

Investigation of C1q-binding circulating immune complex correlates in osteoarthritis of the knee: a single-center retrospective study

Timea-Csilla Nagy-Finna^{1,2}, Lilla-Anna Faragó¹, Pál-István Kikeli¹, Erika-Lídia Szövérfi¹, Hunor Lukács¹, Klára Engi¹, János Székely^{1,2}, Árpád Sólyom³, Előd Ernő Nagy⁴

¹Procardia Medical Clinic, Târgu Mureș, ²Doctoral School of Medicine and Pharmacy, I.O.S.U.D., George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures, ³I. Orthopaedics-Traumatology Clinic, Mures County Emergency Hospital, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures, ⁴Biochemistry and Environmental Chemistry Department, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures

Abstract • Osteoarthritis of the knee is a common musculoskeletal disease with an increasing incidence and prevalence. Over the last two decades, an increasing weight of inflammatory factors have been emphasized. The activation of the complement system is well known in rheumatological diseases of inflammatory or auto-immune origin; however, its participation in osteoarthritis is less characterized. The goal of our study was to detect the C1q binding circulating immune complexes and to describe their potential clinical and laboratory correlations. 61 patients with knee osteoarthritis and a control group of 17 non-osteoarthritic patients from 2023–2024 were included. Demographic data, as well as patient history, comorbidities and the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) disease activity index were recorded. Patients' complete blood counts, titres of complement factors C3, C4 and levels of circulating immune complexes C1q, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (Neu/Ly) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) were determined. The study group consisted of 86% female patients with a mean age of 66.1 ± 1.1 years. The WOMAC score had a mean value of 24.9 ± 1.3 . The neutrophil-to-lymphocyte ratio was 2.05 ± 0.17 , C3, C4 were within the reference range. The C1q CIC levels in the osteoarthritis group studied were slightly above (19.6 ± 2.7 µgEq/mL) the reference cut-off value (< 16 µgEq/mL) indicated by the manufacturer. The C1q CIC level of the patient group was significantly higher ($p=0.0012$) compared to the control group (6.06 ± 0.85 µgEq/mL). C1q CIC did not show a significant correlation with the WOMAC index or with Neu/Ly, SIRI, C3, C4 titers. In contrast, a significant correlation was found between WOMAC and patient age ($r=0.28$, $p=0.026$). C1q binding circulating immunocomplex levels were found elevated in patients with osteoarthritis of the knee joint. We found no correlation between C1q CIC and WOMAC score, blood-derived indices and C3 and C4 complement titers.

Keywords • osteoarthritis, complement, C1q-binding immune complexes

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0001

Bulletin of Medical Sciences 2024, 97(1): 1–13

Corresponding author

Előd Ernő Nagy
 Biochemistry and Environmental Chemistry Department
 George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
 Science, and Technology of Targu Mures
 Gh. Marinescu str. 38.
 Târgu Mureș 540142
 elod.nagy@umfst.ro

Introduction

The complement system was described in 1890 by Jules Bordet as a heat labile factor in serum. It is a biological system composed of more than 30 soluble or cell-surface bound proteins, some of which are enzymes, others regulatory factors, receptors and cofactors. These proteins have multiple roles, the most important of which are

the formation of the MAC (membrane attack complex) lytic complex, as well as opsonisation and inflammation triggering [1]. Complement proteins regulate the lifetime of circulating immune complexes through complement receptors of the monocyte-macrophage system [2, 3]

Activation of the system can occur in three ways: via the classical, alternative and mannose-binding lectin pathways. Of these, activation of the classical pathway begins with the formation of the C1 complex. In the activation pathway, serine protease-type enzymes exert a targeted action on their substrates, cleaving them into a smaller 'a' subunit and a larger 'b' subunit. The C1q protein is first bound by an antigen-binding immunoglobulin at the specific binding site of the Fc stem (immunocomplex form), after which it recruits two C1s and two C1r proteins. This forms the C1q2r2s complex with a total molecular weight of 790 kd, which activates factor C4, which in turn exerts a lytic effect on factor C2. This results in the formation of the C2a4b fragment, which activates the centrally important, relatively high circulating C3 protein (C3 convertase). C3 cleavage releases the opsonising C3b, which is able to attach to hydroxyl groups of proteins and other compounds through an unfolded thiol-ester bond, and the inflammation-inducing and anaphylactic C3a fragment. The C4b2a3b complex then cleaves the C5 protein by limited proteolysis, from which C5b will form a multimeric complex of C6, C7, C8 and C9 factors [1, 4, 5]. The C5b-C9 complex is named MAC (membrane attack complex) because it opens the membrane of the target cell to influx of cations and water by drilling into

it. The typical result is osmotic destabilization, with the target cell dying from the osmotic shock (Figure 1.).

Circulating immune complexes are measured in increasing amounts in systemic autoimmune diseases. They are diverse in antigenic content and may contain external, bacterial and viral antigens, components of dying cells and autoantigens. The classical pathway is most commonly triggered by IgM and IgG3 and IgG1 antibody subclasses. The ability of the different IgG subclasses to activate complement depends on their ability to oligomerize on antigenic surfaces [6].

The regulatory role of complement receptors binding fragments to immune complexes is multifaceted. CR2, for example, retains antigens on follicular dendritic cells and thus plays a role in clonal selection and affinity maturation of B lymphocytes. Its ligand is the degradation fragment C3d, which is an inactive product of C3b and its cleaved C3bi [7].

Early data demonstrate that activation of the complement system and elevation of circulating immune complex levels are evident in systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus [8, 9]. This is not so clearly the case in osteoarthritis, in which the pathological role of complement has only recently emerged [10,11]. Human chondrocytes constitutively express C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S genes, whose transcripts are upregulated by osteoarthritis-specific inflammatory factors such as IL-1 β and TNF- α . The C1q protein, bound to chondrocytes, exerts a regulatory effect: it reduces type II and increases type X collagen

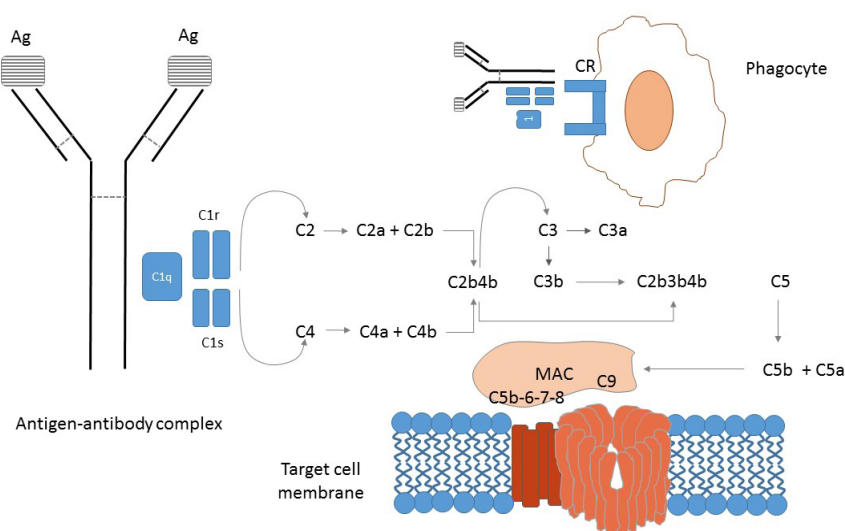


Figure 1. Classical pathway of the complement system, generation of C1 complex, C3 convertase, formation of MAC, and removal of immune complexes by phagocytosis.

gene expression [12]. Aberrant mechanical loading, low-grade arthritis, remodelling and degradation of cartilage tissue are typical links in the pathogenesis of osteoarthritis. Pro-inflammatory cytokines, which increase cartilage turnover, type II collagen degradation and local inflammation, are all biomarkers of disease [13]. The role of synovial macrophages in tissue repair is undisputed, whereas the role of T and B lymphocytes is poorly understood. Immunoglobulins and immunocomplexes against cartilage constituents and antigens have been detected in cartilage tissue, synovial fluid and plasma of osteoarthritic patients [14, 15]. The significance of this local immune response in osteoarthritis is increasingly appreciated [16], and little is known about the immunocomplex-forming propensity of antigens potentially escaping cartilage and synovial space, entering the circulation.

