμα και μπορεί να οδηγήσει σε παροδική breakthrough αιμόλυση. Αυτά τα μεμονωμένα επεισόδια breakthrough αιμόλυσης δεν απαιτούν αλλαγή στη δοσολογία του φαρμάκου, καθώς οι ασθενείς συνήθως επιστρέφουν στην αρχική τους αιμοσφαιρίνη μόλις υποχωρήσει η φλεγμονή.<sup>90</sup>

### **3. ECULIZUMAB ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Η εισαγωγή του eculizumab στη θεραπεία των ασθενών με PNH έχει βελτιώσει τη διαχείριση αυτής της ασθένειας και έχει μειώσει σημαντικά τη θνητότητα και τη νοσηρότητα που σχετίζονται με την PNH, επιτρέποντας στους ασθενείς που προηγουμένως είχαν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής τους να ζουν πλέον φυσιολογικά. Η PNH τείνει πλέον να εκδηλώνεται στην πρώιμη ενήλικη ζωή και καθώς τα συμπτώματα της με τη χρήση του eculizumab έχουν μειωθεί, οι νεαρές γυναίκες

πάσχουσες από το νόσημα αυτό μπορούν πλέον να έχουν στις πιθανές επιλογές τους το ενδεχόμενο της κυοφορίας. Πριν από την έγκριση του eculizumab από τον FDA το 2007, η θνητότητα μεταξύ εγκύων με PNH ήταν ιδιαίτερα υψηλή (από 8% έως 20%).

Οι Kelly et al<sup>90</sup> στη μελέτη τους για τη χρήση του eculizumab στην εγκυμοσύνη δεν ανέφεραν κανένα μητρικό θάνατο, ενώ αναφέρθηκαν μόνο δύο θρομβωτικά επεισόδια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο (και τα δύο αμέσως μετά τον τοκετό). Ένα από τα θρομβωτικά επεισόδια εμφανίστηκε μετά από μετάγγιση με πλάσμα το οποίο χορηγήθηκε λόγω αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Το πλάσμα, μιας και περιέχει υψηλά επίπεδα συμπληρώματος, μπορεί να παρακάμψει τη δράση του eculizumab και έτσι να καταστήσει τον ασθενή ευάλωτο στις επιπλοκές της PNH. Η χρήση του πλάσματος θα πρέπει, γι' αυτόν τον λόγο, να αποφεύγεται κατά την διάρκεια θεραπείας με eculizumab όσο είναι εφικτό. Το άλλο θρομβωτικό επεισόδιο που ανέφεραν οι Kelly et al ήταν μια εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Στη μελέτη τεκμηριώθηκαν τρεις εμβρυϊκοί θάνατοι (4%) με δύο θνησιγενή έμβρυα από την ίδια μητέρα (στις 30 και 32 εβδομάδες κύησης) και με απώλεια μίας δίδυμης κύησης σε μία διαφορετική εγκυμοσύνη. Η εμβρυϊκή θνητότητα ήταν παρόμοια (4 έως 9%) σε μελέτες που είχαν διεξαχθεί πριν τη διαθεσιμότητα του eculizumab. Υπήρξαν έξι αποβολές κατά το πρώτο τρίμηνο, που αντιπροσωπεύει ποσοστό αποβολών 8%, δηλαδή χαμηλότερο από το εκτιμώμενο ποσοστό αποβολής (17%) μεταξύ των κυήσεων σε γυναίκες χωρίς PNH στο Ηνωμένο Βασίλειο.<sup>258</sup> Το χαμηλότερο ποσοστό αποβολών στη μελέτη των Kelly et al συγκριτικά με αυτόν στον γενικό πληθυσμό πιθανότατα οφείλεται σε στατιστικό λάθος, γιατί 29 από τους ασθενείς δεν ξεκίνησαν θεραπεία με eculizumab μέχρι το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο.

Βρέθηκε, επίσης, υψηλό ποσοστό πρόωρων τοκετών (22 από τις 75 εγκυμοσύνες, δηλαδή 29%), το οποίο ήταν χαρακτηριστικό και σε προηγούμενες αναφορές για εγκυμοσύνη σε γυναίκες με PNH. Το αντίστοιχο ποσοστό μεταξύ των γυναικών χωρίς

PNH στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2012 ήταν 7,3%.<sup>27</sup> Η προγραμματισμένη καισαρική τομή (σε 2 από τις δίδυμες κυήσεις και σε 5 άλλες εγκυμοσύνες), η προεκλαμψία, ο ενδομήτριος περιορισμός της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction - IUGR) και η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στη μητέρα ήταν κάποιοι από τους λόγους που επήλθε πρόωρος τοκετός. Τα υψηλά ποσοστά αιμόλυσης και πρόωρων τοκετών υποδεικνύουν τη σημασία της προσεκτικής παρακολούθησης σε αυτές τις ασθενείς που κυοφορούν. Επειδή η ενεργοποίηση της τελικής οδού του συμπληρώματος είναι αυξημένη στις γυναίκες κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης αλλά και στις γυναίκες με προεκλαμψία, το eculizumab μπορεί να είναι χρήσιμος παράγοντας και σε άλλες υψηλού κινδύνου καταστάσεις όπως το σύνδρομο HELLP και η προεκλαμψία, θέματα τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω.<sup>115,259</sup>

Παρατηρήθηκαν διαφορετικές μέθοδοι τοκετού στις κυήσεις που αξιολογήθηκαν από τους συγγραφείς αλλά υπήρξε η τάση για προγραμματισμένο τοκετό, ώστε η διαδικασία να γίνει με περισσότερο ελεγχόμενο τρόπο. Σημειώνεται από τους ερευνητές, ωστόσο, και η προσοχή που πρέπει να δοθεί στη διακοπή του eculizumab μετά τον τοκετό, διότι ο κίνδυνος θρομβωτικών επιπλοκών κρίνεται αρκετά υψηλός ιδίως postpartum.<sup>90</sup>

Οι Kelly et al μέτρησαν τα επίπεδα eculizumab στο ομφαλικό αίμα και το φάρμακο ανιχνεύθηκε σε 7 από τα 20 δείγματα που ελήφθησαν, γεγονός που υποδηλώνει ότι το eculizumab μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα σε χαμηλά ποσοστά. Οι Hallstensen et al το 2015 κατέγραψαν, ωστόσο, δύο ασθενείς με PNH που αξιολογήθηκαν κατά τον τοκετό. Εδώ η μητέρα δεν είχε ανιχνεύσιμη δραστηριότητα της τελικής οδού του συμπληρώματος και τα δύο νεογνά είχαν φυσιολογική δραστηριότητα συμπληρώματος.<sup>154</sup> Αυτή η μελέτη υποστηρίζει τα ευρήματα της μελέτης των Kelly et al που υποδηλώνουν ότι εάν το eculizumab διασχίσει τον πλακούντα, το επίπεδά του δεν είναι αρκετά υψηλά ώστε να επηρεάσουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Από τα 25 νεογνά της μελέτης που θήλασαν, στις 10 περιπτώσεις εξετάστηκε το μητρικό γάλα για πιθανή ανίχνευση του eculizumab. Τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν μη ανιχνεύσιμα και στις 10 περιπτώσεις. Σε μία προηγούμενη αναφορά περιστατικού από τους Ando et al το 2014,<sup>243</sup> το eculizumab ανιχνεύθηκε στο πρώτο δείγμα μητρικού γάλακτος που ελήφθη όμως δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα από τα επόμενα επαναληπτικά δείγματα, εύρημα που διαφέρει από αυτό στη μελέτη των Kelly et al. Η προσπάθεια σύγκρισης από τους Kelly et al έγινε με σκοπό την ανάδειξη της ασφάλειας του φαρμάκου για το νεογνό που θηλάζει.

Η σύγκριση μητρικής και εμβρυϊκής θνητότητας από PNH μεταξύ των κυήσεων πριν και μετά την κυκλοφορία του eculizumab είναι δύσκολο να σχολιαστεί εξαιτίας της αναδρομικής συλλογής των περιπτώσεων που μπορεί να οδηγήσει σε στατιστικό λάθος επιλογής. Ωστόσο, δεν είναι εφικτή η διεξαγωγή μίας μελέτης σύγκρισης εγκύβν ασθενών με PNH που λαμβάνουν eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με όσες δε λαμβάνουν, λόγω της σπανιότητας της πάθησης αλλά και επειδή η εγκυμοσύνη δεν είναι καν επιλογή στις γυναίκες που δεν λαμβάνουν eculizumab. Μία σύγχρονη τυχαίοποιημένη μελέτη δεν θα ήταν ηθικό να διεξαχθεί για αυτόν ακριβώς το λόγο.<sup>90</sup>

Συνολικά, τα ευρήματα της μελέτης Kelly et al έδειξαν αποδεκτά αποτελέσματα όταν το eculizumab χρησιμοποιήθηκε για τη διαχείριση της PNH σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ οι νεότεροι παράγοντες αποκλεισμού της οδού του συμπληρώματος που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες και παιδιά με PNH δεν έχουν εγκριθεί ακόμη στον ειδικό πληθυσμό των εγκύων, ώστε να μπορούν να σχολιαστούν στο παρόν κείμενο.

Η δόση του eculizumab που απαιτείται για τον αποκλεισμό του συμπληρώματος είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας μπορεί να είναι η υπερογκαιμία που εμφανίζεται στην εγκυμονούσα ασθενή. Σε

ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ή και πιο συχνές εγχύσεις eculizumab ώστε να επιτευχθεί γρήγορη και πλήρης αναστολή του συμπληρώματος. Τόσο η έναρξη όσο και η διάρκεια της θεραπείας με eculizumab είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε μετά τον τοκετό δεν είναι ακόμα καλά τεκμηριωμένα θέματα. Η παρουσία νεφρικής βλάβης μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους σε έγκυες γυναίκες με PNH, aHUS αλλά και σύνδρομο HELLP. Είναι σημαντικό να παρακολουθεί κανείς προσεκτικά τους ασθενείς, προκειμένου να εξατομικευθεί η χορηγούμενη θεραπεία. Το eculizumab δεν περνά στο μητρικό γάλα και βρίσκεται μόνο σε χαμηλά επίπεδα συγκεντρώσεων στο αίμα του ομφάλιου λώρου, τα οποία δεν είναι ικανά να επηρεάσουν τα επίπεδα του συμπληρώματος. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες και case-series για επιβεβαίωση αυτών των δεδομένων.

Η δόση του eculizumab που απαιτείται για τον αποκλεισμό του συμπληρώματος, όπως ήδη σχολιάστηκε, είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>244</sup> Ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας μπορεί να είναι η υπερογκαιμία που εμφανίζεται στην εγκυμονούσα ασθενή.<sup>240,260,261</sup> Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ή και πιο συχνές εγχύσεις eculizumab ώστε να επιτευχθεί γρήγορη και πλήρης αναστολή του συμπληρώματος. Τόσο η έναρξη όσο και η διάρκεια της θεραπείας με eculizumab -είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε μετά τον τοκετό- δεν είναι ακόμα καλά τεκμηριωμένα θέματα. Η παρουσία νεφρικής βλάβης μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους σε έγκυες γυναίκες με PNH, aHUS αλλά και σύνδρομο HELLP.<sup>220</sup> Είναι σημαντικό να παρακολουθεί κανείς προσεκτικά τους ασθενείς προκειμένου να εξατομικευθεί η χορηγούμενη θεραπεία. Το eculizumab δεν περνά στο μητρικό γάλα και βρίσκεται μόνο σε χαμηλά επίπεδα συγκεντρώσεων στο αίμα του ομφάλιου λώρου που δεν μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα του συμπληρώματος. Η δραστηριότητα του συμπληρώματος φάνηκε απολύτως φυσιολογική στα νεογέννητα. Δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη, ωστόσο, εάν το E-C5

(συζευγμένο Eculizumab - C5) που βρίσκεται στα νεογνά οφείλεται στη διέλευση του φαρμάκου ή εάν είναι αποτέλεσμα της μητρικής διέλευσης του E-C5 μέσω του πλακούντα. Οι Hallstensen et al, όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιώντας μία πρωτοποριακή δοκιμασία προσδιορισμού του E-C5 (ποσοτικοποίηση Eculizumab-C5), απέδειξαν ότι τα νεογνά εγκύων με PNH που έλαβαν eculizumab είχαν ανιχνεύσιμο E-C5 μόνο στο 6-7% των περιπτώσεων.<sup>154</sup> Αυτά τα δεδομένα είχαν συνέπεια με τις προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν ότι μεταξύ των τεσσάρων υποτύπων IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), τα επίπεδα του τύπου 2 στο αίμα του εμβρύου ήταν χαμηλότερα από τα μητρικά.<sup>262,263</sup> Επιπλέον, η δραστηριότητα του συμπληρώματος φάνηκε απολύτως φυσιολογική σε αυτά τα νεογέννητα. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες και case-series για επιβεβαίωση αυτών των δεδομένων. Η θεραπεία με eculizumab στην εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει την έμβρυο ή το νεογέννητο. Ωστόσο, περισσότερα κλινικά δεδομένα απαιτούνται και εδώ για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των βρεφών. Είναι υποχρεωτικό να ενημερωθούν τα ζευγάρια που μελλοντικά επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί ότι τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του eculizumab στην εγκυμοσύνη είναι λιγοστά και ότι οι κίνδυνοι από τη χρήση αυτού του φαρμάκου παραμένουν υψηλοί τόσο για τη μητέρα και όσο και για το έμβρυο.<sup>264</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των μελετών για το eculizumab στην εγκυμοσύνη υπάρχει μεγάλη διαφορά στους χρόνους έναρξης του φαρμάκου, στις δόσεις, στα διαστήματα έγχυσης και στη διάρκεια θεραπείας με eculizumab **(ΠΙΝΑΚΑΣ 4)**.

