



ALZHEİMER HASTALIĞINDA KOMPLEMAN SİSTEMİN ROLÜ

THE ROLE OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN ALZHEIMER'S DISEASE

Anıl YİRÜN^{1,2} , Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE^{1,3} , Pınar ERKEKOĞLU^{1*} 

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06230, Ankara, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 01250, Adana, Türkiye

³Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 15000, Burdur, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bağışıklık sistemi, vücudu enfeksiyonlara karşı savunan, yabancı maddelere tepki oluşturan ve hastalık gibi durumlarda organizmayı koruyan bir sistemdir. Merkezi sinir sistemi bağışıklık yanıtları bakımından periferik organlardan farklı benzersiz bir yapıya sahiptir. Son yıllarda gerçekleştirilen kapsamlı araştırmalar, beyin ve bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Beyin bağışıklık sistemi, merkezi sinir sistemi içinde yer alan bir dizi hücresel ve moleküler mekanizmadan ve bağışıklık hücreleri ve moleküllerinin yer aldığı bir dizi yapıdan oluşan kompleks bir sistemdir. Beyindeki kronik inflamasyonun birçok nörodejeneratif hastalıkta ilerleyici nöron ölümünde önemli bir rol oynayabileceği bilinmektedir. Son yıllarda başta kadınlar olmak üzere ileri yaş popülasyonu etkileyen Alzheimer hastalığı, kısa süreli hafıza, biliş ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklarla ilgili sorunlarla karakterize edilen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı genetik, immün ve çevresel etmenleri de içerdiği düşünülen kompleks bir mekanizmayla ortaya çıkar. Bu hastalığın kesin bir tedavisi yoktur ve kullanılan ilaçlar ancak semptomları geciktirir. Kompleman sistem doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Bu sistemin üç farklı aktive edici yolu vardır ve nihai olarak hedef hücre lizisine neden olan bir membran saldırı kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır.

Sonuç ve Tartışma: Bu derlemede kompleman sistemin merkezi sinir sisteminde işleyişine ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklara yol açan kronik nöroinflamasyona nasıl katkıda bulunduğu dair bilgiler paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, bağışıklık sistemi, kompleman sistem, merkezi sinir sistemi, nörodejenerasyon

ABSTRACT

Objective: Immune system is a system that defends the body against infections, reacts to foreign substances, and protects the organism in conditions such as illness. The central nervous system has a unique structure that differs from peripheral organs in terms of immune responses. Extensive research in recent years has shown that there is a complex interaction between the brain and immune system. Brain immune system is a complex system consisting of a number of cellular and molecular mechanisms within the central nervous system and a set of structures in which immune cells and molecules take place. It is known that chronic inflammation in the brain may play an important role in progressive neuron death in many neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease, which has been affecting the elderly population, especially women in recent years, is a progressive, neurodegenerative disease characterized by problems related to short-term memory, cognition and difficulties in daily living activities. Alzheimer's disease occurs with a complex

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pınar Erkekoğlu
e-posta / e-mail: erkekp@yahoo.com, Tel. / Phone: +905325151400

Gönderilme / Submitted : 07.08.2023

Kabul / Accepted : 05.10.2023

Yayınlanma / Published : 20.01.2024

mechanism thought to include genetic, immune and environmental factors. There is no definite cure for this disease and the drugs used only delay the symptoms. The complement system is part of the innate immune system. This system has three different activating pathways and results in the formation of a membrane attack complex that ultimately causes target cell lysis.

Result and Discussion: *In this review, we aimed to share information about the functioning of the complement system in the central nervous system and how it contributes to chronic neuroinflammation that leads to neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease.*

Keywords: *Alzheimer's disease, central nervous system, complement system, immune system, neurodegeneration*