For the above considerations, we aimed to analyze the relationship between C1q-binding circulating immune complexes, the diagnosis and staging of osteoarthritis. Our study was performed during the primary specialist care of a patient population with osteoarthritis of the knee joint seen in an outpatient clinic in Târgu Mureş.

Materials and methods

2.1 Characterization of the patient population

Our study group consisted of 61 patients with osteoarthritis of the knee joint with different stages of the disease, who presented for physiotherapy or rheumatology specialist examination at the outpatient clinic of Procardia in Marosvásárhely in 2023-24. The study was registered under Ethics approval 001/2023. Exclusion factors for patient classification were: acute and chronic inflammatory diseases and infections, chronic liver disease, cancer and generalized and tissue-specific autoimmune pathologies, diabetes mellitus, and non-osteoarthritic joint diseases.

For each patient, the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) [17] was determined. The total score (maximum score: 100) of the questionnaire with responses to questions that could be grouped into three panels (pain, stiffness, functionality) was used in the statistical analysis.

2.2 Laboratory parameters

C1q-binding circulating immune complexes (ELISA, Diametra, Italy), serum C3, C4 complement factor levels

(immunoturbidimetry, C30103 and C40103 kit, Mindray BS480, Shenzhen, China) and complete blood count (Mindray BC 5280 hematology analyzer, Shenzhen, China) were determined. From CBC, two derived indices were analyzed: neutrophil-to-lymphocyte ratio (Neu/Ly) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI). We compared the amount of C1q-binding immune complexes with an age and sex-matched non-osteoarthritic control group of 17 members, fulfilling the same exclusion criteria.

C1q-binding circulating immune complexes were measured using a commercial ELISA kit according to the manufacturer's instructions (DKO016, Diametra, Italy) with a measuring range of 1-64 µgEq/mL and a coefficient of variation of 4.8% according to the manufacturer. Samples were applied to the microtiter plate at 50-fold dilution, calibrators and controls without dilution, in a volume of 100 µL and incubated at 37 °C for 30 min. Then washed with wash buffer in 3x300µL volumes and covered with conjugate for 30 min at 37 °C. The wash was repeated under the same conditions, the plate was covered with 100 µL TMB substrate and the reaction stopped after 15 min. We performed the absorbance reading on a Thunderbolt Virclia (Gold Standard Diagnostics, USA) ELISA machine at 450 nm wavelength.

2.3 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9.5.1 software. Non-parametric Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons and Spearman rank correlation for correlation analysis. The significance threshold was set at $p=0.05$.

Results

3.1 Descriptive statistical characteristics of the patient group

The study group consisted of 8 male and 53 female patients with a mean age of 66.1 ± 1.1 years. More than 60% of the patients were registered more than 5 years ago with symptoms of osteoarthritis of the knee joint. Obesity was present in 52% of the group, hypertension was present in 80.4%, and clinically evident ischaemic heart disease was noted in 11.4% of the anamnesis. WOMAC score showed a mean value of 24.9 ± 1.3 . The neutrophil-to-lymphocyte ratio was within a reference range of 2.05 ± 0.17 (0.78–3.53) [18]. There is currently no internationally usable

Table 1. Descriptive statistical characteristics of the study group

Variable	Mean $\pm$ SE/ Number of cases (percent)
Gender (male/female)	8 (13.1) /53 (86.9)
Age (years)	66.1 $\pm$ 1.1
History (10 years/ 5 years/0-5 years)	21 (34.4)/16 (26.2)/24 (39.4)
Obesity (yes/no)	26 (52)/ 24 (48)
Hypertension (yes/no)	49 (80.4)/ 12 (19.6)
Ischaemic heart disease (yes/no)	7 (11.4)/ 54 (88.6)
WOMAC score	24.9 $\pm$ 1.3
C1q CIC (μ gEq/mL)	19.6 $\pm$ 2.7
Neu/Lym	2.05 $\pm$ 0.17
SIRI	930 $\pm$ 102
C3 (g/L)	1.69 $\pm$ 0.33
C4 (g/L)	0.32 $\pm$ 0.04

reference for SIRI. Serum concentrations of C3 and C4 complement fragment also showed normal values within the reference range (**1. table**).

3.2 C1q-binding circulating immune complex assay

The concentration of C1q fragment-binding circulating immunocomplexes in a healthy population was less than 16 μ gEq/mL according to the manufacturer. The CIC level of the patient group was significantly higher ($p=0.0012$) than the CIC concentration of the non-osteoarthritic control group ($6.06 \pm 0.85 \mu$ gEq/mL) (**Figure 2. and 3.**).

3.3 Correlations of the WOMAC score

The amount of C1q-binding immune complexes did not show significant differences in the first ($17.2 \pm 4.5 \mu$ gEq/mL), second ($21.3 \pm 5.1 \mu$ gEq/mL) and third ($20.7 \pm 4.6 \mu$ gEq/mL) tertiles of the WOMAC score. WOMAC showed a positive significant correlation with patient age ($r=0.26$, $p=0.026$). No correlations were observed between WOMAC, neutrophil-to-lymphocyte ratio, SIRI, C3 or C4 levels (**Figure 4.**).

3.4 Variations of the Neu/Lym ratio, SIRI and WOMAC tertiles

We examined the variation in neutrophil/lymphocyte ratio comparing WOMAC tertile groups. The values were higher in the first tertiles than in the second (1.96 ± 0.21

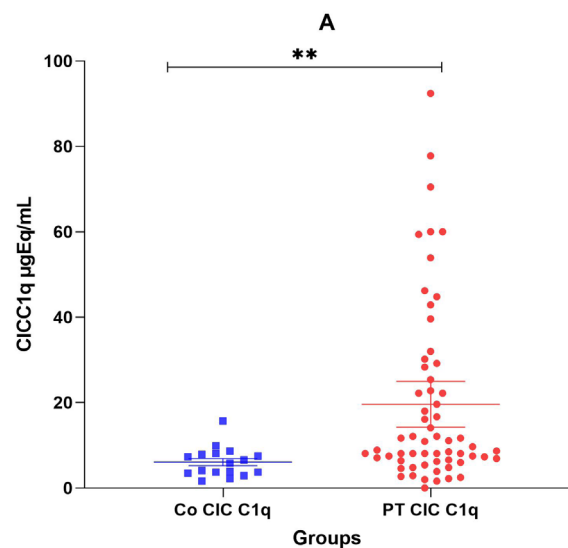


Figure 2. C1q-binding CIC levels in the osteoarthritic patient and control groups. CIC relative concentrations were significantly higher in osteoarthritic patients ($p=0.001$), with 19 cases showing titers above 20 μ gEq/mL

vs. 1.70 ± 0.17 , $p=0.31$), with the highest ratio in the third tertiles (2.42 ± 0.37) which was not significantly different from the two previous tertiles ($p=0.43$ and $p=0.10$). The SIRI showed a similar trend, with higher values in the first tertile than in the second (853.6 ± 113.8 vs. 699.5 ± 105.1 , $p=0.37$), with the highest values in the third ter-