Πράγματι, σε ορισμένες περιπτώσεις η θεραπεία ξεκίνησε κατά τη σύλληψη ενώ σε άλλες ξεκίνησε την 30η εβδομάδα της κύησης. Σε καμία περίπτωση δεν αναφέρθηκε εάν η θεραπεία με eculizumab διατηρήθηκε μετά τον τοκετό και για πόσο χρονικό διάστημα συνεχίστηκε.<sup>263</sup>

## **D. ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (CAPS)**

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια προφλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από θρόμβωση η οποία αφορά το φλεβικό ή το αρτηριακό αγγειακό σύστημα και προκαλεί μεταξύ άλλων και μαιευτική νοσηρότητα. Μεταξύ των εμπλεκόμενων αντισωμάτων στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL), τα οποία περιλαμβάνουν το αντιπηκτικό του λύκου που ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας εξαρτώμενες από φωσφολιπίδια εργαστηριακές δοκιμασίες. Επίσης, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εμπλέκει αντισώματα αντι-βήτα-2-γλυκοπρωτεΐνης-I (αντι-β2GPI) και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (αCL) -δηλαδή έναντι καρδιολιπίνης- που ανιχνεύονται με ELISA.<sup>265</sup> Τα αντισώματα αντι-β2GPI είναι βασικά για την παθογένεση του APS.<sup>266,267</sup> Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL) αποτελούν, δηλαδή, βιοδείκτες του APS που ανιχνεύονται στον ορό μέσω λειτουργικής ανάλυσης (functional assay), η οποία ονομάζεται αντιπηκτικό του λύκου (LA) και περιλαμβάνει, επίσης, δύο δοκιμές στερεάς φάσης για την ταυτοποίηση αντισωμάτων IgG και IgM κατά της καρδιολιπίνης (αCL) και της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (anti-b2GPI), τον κύριο αντιγονικό στόχο του aPL. Η b2GPI είναι μια γλυκοπρωτεΐνη πέντε τομέων (D) που περιλαμβάνει τέσσερις τομείς οι οποίοι μοιάζουν με την πρωτεΐνη ελέγχου C (CCP) (DI-DIV) και έναν τομέα με μεγάλο βρόχο λυσίνης. Αυτός ο βρόχος επιτρέπει στο b2GPI να αλληλεπιδρά με ανιονικά φωσφολιπίδια και άλλα μόρια σε κυτταρικές επιφάνειες, παράγοντες πήξης, αιμοπετάλια και το ίδιο το συμπλήρωμα.

Πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί, οι οποίοι σχετίζονται με το APS, έχουν μελετηθεί κατά καιρούς και συμπεριλαμβάνουν την αναστολή των φυσικών αντιπηκτικών και ινωδολυτικών συστημάτων<sup>268</sup>, την ενεργοποίηση αγγειακών κυττάρων π.χ. των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>269</sup>, των αιμοπεταλίων<sup>270</sup> και των μονοκυττάρων<sup>271</sup>.

Ωστόσο, ο μηχανισμός για την παθογένεση του συνδρόμου παραμένει αδιευκρίνιστος και το φάσμα της σοβαρότητας στην έκφραση του φαινοτύπου του APS που σχετίζεται με aPL αντισώματα κυμαίνεται από την ασυμπτωματική κατάσταση έως και το καταστροφικό APS (CAPS). Όταν αναφερόμαστε σε καταστροφικό APS (CAPS) στο εξής, θα εννοούμε το σύνδρομο με ταχεία εξέλιξη, το οποίο εμπλέκει πολλαπλά όργανα-στόχους (ίσως και περισσότερα από 3 συστήματα) και προκαλεί θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αλλά και θρομβώσεις σε μεγάλα αγγεία. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι ένας -δυσνητικά- παθογόνος μηχανισμός για την έκβαση και τα αποτελέσματα που σχετίζονται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενώ βασίζεται στην επικοινωνία μεταξύ του συμπληρώματος και των οδών πήξης και στον κρίσιμο ρόλο της φλεγμονής που προκαλείται από το συμπλήρωμα στη σχετιζόμενη με το APS αγγειακή ενεργοποίηση και παθολογία του πλακούντα.<sup>272,273</sup> Τα αντισώματα κατά του b2GPI εντοπίζονται με το αντιγόνο-στόχο τους σε τροφοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα σε ανοσοποιημένα ζώα που είχαν λάβει σημασμένο με φλουορεσκεΐνη b2GPI και παρεμποδίζουν την εξέλιξη της εγκυμοσύνης μειώνοντας τη λειτουργία του αναπτυσσόμενου πλακούντα. Τα αντισώματα ασκούν την επίδρασή τους στη μητρική πλευρά, προάγοντας την αναστολή στην αγγειογένεση του ενδομητρίου. Επιπλέον, δρουν στις τροφοβλάστες προκαλώντας απόπτωση και αναστέλλοντας την έκκριση β ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης και μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (MMP) που απαιτούνται για την εμφύτευση. Σε συνδυασμό με την b2GPI, τα αντισώματα ενεργοποιούν την κλασσική οδό του μονοπατιού του συμπληρώματος.<sup>274</sup>

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες κάποιες μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει τον κρίσιμο ρόλο του συμπληρώματος, κυρίως όσον αφορά επιπλοκές του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου που σχετίζονται με θρόμβωση<sup>275,276,277,278</sup> και μαιευτική<sup>279,280,281</sup>, στοιχεία τα οποία υποστηρίζονται από περιορισμένα κλινικά δεδομένα. Το ότι οι αναστολείς συμπληρώματος έναντι του C5 είναι πλέον διαθέσιμοι και πολλοί άλλοι αναστολείς συμπληρώματος βρίσκονται υπό ανάπτυξη έχει αυξήσει περαιτέρω το ενδιαφέρον για

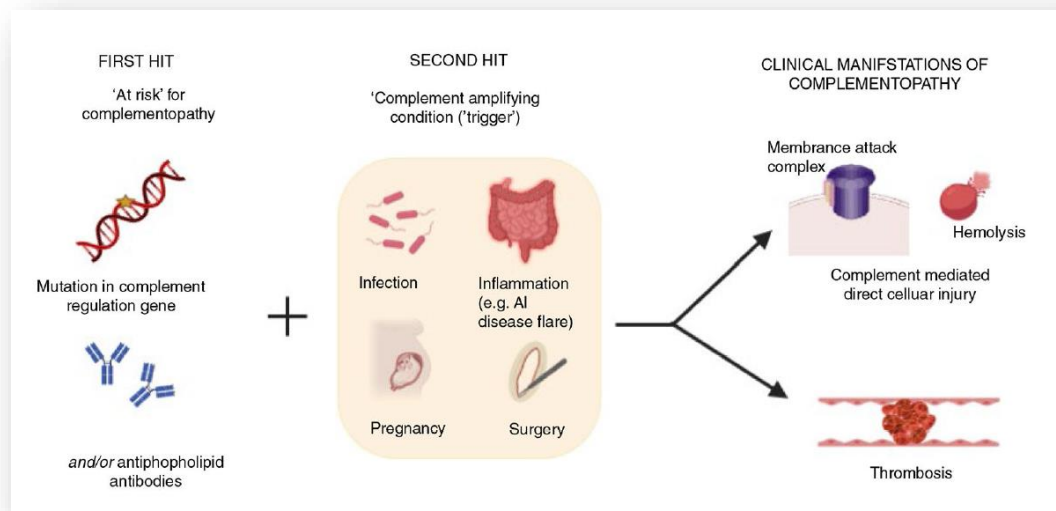


την ανάδειξη του συμπληρώματος ως στόχο για κλινική έρευνα στο APS. Τα πρόσφατα πειράματα των Chaturvedi et al απέδειξαν ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος σχετίζεται με θρομβωτικά συμβάντα στο APS και ότι το aPL που προέρχεται από τους πάσχοντες ασθενείς ενεργοποιεί άμεσα το συμπλήρωμα.<sup>282</sup> Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι το CAPS συσχετίστηκε με την παρουσία παραλλαγών στα γονίδια του συμπληρώματος με συχνότητα συγκρίσιμη με το άτυπο HUS (aHUS). Η ανακάλυψη της εμπλοκής του συμπληρώματος στην θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια έθεσε στόχους για ιατρική ακριβείας στο APS.<sup>283</sup>

### **1.ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) – Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΧΤΥΠΗΜΑΤΩΝ «MULTIPLE-HIT»**

Οι παθήσεις του συμπληρώματος ή complementopathies είναι διαταραχές στις οποίες η απορρύθμιση των μονοπατιών του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει στην παθογένεση νοσημάτων. Η αναστολή του συμπληρώματος εξωγενώς, δηλαδή φαρμακευτικά, έχει τη δυνατότητα να αναχαιτίσει την πορεία αυτών των νοσημάτων και να καθορίσει την εξέλιξη των ασθενών.<sup>164</sup> Οι παθήσεις σχετιζόμενες με το συμπλήρωμα συνδυάζονται με θρόμβωση, συχνά ανθεκτική στην αντιπηκτική αγωγή, και επιδεινώνονται από παράγοντες όπως η εγκυμοσύνη, η φλεγμονή ή ο καρκίνος. Παραδείγματα περιλαμβάνουν η PNH, η νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών, το aHUS και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ενέχει ρόλο στο σύνδρομο HELLP, το οποίο έχει ήδη σχολιαστεί στο παρόν κείμενο.<sup>113</sup> Βρέθηκε όμως, επίσης, ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος σχετίζεται με θρόμβωση στο APS και το CAPS.<sup>282</sup> Έχει σχολιαστεί στη διεθνή βιβλιογραφία η υψηλή συχνότητα εμφάνισης σπάνιων γονιδιακών παραλλαγών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που αφορούν τη

ρύθμιση του συμπληρώματος σε ασθενείς με HELLP και CAPS,<sup>282</sup> σε αναλογία και συχνότητα παρόμοια με το aHUS, την πρώτη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που σχολιάστηκε ότι προκαλείται από το συμπλήρωμα. Ωστόσο, οι παραλλαγές των γονιδίων του συμπληρώματος που σχετίζονται με αυτές τις διαταραχές εμφανίζουν ατελή διεισδυτικότητα και συνήθως απαιτούν ένα «δεύτερο χτύπημα», με τη μορφή ενός ενισχυτικού εναύσματος (amplifying trigger), όπως η εγκυμοσύνη ή μία χειρουργική επέμβαση ή η φλεγμονή που σχετίζεται με μια αυτοάνοση νόσο για να οδηγήσουν σε κλινικό φαινότυπο. Συμβάντα πυροδότησης, δηλαδή συνήθως λοιμώξεις, εντοπίζονται σε περισσότερο από 50% των ασθενών με aHUS<sup>125,284</sup> καθώς και CAPS.<sup>285</sup> Εδώ, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να χρησιμεύσει ως το «τρίτο χτύπημα» εκτός από τη γενετική προδιάθεση και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (**EIKONA 15**). Ο εντοπισμός του συμβάντος ενεργοποίησης, εάν υπάρχει, είναι κρίσιμος γιατί μπορεί τελικά να βοηθήσει στην προσαρμογή της διάρκειας της θεραπείας που αναστέλλει το μονοπάτι του συμπληρώματος.



**EΙΚΟΝΑ 15:** Η θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων που συναντάται στις παθήσεις του συμπληρώματος. Οι διαταραχές που προκαλούνται από το συμπλήρωμα όπως το aHUS, το σύνδρομο HELLP και το καταστροφικό APS μοιράζονται κλινικά χαρακτηριστικά όπως η θρομβοπενία, η εκτεταμένη θρόμβωση των μικρών αγγείων (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια) και ο ισχαιμία του οργάνου-στόχου.

