

# Complement factor H – list en bedrog



**Anna van Beek** (Assen, 1987) studeerde Biomedische Wetenschappen – Immunologie aan de UvA, met stages bij de afdeling Immunologie bij het Nederlands Kanker Instituut en de afdeling Biochemie van het Bio21 Institute, University of Melbourne. Sinds 2014 is zij als promovendus verbonden aan de afdeling Immunopathologie van Sanquin Research en de afdeling Kinderhematologie, Immunologie en Infectieziekten van het Emma Kinderziekenhuis/AMC.  
[a.vanbeek@sanquin.nl](mailto:a.vanbeek@sanquin.nl)  
[www.sanquin.org/research/who-is-who/index](http://www.sanquin.org/research/who-is-who/index)

**Richard Pouw** (Purmerend, 1988) studeerde Biomedische Wetenschappen – Medische Biologie aan de UvA, met afstudeerstages bij de afdeling Immunopathologie van Sanquin en op het AMC bij de afdelingen Neurologie en Medische Microbiologie. In 2012 is hij gestart als promovendus bij de afdeling Immunopathologie van Sanquin en de afdeling Kinderhematologie, Immunologie en Infectieziekten van het Emma Kinderziekenhuis/AMC. Vanaf december 2017 is hij werkzaam als postdoc in Basel, Zwitserland, waar hij verder zal werken aan het complement systeem.  
[r.pouw@sanquin.nl](mailto:r.pouw@sanquin.nl)  
[www.sanquin.org/research/who-is-who/index](http://www.sanquin.org/research/who-is-who/index)

Het complementsysteem in ons bloed bestaat uit vele eiwitten die in een cascade worden geactiveerd. Bij contact met een bacterie bijvoorbeeld treedt dit systeem in werking, en de actieve eiwitfragmenten binden dan aan de bacterie, die daardoor gelyseerd wordt. Daarbij moeten onze eigen lichaamscellen worden beschermd, en hierin speelt complement factor H een belangrijke rol. Richard Pouw en Anna van Beek, promovendi op de afdeling Immunopathologie van Sanquin, doen onderzoek aan de regulatie van factor H.

Het belang van factor H is al langer bekend, omdat afwijkingen in dit eiwit aanleiding kunnen zijn tot ernstige menselijke pathologie, vooral in de nier, omdat daar weinig andere beschermingseiwitten tegen complementactivatie aanwezig zijn. In 2010 verscheen een artikel dat liet zien dat ook variaties in zogenaamde factor H gerelateerde eiwitten (hier aangeduid als FHR – factor H related) gecorreleerd zijn aan het voorkomen van bacteriële meningitis, een ernstige infectie in de hersenen, en een sepsis met bloedvergiftiging. FHR's zijn eiwitten die veel lijken op factor H, net als factor H binden aan geactiveerd complement factor 3b maar C3b niet afbreken en daarmee niet de verdere complementcascade remmen (zie figuur). Er zijn zes van deze FHR's maar hun functie is tot nu toe onduidelijk. Gedacht wordt aan 'fine tuning' van de bescherming van lichaamseigen cellen: wel bescherming van levende cellen maar niet van dode of apoptotische cellen, die via binding van complementfragmenten moeten worden afgevoerd. FHR's zouden hier als 'decoy proteins' de binding van de echte factor H kunnen voorkomen. Gewoonlijk bindt factor H alleen aan menselijke cellen en niet aan bacteriën, zodat alleen op lichaamseigen cellen de complementactivatie wordt geremd. Er zijn echter bacteriën die wel zelf factor H kunnen binden, waaronder de meningokok, een bekende veroorzaker van bacteriële meningitis en sepsis. FHR's zouden dan deze binding kunnen tegengaan, zodat deze bacteriën toch kunnen worden gelyseerd. Kortom, list en bedrog.

