

Rybak Natalia, Dudek Iga, Czarnota Jakub, Dobrzyński Michał, Skubel Tomasz, Drozd Małgorzata. The complement system and its role in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1037-1042. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.088>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.088>
<https://zenodo.org/record/7019870>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 24.08.2022.

Układ dopełniacza i jego rola w terapii zapaleń naczyń związanych z ANCA

The complement system and its role in the treatment of ANCA-associated vasculitis

Natalia Rybak¹

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Iga Dudek

<https://orcid.org/0000-0002-8101-074X>;

iga.dudek6@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Jakub Czarnota

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermana 1, 26-610 Radom

Michał Dobrzyński

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Tomasz Skubel

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

Małgorzata Drozd

<https://orcid.org/0000-0002-0710-2451>

drozd.malg@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the role of the complement system in a therapy of the ANCA- associated vasculitis.

Methods and materials: A literature search was conducted in the PubMed MEADLINE database of medical publications using the following keywords: the complement system, AVV, C5a inhibitor, avacopan

Results: The complement system is a crucial part of the human immune system. Its cascade is involved in the pathogenesis of many disease entities, especially those with inflammatory response. As anaphylotoxin, this is especially true of the C5a protein. C5a receptors are distributed mainly on tissue inflammatory cells, e.g. macrophages, mast cells and endothelial cells. Therefore a C5a receptor inhibitor may reduce the inflammatory response of the body. This mechanism is used by the Avacopan, a newly approved drug for the treatment of ANCA associated vasculitis as the main indication. Tavneos (avacopan) was only introduced in the UE in January 2022, as a first new drug to treat AVV in over a decade.

Conclusion: The C5a receptor inhibitor – Avacopan might be the future of a glucocorticoids-free or glucocorticoids – low dose therapy of ANCA associated vasculitis. As the ADVOCATE clinical trial shows, Avacopan was neither superior, nor inferior to prednisone taper with respect to sustained remission at 26 weeks, but proved to be superior with sustaining remission at 52 weeks. All the patients received rituximab or cyclophosphamide as a form of therapy.

Key words: the complement system; C5a receptor inhibitor, AVV; Avacopan

Układ dopełniacza i jego rola

Układ dopełniacza (the complement system) zaklasyfikować można jako część wrodzonego humoralnego układu odpornościowego.¹ Enigmatyczne pojęcie odnosi się do grupy około 40 białek osoczowych (enzymatycznych, receptorowych i regulatorowych), które oddziałują ze sobą, tworzą kaskadę dopełniacza.² Białka układu dopełniacza stanowią w przybliżeniu 15% frakcji globulin osocza, a ich stężenie wynosić może nawet 3mg/dl.² Ponadto część regulatorowa układu rozmieszczona jest w formie glikoprotein w błonach komórkowych.² Układ dopełniacza jest kluczowym składnikiem układu odpornościowego. Bierze on udział w opsonizacji patogenów (np. składniki C3b i C4b), umożliwia procesy cytotoksyczne, związany jest z formowaniem kompleksu atakującego błonę (Membrane Attack Complex – MAC) oraz bierze udział w odpowiedzi zapalnej.¹ Układ dopełniacza składa się z 3 szlaków: klasycznego, alternatywnego i lektynowego, które inicjowane są przez odrębne mechanizmy.¹ Wszystkie 3 szlaki mają wspólną ścieżkę końcową składającą się ze składników C5b do C9, tworzących wyżej wspomniany MAC.¹ MAC przenika przez błonę komórkową i prowadzi do śmierci komórki w procesie lizy.¹ Ze względu na tematykę artykułu, ważny jest również fakt,

iż część składników układu dopełniacza (w tym C3a, C4a i C5a) stanowi mediatory procesu zapalnego i pośrednio biorą udział w rozszerzeniu naczyń krwionośnych.² Nazywane są anafilotoksynami.² Składnik C5a jest czynnikiem chemotaktycznym dla granulocytów i makrofagów.² Receptory dla cząsteczki C5a należą do dużej klasy receptorów transbłonowych związanych z białkiem G.³ Skoncentrowane są one głównie na granulocytach – neutrofilach, eozynofilach i bazofilach oraz tkankowych komórkach zapalnych – makrofagach, komórkach tłuszczowych i mikrogleju.³ W mniejszych stężeniach receptory C5a występują również w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich, gdzie wpływają na reakcję zapalną, w tym migrację krwinek i obrzęk tkanek.³ Mimo, iż układ dopełniacza jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, traktowany powinien być jako miecz obusieczny. Zarówno jego niedobór, jak i nadmierna aktywacja mogą mieć druzgocące skutki i związane są z chorobami takimi jak atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), napadowa nocna hemoglobinuria, zwyrodnienie plamki żółtej (AMD), toczeń rumieniowaty układowy (SLE), choroba Alzheimera czy odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie pęcherza moczowego.^{2,4}