(Chaturvedi S et al. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021)

## **2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Σχεδόν πριν από 3 δεκαετίες, οι Davis et al κατέδειξαν υψηλά επίπεδα C5b-9 στον ορό ασθενών με aPL και, επίσης, ανέφεραν περισσότερα εγκεφαλικά επεισόδια που σχετιζόνταν με το APS σε σύγκριση με εγκεφαλικά επεισόδια που δεν σχετιζόνταν με

το APS.<sup>286</sup> Σε κάποιες κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στο πλάσμα<sup>287</sup> και υψηλότερα επίπεδα του μορίου Bb του συμπληρώματος και του C3a<sup>288,289</sup> σε ασθενείς με APS. Ωστόσο, η συσχέτιση με θρομβωτικά επεισόδια ή ορολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το APS είναι αβέβαιη.<sup>287,289</sup> Οι Meroni et al περιέγραψαν την περίπτωση μίας γυναίκας με πρωτοπαθές APS που ανέπτυξε φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση με υποτροπές αρτηριακής θρόμβωσης παρά την αντιπηκτική αγωγή.<sup>290</sup> Το eculizumab χρησιμοποιήθηκε για να επιτραπεί η επιτυχής μηριαίο-ιγνυακή παράκαμψη χωρίς υποτροπιάζουσα θρόμβωση. Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα C5a και C5b-9 στο πλάσμα και κατά την ιστολογική εξέταση της προσβεβλημένης αρτηρίας εντοπίστηκαν αγγειακές εναποθέσεις των C1q, C4, C3 και C5b-9 συνδυαστικά με β2GPI και IgG, υποδηλώνοντας ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της κλασσικής οδού.<sup>290</sup>

Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη, αξιολογήθηκε η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στον ορό ασθενών με APS μέσω μέτρησης του ανεξάρτητου κυτταρικού θανάτου με το modified Ham test και μέσω μέτρησης της εναπόθεσης του C5b-9 στην κυτταρική επιφάνεια με τη βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής.<sup>282</sup> Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος (θετική τροποποιημένη δοκιμασία Ham) παρατηρήθηκε στο 85,7% των περιπτώσεων CAPS, στο 35,6% των περιπτώσεων APS και μόνο στο 6,8% των περιπτώσεων συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ). Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι πιο πιθανό να ανιχνευθεί χρονικά κοντά σε ένα θρομβωτικό επεισόδιο και το 68,5% των δειγμάτων από APS που συλλέχθηκαν εντός 1 έτους από τη θρόμβωση έδειξαν ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Μία θετική τροποποιημένη δοκιμασία Ham, ιδιαίτερα >1 χρόνο μετά το θρομβωτικό συμβάν, συσχετίστηκε με υποτροπιάζουσα θρόμβωση ακόμη και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν επίσης από την αυξημένη εναπόθεση του C5b-9 με κυτταρομετρία ροής από ορούς ασθενών με APS ή CAPS. Τα αντισώματα αντι-β2GPI των ασθενών προκάλεσαν, επίσης,

εναπόθεση C5b-9, η οποία ανεστάλη πλήρως από το μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-C5 αλλά όχι από έναν αναστολέα του παράγοντα D, υποδεικνύοντας ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από τα αντισώματα αντι-β2GPI λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω της κλασσικής οδού ή της οδού λεκτίνης.<sup>282</sup>

### **3.ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (CAPS) ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ**

Εκτός από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω των περιβαλλοντικών παραγόντων στρες, οι ασθενείς με νοσήματα που προκαλούνται από το συμπλήρωμα πιστεύεται ότι έχουν προδιάθεση για απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω της παρουσίας συγκεκριμένων γενετικών αλλοιώσεων. Αυτό υποστηρίζεται από την ανακάλυψη μιας γονιδιακής παραλλαγής σε μόρια της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος που αφορούσε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα σε περίπου 50% έως 60% των ασθενών με aHUS.<sup>284</sup> Οι ετερόζυγες παραλλαγές στην CFH είναι συχνότερες. Ωστόσο, παραλλαγές σε CFI, CFB, C3 και MCP έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με aHUS.<sup>284</sup> Παραλλαγές σε άλλα γονίδια σημαντικά για τη λειτουργία του συμπληρώματος, όπως το THBD και οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον παράγοντα H του συμπληρώματος έχουν, επίσης, ταυτοποιηθεί. Η διεισδυτικότητα είναι ατελής και, συνεπώς, η πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου είναι δύσκολο να προσδιορισθεί.<sup>283</sup>

Ο ρόλος του συμπληρώματος στην παθογένεση των νοσημάτων έχει επεκταθεί και πέρα από το aHUS, το οποίο περιγράφηκε πρώτο, και κατά συνέπεια έχει πολλαπλασιαστεί και η αναζήτηση για προδιαθεσικούς γενετικούς παράγοντες. Έχει ήδη συζητηθεί η υψηλή συχνότητα παραλλαγών σε κύτταρα της βλαστικής σειράς στα γονίδια του συμπληρώματος ασθενών με σύνδρομο HELLP, παρέχοντας στοιχεία που εξηγούν τη συμμετοχή του συμπληρώματος σε αυτή η διαταραχή.<sup>114,125</sup> Πρόσφατα υποτέθηκε ότι οι ασθενείς με APS και CAPS μπορεί να έχουν γενετικές παραλλαγές

γονιδίων του συμπληρώματος στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και πραγματοποιήθηκε στοχευμένη αλληλούχιση μιας κοόρτης ασθενών με CAPS, APS ή SLE (χωρίς aPL) σε σύγκριση με ασθενείς με aHUS και υγιείς μάρτυρες. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ευρύ γονιδιακό πάνελ και είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα παραλλαγών στους ασθενείς-ελέγχου. Παρόλα αυτά, η παρουσία μιας σπάνιας παραλλαγής στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου < 1%) ήταν σημαντικά υψηλότερη στο CAPS από ότι στο APS, τον ΣΕΛ και τους ασθενείς-μάρτυρες ενώ ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στο aHUS.<sup>282</sup> Αν και ο συνολικός αριθμός ασθενών σε κάθε κοόρτη ήταν σχετικά μικρός, οι παραλλαγές υπήρξαν στο 60% (6 από 10) των ασθενών με CAPS και 51,5% (17 από 33) των ασθενών με aHUS σε σύγκριση με το 21,8% (12 από 55) των ασθενών με θρομβωτικό APS, το 28,6% (6 από 21) των ασθενών με ΣΕΛ και το 23,3% (10 από 43) των μη προσβεβλημένων από νόσημα ατόμων.<sup>282</sup> Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το υποσύνολο των ασθενών με APS που έχουν, επιπλέον, παραλλαγές στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μπορεί να κινδυνεύουν από την ανάπτυξη CAPS λόγω απορρύθμισης του μονοπατιού του συμπληρώματος.<sup>282</sup>

Οι λειτουργικές συνέπειες των γενετικών παραλλαγών στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που εντοπίστηκαν σε άτομα με CAPS παραμένουν ένα ενεργό πεδίο έρευνας. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλοί ασθενείς βρέθηκαν να φέρουν ομόζυγες διαγραφές στα CFHR1-CFHR3. Αυτή είναι μια σχετικά συχνή γενετική παραλλαγή που εμφανίζεται σε περίπου 2% έως 5% του γενικού πληθυσμού, αλλά είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με aHUS.<sup>291</sup> Ένας λόγος γι αυτό είναι η γνωστή συσχέτιση της ομόζυγης διαγραφής CFHR1-CFHR3 με την παρουσία CFH αυτοαντισωμάτων, τα οποία μπορούν να αναστείλουν τη λειτουργία της CFH. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι οι πρωτεΐνες CFHR έχουν άμεσο ρόλο στη ρύθμιση του συμπληρώματος ανταγωνιζόμενες τις θέσεις δέσμησης CFH ή αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της κονβερτάσης C5.<sup>139,292</sup> Είναι πιθανό η λειτουργία των πρωτεϊνών CFHR να μην περιορίζεται στην

εναλλακτική οδό και αυτό δυνητικά εξηγεί την παρουσία γενετικών παραλλαγών στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στις ασθένειες που προκαλούνται από συμπλήρωμα, εκτός του aHUS. Αυτό μπορεί, επίσης, να ισχύει για τον υποδοχέα συμπληρώματος 1 (CR1), ο οποίος έχει γνωστούς ρόλους τόσο στην εναλλακτική όσο και στην κλασσική οδό.<sup>293</sup> Παραλλαγές σε αυτό το γονίδιο ταυτοποιήθηκαν σε πολλαπλούς ασθενείς με CAPS, ωστόσο, επί του παρόντος, χαρακτηρίζονται ως παραλλαγές άγνωστης σημασίας. Απαιτείται γενετικός έλεγχος μεγαλύτερων ομάδων ασθενών με CAPS και λειτουργική ανάλυση παραλλαγών στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα για τον προσδιορισμό της συγκεκριμένης παθογένειας.<sup>283</sup>

#### **4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (CAPS)**

Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ παραμένει η θεραπεία εκλογής για το θρομβωτικό APS, ενώ ο συνδυασμός ασπιρίνης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι ο βασικός άξονας θεραπείας για το μαιευτικό APS. Ένας αξιόλογος αριθμός ασθενών με APS αναπτύσσει επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια ή επιπλοκές στην εγκυμοσύνη παρά τη λήψη θεραπείας, υποδεικνύοντας την ανάγκη για επιπλέον θεραπευτικούς στόχους.<sup>294</sup> Για παράδειγμα, σε μια μελέτη υψηλού κινδύνου ασθενών (τριπλά θετικοί για το αντιπηκτικό του λύκου, τα αντι-β2GPI αντισώματα και τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης), το 29,3% των ασθενών (36 από 123) υπό αντιπηκτική αγωγή και το 51,4% των ασθενών που δε λάμβαναν αντιπηκτικά είχαν υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε διάστημα 10 ετών.<sup>295</sup> Τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι το συμπλήρωμα έχει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου και στις αγγειακές και μαιευτικές επιπλοκές του APS είναι διαρκώς εξελισσόμενα και η αναστολή του συμπληρώματος έχει αναδειχθεί ως ανερχόμενη θεραπευτική στρατηγική. Οι αναστολείς του συμπληρώματος όπως το

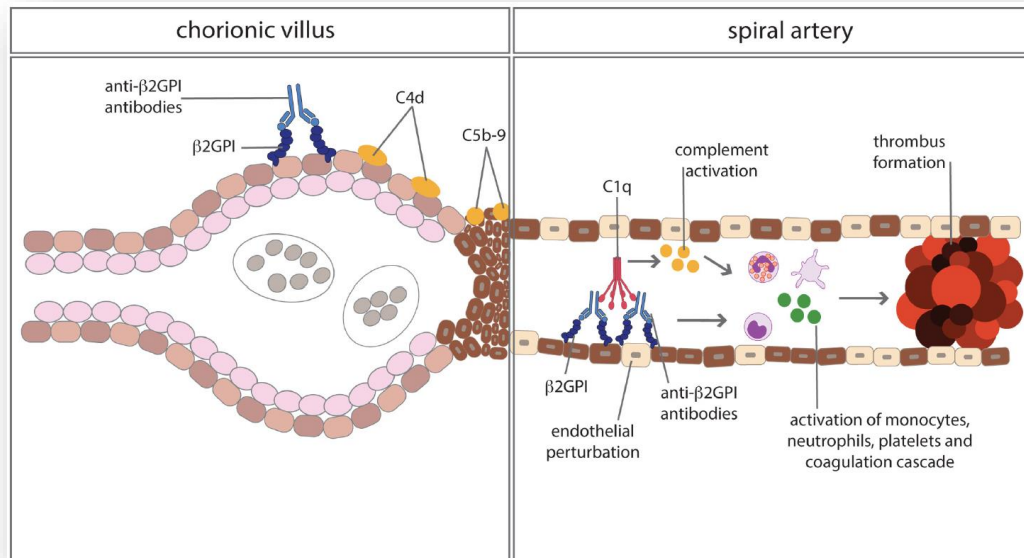
eculizumab και το ravulizumab χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του aHUS και της PNH και η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους είναι καλά τεκμηριωμένα για αυτά τα νοσήματα, ωστόσο για μη έγκυες ασθενείς.<sup>296,297</sup>

## **5. ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (APS) ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ**

Μελέτες σε μοντέλα ποντικών με APS ή και συστηματικό ερυθματώδη λύκο εμπλέκουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ως αιτιολογικό παράγοντα για ανεπιθύμητες εκβάσεις της εγκυμοσύνης όπως (1) ο εμβρυικός θάνατος πριν από την 12η εβδομάδα κύησης, (2) ο νεογνικός θάνατος, (3) ο πρόωρος τοκετός εξαιτίας προεκλαμψίας, υπέρτασης κύησης ή πλακουντιακής ανεπάρκειας. Στην μελέτη PROMISSE<sup>298</sup> διερευνήθηκε εάν η ενεργοποίηση του συμπληρώματος νωρίς στην εγκυμοσύνη μπορεί να προβλέψει τις πιθανές δυσμενείς εκβάσεις σε γυναίκες με συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή/και θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL).<sup>299</sup>