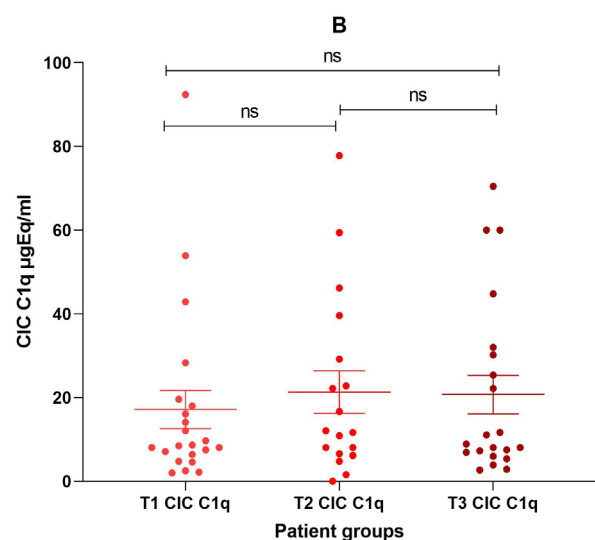


Figure 3. C1q-binding CIC concentrations in subgroups defined by WOMAC score tertiles. No significant difference was detected between groups.

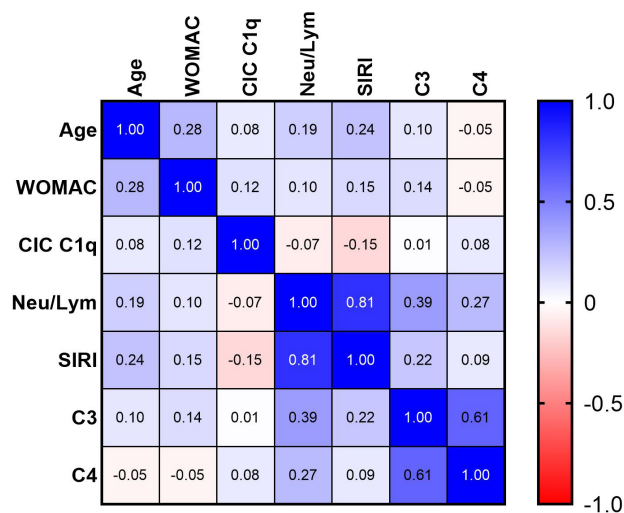


Figure 4. C1q-binding CIC correlations. The squares show the Spearman correlation coefficient

tile 1194 ± 231.9), which were not significantly different from the values of the two previous groups ($p=0.51$ for the first and $p=0.08$ for the second tertile).

Discussion

Although the activation of the complement system in osteoarthritis has been studied for more than 40 years, remarkable results have only been obtained in the past decades. The classical activation pathway of complement is initiated in the presence of an antigen-antibody complex by binding of the C1q fragment. Among the immunoglobulins, IgM, IgG1 and IgG3 have the strongest complement binding properties, the former reacting in the first phase of the immune response and being less antigen specific, whereas the IgG-mediated humoral response is delayed due to isotype switching and affinity maturation. Recent studies have shown that the oligomeric forming property of IgG strongly influences complement binding [6]. At the same time, some fragments of complement such as C3b and C4b, iC3b, C3dg, C1q are involved in the clearance of circulating immune complexes by promoting their phagocytosis via the CR1 complement receptor. Factor C2, C3, C4 and C1q deficiency is therefore often associated with immune complex-mediated and autoimmune diseases [1]. Classically high circulating immune complex titers and C1q-binding complex levels have been described mainly in articular diseases of autoimmune origin [5,8,9], whereas their significance in osteoarthritis

until now seemed to be negligible.

Kemper et al. observed that C5 gene expression is associated with synovial involvement and also with disease stage, with higher levels in early stage than in advanced cases [19]. In the light of some recent data, it seems that local activation of the complement system in osteoarthritis progression and pathogenesis may also be of interest as a biomarker group. Holers et al. investigated the complement protein expression of synovial samples from osteoarthritic first cruciate ligament reconstruction (ACLT), damaged meniscal disc removal and non-osteoarthritic control synovial samples and found that C4d+, CFH+, CFHR4+ and C5b-9+ synovial cells were significantly more abundant in the first two groups [20]. Assirelli et al. analyzed the expression of C3, C4 and factor B in cartilage and synovial cells extracted from 43 osteoarthritic patients undergoing arthroplasty, as well as the concentration of terminal MAC complex in IL-1 β treated cell culture supernatants. C3 concentrations were higher than C4, while stimulated chondrocytes produced mainly factor B in the alternative activation pathway, whose expression was strongly increased upon IL-1 β stimulation, compared to stagnant C3 and C4. In cell culture, the synthesis of the terminal lytic complex could not be detected [11].

The cartilage oligomeric matrix protein (COMP) protein [13], which is also used as a biomarker, and is released during cartilage tissue degradation, binds directly to the C3b and C9 fragments of complement, activating them via an alternative pathway. This activation has been demonstrated in rheumatoid arthritis of autoimmune etiology. In osteoarthritis, however, the phenomenon has not been confirmed and, in fact, COMP has been observed to inhibit the binding of C1q protein to antigen-antibody complexes, thereby also inhibiting the activation of the classical pathway [21].

In three different mouse models subjected to mechanical destabilization, Wang and colleagues showed that knockdown of C5, C6 and CD59a reduced the expression of inflammatory mediators and degradative enzymes, preventing the development of osteoarthritis. In humans, the terminal lytic complex and the important degradative connective tissue effector MMP-13 co-localize around chondrocytes [22]. Certain inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17), collagen type II degradation products, molecules indicating cartilage tissue turnover and the C3 factor C3f degradation product have been proposed as novel diagnostic, prognostic and staging biomarkers of

osteoarthritis. Among these, only a few collagen degradation product assays have adequate sensitivity, specificity and clinical validation [13, 23]. Increased circulating C3 concentrations have been shown in a limited number of osteoarthritic patients [24]. In human chondrocyte cultures stimulated with IL-1 β , it was observed that the robust production of factor C3 is stimulated by the signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) signaling molecule and that fludarabine, a STAT1 inhibitor, reduces C3 overexpression in animal models [25].

Our results show that C1q activating circulating immune complexes are elevated in knee osteoarthritis. No elevated levels were observed in the non-osteoarthritic control group compared to the manufacturer's reference values. However, the amount of C1q activating circulating immune complexes showed no correlation with the global WOMAC score, nor with serum levels of complement factors C3 and C4. The absolute neutrophil, lymphocyte and monocyte count-derived inflammation parameters, neutrophil/lymphocyte ratio and systemic inflammatory response index also showed no correlation with the WOMAC score. Furthermore, no correlation was detected between C1q CIC and cellular inflammation indices (neutrophil/lymphocyte ratio and SIRI), nor between the latter and the global WOMAC score. We observed that C1q-binding circulating immune complexes can be used as a diagnostic marker, but their quantity is not correlated with disease stage. The small number of cases was a limiting factor in our work, thus further prospective studies are needed to confirm the associations found.