GİRİŞ

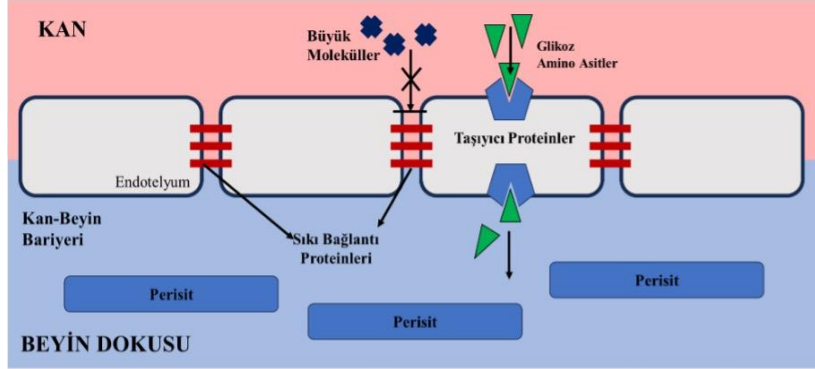
Bağışıklık sistemi, vücudu enfeksiyonlara karşı korumak ve hastalıklara yanıt vermek için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, son araştırmalar, beyin ve bağışıklık sistemi arasında daha karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermiştir. Beyinde bağışıklık sistemi, merkezi sinir sistemi içinde yer alan bir dizi hücresel ve moleküler mekanizmadan ve bağışıklık hücreleri ve moleküllerinin yer aldığı bir dizi yapıdan oluşan kompleks bir sistemdir [1]. Bu yapılar mikroglia, astrositler ve kan-beyin bariyeridir. Mikroglia, beyindeki en yaygın bağışıklık hücreleridir. Sinir sistemi içinde bulunan özelleşmiş makrofajlardır ve beyindeki enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir rol oynarlar. Aynı zamanda hasarlı sinir hücrelerini temizleyerek yeniden yapılanmayı sağlarlar. Astrositler, sinir hücrelerini destekleyen ve koruyan hücrelerdir. Bağışıklık fonksiyonları da vardır ve beyin hasarında inflamasyonu düzenlemeye yardımcı olurlar. Beyin, kan-beyin bariyeri (KBB) adı verilen bir koruyucu bariyer ile çevrilidir. Bu bariyer, kan damarlarını ve sinir hücrelerini ayırarak toksik maddelerin beyne girmesini engeller. Aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin ve moleküllerinin beyne kontrollü bir şekilde girişini sağlar. Kompleman sistem, vücudun enfeksiyonlara ve yabancı maddelere karşı savunma mekanizmasını oluşturan bir dizi serum proteini, reseptör ve düzenleyici faktörden oluşur. İmmün yanıtları başlatır, enfeksiyonları temizler ve inflamasyonu düzenler. Beyinde bağışıklık sistemi, normal beyin fonksiyonlarını düzenleme ve koruma görevi de üstlenir. Ancak aşırı aktive olduğunda veya düzensiz bir şekilde çalıştığında, nöroinflamasyon olarak bilinen bir durum ortaya çıkabilir [2,3]. Nöroinflamasyon başta Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Alzheimer hastalığı hem bellekte hem de bilişsel işlevlerde yavaş ve ilerleyici bir düşüşle sonuçlanan, özellikle ileri yaşlarda görülen bir nörodejeneratif bozukluktur. Alzheimer hastalığına farklı nörokimyasal ve nöropatolojik değişikliklere yol açan çok sayıda faktör katkıda bulunur. Beyinde kronik nöroinflamasyonun Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir [2,3]. Bu derlemede beyin ve kan-beyin bariyeri, kompleman sistem ve Alzheimer hastalığında kompleman kaskadın rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Alzheimer hastalığında nöroinflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması, hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

Beyin ve Kan-Beyin Bariyeri

Kan-beyin bariyeri (KBB), dolaşım sistemi ile merkezi sinir sistemi arasında çözünen maddelerin ve kimyasalların transferini düzenleyen, böylece beyne kandaki zararlı veya istenmeyen maddelerden koruyan, yarı geçirgen bir sınırdır. Bu yapı özel beyin endoteli, vasküler perisitler, perivasküler glia ve nöronlar arasındaki iş birliğini sağlar ve bu yapılar birlikte beyin homeostazını korumak için oldukça seçici bir savunma duvarı oluşturur [4]. KBB'nin genel yapısı Şekil 1'de verilmiştir. Sağlıklı beyinde, bu duvar boyunca hücre geçişi son derece sınırlıdır. Bu nedenle, periferik bağışıklık hücreleri beyinden uzak tutulur ve kompleman proteinler dahil olmak üzere proteinlerin çoğunun plazmadan geçişi, beyin parankimi ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düzeyleri tipik olarak plazmadaki düzeylerin %0,1 ila %1'i arasında olacak şekilde sınırlandırılır [5].

Kan beyin bariyeri, homeostazı sürdürmede ve beyne internal ve eksternal saldırılardan korumada ne kadar önemli olsa da hiçbir şekilde mükemmel bir engel değildir. Sağlıklı beyinde bile, özellikle hipokampus içinde ve çevresinde yer yer bariyerin yeterli olmadığı görülmektedir. Yaşlı beyinde ise,

KBB'nin bariyer özelliğinde sıklıkla aksamalar ve eksikliklerin olduğu bölgelerin varlığı bilinmektedir [6]. Beyni etkileyen hemen hemen her bozukluk ve birçok sistemik hastalık çeşitli derecelerde KBB sızıntısını tetikleyebilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve doku metalloproteinazlarının aktivasyonu bu süreçte başlıca aracı olarak görülse de KBB'de yıkımına neden olan baskın aracının sistemik inflamasyon olduğu düşünülmektedir [7,8].