Στη μελέτη αυτή που συμπεριέλαβε σχεδόν 500 έγκυες ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή APS βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα Bb και sC5b-9 νωρίς στην εγκυμοσύνη, τα οποία συσχετίστηκαν σημαντικά με δυσμενείς εκβάσεις. Αυτό υποστηρίζει την ιδέα ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, και ιδιαίτερα της εναλλακτικής οδού, συμβάλλει στην παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα και, τελικά, οδηγεί σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης μέσω εναπόθεσης C5b-9 (**ΕΙΚΟΝΑ 16**). Το ότι η συσχέτιση της ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος με ανεπιθύμητες εκβάσεις ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με APS συνάδει με τα πειράματα που έδειξαν ότι τα ποντίκια με έλλειψη παράγοντα B ή υπό θεραπεία με αναστολέα ενεργοποίησης του παράγοντα B προστατεύτηκαν από τις εμβρυϊκές αποβολές και τον περιορισμό της ανάπτυξης που προκαλούνται από το APS.<sup>299</sup>





**EIKONA 16** : Βιολογικές επιδράσεις που προκαλούνται από το συμπλήρωμα σε επίπεδο πλακούντα στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

(Chighizola CB et al. *The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. Front Immunol 2020*)

Τα επίπεδα Bb μετρήθηκαν μειωμένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε εγκυμοσύνες χωρίς επιπλοκές τόσο σε πάσχοντα όσο και σε υγιή άτομα.<sup>298</sup> Οι Lynch et al, ομοίως, έδειξαν ότι τα επίπεδα Bb μειώθηκαν με την ηλικία κύησης σε γυναίκες με φυσιολογική πίεση, ενώ η απορρύθμιση της ενεργοποίησης του Bb εμφανίστηκε μεταξύ 10ης-20ης εβδομάδων κύησης σε όσες ασθενείς εμφάνισαν προεκλαμψία.<sup>300</sup> Άλλες μελέτες έδειξαν ότι το Bb ανιχνεύθηκε αυξημένο στο αμνιακό υγρό γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι το συμπλήρωμα ενεργοποιείται στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου.<sup>143,301</sup> Βρέθηκε, επίσης, μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων sC5b-9 και των ανεπιθύμητων εκβάσεων κύησης. Αν και η παρουσία αντισωμάτων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την παθογένεση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου και του APS, το θραύσμα Bb της εναλλακτικής οδού -αντί των μορίων που χαρακτηρίζουν την κλασσική οδό- αποδείχθηκε ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για ανεπιθύμητες εκβάσεις στην κύηση αυτών των γυναικών. Η συσχέτιση μεταξύ Bb και sC5b-9 υποστηρίζει περαιτέρω ότι η εναλλακτική οδός είναι βασικός τρόπος ενεργοποίησης του συμπληρώματος στις επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Είτε ο καταρράκτης του συμπληρώματος ενεργοποιείται από την κλασσική οδό είτε αυτήν της λεκτίνης είτε την εναλλακτική οδό, η ενεργοποίηση ενισχύεται επιβεβαιωμένα από την εναλλακτική οδό. Η ενεργοποίηση της κλασσικής οδού εξαρτάται από τη συγγένεια και την υποτάξη των αντισωμάτων. Το APS, συγκεκριμένα, εμπλέκει την υποκατηγορία IgG2 που είναι σχετικά αναποτελεσματικά αντισώματα - ενεργοποιητές της κλασσικής οδού. Επιπλέον, η διάσπαση των συστατικών του συμπληρώματος από πρωτεάσες που προέρχονται από ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια μπορεί να παρακάμψει την κλασσική οδό, γεγονός που αποδεικνύει τη σημαντικότητα της εναλλακτικής οδού στην παθογένεση της νόσου.<sup>24</sup>

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, ο πλακούντας υπόκειται σε "επίθεση" από το ανοσοποιητικό σύστημα με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος μέσω

εμβρυομητρικής επικοινωνίας.<sup>59, 68</sup> Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ελέγχεται στις επιτυχημένες εγκυμοσύνες από ανασταλτικές πρωτεΐνες που επιδρούν στα κύτταρα της τροφοβλάστης.<sup>302</sup> Σε ασθενείς με APS ή και συστηματικό ερυθματώδη λύκο η υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος -εμφανής στην κυκλοφορία και στον πλακούντα- υπερπηδά τις ρυθμιστικές οδούς και θέτει το έμβρυο σε κίνδυνο.<sup>303</sup>

Τα λευκά αιμοσφαίρια που στρατολογούνται και ενεργοποιούνται από το συμπλήρωμα παράγουν αντι-αγγειογενετικό παράγοντα sFlt1 που φαίνεται να βλάπτει την πρόιμη ανάπτυξη του πλακούντα. Η επακόλουθη μειωμένη αγγείωση διεγείρει τα κύτταρα της τροφοβλάστης να συνθέσουν μεγάλες ποσότητες sFlt-1 καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη.<sup>299</sup>

Παρόλο που οι ασθενείς στην PROMISSE είχαν ήπια μορφή νόσου, ακόμη και αυτοί χωρίς ανεπιθύμητες εκβάσεις εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα Bb και sC5b-9 κατά την έναρξη της κύησης (6–11 εβδομάδες) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος -που περιγράφεται και σε μη έγκυες ασθενείς με ανενεργό συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σε ασθενείς με πρωτοπαθές APS- μπορεί να μειώσει τον ουδό για υπερβολική, ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του μονοπατιού και στρατολόγηση λευκών αιμοσφαιρίων με συνοδό απελευθέρωση ισχυρών φλεγμονωδών και αντι-αγγειογενετικών διαμεσολαβητών σχετιζόμενων με πλακουντιακή ανεπάρκεια.<sup>304</sup> Μια μικρή μελέτη έχει αναφέρει, επίσης, ότι οι αυξήσεις των Bb και sC5b-9 συνοδεύουν τη δραστηριότητα της νόσου σε έγκυες ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.<sup>305</sup>

Η ερμηνεία του συμπληρώματος έχει δυσχερή ανάγνωση στην εγκυμοσύνη επειδή το κυκλοφορούν συμπλήρωμα αντανακλά τόσο στη σύνθεση (ενισχυμένη από τα οιστρογόνα) όσο και στην κατανάλωση.<sup>306</sup> Τα ευρήματα της μελέτης PROMISSE για την πρόιμη αύξηση των προϊόντων ενεργοποίησης του συμπληρώματος σε γυναίκες που πιθανά να εμφανίσουν ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης και η προηγούμενη αναφορά

στη βιβλιογραφία ότι η μικρότερη αύξηση των επιπέδων C3 από την έναρξη της κύησης έως το δεύτερο τρίμηνο ήταν προγνωστική για τις ανεπιθύμητες εκβάσεις, υποστηρίζουν ότι η υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι η αιτία και όχι η συνέπεια για τις επιπλοκές της κύησης.<sup>299</sup>

Η παρουσία εναπόθεσης C4d της κλασσικής οδού του συμπληρώματος στον πλακούντα γυναικών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο/ APS/ προεκλαμψία αλλά και η εναπόθεσή του σε νεφρικό ιστό γυναικών με προεκλαμψία, παρέχει περαιτέρω στοιχεία για τοπική ενεργοποίηση της κλασσικής οδού και της οδού λεκτίνης από aPL αντίσωμα ή νεκρωμένα εμβρυοπλακουντιακά υπολείμματα.<sup>110,307</sup> Μια τέτοια ενεργοποίηση, ανεξάρτητα από την πηγή της, στη συνέχεια επαυξάνεται μέσω της εναλλακτικής οδού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα θραυσμάτων συμπληρώματος μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την έκταση της ενεργοποίησης στον πλακούντα.<sup>299</sup>

Η μελέτη PROMISSE σίγουρα παρουσίασε περιορισμούς.<sup>299</sup> Για παράδειγμα, δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα των προϊόντων ενεργοποίησης του συμπληρώματος πριν από την εγκυμοσύνη, επομένως δεν ήταν εφικτό να διευκρινιστεί εάν η αυξημένη κατανάλωση συμπληρώματος οφειλόταν στο αυτοάνοσο νόσημα ή στην φλεγμονή του πλακούντα. Τα μεγέθη των δειγμάτων δεν επέτρεψαν, επίσης, ομαδοποιημένες αναλύσεις ανάλογα με τον τύπο ανεπιθύμητου αποτελέσματος.

Συμπερασματικά, αποδείχθηκε ότι η ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο ή και APS. Η παθολογική ενεργοποίηση του συμπληρώματος, είτε ξεκινά από ανοσοσυμπλέγματα στο αυτοάνοσο νόσημα είτε από aPL αντισώματα, μπορεί να προκαλέσει ή να ενισχύσει τη φλεγμονή στην εμβρυομητρική επικοινωνία και ως εκ τούτου να συμβάλλει στην παθογένεση των επιπλοκών στην εγκυμοσύνη.

## 6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Οι γυναίκες με APS διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές στην εγκυμοσύνη (προεκλαμψία) και τελικά απώλεια του εμβρύου (ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης ή και αποβολή) καθώς και για πρώτη ή υποτροπιάζουσα θρόμβωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενέχεται, επίσης, υψηλότερος κίνδυνος για υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP, το οποίο κλινικά μοιάζει με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια<sup>308</sup> και μπορεί να διαμεσολαβείται από το συμπλήρωμα, τουλάχιστον σε ένα υποσύνολο ασθενών.<sup>106,113,115</sup> Το CAPS μπορεί να πυροδοτείται λόγω της εγκυμοσύνης και του τοκετού και είναι δύσκολο να διακριθεί από το HELLP ή το aHUS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.

Το eculizumab έχει χρησιμοποιηθεί σε έγκυες ασθενείς με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, όπως ήδη έχει συζητηθεί στην παρούσα εργασία, ακόμη και στο πλαίσιο της εγκυμοσύνης με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας τόσο σε μητέρες όσο και σε νεογνά. Το φάρμακο - όπως έχει, ήδη, αποδειχθεί - διαπερνά ελάχιστα τον πλακούντα και η χορήγησή του δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις για το έμβρυο.<sup>154</sup> Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του CAPS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη.<sup>309,310</sup> Η αναστολή του συμπληρώματος είναι ανερχόμενη στρατηγική αντιμετώπισης του CAPS που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και του εμμένοντος συνδρόμου HELLP μετά τον τοκετό. Αποτελεί δε σωτήρια παρέμβαση για τις κυήσεις με πρώιμο σύνδρομο HELLP όπου δεν υπάρχει βιώσιμο έμβρυο. Οι ενδείξεις χορήγησης και τα αποτελέσματα χρήσης του eculizumab σε έγκυες ασθενείς αποτελούν θέματα τα οποία βρίσκονται υπό διερεύνηση στη διεθνή επιστημονική κοινότητα, ενώ χρήζουν περαιτέρω διενέργειας μελετών μιας και ως τώρα οι δημοσιεύσεις διεθνούς βιβλιογραφία αφορά δημοσιεύσεις, κυρίως, αναφοράς περιστατικών (case reports).<sup>283</sup>

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**TABLE 1**  
**Complement gene mutations and deletions in preeclampsia and HELLP syndrome**

Author, year	Case population <sup>a</sup>	N	Complement genes tested	Any variant <sup>b</sup>	C3	CFB	CFH	CFHR1, CFHR3, CFHR5	CFI	MCP
Fakhouri et al, <sup>61</sup> 2008	HELLP and renal involvement	11	CFH, CFI, MCP	4/11 (36)	N/A	N/A	1/11 (9.1)	N/A	2/11 (18)	1/11 (9.1)
Salmon et al, <sup>62</sup> 2011	SLE or APL Ab with preeclampsia or HELLP	40	CFH, CFI, MCP	7/40 (18)	N/A	N/A	1/40 (2.5)	N/A	2/40 (5.0)	4/40 (10)
Salmon et al, <sup>62</sup> 2011	Nonautoimmune severe preeclampsia or HELLP	59	CFH, CFI, MCP	5/59 (8.5)	N/A	N/A	0/59 (0)	N/A	1/59 (1.7)	4/59 (6.8)
Crovetto et al, <sup>63</sup> 2012	HELLP	33	C3, CFB, CFH, CFI, MCP	2/33 (6.1)	0/33 (0)	0/33 (0)	0/33 (0)	N/A	1/33 (3.0)	1/33 (3.0)
Lokki et al, <sup>64</sup> 2015	Severe preeclampsia	95	MCP	11/95 (12)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	11/95 (12)
Vaught et al, <sup>65</sup> 2018	Partial HELLP	14	C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, MCP	3/14 (21)	2/14 (14)	0/14 (0)	0/14 (0)	3/14 (21)	1/14 (7.1)	0/14 (0)
Vaught et al, <sup>65</sup> 2018	HELLP	11	C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, MCP	5/11 (45)	1/11 (9.1)	0/11 (0)	0/11 (0)	4/11 (36)	0/11 (0)	0/11 (0)
Total	Preeclampsia or HELLP	263	C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, MCP	37/263 (14)	3/58 (5.2)	0/58 (0)	2/168 (1.2)	7/25 (28)	7/168 (4.2)	21/263 (8.0)

Data are presented as number/total number (percentage).