Conclusion

In our study, we analyzed data from 61 patients with osteoarthritis of the knee joint. Joint involvement of other etiologies was an exclusion factor. Osteoarthritis is not only a mechanical disease, many studies have demonstrated the role of low-grade inflammatory and immune-mediated mechanisms in the pathomechanism and progression of the disease. Recent evidence suggests that the complement system is an important biological regulator in maintaining homeostasis of the synovium-chondrocyte-bone functional unit. In our study, C1q-binding circulating immune complexes measured from the serum of patients with osteoarthritis of the knee

joint were significantly higher in comparison to the control group. However, no correlation was found between the disease progression functional score, WOMAC and the amount of C1q-binding immune complexes. There was also no detectable relationship between WOMAC and cell count-based inflammation indices (SIRI, Neu/Ly).

The complexity of the complement system and its relationship with other signalling systems could be the subject of future research. Currently, the treatment of advanced osteoarthritis involves complex arthroplasty requiring major surgery. In the long term, the modification of the course of osteoarthritis from the initial phase (DMOAD - disease modifying osteoarthritis drugs) is the objective of research. For this reason, an important goal in osteoarthritis research is to identify diagnostic, classification and prognostic biomarkers related to pathogenicity.

List of abbreviations

CIC – circulating immune complexes
 COMP – cartilage oligomeric matrix protein
 CR – complement receptor
 C1q – complement component 1q
 C3, C4 – complement component 3 and 4
 ELISA – enzyme linked immunosorbent assay
 IL – interleukin
 MAC – membrane attack complex
 SIRI – systemic inflammatory response index
 TNF α – tumor necrosis factor alpha
 WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

References

1. Dunkelberger JR, Song WC. complement and Its Role in Innate and Adaptive Immune Responses. *cell Research*. 2009 Dec 15;20(1):34-50.
2. Kawai M. Immune complex clearance by complement receptor type 1 in SLE. *Autoimmunity Reviews*. 2008 Dec;8(2):160-4.
3. Schifferli JA, Peters DK. COMPLEMENT, THE IMMUNE-COMPLEX LATTICE, AND THE PATHOPHYSIOLOGY OF COMPLEMENT-DEFICIENCY SYNDROMES. 1983 Oct;322(8356):957-9.
4. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2019 Dec;39(4):579-90.
5. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, et al. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune

- Diseases. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2016 Feb 15;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00036/full>
6. Frischauf N, Strasser J, Borg EGF, Labrijn AF, Beurskens FJ, Preiner J. Complement activation by IgG subclasses is governed by their ability to oligomerize upon antigen binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024 Oct 22;121(44).
 7. Carroll Michael C, Isenman David E. Regulation of Humoral Immunity by Complement. *Immunity*. 2012 Aug;37(2):199-207.
 8. Olesky DA, Daniels RH, Williams BD, Amos N, Morgan BP. terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in rheumatoid arthritis and other arthritic conditions. *PubMed*. 1991 May 1;84(2):250-5.
 9. Krauledat PB, Krapf FE, Manger B, Kalden JR. Evaluation of plasma C3d and immune complex determinations in the assessment of disease activity of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and ankylopoetica spondylitis. *rheumatology international*. 1985 Jan 1;5(3):97-101.
 10. Struglics A, Okroj M, Swärd P, Frobell R, Saxne T, Lohmander LS, et al. The complement system is activated in synovial fluid from subjects with knee injury and from patients with osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2016 Oct 6;18(1).
 11. Assirelli E, Pulsatelli L, Dolzani P, Mariani E, Lisignoli G, Addimanda O, et al. Complement Expression and Activation in Osteoarthritis Joint Compartments. *frontiers in Immunology*. 2020 Oct 29;11(535010).
 12. Lubbers R, van Schaarenburg RA, Kwekkeboom JC, Levarht EWN, Bakker AM, Mahdad R, et al. Complement component C1q is produced by isolated articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020 May;28(5):675-84.
 13. Nagy E, Nagy-Finna C, Popoviciu HV, Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. *Clinical Interventions in Aging*. 2020 Apr;Volume 15:501-18.
 14. Jasin. Immune mediated cartilage destruction. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1988;76(111-116).
 15. Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*. 2013 Mar;146(3):185-96.
 16. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013 Jan 23;5(2):77-94.
 17. Salaffi F, Leardini G, Canesi B, Mannoni A, Fioravanti A, Caporali R, et al. Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003 Aug;11(8):551-60.
 18. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017 Jan 3;10(1).
 19. Kemper C, Ferreira VP, Paz JT, V. Michael Holers, Lionakis MS, Alexander JJ. Complement: the road less travelled. *Journal of Immunology*. 2023 Jan 15;210(2):119-25.
 20. Holers VM, Frank RM, Clauw A, Seifert J, Zuscik M, Asokan S, et al. Potential causal role of synovial complement system activation in the development of post-traumatic osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury or meniscus tear. *Frontiers in Immunology*. 2023 May 3;14.
 21. Happonen KE, Saxne T, Aspberg A, Mörgelin M, Heinegård D, Blom AM. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 2010 Nov 30 [cited 2022 Nov 22];62(12):3574-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576017/>
 22. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nature Medicine* [Internet]. 2011 Nov 6 [cited 2019 May 29];17(12):1674-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257059/>
 23. Csifó (Vajda) E, NagyEE, Horváth E, Fárr A-M, Muntean D-L. Mid-term effects of meloxicam on collagen type II degradation in a rat osteoarthritis model induced by iodoacetate. *Farmacia*. 2015; 63(4):556-560.
 24. Dhilip A, Parameswari RP: Deciphering the Involvement of Chronic Inflammation in Osteoarthritis: Evaluation of Complement 3 and Cathepsin D in Osteoarthritic Patients-A Retrospective Case Study. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*. 2024 Apr 1;16(Suppl 2):S1321-5.
 25. Xu JX, Xu FZ, Furbish A, Braxton AM, Brumfield B, Helke KL, et al. Inhibition of complement C3 prevents osteoarthritis progression in guinea pigs by blocking STAT1 activation. *Communications Biology*. 2024 Mar 27;7(1).

C1q-kötő keringő immunkomplexek korrelációinak vizsgálata térdízületi osteoarthritisben – egycentrumú, retrospektív tanulmány

Nagy-Finna Timea-Csilla^{1,2}, Faragó Lilla-Anna¹, Kikeli Pál-István¹, Szövérfi Erika-Lídia¹, Lukács Hunor¹, Engi Klára¹, Székely János^{1,2}, Sólyom Árpád³, Nagy Előd Ernő⁴

¹Procardia Orvosi Rendelőintézet, Marosvásárhely, ²MOGYTTE Doktori Iskola, ³I. sz. Ortopédia-Traumatológia Klinika, Maros Megyei Sürgősségi Kórház, MOGYTTE, ⁴Biokémia- Környezeti Kémia Tanszék, MOGYTTE