Şekil 1. Kan beyin bariyeri

Merkezi sinir sistemi bağışıklık yanıtları bakımından periferik organlardan farklı benzersiz bir yapıya sahiptir. Beyin uzun yıllar immünolojik olarak farklı bir organ olarak kabul edilmiştir. KBB'nin varlığı, geleneksel lenfatik drenajın olmaması ve yabancı dokuların cilt gibi periferik bölgelere aşılandığında kolayca reddedildiği, ancak beyin parankimine aşılandığında daha uzun süre hayatta kaldığı gözlemi bu inancı güçlendirmiştir. Ayrıca, beyin periferik enflamatuvar reaksiyonlara özgü ağrı ve şişlik yanıtlarını da göstermez. Ancak, herhangi bir kronik enflamasyon süreci sağlıklı dokuya zarar verebilir ve beyin, immünolojik olarak ayrıcalıklı olmak yerine bu açıdan özellikle savunmasız hale gelebilir. Zira, nöronlar post-mitotiktir ve bir kez kaybedildiğinde yerine konamaz. Son yıllarda ortaya konan immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik kanıtlar, beyin aktif bir endojen bağışıklık sistemine sahip olduğunu ve beyindeki kronik inflamasyonun, birçok nörodejeneratif hastalıkta ilerleyici nöron ölümünde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ve beyinde fagositoz sürecinin önemli bir parçası olan kompleman sistem, patojenlerin ortadan kaldırılması ve hücreli bağışıklık tepkilerinin harekete geçirilmesinde kritik bir rol oynar. Merkezi sinir sisteminde birçok tamamlayıcı protein lokal olarak üretilir ve sinir sistemi gelişimini ve nöral plastisite gibi fizyolojik süreçleri düzenler. Bununla birlikte, anormal kompleman aktivasyonu, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir [1,9-11].

Alzheimer Hastalığı

Demans, beyne doğrudan ve dolaylı olarak zarar veren birçok farklı hastalık veya hasardan kaynaklanabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya çapında demansı olan 55 milyondan fazla insan vardır ve buna dünya genelinde her yıl teşhis edilen yaklaşık 10 milyon yeni demans vakası eklenmektedir. Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın şeklidir ve vakaların %60-70'ini oluşturmaktadır [12,13].

Alzheimer hastalığı hem bellekte hem de bilişsel işlevlerde yavaş ve ilerleyici bir düşüşle sonuçlanan, özellikle ileri yaşlarda en yaygın görülen nörodejeneratif bozukluktur [14,15]. Temel klinik özelliklerden bazıları, ilerleyici hafıza kaybı, apraksi (hareket ve jestleri gerçekleştirememesi), agnozi (insanları, nesnelere ve sesleri tanıyamama ve tanımlayamama), dilde gerileme ve yönetici beyin fonksiyonlarının kaybı gibi davranış değişiklikleridir [14]. Günümüzde henüz Alzheimer hastalığının patofizyolojik süreçlerini ve hatta ilerlemesini durduracak hiçbir tedavi mevcut değildir [14,15]. Alzheimer hastalığı çok faktörlü bir hastalıktır; yaşam tarzı, çevresel ve genetik faktörler gibi çoklu risk faktörlerinin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle 60-65 yaş üstü bireylerde

vakaların çoğunu oluşturan sporadik geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının başlaması ve ilerlemesindeki değişikliklere bu faktörlerin arasındaki etkileşimler neden olur [12,16,17].