Kto mieczem wojuje, od miecza ginie - Avacopan

Skoro wiemy, że układ dopełniacza związany jest z procesami patologicznymi w tak wielu układach, a białko C5a jest mediatorem stanu zapalnego, naturalnym jest poszukiwać rozwiązania problemu w zneutralizowaniu cząsteczki C5a lub zablokowaniu jej receptora. Wieloletnie badania w tym kierunku zaowocowały stworzeniem inhibitora receptora C5a – Avacopanu. Avacopan, pod nazwą leku Tavneos, to pierwszy w swojej klasie lek zatwierdzony w zapaleniu naczyń związanym z ANCA jako głównym wskazaniem.⁵ Ten doustnie stosowany środek stanowi dodatek do standardowej terapii w dwóch głównych postaciach zapaleń związanych z ANCA – mikroskopowym zapaleniu naczyń oraz ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.⁵ Tavneos to pierwszy od dekady lek zatwierdzony z takim wskazaniem.⁵ W Unii Europejskiej został on dopuszczony do obrotu w dniu 11 stycznia 2022 r.⁶

Zapalenie naczyń związane z ANCA (AVV – ANCA Associated Vasculitis)

Zapalenie naczyń związane z ANCA obejmuje głównie dwie jednostki chorobowe: mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangitis – MPA) oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, dawniej ziarniniak Wegenera (granulomatosis with polyangitis - GPA). Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń cechuje głównie martwicze zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, które zajęte są w 95% przypadków oraz martwicze zapalenie naczyń, zwykle małego i średniego kalibru.⁷ Mikroskopowe zapalenie naczyń to martwicze zapalenie ograniczone głównie do małych naczyń, bardzo często przebiegające z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek.⁷ Cechą wspólną obu jednostek chorobowych jest oczywiście obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilii – ANCA.⁷ W przypadku MPA są to MPO-ANCA (przeciwko mieloperoksydazie), natomiast w GPA zaobserwować można PR3-ANCA (przeciwko proteinazie 3).⁷ Obie formy zapalenia mają również taki sam schemat leczenia. W fazie ostrej choroby w celu indukcji remisji stosowane są cyklofosfamid, rytuksymab, glikokortykosteroidy, rzadziej plazmafereza,

mykofenolan mofetylu czy metotreksat.^{7, 8} Po uzyskaniu klinicznej poprawy, w ramach leczenia podtrzymującego minimum dwa lata stosowane są glikokortykosteroidy z jednym wybranym z grupy lekiem – rytuksymabem, azatiopryną, metotreksatem, mykofenolanem mofetylu lub leflunomidem.^{7,8}

Rola Avacopan w zapaleniach naczyń związanych z ANCA

Avacopan może potencjalnie stanowić alternatywę dla zastosowania w terapii glikokortykosteroidów lub umożliwić redukcję ich dawki, minimalizując w ten sposób działania niepożądane sterydów. Potencjał leczniczy Avacopan versus glikokortykosteroidów został porównany w ADVOCATE – 3. fazie próby klinicznej badań nad lekiem (NCT02994927).⁹