Összefoglaló • A térdízületi osteoarthritis népbetegség, növekvő incidenciájú és prevalenciájú musculoskeletalis betegség. Az utóbbi másfél-két évtizedben patomechanizmusában előtérbe került a gyulladásos tényezők jelentősége. A komplement rendszer aktiválódása gyulladásos-autoimmun eredetű reumatológiai betegségekben alaposan dokumentált, viszont osteoarthritisben játszott szerepe kevésbé nyilvánvaló. Jelen tanulmány célkitűzése a C1q kötő keringő immunkomplexek mennyiségi kimutatása, potenciális laboratóriumi és klinikai korrelációinak leírása térdízületi osteoarthritis betegcsoporton. 61 térdízületi osteoarthritis beteg és 17 tagú nem osteoarthritis kontrollcsoportot vizsgáltunk. Rögzítettük az általános demográfiai adatokat, a klinikai vizsgálat során regisztráltuk a páciensek kórelőzményét, társbetegségeit és felmértük a betegség WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) aktivitási indexét. Meghatároztuk a betegek teljes vérvképét, a C3, C4 komplement faktorok titerét, valamint a C1q keringő immunkomplexek szintjét. A vérvkép paramétereiből két származtatott indexet számoltunk: a neutrofil-limfocita arányt (Neu/Ly) és a szisztémás gyulladás-válasz indexet (Systemic Inflammatory Response Index, SIRI). A vizsgált csoport 86%-a nőnemű páciensekből állt, az átlagéletkor 66.1 ± 1.1 év volt. A WOMAC score 24.9 ± 1.3 átlagértéket mutatott. A neutrofil-limfocita arány 2.05 ± 0.17 , valamint a C3, C4 is referencia tartományon belül helyezkedett el. A C1q KIK a vizsgált osteoarthritis csoportban enyhén meghaladták (19.6 ± 2.7 $\mu\text{gEq/mL}$) a gyártó által megadott referencia tartomány küszöbértékét (<16 $\mu\text{gEq/mL}$). A betegcsoport C1q KIK szintje szignifikánsan nagyobb volt ($p=0.0012$) a kontroll csoporthoz képest (6.06 ± 0.85 $\mu\text{gEq/mL}$). A C1q KIK mennyiség nem mutatott szignifikáns összefüggést a WOMAC indexel, illetve a Neu/Ly, SIRI, C3, C4 titerrel sem. Ezzel ellentétben, a WOMAC és a betegek kora között szignifikáns összefüggést találtunk ($r=0.26$, $p=0.026$). A C1q kötő keringő immunkomplex szint rutin módszerrel kimutathatóan emelkedik térdízületi osteoarthritis betegek esetén. Vizsgálati csoportunkban nem találtunk összefüggést a C1q KIK és a WOMAC score, valamint a C3 és C4 komplement titer között.

Kulcsszavak • osteoarthritis, komplement, C1q-kötő keringő immunkomplexek

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0001

Orvostudományi Értesítő 2024, 97(1): 1–13

Bevezetés

A komplement-rendszert 1890-ben írta le Jules Bordet, mint a szérum hőlabilis tényezőjét. Összetételét tekintve több, mint 30 szolubilis, illetve sejt felszínhez kötött fehérjéből álló biológiai rendszer, amelynek képviselői részben enzimek, részben szabályozó faktorok, receptorok és kofaktorok. Ezen fehérjék sokrétű szerepet gyakorolnak,

amelyek közt elsődleges a MAC (membrane attack complex) litikus komplex képzése, valamint az opsonizáció és a gyulladáséktetés [1]. A komplement fehérjék a monocita-makrofág rendszer komplement receptorain keresztül szabályozzák a keringő immunkomplexek élettartamát [2, 3].

A rendszer aktiválása három módon történhet: a klaszikus, az alternatív és a mannoz-kötő lektin úton keresz-

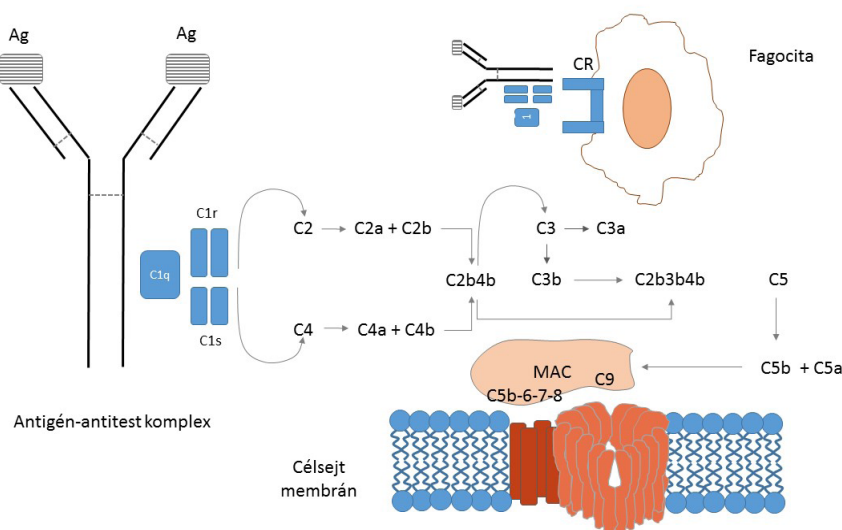
tül. Ezek közül a klasszikus út aktiválódása a C1 komplex kialakulásával kezdődik. Az aktiválási úton szerin-proteáz típusú enzimek célzott hatást gyakorolnak szubsztátjaikra, azokat egy kisebb "a" alegységre, illetve egy nagyobb méretű "b" alegységre hasítva. A C1q fehérjét az első lépésben megköti egy antigén-kötő immunglobulin az Fc szár specifikus kötőhelyén (immunkomplex formában), miután ez két C1s és két C1r fehérjét toboroz. Így alakul ki a 790 kd összesített molekulatömegű C1q2r2s komplex, amely a C4 faktort aktiválja, ez pedig a C2 faktorra gyakorol lítikus hatást. Ezáltal keletkezik a C2a4b fragmentum, amely a központi jelentőségű, aránylag nagy koncentrációban keringő C3 fehérjét aktiválja (C3 konvertáz). A C3 hasításakor felszabadul az opszonizáló hatású C3b, amely egy feltároló tiol-észter kötésen keresztül képes fehérjék és más vegyületek hidroxil-csoportjaihoz rögzülni, illetve a gyulladást indukáló és anafilaktikus hatású C3a fragment. A C4b2a3b komplex ezután a C5 fehérjét hasítja limitált proteolízissal, amelyből a C5b a C6, C7, C8 és C9 faktorok multimer komplexét fogja kialakítani [1, 4, 5]. A C5b-C9 komplex a MAC (membrane attack complex) elnevezést kapta, mivel a célsejt membránjába fúródva megnyitja azt a beáramló kationok és víz számára. A tipikus eredmény ozmotikus destabilizáció, a célsejt az ozmotikus sokktól elpusztul (**1. ábra**).

Keringő immunkomplexek növekvő mennyiségben szisztémás autoimmun betegségekben mérhetők. Ezek antigén-tartalma változatos, külső, bakteriális és vírus-antigének, pusztuló sejtek komponensei és autoantigének egyaránt megjelenhetnek bennük. A komplement

aktivációt a klasszikus úton leginkább az IgM és az IgG3, valamint az IgG1 antitest-alosztály képes beindítani. A különböző IgG alosztályok aktiváló képessége az antigén felületeken való oligomerizációs képességüktől függ [6].

Az immunkomplexekhez kapcsolt fragmenteket kötő komplement receptorok szabályozó szerepe sokoldalú. A CR2 például a follikuláris dendritikus sejteken visszatartja az antigéneket és így a B-limfociták klonális szelekciójában, valamint affinitás-érésében is szerepet játszik. Ligandja a C3d degradációs fragmentum, amely a C3b és az abból lehasadó C3bi inaktív terméke [7].