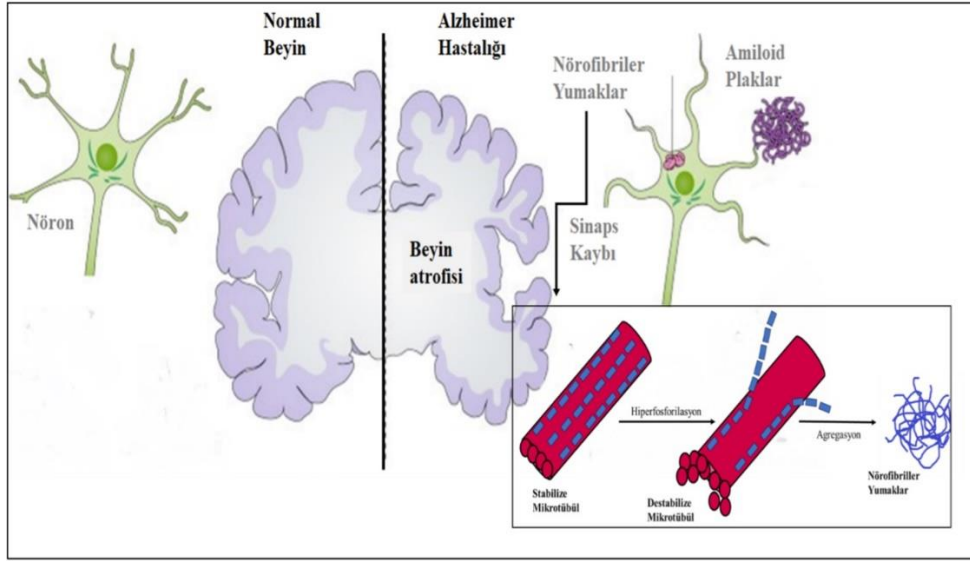
Alzheimer hastalığına yol açan bir dizi nörokimyasal (örn. kolinerjik eksiklikler) ve nöropatolojik [örn. nörofibriler yumaklar (NFT'ler) ve amiloid plaklar] değişikliğe çok sayıda farklı faktör katkıda bulunur. Nörofibriler yumaklar mikrotübüllerle ilişkili hiperfosforile hücre iskeleti proteini Tau'nun fibriler kümeleridir. NFT'ler hem hücre içi hem de hücre dışında bulunabilir. Diğer taraftan, amiloid plakların, amiloid beta (A β) peptidin aşırı üretiminden ve/veya azaltılmış klerensinden kaynaklandığı bilinmektedir. A β peptit esas olarak beyin parankiminde ve hipokampus ve korteksin leptomeningeal kan damarlarında fibriler yapılar halinde birikir. A β peptit, L-sekretaz(lar) ve Q-sekretaz(lar) olarak adlandırılan bazı endoproteazlar tarafından A β öncü proteini (LAPP)'dan proteolitik olarak türetilir. Sekretazlar sırasıyla önce LAPP'de A β peptidin NH₂-terminalinde, ardından A β peptidi salmak için COOH-terminalinde bölünür ve sonuçta 40 veya 42 amino asit uzunluğunda A β peptit üretirler. A β peptidin 42 amino asit içeren uzun formu, Alzheimer hastalarının beyinlerinin A β plaklarında bulunan baskın formdur [1,12].

Alzheimer hastalığında yaş, genetik ve inflamasyonun patolojik süreçte çok önemli olduğuna ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Ek olarak, kardiyovasküler ve serebral vasküler hastalıklar gibi komorbiditeler veya bunların risk faktörleri, Alzheimer hastalığının klinik belirtilerinin yanı sıra klasik histopatolojik ve nörokimyasal belirteçlerin ortaya çıkışını da modüle ediyor gibi görünmektedir. Son yıllarda, A β peptidin merkezi sinir sisteminde fibriler yumaklar şeklinde birikmesinin Alzheimer hastalığının gelişimindeki rolü tartışılmaktadır. LAPP veya presenilin proteinleri (PS1 ve PS2) genlerinde genetik mutasyonların olduğu ailesel Alzheimer hastalığı vakaları, bu düşünceyi destekleyen en güçlü kanıtı sağlamaktadır. Bu tür mutasyonlar, A β peptidin üretiminin artmasına neden olur ve Alzheimer hastalığının gelişimine doğrudan yol açabilir. Ancak, A β peptidin toksik etkilerini tam olarak nasıl gösterdiği aydınlatılamamıştır. Klinik demans belirtileri olmayan yaşlı bireylerin beyinlerinde büyük A β peptit birikimlerinin meydana gelebileceği bulunmuştur. Görünüşte, bu bulgular Alzheimer gelişimi için A β peptide ek faktörlere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu iddia, merkezi sinir sisteminde insan LAPP'sini aşırı eksprese eden transgenik farelerin beyinlerinde aşırı miktarda fibriler A β birikimleri oluşmasına rağmen, Alzheimer patolojisinin klasik belirtilerini (yani sinir hücresi ve sinaptik kayıp) göstermiyor olmasıyla da desteklenir. Kontrol deneklerinden A β peptid taşıyan beyinler ile Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan amiloid arasındaki ayırt edici farklılıklardan biri inflamasyon belirteçleridir. Bu nedenle, sürekli nöroinflamasyonun, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir [1].