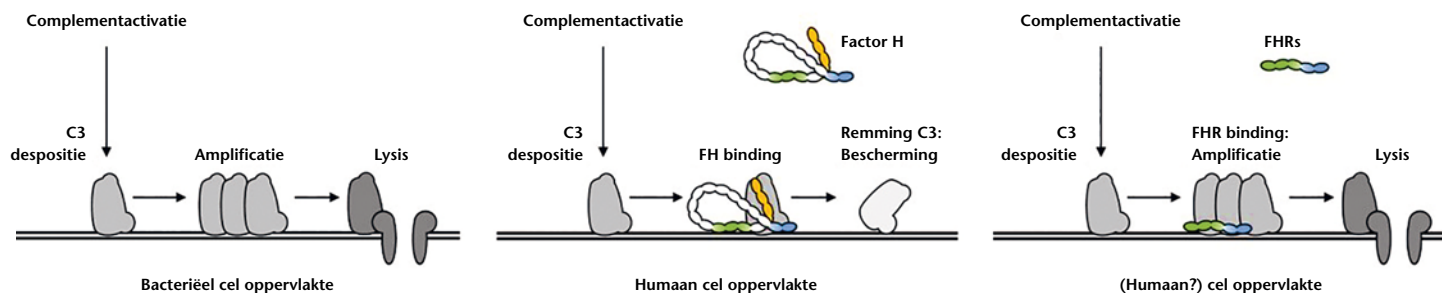
## Gereedschap

Na deze publicatie kwamen verschillende projecten op gang waaronder een Europese samenwerking om cohorten meningitis patiënten te onderzoeken op de aanwezigheid en de functionaliteit van factor H en de FHR's. Professor Taco Kuijpers nam vanuit Nederland deel aan deze samenwerking. Probleem was lange tijd dat deze FHR's niet goed konden worden bepaald. Pouw en Van Beek hebben onder leiding van Diana Wouters en met grote hulp van Mieke Brouwer specifieke antistoffen gemaakt tegen factor H en alle verschillende FHR's, zodat nu het gehalte van elk van deze eiwitten kan worden gemeten. Hiermee is nu *in vitro* onderzoek mogelijk geworden om de binding van deze eiwitten aan bacteriën in serum te meten en te zien of de uiteindelijke lysis van deze bacteriën gecorreleerd is aan de aan- of afwezigheid van deze eiwitten. Met dit gereedschap zijn Pouw en Van Beek nu ook klinisch onderzoek gaan doen.

## Invasieve bacteriële infecties

Bij de patiënten met ernstige bacteriële infecties kan tijdens en na de infectie onderzocht worden wat de gehalten aan factor H en FHR's in het serum zijn. Soms zijn ook klinische isolaten van de bacteriën aanwezig, zodat ook op deze bacteriën gemeten kan worden hoeveel van deze eiwitten gebonden zijn. Gevonden is al dat de gehalten aan FHR's in het serum veel lager zijn dan dat van factor H, zodat directe competitie tussen deze eiwitten weinig waarschijnlijk is. Mogelijk is deze situatie in de extravasculaire ruimte anders dan in het serum. Verder onderzoek richt zich op variaties in de genen voor factor H en FHR's en de relatie daarvan met de ernst van de verschillende invasieve bacteriële infecties. Hierbij richt het onderzoek van Pouw zich voornamelijk op de meningokok, terwijl Van Beek ook onderzoek doet naar bacteriën zoals de pneumokok en stafylokok, alle bekende factor H-bindende pathogenen. Het genetische onderzoek naar de FHR genen heeft al geleid tot de identificatie van nieuwe mutaties die een gebrek aan FHR expressie kunnen verklaren.

## Onderzoek



Complementactivatie op bacterieel oppervlak, humaan celoppervlak en humaan apoptotisch celoppervlak. In het eerste geval leidt complementactivatie tot bacteriële lysis, in het tweede geval verhindert factor H binding dat humane cellen ook kapot gaan en in het laatste geval leidt binding van een factor H gerelateerd eiwit (FHR) ertoe dat factor H niet kan binden, zodat de apoptotische of bacteriële cel alsnog gelyseerd en opgeruimd wordt.

#### Andere patiënten

Een laatste infectie waaraan Van Beek onderzoek doet is malaria. In het merozoïetenstadium in het bloed worden malariaparasieten aangevallen door complement, wat in principe tot hun dood leidt. Voordien binden deze merozoïeten echter ook factor H, wat er voor zorgt dat de complementactivatie stopt. Wellicht zijn er ook bij dit proces FHR's betrokken, maar het is onduidelijk of dit nu goed of slecht is voor de parasiet. FHR's zouden ervoor kunnen zorgen dat een deel van het C3b op de parasiet stabiel blijft, wat kan binden aan de CR1 complementreceptor op rode bloedcellen en aldus bijdraagt aan de infectie van deze cellen door de parasiet. Anderzijds zouden FHR's weer kunnen bijdragen aan het lyseren van de parasieten. Van Beek meet gehalten van factor H en van de FHR's in het bloed van malariapatiënten en is betrokken bij een samenwerkingsonderzoek om de functionele gevolgen van FHR binding op malariaparasieten verder te bepalen.

#### Hemolytisch Uremisch Syndroom

Een laatste onderdeel van het onderzoek gaat over een niet-infectieuze ziekte. Factor H en gerelateerde eiwitten worden namelijk ook in verband gebracht met atypisch Hemolytisch

Uremisch Syndroom (aHUS), een ziekte waarbij mutaties in factor H dit eiwit inactief maken, met complementschade in de nier tot gevolg. In een ander onderzoek hebben Pouw en Brouwer een potentiërende antistof tegen factor H ontdekt, waarmee *in vitro* de complementactivatie op endotheelcellen kan worden beïnvloed. Hierbij is gebleken dat de complementschade van endotheelcellen in aanwezigheid van serum van aHUS patiënten geremd wordt door de factor H activerende antistof. Daarmee zou deze antistof wellicht therapeutisch kunnen worden toegepast. Maar ook bij aHUS wordt een correlatie gevonden tussen de klinische verschijnselen en variaties in de genen die voor de FHR's coderen. Onderzocht wordt nu of het *in vitro* proces ook gepaard gaat met binding van FHR's aan de endotheelcellen en of de complementactivatie daardoor wordt beïnvloed. Een andere oorzaak van aHUS is dat soms ook auto-antistoffen tegen factor H worden aangetroffen. Deze remmen de werking van factor H, met wederom nier-beschadiging tot gevolg. Samen met Angela Kamp en Kyra Gelderman wordt gewerkt aan een diagnostische bepaling om deze auto-antistoffen op te sporen in patiënten.

Kortom, dit onderzoek leert ons veel over het werkingsmechanisme en het klinisch belang van complement factor H en de factor H gerelateerde eiwitten. Met als kers op de taart een factor H activerende antistof die wellicht therapeutisch gebruikt kan gaan worden. aHUS is dan de eerste complement-gemedieerde ziekte in het vooruitzicht voor mogelijke behandeling.