Korai adatok bizonyítják, hogy a komplement rendszer aktiválódása, valamint a keringő immunkomplexek szintjének emelkedése szisztémás autoimmun betegségek, például rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus esetén nyilvánvaló [8, 9]. Nem állítható ez ilyen egyértelműen osteoarthritis esetén, melyben csak az utóbbi években merült fel a komplement patológiai szerepe [10,11]. Az emberi chondrocyták konstitutív módon expresszálják a C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S géneket, amelyek transzkriptumai az osteoarthritisre jellemző gyulladáskeltő tényezők, például IL-1 β és TNF- α hatására felszaporodnak. A C1q fehérje a chondrocytákhoz kötődve szabályozó hatást vált ki: csökkenti a II-es, fokozza a X-es típusú kollagén génextpresszióját [12]. Az aberráns mechanikai terhelés, az alacsony fokú ízületi gyulladás, a porcszövet átépülése és degradációja jellegzetes láncszemek az osteoarthritis patogenézisében. A porcszövet turnover-t, a II-es típusú kollagén lebomlását, valamint a helyi gyulladást jelző pro-inflammatorikus



1. ábra. A komplement rendszer klasszikus útja, a C1 komplex, a C3 konvertáz és a MAC keletkezése, valamint az immunkomplexek eltávolítása fagocitózissal.

citokinek egyaránt a betegség biomarkereinek számításának [13]. A szöveti reparációban a szinoviális makrofágok szerepe vitathatatlan, a T- és B-limfociták szerepe kevésbé ismert. Porc-alkotórészek és antigének elleni immunglobulinok, immunkomplexek osteoarthritis betegek porcszövetében, szinoviális folyadékában és vérplazmájában egyaránt kimutathatóak [14, 15]. Ennek a lokális immunválasznak a jelentősége osteoarthritisben egyre inkább felértékelődik [16], a porcból és a szinoviális térből potenciálisan kikerülő és keringésbe jutó antigének immunkomplex-képző hajlamáról pedig egyelőre nem sokat tudunk.

A fenti megfontolásokból tanulmányunkban a C1q-kötő keringő immunkomplexek, az osteoarthritis diagnózis, valamint stádiuma közti összefüggések elemzését céloztuk. Vizsgálatunkat egy marosvásárhelyi járóbeteg rendelőben megfordult térdízületi osteoarthritisben szenvedő beteganyag elsődleges szakorvosi ellátása alkalmával végeztük.

Anyag és módszer

2.1. A betegcsoport jellemzése

Vizsgálati csoportunkat a betegség különböző stádiumaival jelentkező 61 térdízületi osteoarthritis beteg jelentette, akik 2023-24-ben jelentkeztek fizioterápiai vagy reumatológiai szakvizsgálatra a Procardia marosvásárhelyi járóbeteg rendelőjében. A tanulmányt a 001/2023-as Etikai engedéllyel jegyeztük. Kizáró tényezőt jelentettek a betegek besorolásánál: az akut és krónikus gyulladásos megbetegedések és fertőzések, krónikus májbetegség, daganatos betegségek és generalizált, valamint szövetspecifikus autoimmun kórképek, a diabetes, valamint nem osteoarthritis jellegű ízületi betegségek.

Minden betegnél meghatároztuk a Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index-et (WOMAC) [17]. A statisztikai analízisben a három panelbe (fájdalom, merevség, funkcionális) csoportosítható kérdésekre adott válaszokat tartalmazó kérdőív összesített eredményét (maximálisan: 100-as score) használtuk.

2.2. Laboratóriumi paraméterek

Meghatároztuk a C1q-kötő keringő immunkomplexek (ELISA, Diametra, Olaszország), a szérum C3, C4 komplement faktor mennyiségét (immunturbidimetria, C30103 és C40103 kit, Mindray BS480, Shenzhen, Kína), valamint a teljes vérképet (Mindray BC 5280 hema-

tológiai automata, Shenzhen, Kína). Ez utóbbiból két származtatott indexet elemeztünk: a neutrofil-limfocita arányt (Neu/Ly) és a szisztémás gyulladás-válasz indexet (Systemic Inflammatory Response Index, SIRI). A C1q-kötő immunkomplexek mennyiségét összehasonlítottuk egy nemekben hasonló összetételű, 17 tagú és ugyanazokat a kizáró feltételeket teljesítő nem osteoarthritis kontrollcsoporttal.

A C1q-kötő keringő immunkomplexeket egy kereskedelmi ELISA kit segítségével mértük, a gyártó utasításai szerint (DKO016, Diametra, Olaszország). Ennek mérési tartománya 1-64 $\mu\text{gEq/mL}$, variációs koefficiense a gyártó szerint 4.8%. A mintákat 50-szeres hígításban, a kalibrátorokat és kontrollokat hígítás nélkül, 100 μL térfogatban vittük fel a mikrotiter lemezre, majd 30 percig 37°C-on inkubáltuk. Ezután mosópufferrel 3x300 μL térfogattal mostuk, majd konjugátummal fedtük 30 percig, 37°C-on. A mosást megismételve ugyanazon feltételek mellett, a lemezt 100 μL TMB szubsztrátummal fedtük, majd 15 perc után a reakciót leállítottuk. A reakciót Thunderbolt Virclia (Gold Standard Diagnostics, Amerikai Egyesült Államok) ELISA automatán mértük le, 450 nm hullámhosszon.

2.3. Statisztikai feldolgozás

A statisztikai feldolgozást GraphPad Prism 9.5.1 szoftverrel végeztük. A páros összehasonlításban non-parametrikus Mann-Whitney U tesztet, a korrelációs analízisben Spearman rang-korrelációt használtunk. A szignifikancia küszöbét a $p=0.05$ értéknél állapítottuk meg.

Eredmények

3.1. A betegcsoport leíró statisztikai jellemzői

A vizsgálati csoport 8 férfi és 53 nőbetegből állt, az átlagéletkor 66.1 ± 1.1 év volt. A betegek több, mint 60%-a 5 évnél régebben került nyilvántartásba térdízületi osteoarthritisre jellemző tünetekkel. Az elhízás a csoport 52%-ra volt jellemző, magas vérnyomás 80.4 %-nál volt jelen, klinikailag nyilvánvaló ischémiás szívbetegséget az anamnézisben 11.4%-nál jegyeztünk. A WOMAC score 24.9 ± 1.3 átlagértéket mutatott. A neutrofil-limfocita arány 2.05 ± 0.17 referencia tartományon belül helyezkedett el (0.78-3.53) [18]. A SIRI esetében jelenleg még nincs nemzetközi szinten használható referencia érték. A C3 és C4 komplement fragment szérum koncentrációja is a referencia tartományba illeszkedő normál értékeket mutatott (1.táblázat).