APL Ab, antiphospholipid antibody positive; C3, complement protein C3; CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CFHR, complement factor H related; CFI, complement factor I; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome; MCP, membrane cofactor protein (CD46); N/A, not assessed; SLE, systemic lupus erythematosus.

<sup>a</sup> Descriptions per investigators; severe preeclampsia and partial HELLP now termed preeclampsia with severe features; <sup>b</sup> Any variant of the ones listed in column 4, complement genes tested.

Burwick. *Complement in preeclampsia and HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol* 2022.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1:

*Μεταλλάξεις των γονιδίων του συμπληρώματος στην προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP.*

*(Burwick et al. Complement in preeclampsia and HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2022)*

**TABLE 2**  
**Complement biomarkers in preeclampsia and HELLP syndrome**

Author, year	Cases <sup>a</sup> (n)	Controls <sup>b</sup> (n)	Specimen	Fold change: cases vs controls		
				C3a	C5a	C5b-9
Haeger et al, <sup>70</sup> 1989	Preeclampsia (14)	Healthy, unmatched (16)	Plasma	4.0×	2.6×	N/A
Haeger et al, <sup>77</sup> 1990	HELLP (10)	Healthy, unmatched (10)	Plasma	5.6×	3.2×	n.d.
Derzsy et al, <sup>17</sup> 2010	Preeclampsia (60)	Healthy, unmatched (60)	Plasma	1.8×	N/A	1.3×
Soto et al, <sup>78</sup> 2013	Preeclampsia without SGA (54)	Healthy, unmatched (134)	Plasma	n.d.	1.6×	N/A
Soto et al, <sup>78</sup> 2013	Preeclampsia with SGA (52)	Healthy, unmatched (134)	Plasma	n.d.	1.6×	N/A
Burwick et al, <sup>79</sup> 2013	Severe preeclampsia (25)	Healthy, GA matched (25)	Plasma	n.d.	1.3×	1.3×
Agostinis et al, <sup>80</sup> 2016	Preeclampsia (30)	Healthy, GA matched (30)	Plasma	N/A	n.d.	n.d.
He et al, <sup>81</sup> 2016	Early-onset severe preeclampsia (30)	Healthy, GA matched (30)	Plasma	18×	2.7×	2.8×
He et al, <sup>81</sup> 2016	Late-onset severe preeclampsia (30)	Healthy, GA matched (30)	Plasma	115×	6.1×	2.2×
Burwick et al, <sup>82</sup> 2018	Preeclampsia with severe features (104)	Healthy, GA matched (54)	Plasma	N/A	N/A	2.0×
Burwick et al, <sup>83</sup> 2019	Preeclampsia (16)	Healthy, unmatched (16)	Plasma	N/A	n.d.	1.4×
Burwick et al, <sup>79</sup> 2013	Severe preeclampsia (25)	Healthy, GA matched (25)	Urine	3.7×	5.4×	>4.3×
Burwick et al, <sup>82</sup> 2018	Preeclampsia with severe features (104)	Healthy, GA matched (54)	Urine	N/A	N/A	4.5×
Burwick et al, <sup>83</sup> 2019	Preeclampsia (16)	Healthy, unmatched (16)	Urine	N/A	n.d.	14×

Data are fold change in cases vs controls, with  $P < .05$  unless stated otherwise.

GA, gestational age; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; N/A, not applicable; n.d., no difference; SGA, small for gestational age.

<sup>a</sup> Descriptions per investigators; severe preeclampsia is now termed preeclampsia with severe features; <sup>b</sup> Controls labeled as unmatched if the matching criteria were not described in the study design.

Burwick. Complement in preeclampsia and HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 2:**

*Μελέτες ανάλυσης βιοδεικτών συμπληρώματος στην προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP.*

*(Burwick et al. Complement in preeclampsia and HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2022)*

Authors	Age (y)	History of aHUS	Complement gene pathogenic variant identified	Timing of pregnancy-aHUS (pregnancy rank)	Characteristics before eculizumab start	Time from admission to eculizumab initiation	Response to eculizumab	Neonate Status	Eculizu mab Stopped	Last follow-up (duration)
<b>aHUS during pregnancy</b>										
Andries et al, 2017 <sup>16</sup>	30	-	None in CFH,CFI, MCP,C3,CFB, THBD,DGKE	10 GW (11 <sup>th</sup> /5 miscarriages)	Plt: 15 G/L SCR: 707 µmol/L Dialysis Severe HT	4 days (Resistance to 4 PE)	At day 15 Pti 150 G/L SCR 215 µmol/L Dialysis stopped At 4 months SCR 46 µmol/L	Healthy infant (36 GW)	-	HUS remission Normal renal function (20 months)
Mandala et al, 2014 <sup>17</sup>	29	-	None in CFH,CFI, MCP,C3,CFB, THBD, DGKE	16 GW* (ND)	Plt 52 G/L SCR 52 µmol/L Severe HT	47 days (resistance to daily PE)	Immediate improvement of all parameters	ND	-	HUS remission SCR 62 µmol/L (ND)
Ardissino et al, 2013 <sup>18</sup> Mussoni et al, 2014 <sup>19</sup>	26	+ (2 y earlier)	CFH Homozygous p. Arg53Cys	17 GW (1 <sup>st</sup> )	Ptlt 102 G/L PU >3g/L SCR 56 µmol/L Severe HT	6 weeks (resistance to 30 PE)	At day 5 Pti 163 G/L Normal SCR Reduced PU	Healthy infant (38 GW)	+ (after delivery/3 8 GW)	ND
Demir et al, 2016 <sup>20</sup>	17	-	None in CFH or CFI	17 GW (ND)	Plt: 52 G/L SCR 252 µmol/L	5 days (Resistance to 5 PE)	Within few days Pti 202 G/L SCR 71 µmol/L	Caesarean section at 31GW (fetal distress) Neonatal respiratory distress Then healthy infant	-	HUS remission Normal renal function (6 months)
Tsai et al, 2016 <sup>21</sup>	22	+ Pregnancy-HUS 2 y earlier	CFH p. Arg1203Trp	22 GW (3 <sup>rd</sup> ) (HT during 1 <sup>st</sup> pregnancy HUS at 2 <sup>nd</sup> pregnancy)	Plt 56 G/L SCR 265 µmol/L	5 weeks	At day 3 Normal Pti At 3 months Normal SCR	Pre-term infant (Induced delivery/ 22 GW)	-	ND
Kourouklaris et al, 2014 <sup>22</sup>	23	-	ND	Preeclampsia at 31 GW HUS 5 days after caesarean section (ND)	Plt 80 G/L SCR 707 µmol/L Dialysis Neurological complications	6 months (Transient benefit from PE)	At 6 weeks Pti 141 G/L SCR 247 µmol/L	ND	+ after 6 weeks**	HUS relapse 5 months after stopping eculizumab Pti 75G/L SCR 486 µmol/L 12 months after restoring eculizumab HUS remission

Shanmugalingam et al, 2016 <sup>23</sup>	27	-	None in MCP	32 GW Preeclampsia /HUS (1 <sup>st</sup> )	Pti 44 G/L SCR 544 µmol/L Dialysis Severe HT	3 days (Resistance to PE)	At day 3 Pti 158 G/L Dialysis stopped At day 19 SCR 105 µmol/L	Pre-term healthy infant (induced delivery at 32GW)	-	SCR 132 µmol/L HUS remission SCR 110 µmol/L (2 months)
Asif et al, 2017 <sup>24</sup>	33	-	ND	33 GW Extensive blood loss after caesarean section /hysterectomy (ND)	Pti, 39 G/L SCR 530 µmol/L Dialysis	~ 6 days (resistance to 5 PE)	At 2 weeks Pti, 147 G/L SCR 300 µmol/L Dialysis stopped	In utero foetal death (33 GW)	-	HUS remission Normal renal function (6 months)
Chua et al, 2017 <sup>25</sup>	34	-	ND	33 GW (ND)	Pti, 88 G/L SCR 300 µmol/L Dialysis Neurological, intestinal and vascular complications	~ 6 days (Resistance to 5 PE)	At day 4 Hemolysis improved At day 40 Dialysis stopped	In utero foetal death (33 GW)	-	HUS remission Normal renal function (8.5 months)
Cravero et al, 2016 <sup>26</sup>	33	-	None in CFH,CFI, MCP,C3,CFB No anti-CFH Ab	36 GW (1 <sup>st</sup> )	Pti 200 G/L (under PE) Anuria Dialysis	5 days (Renal resistance to PE)	At ~ 1 week SCR 62 µmol/L	Caesarean section (36 GW) (foetal distress) Healthy infant	-	HUS remission Normal renal function (9 months)
Chua et al, 2017 <sup>25</sup>	29	-	ND	37 GW (ND)	Pti, 70 G/L SCR 495 µmol/L	2 days (after 2 PE)	At 2.5w Hemolysis markers normalized At 1m Screat 80 µmol/L	In utero foetal death (37 GW)	+ after 3 weeks***	HUS remission Normal renal function (7 months)****
Yamaguchi et al, 2017 <sup>27</sup>	25	-	CFH Homozygous p.R1215G	Preeclampsia at 37.5 GW HUS 2 days after caesarean section (1 <sup>st</sup> )	Pti 110 G/L SCR 177 µmol/L Neurological complications Carotid arteries stenosis	74 days (Transient improvement under PE)	At ~ 2 weeks Pti 250 G/L SCR 72 µmol/L	Healthy infant (37.5 GW)	-	HUS remission Normal renal function (7.5 months)



aHUS after delivery										
Canigral et al, 2013 <sup>28</sup>	32	-	None identified in CFH,CFI, MCP	At delivery (severe bleeding after caesarean section) (ND)	Ptt 30 G/L SCR 390 μmol/L	3 days (resistance to PE)	At 7 days Ptt 150G/L At ~ 2 months Normal SCR	ND	+, after 6 months	HUS remission Normal renal function (6 months)***
Gately et al, 2017 <sup>29</sup>	32	-	ND	At delivery at 40 GW (severe post-partum bleeding) (1 <sup>st</sup> )	Ptt 44 G/L SCR 170 μmol/L Dialysis at 4 days post-partum	6 days (renal resistance to 4 PE)	At 9 days Dialysis stopped	ND	-	HUS remission SCR 145 μmol/L (1 month)
Saad et al, 2015 <sup>30</sup>	16	-	MCP p.T383I	1 day after delivery (39 GW) (1 <sup>st</sup> )	Before PE Ptt 50 G/L SCR 210 μmol/L	46 days (Ptt 180 G/L, SCR 124 μmol/L after 14 PE)	Maintenance of normal Ptt and improved SCR	ND	-	HUS remission (ND)
Zschiedrich et al, 2013 <sup>31</sup>	31	-	CFI p.Gly263AlafsX37	3 days after delivery (41GW) (ND)	Ptt 88 G/L SCR 400 μmol/L Dialysis Delirium	18 days (resistance to 27 PE)	Within 2 weeks Ptt normalized SCR 88 μmol/L	Healthy infant	-	HUS remission SCR 88 μmol/L (2.5 months)
De Sousa-Amorim et al, 2015 <sup>32</sup>	41	-	None in CFH,CFI, MCP,C3,CFB. No anti-CFH Ab	4 days after full term delivery (1 <sup>st</sup> )	Ptt 105 G/L SCR 292 μmol/L Dialysis Severe HT	12 days (resistance to 5 PE)	At 4 days Ptt 130 G/L Dialysis stopped At 4 weeks Ptt 180 G/L SCR 97 μmol/L	Healthy infant	+ after 11 months	HUS remission Normal renal function (1 year)***
Carr et al, 2012 <sup>33</sup>	20	-	CFH (variant ND)	7 days after caesarean section (39 GW) (ND)	Ptt 28 G/L SCR 723 μmol/L Dialysis	7 days (resistance to PE)	At 2 weeks Ptt normalized At 6 weeks Dialysis stopped At 12 weeks Normal SCR	ND	+, after 9 m	HUS relapse 6 months after stopping Ec Ptt 54 G/L SCR 447 μmol/L Dialysis Remission after eculizumab restoring
Delmas et al, 2013 <sup>34</sup> Fakhouri et al, 2014 <sup>35</sup> (patient 1)	26	-	CFH p.Lys1186Thr CFI p.Ile322Thr	1w week after full term delivery (1 <sup>st</sup> )	Ptt 49 G/L SCR 550 μmol/L Dialysis	3 days (resistance to PE)	At 15 days Dialysis stopped At 42 days Ptt normalized At 6 months	Healthy infant	+ after 18 m	Remission of HUS 5 y after stopping eculizumab Normal renal function 2 <sup>nd</sup> pregnancy, 34 GW Ptt 110 G/L, proteinuria
							SCR 75 μmol/L			Eculizumab reinitiated Caesarean section (foetal stagnation) at 36 GW Eculizumab stopped after 6 months Sustained remission and normal renal function during subsequent year
Baghli et al, 2017 <sup>36</sup>	23	-	C3 p.Arg735Tr	2 weeks after delivery (38 GW) (1 <sup>st</sup> )	Ptt 177 G/L SCR 377 μmol/L Dialysis	~ 14 days (resistance to few PE)	At 4 months Ptt 201 G/L SCR 123 μmol/L Dialysis stopped	ND	-	HUS remission (8 months)

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3:

Χαρακτηριστικά και έκβαση 20 μεμονωμένων περιπτώσεων εγκυμοσύνης και σχετιζόμενου με τον τοκετό άτυπου HUS ασθενών που έλαβαν θεραπεία με *eculizumab*. Επιπλέον, 15 ασθενείς με σχετιζόμενο με τον τοκετό άτυπο HUS που έλαβαν θεραπεία με *eculizumab* και αντλήθηκαν από 3 σειρές: 4 ασθενείς των Bruel et al (2017), 10 από τους Huerta et al (2018) και 1 από τους Gaggl et al (2018).