Nöroinflamasyon enfeksiyon, travma ve nörodejeneratif hastalıklara yanıt olarak merkezi sinir sistemi içinde gelişen bir enflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir. Nöroinflamasyona, astrositler ve mikroglia gibi glial hücrelerin aktivasyonu, sitokinlerin [İnterlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)], kemokinlerin [C-C motifli kemokin ligand 2 (CCL2) 2, C-C motifli kemokin ligand 5 (CCL5) ve C-X-C motifli kemokin ligand 1 (CXCL1)] ve ROS'un üretimi ile kompleman sistemin aktivasyonu aracılık eder. Bu enflamatuvar mediatörler, beyin astrositlerinin ve mikrogliaların doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından üretilir. Ancak, travma veya yaşlanma KBB'de mekanik bütünlüğün kaybına neden olan bir bozulma varsa, vücudun diğer bölgelerinden de göç edebilirler (Shastri ve ark., 2013). Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından proinflamatuvar mediatörlerin salınması, sinapsların işlev bozukluğuna, nörojenezin inhibisyonuna ve nöronal ölüme neden olabilir. Bu özellikler Alzheimer hastalığında da görülmektedir [18-20]. İnterlökin 4 (IL-4), interlökin 9 (IL-9), interlökin 10 (IL-10), interlökin 11 (IL-11) ve transforme edici büyüme faktörü 1 (TGF-1) gibi anti-inflamatuvar sitokinler de aşırı nöroinflamasyonu önlemek amacıyla homeostatik dengeyi potansiyel olarak korumak için nöroinflamatuvar olaylar sırasında üretilir [18,21,22].

Nöroinflamasyon düşük düzeyde veya kısa süreli olduğunda nöroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Bağışıklık hücreleri tarafından nörotrofik faktörlerin üretilmesi, inhibitör miyelin kalıntılarının ve toksik maddelerin fagositik temizlenmesi, demir homeostazının korunması, laktat biyoyararlanımının düzenlenmesi, glial hücreler tarafından immün sürveyansı, hücreden hücreye iletimi iyileştirmeye yardımcı olan sinaptik budama ve remiyelinasyon ve doku tamiri bu nöroprotektif etkiler arasında sayılabilir [15,23,24]. Bununla birlikte, nöroprotektif mekanizmalar, mikroglia ve astrositleri yüksek derecede hiperaktif hale getiren ve Alzheimer hastalığının patolojisini şiddetlendirebilen A β ve

NFT'ler tarafından bastırıldığında kronik nöroinflamasyon meydana gelebilir [24]. A β birikmesi, önemli bir nöropatolojik durumdur ve Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli bir başlatıcı olaydır. Hipokampusta A β plaklarının oluşumu, kısa süreli hafıza işlemeyi etkileyebildiği için kilit öneme sahiptir. Nörotoksik A β peptitlerinin birikmesi homeostazın bozulmasına, sinaptik işlev bozukluğuna ve astrosit ve mikroglia hiperaktivasyonuna yol açar. A β 'nin aşırı artışı ve ortadan kaldırılmasındaki eksiklikler, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerine ve kalsiyum iyon (Ca^{2+}) kanallarına bağlanmasına ve hücre içi Ca^{2+} artışına neden olur ki bu da zamanla kronik nöroinflamasyona ve mikroglia yoluyla ROS ve kompleman proteinlerinin üretimine yol açar [18,25,26]. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi Şekil 2'de özetlenmiştir.



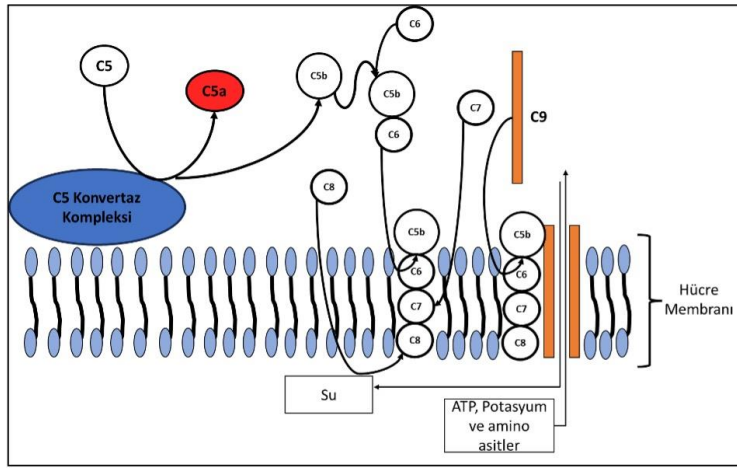
Şekil 2. Alzheimer hastalığı patofizyolojisi

Kompleman Kaskadı

Kompleman kaskadı, patojene özgü yanıtın veya basamaklı doku hasarının oluşmasından önce patojenleri, apoptotik hücreleri ve hücre kalıntıları hızlı bir şekilde tanımak ve temizlemek için gelişmiş, 40'tan fazla proteinden oluşan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kritik bir efektör mekanizmasıdır. Sistem ayrıca antikor aracılı patojen öldürme ve temizlemede etkindir ve adaptif yanıtın tipini ve kapsamını yönlendirmeye katkıda bulunur [24,27].