1. táblázat. A tanulmányozott csoport leíró statisztikai jellemzői

Változó	Átlagérték ± SE/ Esetszám (százalék)
Nem (férfi/nő)	8 (13,1) / 53 (86,9)
Kor (év)	66,1 ± 1,1
Kórtörténet (>10 év/>5 év/0-5 év)	21 (34,4)/16 (26,2)/24 (39,4)
Obezitás (igen/nem)	26 (52)/ 24 (48)
Magas vérnyomás (igen/nem)	49 (80,4)/ 12 (19,6)
Ischemiás szívbetegség (igen/nem)	7 (11,4)/ 54 (88,6)
WOMAC score	24,9 ± 1,3
C1q KIK (µgEq/mL)	19,6 ± 2,7
Neu/Lym	2,05 ± 0,17
SIRI	930 ± 102
C3 (g/L)	1,69 ± 0,33
C4 (g/L)	0,32 ± 0,04

3.2. C1q-kötő keringő immunkomplex vizsgálat

A C1q fragment-kötő keringő immunkomplexek koncentrációja egészséges populációban a gyártó szerint kisebb, mint 16 µgEq/mL. Az osteoarthritis csoport KIK értékei ezt enyhén meghaladták (19,6±2,7 µgEq/mL). A betegcsoport KIK szintje szignifikánsan nagyobb

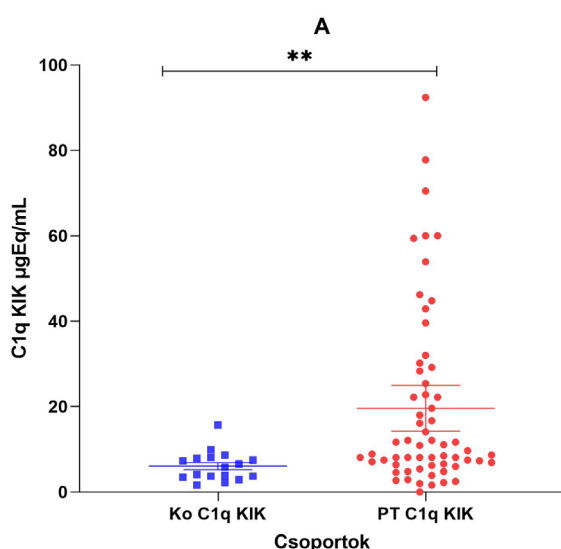
volt ($p=0.0012$), mint a nem osteoarthritis kontrollcsoport KIK koncentrációja (6.06 ± 0.85 µgEq/mL) (2. és 3. ábra).

3.3. A WOMAC score összefüggései

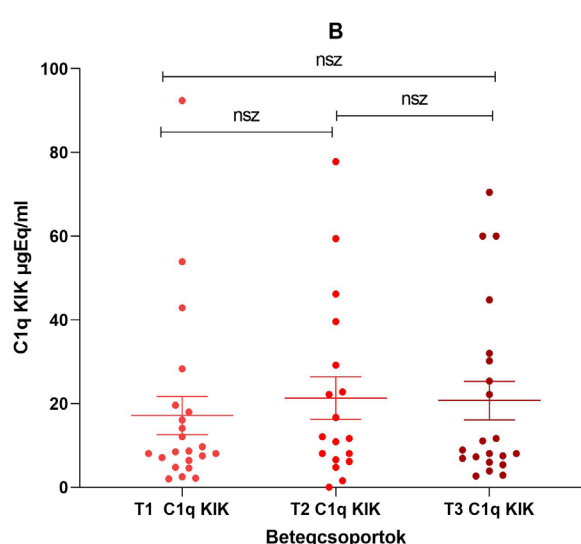
A C1q-kötő immunkomplexek mennyisége nem mutatott jelentős különbséget a WOMAC score első (17.2 ± 4.5 µgEq/mL), második (21.3 ± 5.1 µgEq/mL) és harmadik (20.7 ± 4.6 µgEq/mL) tertilisében (3. ábra). A WOMAC pozitív, szignifikáns korrelációt mutatott a betegek korával ($r=0.28$, $p=0.026$). Nem tapasztaltunk összefüggéseket a WOMAC, a neutrofil-limfocita arány, a SIRI, a C3, illetve a C4 szintje között (4. ábra).

3.4. A Neu/Lym arány, a SIRI és a WOMAC tertilisek összefüggései

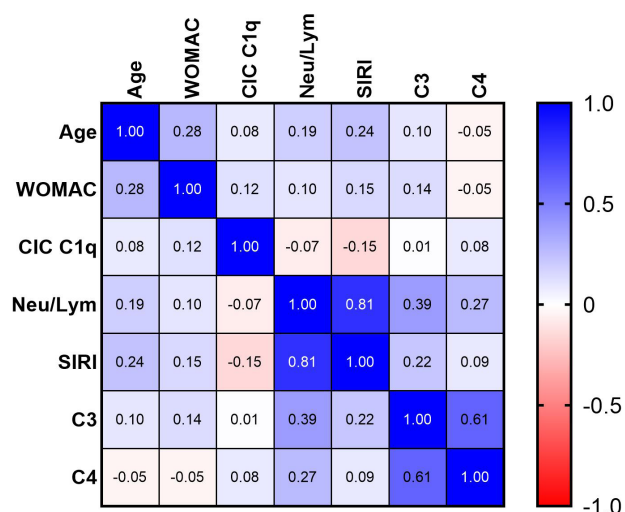
Megvizsgáltuk a neutrofil/limfocita arány változását a WOMAC tertilis csoportok összehasonlításában. Az első tertilisben az értékek magasabbak voltak, mint a másodikban (1.96 ± 0.21 vs. 1.70 ± 0.17 , $p=0.31$), a legmagasabb arányt a harmadik tertilisben mértük (2.42 ± 0.37) amely viszont nem volt szignifikánsan különböző a két előző tertilistől ($p=0.43$ és $p=0.10$). A SIRI hasonló tendenciát mutatott, az első tertilisben az értékek magasabbak voltak, mint a másodikban (853.6 ± 113.8 vs. 699.5 ± 105.1 , $p=0.37$), a legmagasabb értékeket a harmadik tertili-



2. ábra. C1q-kötő KIK mennyisége az osteoarthritis beteg- és a kontrollcsoportban. Az osteoarthritis betegek KIK koncentrációja szignifikánsan magasabb ($p=0.001$), 19 eset mutatott 20 µgEq/mL feletti titert



3. ábra. C1q-kötő KIK koncentrációja a WOMAC score tertilisek szerint meghatározott alcsoportokban. A három csoportban nem volt kimutatható jelentős különbség



4. ábra. A C1q-kötő KIK korrelációi. A négyzetekben a Spearman-féle korrelációs koeficiens látható

lisben találtuk (1194 ± 231.9), amelyek nem különböztek szignifikánsan az előbbi két csoport értékeitől ($p=0.51$ az első, illetve $p=0.08$ a második tertillissel szemben).

Megbeszélés

Bár a komplement rendszer aktiválódását osteoarthritisben több, mint 40 éve vizsgálják, figyelemre méltó eredmények csak az utóbbi másfél évtizedben születtek. A komplement klasszikus aktiválódási útja antigén-antitest komplex jelenlétében indul be, a C1q fragmentum megkötésével. Az immunglobulinok közül az IgM, az IgG1 és az IgG3 a legerősebb komplement kötő tulajdonságúak, előbbi az immunválasz első fázisában reagál és antigénre kevésbé specifikus, míg az IgG közvetített humorális válasz késleltetett az izotípus váltás és az affinitás-érés miatt. Újabb kutatások szerint az IgG oligomer képző tulajdonsága erősen befolyásolja a komplement kötését [6]. Ugyanakkor a komplement egyes fragmentumai, mint a C3b és C4b, az iC3b, C3dg, C1q részt vesznek a keringő immunkomplexek eltávolításában, elősegítve azok fagocitózását a CR1 komplement receptoron keresztül. A C2, C3, C4, valamint C1q faktor hiány emiatt gyakran szövődik immunkomplex-mediált és autoimmun betegségekkel [1]. Klasszikusan magas keringő immunkomplex titert, valamint C1q-kötő komplex mennyiséget eddig leginkább az autoimmun eredetű ízületi kórképekben írtak le [5,8,9], osteoarthritisben ezek jelentősége elhanyagolhatónak tűnt.