(Fakhouri F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood 2020)

**Table 1** Case reports of PNH patients treated with eculizumab during pregnancy

References	Gestational age at beginning of therapy	Dose	Type of pregnancy	Outcome	Complications	Blood cord/breast milk detection
Patel et al. [18]	10 weeks	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Elective induction of labor at 37 weeks and delivery of a healthy baby	None	n/a
Miyasaka et al. [17]	From the beginning	900 mg every 2 weeks	Spontaneous singleton pregnancy	Spontaneous vaginal delivery at 37 weeks and delivery of a healthy female infant of 2662 g with APGAR score 8/9	Minor hemolytic episode at 20 weeks required 2 units of RBC transfusion Need for transfusion before delivery	Eculizumab detected in the cord blood at 11.9 µg/ml and undetectable in breast milk even immediately after infusion
Miyasaka et al. [17]	From 27 weeks	900 mg every 2 weeks	Spontaneous singleton pregnancy	Emergency C-section at 28 weeks and delivery of a healthy newborn of 853 g	Preeclampsia at 27 weeks Additional RBC and platelets transfusion in preparation for delivery	Eculizumab not detected in cord blood and breast milk
Miyasaka et al. [17]	From 18 weeks	900 mg every 2 weeks	Spontaneous singleton pregnancy	Spontaneous vaginal delivery at 40 weeks of a female newborn, 3110 g	Postpartum hemorrhage and need for blood transfusion	Eculizumab was detected in cord blood at a level of 15.0 µg/ml and undetectable in breast milk
Sharma et al. [14]	From the beginning	900 mg every 2 weeks until 30 weeks, then 900 mg weekly for 4 weeks, followed by 1200 mg every other week until 3 months postpartum. Then, 900 mg every 2 weeks	Spontaneous singleton pregnancy	Elective C-section at 36 weeks and delivery of a healthy female baby with APGAR score 9/9	Reduction of eculizumab levels < 11 µg/ml and need for an increase of the dose	No eculizumab detected in blood cord or breast milk
Patriquin and Leber [15]	From the beginning	900 mg fortnightly in the first trimester and 1200 mg fortnightly in the second trimester and interval between injections reduced at 12 days from 6th months	Spontaneous singleton pregnancy	Emergency C-section due to antepartum hemorrhage related to placenta previa and delivery of a healthy 4-week premature female newborn	Frank intravascular hemolysis with hemoglobinuria requiring reduction of the interval between injections at 12 days Need for transfusions during C-section	Breast-feeding was avoided
Vekemans et al. [19]	From the beginning	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Elective induction of labor at 38 weeks and delivery of a healthy male newborn	Increased transfusion requirement up to two packed RBC every 2 weeks	n/a

**Table 1** (continued)

References	Gestational age at beginning of therapy	Dose	Type of pregnancy	Outcome	Complications	Blood cord/breast milk detection
Gessoni et al. [16]	From the beginning	24 doses of eculizumab (900 mg)	Spontaneous singleton pregnancy	C-section at 38 weeks for fetal distress and delivery of a healthy newborn	Increased requirement of eculizumab from 1.7 doses/month before pregnancy to 2.6 doses/month Two episodes of postpartum pulmonary embolism that were successfully treated	n/a
Kelly et al. [2]	Up to 5 weeks	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Healthy newborn	None	n/a
Kelly et al. [2]	Up to 14 weeks	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Healthy newborn	Postpartum pyrexia of unknown origin, treated with no complication	n/a
Kelly et al. [2]	Up to 4 weeks	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Healthy newborn	None	n/a
Kelly et al. [2]	From the beginning	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Normal vaginal delivery at term of a healthy baby, 4 kg	Increased need for transfusion Breakthrough hemolysis at 26 weeks and sub-therapeutic eculizumab level that was solved reducing the time between injections to 12 days	No eculizumab detected in blood cord or breast milk
Kelly et al. [2]	27 weeks	900 mg weekly	IVF twin pregnancy	Elective C-section at 35 weeks and delivery of two healthy babies of 2 and 2.4 kg	Post-partum hemorrhage whilst on warfarin, requiring treatment with prothrombin complex concentrate and uterine artery embolization. Portal vein thrombosis	Low eculizumab levels in the cord insufficient to block complement
Kelly et al. [2]	From the beginning	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Emergency C-section at 28 weeks and delivery of a 900 g baby	Preeclampsia at 28 weeks Meconium plug syndrome in the newborn, due to prematurity	No eculizumab detected in the cord blood
Danilov et al. [10]	30 weeks	600 mg weekly for 4 weeks then 900 mg every other week until 3 months postpartum	IVF twin pregnancy	Elective C-section at 36 weeks	Thrombocytopenia Peripheral edema, need for blood and platelets transfusion during surgery	n/a

**Table 1** (continued)

References	Gestational age at beginning of the therapy	Dose	Type of pregnancy	Outcome	Complications	Blood cord/breast milk detection
Marasca et al. [20]	From the beginning	n/a	Spontaneous singleton pregnancy	Vaginal delivery at 38 weeks of a healthy male, 3.43 kg, with APGAR score 9/10	None	Breast-feeding was avoided

*PNH* paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *IVF* in vitro fertilization, *C-section* caesarian section, *RBC* red blood cells

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 4:**

*Αναφορές περιστατικών (case reports) ασθενών με PNH που έλαβαν θεραπεία με eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.*

*(Sarno, L., Tufano, A., Maruotti, G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. J Nephrol 32, 17–25 2019)*

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 
- <sup>1</sup> Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med (2001)
- <sup>2</sup> Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. Hematol Oncol Clin North Am (2015)
- <sup>3</sup> Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited. J Cell Mol Med (2008)
- <sup>4</sup> Nesargikar PN et al. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. Eur J Microbiol Immunol. (2012)
- <sup>5</sup> Gaboriaud C et al. Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle. Trends Immunol. (2004)
- <sup>6</sup> Serna M et al. Structural basis of complement membrane attack complex formation. Nat Commun. (2016)
- <sup>7</sup> Csomor E et al. Complement protein C1q induces maturation of human dendritic cells. Mol Immunol. (2007)
- <sup>8</sup> Chen A et al. Human T cells express specific binding sites for C1q. Role in T cell activation and proliferation. J Immunol. (1994)
- <sup>9</sup> Iobst ST et al. Binding of sugar ligands to Ca<sup>2+</sup>-dependent animal lectins. I. Analysis of mannose binding by site-directed mutagenesis and NMR. J Biol Chem. (1994)
- <sup>10</sup> Kjaer TR et al. Structural insights into the initiating complex of the lectin pathway of complement activation. Structure. (2015)
- <sup>11</sup> Agostinis C, et al. COVID-19, Pre-Eclampsia, and Complement System. Front Immunol (2021)

---

<sup>12</sup> Cortes C et al. Local release of properdin in the cellular microenvironment: role in pattern

---

recognition and amplification of the alternative pathway of complement. *Front Immunol* (2012)

<sup>13</sup> Girardi G et al. Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and Beyond. *Front. Immunol.* (2020)

<sup>14</sup> Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol.* (2012)

<sup>15</sup> Seya T, Atkinson JP. Functional properties of membrane cofactor protein of complement. *Biochem J.* (1989)

<sup>16</sup> Tschopp J et al. Clusterin, the human apolipoprotein and complement inhibitor, binds to complement C7, C8 beta, and the b domain of C9. *J Immunol.* (1993)

<sup>17</sup> Gigli I et al. Modulation of the classical pathway C3 convertase by plasma proteins C4 binding protein and C3b inactivator. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1979)

<sup>18</sup> Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017

<sup>19</sup> Gavriilaki E and Brodsky R. Complementopathies and precision medicine. *J Clin Invest* (2020)

<sup>20</sup> Abildgaard U et al. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2013)

<sup>21</sup> Regal JF et al. The Complement System and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* (2017)

<sup>22</sup> Burwick R.M. et al. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol* (2022)

<sup>23</sup> Agostinis, C. Stampalija et al. Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* (2016)

<sup>24</sup> Kolev M et al. Complement--tapping into new sites and effector systems. *Nat Rev Immunol* (2014)

- 
- <sup>25</sup> Regal JF et al. The Complement System and Adverse Pregnancy Outcomes. *Mol Immunol* (2015)
- <sup>26</sup> C.W. Redman, I.L. Sargent. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* (2005)
- <sup>27</sup> Ito Y, Matsuoka K. et al. Increased expression of perforin, granzyme B, and C5b-9 in villitis of unknown etiology. *Placenta* (2015)
- <sup>28</sup> Rampersad R, Barton A et al. The C5b-9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injury in vivo and modulates human trophoblast function in vitro. *Placenta* (2008)
- <sup>29</sup> Chighizola CB et al. The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Front Immunol* (2020)
- <sup>30</sup> Van de Geijn et al. Mannose-binding lectin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Human Reproduction* (2007)
- <sup>31</sup> Csuka D et al. Functional analysis of the mannose-binding lectin complement pathway in normal pregnancy and preeclampsia. (2012)
- <sup>32</sup> Agostinis C et al. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development. *J Immunol.* (2010)
- <sup>33</sup> Bulla R et al. Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium. *Mol Immunol.* (2008)
- <sup>34</sup> Singh J et al. Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension* (2011)
- <sup>35</sup> Genbacev O, Di Federico E et al. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Human Reproduction* (1999)
- <sup>36</sup> Morgan BP. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology* (2016)

- 
- <sup>37</sup> Huppertz B. The critical role of abnormal trophoblast development in the etiology of preeclampsia. *Current Pharmaceutical Biotechnology* (2018)
- <sup>38</sup> Inkeri Lokki A et al. Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. *Front Immunol* (2017)
- <sup>39</sup> Cooper DW, Deane EM, Marshall P, Gallery ED. C3 allotypes in pregnancy hypertension and eclampsia. *Hum Hered* (1988)
- <sup>40</sup> Baines MG et al. Studies of complement levels in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol.* (1974)
- <sup>41</sup> Millar KG, Mills P. C 1 3 and IgG levels in mothers and babies at delivery. *Obstet Gynecol.* (1972)
- <sup>42</sup> Derzsy Z et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* (2010)
- <sup>43</sup> Richani K et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* (2005)
- <sup>44</sup> Mayer AE et al. An AGM model for changes in complement during pregnancy: neutralization of influenza virus by serum is diminished in late third trimester. *PloS one.* (2014)
- <sup>45</sup> Xu C, Mao D et al. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science* (2000)
- <sup>46</sup> L. Hering, F. Herse et al. Trophoblasts reduce the vascular smooth muscle cell proatherogenic response. *Hypertension* (2008)
- <sup>47</sup> Jane E. Salmon et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* (2011)



---

<sup>48</sup> Ferreira VP et al. Complement control protein factor H: the good, the bad, and the

---

inadequate. *Mol Immunol* (2010)

<sup>49</sup> Lokki AI et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Front Immunol* (2014)

<sup>50</sup> Anne Kopp et al. Factor H: A Complement Regulator in Health and Disease, and a Mediator of Cellular Interactions. *Biomolecules* (2012)

<sup>51</sup> Lokki AI, Ren Z, Triebwasser M, Daly E, Perola M, Auro K, et al. Identification of complement factor H variants that predispose to pre-eclampsia: A genetic and functional study. *BJOG* (2023)

<sup>52</sup> Olivar R. et al. The complement inhibitor factor H generates an anti-inflammatory and tolerogenic state in monocyte-derived dendritic cells, *J. Immunol.* (2016)

<sup>53</sup> Holmes CH et al. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol.* (1992)

<sup>54</sup> Hsi BL et al. Differential expression of complement regulatory proteins on subpopulations of human trophoblast cells. *Journal of reproductive immunology.* (1991)

<sup>55</sup> Nishikori K et al. The change of membrane complement regulatory protein in chorion of early pregnancy. *Clinical immunology and immunopathology.* (1993)

<sup>56</sup> Chaouat G, Petitbarat M, Bulla R et al. Early regulators in abortion and implications for a preeclampsia model. *Journal of reproductive immunology.* (2009)

<sup>57</sup> Faulk WP, Johnson PM. Immunological studies of human placentae: identification and distribution of proteins in mature chorionic villi. *Clinical and experimental immunology.* (1977)

<sup>58</sup> Tedesco F et al. Immunohistochemical detection of terminal complement complex and S protein in normal and pre-eclamptic placentae. *Clinical and experimental immunology.* (1990)