Yetişkin veya hasar görmüş beyin dokusunda aşırı kompleman aracılı sinaptik budama (pruning) birçok nörojeneratif bozuklukta zararlı olabilmesine rağmen, bu kaskadın erken bileşenlerinden bazılarının sinir sisteminin gelişimi sırasında sinaps eliminasyonunda faydalı bir rol oynadığı da bilinmektedir [27]. Kompleman sistemi, sıralı enzim aktivasyonuna, protein bölünmesine ve indüklenmiş fonksiyon sağlayan protein konformasyonel değişikliklere yol açan üç farklı yol (klasik, alternatif ve lektin) aracılığıyla aktive edilir. Klasik kompleman yolu, C1 kompleksi [kompleman bileşeni 1q (C1q), kompleman 1r2 (C1r2) ve kompleman 1s2 (C1s2)] C1q alt bileşeni aracılığıyla, immün komplekslerdeki antikorun fraksiyon kristalize (Fc) alanına ya da apoptotik hücreler veya fibriller A β ve hiperfosforile Tau dahil diğer polianyonik maddeler gibi immüno globulin olmayan aktivatörlere bağlandığında etkinleştirilir. Bu bağlanma, proenzim C1r'nin otoaktivasyonunu indükler, daha sonra başka bir serin proteaz olan C1s'leri ayırır ve aktive eder. Aktive edilmiş C1s, kompleman 4 (C4) bileşenini parçalayarak, kompleman 4a (C4a) ve kompleman 4b (C4b)'yi oluşturur. C4b, aktivatör yüzeyine kovalent olarak bağlanır ve kompleman 2 (C2)'yi alır. C1s daha sonra C2'yi kompleman 2a (C2a) ve kompleman 2b (C2b)'ye ayırır. C4b ve C2b, birden fazla kompleman 3 (C3) proteinini sırayla kompleman 3a (C3a) ve kompleman 3b (C3b)'ye bölebilen C3 konvertazı (C4b2b) oluşturur. C3b ayrıca yüzeye kovalent olarak bağlanır ve dijesyonu (ve ardından ölüm veya degradasyon) için fagositlere

opsonik sinyal sağlar. Parçalanmış C3b'nin bir kısmı, klasik yol kompleman 5 (C5) dönüştürücü olan C4b2b3b'yi oluşturan C4b2b ile ilişkili kalır. C5 dönüştürücü daha sonra C5'i kompleman 5a (C5a) ve kompleman 5b (C5b)'ye ayırır. C5b, gözenek oluşturucu C5b, kompleman 6 (C6), kompleman 7 (C7), kompleman 8 (C8) ve kompleman 9 (C9) kompleksinin (C5b-9) oluşumunu başlatır [28-30]. Lektin yolu, tanıma bileşenleri, mannan bağlayıcı lektin (MBL), fikolinler ve kollektinler ve MBL ile ilişkili serin proteazlar, mannozla ilişkili serin proteaz 1/2 (MASP1/2)'nin spesifik karbonhidrat yapılarıyla (konakçıda normal olarak bulunmayan) etkileşime girerek aktive edilmesi dışında klasik yola oldukça benzer. MASP1/2 etkinleştirildikten sonra, C4 ve C2'yi ayırır, böylece C3 parçalayıcı enzimi (C4b2b) oluşur ve kaskatta sonraki adımlar etkinleşir. Alternatif aktivasyon yolu, bölünmüş C3b'nin genellikle bir patojen olan ancak başka yüzeyler de olabilen verici/alıcı bir yüzeye doğrudan bağlanmasının sonucudur. Sonuçta C3 parçalayıcı enzim kompleksi C3bBb ve alternatif C5 parçalayıcı enzim C3bBb3b'nin üretilmesiyle sonuçlanır [31]. Kompleman kaskadının işleyişi Şekil 3'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Kompleman sistemin işleyişi