Kemper és munkatársai figyelték meg, hogy a C5 gén expressziója a szinoviális érintettséggel, valamint a betegség stádiumaival is összefügg, kezdeti stádiumban magasabb szintet mutat, mint előrehaladott eseteknél [19]. Néhány újabb adat tükrében úgy tűnik, hogy a komplement rendszer lokális aktivációja az osteoarthritis progressziójában és kórismézésében, biomarker csoportként is figyelemre méltó lehet. Holers és munkatársai osteoarthritisben, első keresztszalag rekonstrukció (ACLT), sérült meniszkusz korong eltávolítás alkalmával nyert, illetve nem osteoarthritisben kontroll szinoviális minták komplement fehérje expresszióját vizsgálva azt találták, hogy az első két csoportban C4d+, CFH+, CFHR4+ és C5b-9+ szinoviális sejtek jelentősen nagyobb számban mutathatók ki [20]. Assirelli és munkatársai 43 osteoarthritisben beteg arthroplastika alkalmával kinyert porc- és szinoviális sejtjeiben elemezték a C3, C4 és a B-faktor expresszióját, valamint az IL-1 β -val kezelt sejt kultúra felülről a terminális MAC komplex koncentrációját. A C3 koncentráció magasabb volt, mint a C4, míg a serkentett chondrocyták elsősorban az alternatív aktiválási úton szereplő B faktort termelték, amelynek expressziója az IL-1 β serkentésre erősen növekedett, szemben a stagnáló C3 és C4 faktoral. Sejt kultúrában nem sikerült kimutatni a terminális litikus komplex szintézisét [11].

A porcszövet degradációjakor felszabaduló, biomarkerként is használatos [13] cartilage oligomeric matrix protein (COMP) fehérje közvetlenül kötődik a komplement C3b és C9 fragmentumaihoz, ezáltal az alternatív úton aktiválja ezeket. Az autoimmun etiológiájú rheumatoid arthritisben kimutatták ennek az aktiválásnak a jelenlétét. Osteoarthritisben ez viszont nem igazolódott, sőt, megfigyelték, hogy a COMP gátolja a C1q fehérje kötődését antigén-antitest komplexekhez, és ezáltal a klasszikus út aktiválódását is felfüggeszti [21].

Wang és munkatársai mechanikai destabilizációnak kitett három különböző egérmodellben kimutatták, hogy a C5, C6 és CD59a kiütése csökkenti a gyulladás-mediátorok és degradatív enzimek kifejeződését, meggátolva az osteoarthritis kialakulását. Emberben a terminális litikus komplex és a fontos bontó kötőszöveti effektor, az MMP-13 ko-lokalizálódik a chondrocyták körül [22]. Egyes gyulladásos citokineket (IL-1 β , IL-6, IL-17), a II-es típusú kollagén bomlástermékeit, a porcszövet turnover-t jelző molekulákat, illetve a C3 faktor C3f bomlástermékét az osteoarthritis új diagnosztikai, prognosztikai és stadiálizációs biomarkereinek javasolták. Ezek közül egyelőre csak néhány kollagén bomlástermék teszt rendelkezik

megfelelő érzékenységgel, specificitással, illetve klinikai validálással [13, 23]. Korlátozott számú osteoarthritis betegek csoporton kimutatták a keringő C3 koncentrációjának emelkedését [24]. IL-1 β -val serkentett humán chondrocyta tenyészetben azt figyelték meg, hogy a C3 faktor erőteljes termelődése a signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) jelző molekula serkentésére történik, és hogy a fludarabin, egy STAT1 inhibitor állatmodellben a C3 túlkifejeződését csökkenti [25].

Eredményeink szerint a C1q aktiváló keringő immunkomplexek emelkednek térdízületi osteoarthritisben. A nem osteoarthritis kontrollcsoportnál a gyártó által megadott referencia értékekhez viszonyított emelkedett szint nem volt tapasztalható. Ugyanakkor a C1q aktiváló keringő immunkomplexek mennyisége nem mutatott összefüggést a globális WOMAC score-al, sem a C3, illetve a C4 komplement faktor szérumszintjével. A WOMAC score-al nem mutattak összefüggést az abszolút neutrofil, limfocita és monocita számból származtatott gyulladás-paraméterek, a neutrofil/limfocita arány és a szisztémás gyulladás-válasz index sem. Továbbá, nem volt kimutatható korreláció a C1q KIK és a sejtgyulladás indexek (neutrofil-limfocita arány és SIRI) közt, valamint az utóbbiak és a globális WOMAC score között. Megfigyelésünk szerint a C1q-kötő keringő immunkomplexek diagnosztikai markerként használhatóak, mennyiségük azonban nincsen összefüggésben a betegség stádiumával. Tanulmányunkban limitáló tényező az alacsony esetszám, ezért a talált összefüggéseket megerősítéséhez további, prospektív tanulmányok szükségesek.

Következtetés

Tanulmányunk során 61 térdízületi osteoarthritisben szenvedő beteg adatait dolgoztuk fel. Egyéb etiológiájú ízületi érintettségek kizáró tényezőként szerepeltek. Az osteoarthritis nem csupán egy mechanikus megbetegedés, számos tanulmány bizonyítja az alacsony fokú gyulladásos, illetve immun-mediált mechanizmusok szerepét a betegség patomechanizmusában illetve progressziójában. A komplement rendszer az újabb adatok szerint

fontos biológiai szabályozó tényező a szinovium-chondrocyta-csont funkcionális egység homeosztázisának fenntartásában. Vizsgálatunk során a térdízületi osteoarthritis betegek szérumból mért C1q kötő keringő immunkomplexek szignifikánsan nagyobb mennyiséget mutattak elő a kontroll csoporthoz képest. A betegség előrehaladottsági fokát mutató funkcionalitási score, a WOMAC és a C1q-kötő immunkomplexek mennyisége közt viszont nem találtunk összefüggést. Nem volt kimutatható összefüggés a WOMAC és a sejtszám alapú gyulladás-indexek (SIRI, Neu/Ly) közt sem.

A komplement rendszer komplexitása és annak további szignalizációs rendszerekkel való kapcsolata a jövőben számos kutatás tárgyát képezheti. Jelenleg az előrehaladott osteoarthritis kezelése, komplex, nagy műtet igénylő artroplasztikát jelent. Hosszú távon az osteoarthritis lefolyásának módosulása, a kezdeti fázistól (DMOAD- disease modifying osteoarthritis drugs), jelenti a kutatások célkitűzését. Emiatt az osteoarthritis-kutatásban fontos célkitűzés a patogénitással összefüggő diagnosztikai, osztályozási és prognosztikai biomarkerek azonosítása.

Rövidítések jegyzéke

KIK – keringő immunkomplexek
 COMP – cartilage oligomeric matrix protein
 CR – complement receptor
 C1q –komplement 1q faktor
 C3, C4 – complement faktor 3 és 4
 ELISA – enzyme linked immunosorbent assay
 IL – interleukin
 MAC – membrane attack complex
 SIRI – szisztémás gyulladás-válasz index
 TNF α – tumor necrosis factor alpha
 WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)