W tym randomizowanym badaniu udział wzięło 331 pacjentów.¹⁰ 166 z nich otrzymywało doustnie Avacopan w dawce 30 mg dwa razy na dobę, pozostałych 165 pacjentów przyjmowało prednizon według schematu redukcji dawki.¹⁰ W tym samym czasie wszyscy chorzy otrzymywali albo cyklofosfamid (a następnie azatioprynę), albo rytuksymab.¹⁰ Pierwszym punktem końcowym była remisja, zdefiniowana jako wynik Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) wynoszący 0, w 26. tygodniu leczenia i brak stosowania glikokortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tygodni.¹⁰ Drugim punktem końcowym była trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w obu tygodniach 26. i 52.¹⁰ Średni BVAS na początku badania wynosił w obu grupach 16.¹⁰ Remisję w 26 tygodniu (pierwszy punkt końcowy) zaobserwowano u 120 ze 166 pacjentów (72,3%) otrzymujących Avacopan i u 115 ze 164 pacjentów (70,1%) otrzymujących prednizon (szacowana wspólna różnica, 3,4 punktu procentowego; 95% przedział ufności [CI], -6,0 do 12,8; $P < 0,001$ dla równoważności; $P = 0,24$ dla wyższości).^{10,11} Utrzymującą się remisję w 52. tygodniu (drugi punkt końcowy) zaobserwowano u 109 ze 166 pacjentów (65,7%) otrzymujących Avacopan i u 90 ze 164 pacjentów (54,9%) otrzymujących prednizon (szacowana wspólna różnica, 12,5 punktów procentowych; 95% CI, 2,6 do 22,3; $P < 0,001$ dla równoważności; $P = 0,007$ dla wyższości).^{10,11} Poważne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem nasilenia zapalenia naczyń) wystąpiły u 37,3% pacjentów otrzymujących Avacopan i u 39,0% pacjentów otrzymujących prednizon.^{10,11} Wyniki podsumować można w następujący sposób – 26. tygodniu przyjmowania terapii Avacopan okazał się być równie skuteczny co prednizon, natomiast w 52. tygodniu wykazał on większą skuteczność w podtrzymaniu remisji.

Potencjalne zastosowanie

Obecnie prowadzone są również badania nad zastosowaniem Avacopan w leczeniu trądziku odwróconego¹² oraz roli terapii celowanej w receptor C5a w leczeniu immunosupresji w posocznicy.¹³ Ponadto Avacopan może w przyszłości posłużyć jako inhibitor granulocytów w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym.¹⁴

Podsumowanie

Avacopan jako inhibitor receptora C5a stanowi doskonały przykład potencjału terapeutycznego drzemającego w terapii skierowanej na kaskadę dopełniacza. Wyniki próby klinicznej ADVOCATE pokazują, że może być on stosowany w schemacie leczenia zapaleń naczyń związanych z ANCA zamiast glikokortykosteroidów, ograniczając w ten sposób ich działania niepożądane.

Contribution of authors:

Natalia Rybak - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

Michał Dobrzyński - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Tomasz Skubel - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

Małgorzata Drozd - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Iga Dudek – acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Jakub Czarnota - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia:

1. Liebrich W, Esser M. Complement Deficiency. *Current Allergy and Clinical Immunology*. 2022;30(4):276-277. doi:10.1016/b978-1-4377-1720-4.00080-7
2. Bardhan M, Kaushik R. Physiology, Complement Cascade. *StatPearls*. Published online May 8, 2022. Accessed August 18, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551511/>
3. C5a receptor antagonists - PubMed. Accessed August 20, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10526086/>
4. Wu KY, Cao B, Wang CX, et al. The C5a/C5aR1 Axis Contributes to the Pathogenesis of Acute Cystitis Through Enhancement of Adhesion and Colonization of Uropathogenic E. coli. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/FCIMB.2022.824505
5. Thorley J. FDA approves avacopan for ANCA-associated vasculitis. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(1):e21. doi:10.1016/s2665-9913(21)00391-x
6. CHMP. *Tavneos INN-Avacopan*. www.ema.europa.eu/contact

7. Fauci, Anthony S._ Hauser, Stephen L._ Jameson, J. Larry_ Kasper, Dennis L._ Longo, Dan Louis_ Loscalzo, Joseph - Harrison's principles of internal medicine-McGraw Hill Education Medical (2015).
8. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007;46(10):1615-1616. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEM146A
9. A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed August 20, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02994927?term=avacopan&cond=ANCA+Associated+Vasculitis&rank=1>
10. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMOA2023386/SUPPL_FILE/NEJMOA2023386_DATA-SHARING.PDF
11. Harigai M, Takada H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2022;32(3):475-483. doi:10.1093/MR/ROAB104
12. Markotačagalj A, Markotačagalj M, Marinović BM, Bukvić Z, Mokos B. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 3753. 2022;23(7):3753. doi:10.3390/IJMS23073753
13. Sommerfeld O, Medyukhina A, Neugebauer S, et al. Targeting Complement C5a Receptor 1 for the Treatment of Immunosuppression in Sepsis. *Mol Ther*. 2021;29(1):338-346. doi:10.1016/J.YMTHE.2020.09.008
14. Deng Y, Zheng Y, Li D, et al. Expression characteristics of interferon-stimulated genes and possible regulatory mechanisms in lupus patients using transcriptomics analyses. *EBioMedicine*. 2021;70:103477. doi:10.1016/J.EBIOM.2021.103477