Kompleman sistem enfeksiyona karşı önemli bir doğal bağışıklık savunmasıdır ve dokularda etkin imha sürecine katkıda bulunur. Kompleman sistemin beyinde de aynı homeostatik roller oynaması muhtemeldir. Plazmadaki (ve dokulardaki) çoğu kompleman protein için ana kaynak karaciğerdir; bunun istisnaları, ağırlıklı olarak lökositlerde sentezlenen C1q, properdin ve kompleman 7 (C7) ile yağ dokusunda sentezlenen faktör D'dir [32,33]. Bu istisnalar dışında, çoğu durumda, plazmaya salgılanan ve dokulara sızan hepatik kaynaklı kompleman proteinleri, kompleman immün savunmasının araçlarıdır. Bununla birlikte, birçok organ ve dokuda kompleman proteinlerin çoğunun lokal olarak sentezlenebildiği bilinmektedir. Çoğu durumda bu sentezler karaciğerde gerçekleşen yanında ihmal edilebilir düzeyde olsa da bazı durumlarda bu lokal üretim çok önemlidir. Organ nakli hastalarında yapılan çalışmalar plazma kompleman proteinlerinin yaklaşık %10'unun çeşitli ekstra hepatik kaynaklarda üretildiği göstermiştir. Bu ekstrahepatik havuza en fazla katkıda bulunan organın böbrek olduğu düşünülmektedir. Lokal olarak üretilen kompleman, dolaşım havuzuna katkıda bulunabilir. Ancak çok daha önemlisi, o organda lokal immün savunma veya sürücü patolojisi sağlayabilir. Böbrekte, lokal komplemanın bu rolü, kompleman eksikliği olan organlar ve alıcılar kullanılarak yapılan transplantasyon çalışmaları ile deneysel hastalık modellerinde gösterilmiştir [5,34,35]. Renal kompleman sentezine dair bu açık kanıtın aksine, sağlıklı beyinde lokal kompleman sentezine dair kanıtlar çok sınırlıdır. Beynin "korunmalı" durumu, çoğu plazma proteininin sağlıklı beyinden uzak tutulduğunu düşündürmektedir. Sağlıklı bir KBB, kompleman proteinlerin periferden beyne erişimini kısıtlamakta veya engellemektedir. Bu nedenle, lokal sentez sağlıklı beyindeki doğuştan gelen bağışıklık savunması için özellikle önemli olabilir. İzole beyin hücrelerinde ve beyinden türetilen hücre hatlarında kompleman protein ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalarda mikrogial, astroglial ve hatta nöronal kökenli hücre hatlarının *in vitro* olarak uygun şekilde uyarıldıklarında kompleman proteinlerin çoğunu veya tamamını sentezleyebildiğini ve salgılayabildiğini göstermektedir [5,32,33]. İnsan beyin

dokusunda (çoğunlukla enflamatuvar veya dejeneratif hasar görmüş) kompleman proteinler veya kritik durumlarda lokal sentezi tetikleyecek mesaj kodlayan kompleman proteinler tanımlanmıştır [36-38]. Bir çalışmada, sağlıklı ve Alzheimer hastalarının beyin dokularında C1q, C3 ve C4 için mRNA'ların ekspresyonları karşılaştırılmış ve üçünün de sağlıklı beyinde ifade edildiği, Alzheimer hastalarının beyinde mRNA düzeylerinin üç kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [39]. Başka bir çalışmada sağlıklı beyinde C1 alt birimleri, C1 inhibitörü (C1inh), C3 ve C4'ü kodlayan genlerin ekspresyonunun Huntington hastalığına sahip beyinde 2-5 kat arttığı tespit edilmiştir [40].

Alzheimer Hastalığı ve Kompleman Sistem

Kompleman sistemin Alzheimer patofizyolojisindeki önemli rolleri, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen veriler ile desteklenmektedir. Çalışmalar, kompleman sistem proteinlerinin ekspresyonunun ve kompleman sistem aktivasyonunun, Alzheimer hastalarında görülen nöroinflamasyona, nöron ve sinaps kaybına ve ardından nörodejenerasyona yol açtığını ortaya koymuştur [12].

In vitro çalışmalar, A β ₁₋₄₂'nin, globüler alanı yoluyla C1q'ye bağlanarak klasik yolu doğrudan aktive edebildiğini göstermiştir. C1q ayrıca C1qA kolajen alanı yoluyla Tau'ya bağlanabilir ve klasik yolu aktive edebilir [41,42]. Bu nedenle, C1q'nun A β ve Tau'ya bağlanması nedeniyle kompleman aktivasyonu potansiyel olarak Alzheimer hastalığında nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona katkıda bulunabilir [12]. McGeer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalarının beyin dokularında C1q, C3 ve C4'ün immünohistokimyasal boyama ile belirlenebildiği ve bunların A β plakları ve NFT'lerle birlikte lokalize olduğu bulunmuştur [43]. Rogers ve ark. tarafından yapılan bir otopsi çalışmasında Alzheimer hastalarının beyin dokuları analiz edilerek kontrol numuneleri ile karşılaştırıldığında A β plakları ile C1q, C3 ve C4 ortak lokalizasyon düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [44]. Başka bir çalışmada Alzheimer hastalarının beyinlerinin temporal korteksinde yüksek C3 ve C4 mRNA seviyeleri gözlemlenmiştir. Alzheimer hastalarının beyin dokularında C3b ve terminal membran saldırı kompleksi (MAC; C5b-C9) ürünleri gibi kompleman sistem aktivasyon ürünleri için spesifik boyama rapor edilmiştir, bu MAC'in potansiyel olarak Alzheimer'da nöronal kayıp ve nörodejenerasyona neden olabileceğini göstermektedir [39].