- 
- <sup>59</sup> Wells M et al. Complement component deposition in uteroplacental (spiral) arteries in normal human pregnancy. *Journal of reproductive immunology*. (1987)
- <sup>60</sup> Buurma A et al. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension*. (2012)
- <sup>61</sup> Chow WN, Lee YL, et al. Complement 3 deficiency impairs early pregnancy in mice. *Molecular reproduction and development*. (2009)
- <sup>62</sup> Usami M et al Complement component C3 functions as an embryotrophic factor in early postimplantation rat embryos. *The International journal of developmental biology*. (2010)
- <sup>63</sup> Reza R et al. Functional receptor for C3a anaphylatoxin is expressed by normal hematopoietic stem/progenitor cells, and C3a enhances their homing-related responses to SDF-1. *Blood*. (2003)
- <sup>64</sup> Baj-Krzyworzeka M et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp hematology*. (2002)
- <sup>65</sup> Beasley KM et al. Decreased endothelial progenitor cells in preeclampsia and consequences for developmental programming. *Hypertension*. (2014)
- <sup>66</sup> Atkinson JP, Farries T. Separation of self from non-self in the complementsystem. *Immunol Today*. (1987)
- <sup>67</sup> Morgan BP, Harris CL. *Complement Regulatory Proteins*. 1st ed. Cambridge, MA: Academic Press (1999)
- <sup>68</sup> Morgan BP, Holmes CH. Immunology of reproduction: protecting the placenta. *Curr Biol*. (2000)
- <sup>69</sup> Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science*. (2000)
- <sup>70</sup> Gelber SE et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J Immunol*. (2015)

---

<sup>71</sup> Sun X et al. Role of decay accelerating factor in regulating complement activation on the

---

erythrocyte surface as revealed by gene targeting. Proc Natl Acad Sci USA. (1999)

<sup>72</sup> Anderson DJ et al. The role of complement component C3b and its receptors in sperm-oocyte interaction. Proc Natl Acad Sci USA. (1993)

<sup>73</sup> Hawksworth et al. Complement in stem cells and development. Sem Immunol. (2018)

<sup>74</sup> Reichhardt MP et al. Complement in human pre-implantation embryos: attack and defense. Front Immunol. (2019)

<sup>75</sup> Mohlin FC et al. Analysis of genes coding for CD46, CD55, and C4b-binding protein in patients with idiopathic, recurrent, spontaneous pregnancy loss. Eur J Immunol. (2013)

<sup>76</sup> Tse PK et al. Preimplantation embryos cooperate with oviductal cells to produce embryotrophic inactivated complement-3b. Endocrinology. (2008)

<sup>77</sup> King BC et al. Complement component C3 is highly expressed in human pancreatic islets and prevents beta cell death via ATG16L1 interaction and autophagy regulation. Cell Metab. (2018)

<sup>78</sup> Kim SM, Kim JS. A review of mechanisms of implantation. Dev Reprod. (2017)

<sup>79</sup> Pierik E et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? Front Immunol. (2019)

<sup>80</sup> He YD et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: a prospective study. Mol Immunol. (2020)

<sup>81</sup> Nevalainen J et al. Intrauterine growth restriction and placental gene expression in severe preeclampsia, comparing early-onset and late-onset forms. J Perinat Med. (2017)

<sup>82</sup> Mohlin FC et al. Analysis of C3 gene variants in patients with idiopathic recurrent spontaneous pregnancy loss. Front Immunol. (2018)

<sup>83</sup> Cho HY et al. Association of complement factor D and H polymorphisms with recurrent pregnancy loss. Int J Mol Sci. (2019)

---

<sup>84</sup> Ohmura et al. Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss. Clin

---

Immunol. (2019)

<sup>85</sup> Kim MY et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* (2018)

<sup>86</sup> Liu L et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet.* (2016)

<sup>87</sup> Keelan JA et al. Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. *Placenta.* (2003)

<sup>88</sup> Gonzalez JM et al. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice. *Am J Pathol.* (2011)

<sup>89</sup> Denison FC et al. The effect of mifepristone administration on leukocyte populations, matrix, metalloproteinases and inflammatory mediators in the first trimester cervix. *Mol. Human Reprod.* (2000)

<sup>90</sup> Kelly RJ et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* (2015)

<sup>91</sup> Alrahmani L, Willrich MA V. The complement alternative pathway and preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* (2018)

<sup>92</sup> Kana Amari Chinchilla et al. Complement-Mediated Disorders in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* (2020)

<sup>93</sup> Elabd H et al. A novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia HELLP syndrome. *BMJ Case Rep* (2019)

<sup>94</sup> Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. *NEJM* (2019)

<sup>95</sup> Sibai BM et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* (1986)

- 
- <sup>96</sup> Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* (1991)
- <sup>97</sup> Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* (1990)
- <sup>98</sup> Fakhouri F, Vercel C, Fremeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* (2012)
- <sup>99</sup> Girardi G. Complement activation, a threat to pregnancy. *Semin Immunopathol.* (2018)
- <sup>100</sup> Girardi G et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* (2006)
- <sup>101</sup> Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* (2003)
- <sup>102</sup> Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* (2004)
- <sup>103</sup> Feinberg BB. Preeclampsia: the death of goliath. *Am J Reprod Immunol.* (2006)
- <sup>104</sup> Michael Holers V et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* (2002)
- <sup>105</sup> Davisson R et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia. *Hypertension.* (2002)
- <sup>106</sup> Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, et al. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension.* (2013)
- <sup>107</sup> Lynch AM, Gibbs RS, Murphy JR, et al. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* (2011) 136



- 
- <sup>108</sup> Lokki AL, Kaartokallio T, Holmberg V, et al. Analysis of complement C3 gene reveals susceptibility to severe Preeclampsia. *Front Immunol.* (2017)
- <sup>109</sup> Yonekura Collier AR et al. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* (2019)
- <sup>110</sup> Cohen D et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol.* (2011)
- <sup>111</sup> Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* (2008)
- <sup>112</sup> Crovetto F et al. The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. *J Matern Neonatal Med.* (2012)
- <sup>113</sup> Vaught AJ et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI insight.* (2018)
- <sup>114</sup> Vaught AJ, Gavriilaki E et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol.* (2016)
- <sup>115</sup> Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/ HELLP syndrome. *Placenta.* (2013)
- <sup>116</sup> Elabd H et al. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/ HELLP syndrome. *BMJ Case Rep.* (2019)
- <sup>117</sup> Than NG et al. A role for mannose-binding lectin, a component of the innate immune system in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* (2008)
- <sup>118</sup> Lappas M, Woodruff TM, Taylor SM, Permezel M. Complement C5A regulates prolabor mediators in human placenta. *Biol Reprod.* (2012)
- <sup>119</sup> Li H, et al. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005

---

<sup>120</sup> Nagamatsu T, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1

---

expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004

<sup>121</sup> Langer HF, Chung KJ, Orlova VV, et al. Complement-mediated inhibition of neovascularization reveals a point of convergence between innate immunity and angiogenesis. *Blood* (2010)

<sup>122</sup> Ma Y, Kong LR, Ge Q, et al. Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of pre-eclampsia. *J Cell Mol Med* (2018)

<sup>123</sup> Banadakoppa M, et al. Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *Am J Reprod Immunol* (2018)

<sup>124</sup> Kavanagh D et al. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* (2008)

<sup>125</sup> Fremeaux-Bacchi V et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* (2013)

<sup>126</sup> Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* (2017)

<sup>127</sup> Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* (2010)

<sup>128</sup> Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol* (2020)

<sup>129</sup> Osborne AJ, Breno M, Borsa NG, et al. Statistical validation of rare complement variants provides insights into the molecular basis of atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J Immunol* (2018)

<sup>130</sup> Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol* (2015)

- 
- <sup>131</sup> Duzkale H, et al. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. *Clin Genet* (2013)
- <sup>132</sup> Fakhouri F et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* (2008)
- <sup>133</sup> Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011
- <sup>134</sup> Crovetto F, Borsa N, Acaia B, et al. The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2012)
- <sup>135</sup> Lokki AI et al. Genetic analysis of membrane cofactor protein (CD46) of the complement system in women with and without preeclamptic pregnancies. *PLoS One* (2015)
- <sup>136</sup> Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens* (2018)
- <sup>137</sup> Fang CJ et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood* (2008)
- <sup>138</sup> Zipfel PF et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* (2007)
- <sup>139</sup> Heinen S et al. Factor H-related protein 1 (CFHR-1) inhibits complement C5 convertase activity and terminal complex formation. *Blood* (2009)
- <sup>140</sup> Haeger M, Bengtson A, Karlsson K, Heideman M. Complement activation and anaphylatoxin (C3a and C5a) formation in preeclampsia and by amniotic fluid. *Obstet Gynecol* (1989)
- <sup>141</sup> Lynch AM et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with preeclampsia. *BJOG* (2010)

- 
- <sup>142</sup> Lynch AM, Eckel RH et al. Prepregnancy obesity and complement system activation in early pregnancy and the subsequent development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (2012)
- <sup>143</sup> Banadakoppa M et al. Complement split products in amniotic fluid in pregnancies subsequently developing early-onset preeclampsia. *Dis Markers* (2015)
- <sup>144</sup> Haeger M, Unander M et al. Enhanced anaphylatoxin and terminal C5b-9 complement complex formation in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* (1990)
- <sup>145</sup> Soto E, Romero R et al. Preeclampsia and pregnancies with small-for-gestational age neonates have different profiles of complement split products. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2010)
- <sup>146</sup> Agostinis C, Stampalija T et al. Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* (2016)
- <sup>147</sup> Burwick RM, Velásquez JA, Valencia CM, et al. Terminal complement activation in preeclampsia. *Obstet Gynecol* (2018)
- <sup>148</sup> Burwick RM, Togioka BM et al. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (2019)
- <sup>149</sup> Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol* (1996)
- <sup>150</sup> Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* (2006)
- <sup>151</sup> Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* (2013)
- <sup>152</sup> Sullivan M et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* (2010)

---

<sup>153</sup> Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood (2009)

- 
- <sup>154</sup> Hallstensen RF et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* (2015)
- <sup>155</sup> Palomo M, Blasco M, Molina P, et al. Complement activation and thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* (2019)
- <sup>156</sup> Lu AB, Lazarus B, Rolnik DL, Palmer KR. Pregnancy prolongation after eculizumab use in early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* (2019)
- <sup>157</sup> Lokki AI, Haapio M, Heikkinen-Eloranta J. Eculizumab treatment for postpartum HELLP syndrome and aHUS-case report. *Front Immunol* (2020)
- <sup>158</sup> Burwick RM, Burwick NR, Feinberg BB. Eculizumab fails to inhibit generation of C5a in vivo. *Blood* (2014)
- <sup>159</sup> Krisinger MJ, Goebeler V, Lu Z, et al. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway. *Blood* (2012)
- <sup>160</sup> Burwick RM, Burwick N, Feinberg BB. Response: maternal and cord C5a in response to eculizumab. *Blood* (2015)
- <sup>161</sup> Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* (2012)
- <sup>162</sup> Loirat C, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* (2011)
- <sup>163</sup> Nester CM, et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol* (2015)
- <sup>164</sup> Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev* (2017)
- <sup>165</sup> Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* (2010)
- <sup>166</sup> Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat.* (2010)

- 
- <sup>167</sup> Noris M, Bresin E, Mele C, et al. Genetic atypical hemolytic uremic syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. editors. GeneReviewsVR . Seattle (WA): University of Washington, Seattle; (2007)
- <sup>168</sup> Esparza-Gordillo J, de Jorge EG, Garrido CA, et al. Insights into hemolytic uremic syndrome: segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol Immunol* (2006)
- <sup>169</sup> Sridharan M, Go RS, Willrich M. Atypical hemolytic uremic syndrome: review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods* (2018)
- <sup>170</sup> Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *CJASN* (2010)
- <sup>171</sup> Scully M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome microangiopathy in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* (2016)
- <sup>172</sup> Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* (2015)
- <sup>173</sup> Merrill SA, Brittingham ZD, Yuan X, et al. Eculizumab cessation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* (2017)
- <sup>174</sup> Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol.* (2018)
- <sup>175</sup> Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *JASN.* (2010)
- <sup>176</sup> Saad AF, Roman J, Wyble A, et al. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome. *AJP Rep.* (2016)
- <sup>177</sup> Gaggl M, Aigner C, Csuka D, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancies in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* (2018)



- 
- <sup>178</sup> Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* (2018)
- <sup>179</sup> Demir E, Yazici H, Ozluk Y, et al. Pregnant woman with atypical hemolytic uremic syndrome delivered a healthy newborn under eculizumab treatment. *Case Rep Nephrol Dial.* (2016)
- <sup>180</sup> Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* (2013)
- <sup>181</sup> Aloizos S, Seretis C, Liakos N, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol.* (2013)
- <sup>182</sup> Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* (1993)
- <sup>183</sup> George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* (2014)
- <sup>184</sup> Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev.* (2014)
- <sup>185</sup> Brady TM, Pruette C, Loeffler LF, Weidemann D, Strouse JJ, Gavriilaki E, Brodsky RA. Typical Hus: Evidence of Acute Phase Complement Activation from a Daycare Outbreak. *J Clin Exp Nephrol.* (2016)
- <sup>186</sup> Poolpol K, Orth-Holler D et al. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. *Mol Immunol.* (2014)
- <sup>187</sup> Rodriguez de Cordoba S et al. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Sem Thromb Hemost.* (2014)
- <sup>188</sup> Caprioli J et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* (2006)

- 
- <sup>189</sup> Sullivan M et al. Age-related penetrance of hereditary atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet.* (2011)
- <sup>190</sup> Sansbury FH et al. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* (2014)
- <sup>191</sup> Bresin E et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol.* (2013)
- <sup>192</sup> Bhattacharjee A et al. The Major Autoantibody Epitope on Factor H in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Is Structurally Different from Its Homologous Site in Factor H-related Protein 1, Supporting a Novel Model for Induction of Autoimmunity in This Disease. *J Biol Chem.* (2015)
- <sup>193</sup> Warwicker P et al Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* (1998)
- <sup>194</sup> Hellwage J et al. Complement C3b/C3d and cell surface polyanions are recognized by overlapping binding sites on the most carboxyl-terminal domain of complement factor H. *J Immunol.* (2002)
- <sup>195</sup> Bhattacharjee A, Lehtinen MJ, Kajander T, Goldman A, Jokiranta TS. Both domain 19 and domain 20 of factor H are involved in binding to complement C3b and C3d. *Mol Immunol.* (2010)
- <sup>196</sup> Clark SJ et al. Tissue-specific host recognition by complement factor H is mediated by differential activities of its glycosaminoglycan-binding regions. *J Immunol.* (2013)
- <sup>197</sup> Blaum BS, Hannan JP, Herbert AP, Kavanagh D, Uhrin D, Stehle T. Structural basis for sialic acid-mediated self-recognition by complement factor H. *Nat Chem Biol.* (2015)
- <sup>198</sup> Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, Diaz-Torres ML, Sampson A, Mead P, Webb M, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med.* (2006)

- 
- <sup>199</sup> Maga TK, Meyer NC, Belsha C, Nishimura CJ, Zhang Y, Smith RJ. A novel deletion in the RCA gene cluster causes atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* (2011)
- <sup>200</sup> Challis RC, Araujo GS et al. A De Novo Deletion in the Regulators of Complement Activation Cluster Producing a Hybrid Complement Factor H/Complement Factor H-Related 3 Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* (2016)
- <sup>201</sup> Fremeaux-Bacchi V et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* (2004)
- <sup>202</sup> Nilsson SC et al. Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead to either altered secretion or altered function of factor I. *Eur J Immunol.* 2010
- <sup>203</sup> Bienaime F et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* (2010)
- <sup>204</sup> Alba-Dominguez M et al. Complement factor I deficiency: a not so rare immune defect: characterization of new mutations and the first large gene deletion. *Orphanet J Rare Dis.* (2012)
- <sup>205</sup> Gleeson PJ et al. Chromosomal rearrangement-A rare cause of complement factor I associated atypical haemolytic uraemic syndrome. *Immunobiol.* (2016)
- <sup>206</sup> Richards A et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2003)
- <sup>207</sup> Noris M et al. International Registry of R, Familial HT. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet.* (2003)
- <sup>208</sup> Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulator CD46: genetic variants and disease associations. *Hum Genomics.* (2015)

- 
- <sup>209</sup> Blom AM et al. A novel non-synonymous polymorphism (p.Arg240His) in C4b-binding protein is associated with atypical hemolytic uremic syndrome and leads to impaired alternative pathway cofactor activity. *J Immunol.* (2008)
- <sup>210</sup> Marinozzi MC et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol.* (2014)
- <sup>211</sup> Lemaire M et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* (2013)
- <sup>212</sup> Bruneau S et al. Loss of DGK epsilon induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood.* (2015)
- <sup>213</sup> Raina R, Mangat G, et al. Anti-factor H antibody and its role in atypical hemolytic uremic syndrome. *Frontiers in Immunology.* (2022)
- <sup>214</sup> Jozsi M, Reuter S, et al. Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome. *Immunol Lett.* (2014)
- <sup>215</sup> Abarrategui-Garrido C, et al. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* (2009)
- <sup>216</sup> Jozsi M, Strobel S, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* (2007)
- <sup>217</sup> Francis NJ, McNicholas B, Awan A, et al. A novel hybrid CFH/CFHR3 gene generated by a microhomology-mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* (2012)
- <sup>218</sup> Ardissino G, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* (2014)
- <sup>219</sup> Sahutoglu T, et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS?: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* (2016)

---

<sup>220</sup> Servais A, Devillard N, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy:

---

outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. (2016)

<sup>221</sup> Fakhouri F, FilaM, Provo<sup>^</sup> t F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017

<sup>222</sup> Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014

<sup>223</sup> Schrezenmeier H, Muus P, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. (2014)

<sup>224</sup> Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. (2013)

<sup>225</sup> Yamashina M, Ueda E, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. (1990)

<sup>226</sup> Nevo Y, Ben-Zeev B, et al. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood*. (2013)

<sup>227</sup> Bais J, Pel M, von dem Borne A, van der Lelie H. Pregnancy and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (1994)

<sup>228</sup> Bjørge L, Ernst P, Haram KO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2003)

<sup>229</sup> Fieni S, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* (2006)

<sup>230</sup> Spencer JA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pregnancy: case report. *Br J Obstet Gynaecol* (1980)

<sup>231</sup> Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* (2000)

- 
- <sup>232</sup> Tichelli A, Socié G, Marsh J et al. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med* (2002)
- <sup>233</sup> de Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* (2011)
- <sup>234</sup> Girardi G, Prohászka Z, Bulla R, Tedesco F, Scherjon S. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition. *Mol Immunol* (2011)
- <sup>235</sup> Thomas TC, Rollins SA, Rother RP et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and singlechain Fv. *Mol Immunol* (1996)
- <sup>236</sup> Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* (2006)
- <sup>237</sup> Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* (2004)
- <sup>238</sup> Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* (2008)
- <sup>239</sup> Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* (2011)
- <sup>240</sup> Patriquin C, Leber B. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clin Case Rep* (2015)
- <sup>241</sup> Danilov AV, Brodsky RA, Craigo S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res* (2010)
- <sup>242</sup> Marasca R, Coluccio V, Santachiara R et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* (2010)

---

<sup>243</sup> Ando Y, Kida M, Saika M et al. Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with



---

eculizumab. Rinsho Ketsueki (2014)

<sup>244</sup> Kelly R, Arnold L, Richards S et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Br J Haematol (2010)

<sup>245</sup> Schatz-Jakobsen JA, Zhang Y, Johnson K, Neill A, Sheridan D, Andersen GR. Structural Basis for Eculizumab-Mediated Inhibition of the Complement Terminal Pathway. J Immunol. (2016)

<sup>246</sup> Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, Mojcik CF, Rother RP. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. (2005)

<sup>247</sup> Rother RP, Rollins SA et al Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. (2007)

<sup>248</sup> Hochsmann B, Dohna-Schwake C, Kyrieleis HA, Pannicke U, Schrezenmeier H. Targeted therapy with eculizumab for inherited CD59 deficiency. N Engl J Med. (2014)

<sup>249</sup> Krawitz PM et al. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. Blood. (2013)

<sup>250</sup> Risitano AM et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood. (2009)

<sup>251</sup> Hill A et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica. (2010)

<sup>252</sup> DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Eur J Haematol. (2013)

<sup>253</sup> Rondelli T et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with hematological response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. (2014)

- 
- <sup>254</sup> Nishimura J et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* (2014)
- <sup>255</sup> Bodó I, Amine I, Boban A, Bumbea H, Kulagin A, Lukina E, Piekarska A, Zupan IP, Sokol J, Windyga J, Cermak J. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther.* (2023)
- <sup>256</sup> Hillmen P et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* (2007)
- <sup>257</sup> Hillmen P et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* (2013)
- <sup>258</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage (CG154). (2013)
- <sup>259</sup> Girardi G. Complement inhibition keeps mothers calm and avoids fetal rejection. *Immunol Invest* 2008
- <sup>260</sup> Sharma R, Keyzner A, Liu J et al. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep* (2015)
- <sup>261</sup> Gessoni G, Canistro R, Bergamini L et al. Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis* (2015)
- <sup>262</sup> Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* (2012)
- <sup>263</sup> Hashira S, Okitsu-Negishi S, Yoshino K. Placental transfer of IgG subclasses in a Japanese population. *Pediatr Int* (2000)
- <sup>264</sup> Sarno, L., Tufano, A., Maruotti, G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol* 32, 17–25 (2019)

- 
- <sup>265</sup> Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* (2006)
- <sup>266</sup> Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood.* (2007)
- <sup>267</sup> McNeil HP et al. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA.* (1990)
- <sup>268</sup> Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood.* (1989)
- <sup>269</sup> Zhang J, McCrae KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood.* (2005)
- <sup>270</sup> Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum.* (2006)
- <sup>271</sup> Sorice M, Longo A, Capozzi A, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum.* (2007)
- <sup>272</sup> de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid syndrome-not a non-inflammatory disease. *Semin Thromb Hemost.* (2015)
- <sup>273</sup> Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol.* (2007)
- <sup>274</sup> Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, Tincani A, Ruffatti A, Meroni PL. The treatment of anti-phospholipid syndrome: A comprehensive clinical approach. *J Autoimmun.* (2018)
- <sup>275</sup> Pierangeli SS et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* (2005)

- 
- <sup>276</sup> Carrera-Marin A et al. C6 knockout mice are protected from thrombophilia mediated by antiphospholipid antibodies. *Lupus*. (2012)
- <sup>277</sup> Fischetti F et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. (2005)
- <sup>278</sup> Agostinis C et al. A non-complement-fixing antibody to beta2 glycoprotein I as a novel therapy for anti-phospholipid syndrome. *Blood*. (2014)
- <sup>279</sup> Girardi G et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. (2003)
- <sup>280</sup> Girardi G et al. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. (2004)
- <sup>281</sup> Redecha P et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood*. (2007)
- <sup>282</sup> Chaturvedi S et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. (2020)
- <sup>283</sup> Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. (2021)
- <sup>284</sup> Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2010)
- <sup>285</sup> Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014
- <sup>286</sup> Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol*. (1992)

- 
- <sup>287</sup> Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* (2009)
- <sup>288</sup> Breen KA et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary anti-phospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* (2012)
- <sup>289</sup> Devreese KM, Hoylaerts MF. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis? *Thromb Haemost.* (2010)
- <sup>290</sup> Meroni PL et al. Complement activation in antiphospholipid syndrome and its inhibition to prevent rethrombosis after arterial surgery. *Blood.* (2016)
- <sup>291</sup> Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* (2009)
- <sup>292</sup> Goicoechea de Jorge E, Caesar JJE, Malik TH, et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2013)
- <sup>293</sup> Java A et al. Role of complement receptor 1 (CR1; CD35) on epithelial cells: a model for understanding complement-mediated damage in the kidney. *Mol Immunol.* (2015)
- <sup>294</sup> Cervera R et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* (2015)
- <sup>295</sup> Pengo V et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* (2010)
- <sup>296</sup> Lee JW et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* (2019)
- <sup>297</sup> Hillmen P et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* (2013)
- <sup>298</sup> Buyon JP, Kim MY, Guerra MM. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study *Annals of internal medicine.* (2015)

---

<sup>299</sup> Kim MY et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients

---

with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* (2018)

<sup>300</sup> Lynch AM et al. The Relationship of Longitudinal Levels of Complement Bb During Pregnancy with Preeclampsia *Am J Reprod Immunol.* (2016)

<sup>301</sup> Hoffman MC et al. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia *Am J Reprod Immunol.* (2014)

<sup>302</sup> Cunningham DS, Tichenor JR. Jr. Decay-accelerating factor protects human trophoblast from complement-mediated attack *Clin Immunol Immunopathol.* (1995)

<sup>303</sup> Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies *American journal of obstetrics and gynecology.* (2007)

<sup>304</sup> Putterman C et al. Cell-bound complement activation products in systemic lupus erythematosus: comparison with anti-double-stranded DNA and standard complement measurements *Lupus Sci Med.* (2014)

<sup>305</sup> Buyon JP et al. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy *Arthritis Rheum.* (1992)

<sup>306</sup> Abramson SB, Buyon JP. Activation of the complement pathway: comparison of normal pregnancy, preeclampsia, and systemic lupus erythematosus during pregnancy *Am J Reprod Immunol.* (1992)

<sup>307</sup> Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature *Autoimmun Rev.* (2015)

<sup>308</sup> Appenzeller S et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* (2011)

<sup>309</sup> Rovere-Querini P et al. Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore).* (2018)

---

<sup>310</sup> Gustavsen A et al. Effect on mother and child of eculizumab given before caesarean section in a patient with severe antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. (2017)