Kompleman disfonksiyonunun, Alzheimer hastalığı olan bir bireyde klinik semptomlar ortaya çıkmadan onlarca yıl önce nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona katkıda bulunması muhtemeldir; bunun nedeni, tamamlayıcı sistemi aşan ve Alzheimer patolojisini yönlendiren A β birikimi olabilir [12].

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, Alzheimer hastalığında kompleman sistemin rolü ile ilgili daha çok bilgiyi açığa çıkarmıştır. C3 genini eksprese etmeyen (C3^{-/-}) ve C1q genini eksprese etmeyen (C1q^{-/-}) fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, öncelikle aksotomi sonrası omurilikte C3 ve C1q komplemanlarının ifadesi araştırılmış, siyatik sinir transeksiyonundan 7 gün sonra, siyatik motonöron havuzunda her iki belirteç için de immünoreaktivite artışı tespit edilmiştir. C3^{-/-} farelerde siyatik sinir ezilme tipi hasarında yabancı tip farelere kıyasla daha hızlı bir iyileşme görüldüğü gözlemlenmiştir. C3 eksikliğinin aksotomize motonöronlarda daha fazla sinaptik terminalin korunmasına, bu tür nöronlar tarafından daha büyük bir GAP-43 upregülasyonuna ve daha hızlı bir fonksiyonel iyileşmeye yol açtığı belirtilmiştir [45]. Başka bir çalışmada, kompleman sistemin yaşlanan farelerde sinapslar üzerindeki rolü incelenmiş, C3^{-/-} erkek farelerin, yaş, soy ve cinsiyet uyumlu yabancı tip farelere kıyasla daha iyi öğrenme, bilişsel aktivite ve hafızaya sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yabancı tip farelerde bölgesel ve yaşa bağlı sinaps kaybı ve bu kaybı izleyen hipokampal bölgede nöron kaybı görüldüğü ancak bu değişikliklerin C3^{-/-} farelerde görülmediği de bildirilmiştir. Bu sonuçlar kompleman protein C3 veya downstream kompleman bileşenlerinin, yaşlanan beyindeki sinaptik fonksiyon ve plastisitede yaşa bağlı ve bölgeye özgü değişikliklere aracılık etmede yeni ve belirgin bir rol olduğunu düşündürmüştür [46].

Bir *in vivo* çalışmada, hipokampus ve serebral kortekste artmış A β birikimi düzeyleri olan ve APP'de bir mutasyon taşıyan (APP_{K670N, M671L}) transgenik fareler ve patolojik değişiklikleri olmayan ancak A β ₁₋₄₂ ve A β ₁₋₄₃ peptitlerinin hafif yüksek düzeylerini bulunduran mutant PS1 transgenik fareler arasında bir melez tür olan PS1/APP fareler kullanılmıştır [47-49]. Bu farelerde, Alzheimer hastalığının amiloid fenotipi için iyi bir model sağlayacak şekilde artmış bir A β birikimi ve depolanması görülmüştür [49,50]. Çalışmada C1q'nin A β plakları ve aktive edilmiş mikrogliya ile birlikte lokalize olduğunu

bildirmiştir [49]. Bu bulgu C1q'nun A β plaklarına bağlandığını ve mikroglia aracılığıyla fagositoza neden olduğunu gösteren başka bir çalışma ile de desteklenmiştir [51]. Fonseca ve ark. C1q'nin rolünü, Alzheimer modeli Tg2576 farelerini (APP mutasyonu) C1q geni taşımayan C1q^{-/-} fareler ile çaprazlayarak, Alzheimer hastalığının patolojisi sergileyen ancak C1q'den yoksun APPQ^{-/-} fareler üretmişler ve bunları APP fareleri ile karşılaştırmışlardır. İlerleyen yaşlarda her iki fare türünde de A β oluşmuştur. Bununla birlikte, aktive edilmiş mikroglia formlarının, Tg2576 fareleri ile karşılaştırıldığında APPQ^{-/-} farelerinde önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum C1q'nun hem mikroglia'yı hem de klasik yolu aktive ederek nöronlar üzerinde potansiyel zararlı bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir [52]. Hong ve ark. ailesel Alzheimer hastalığı ile bağlantılı mutasyonları olan (İsveç ve Indiana mutasyonları) ve insan APP (hAPP) genini aşırı eksprese eden transgenik farelerde (J20) kompleman sistemi ve mikroglia'nın rolünü incelemişlerdir. Bu fare modelinde erken yaşlarda çok miktarda amiloid plak oluşmaktadır. Bu transgenik farelerde, yabancı tip farelere kıyasla yaklaşık 1 aylıktan itibaren klasik kompleman kaskadının başlatıcı proteinlerinden biri olan C1q'nun artış gösterdiği ve bunun amiloid plaklarının oluşumundan önce olduğu tespit edilmiştir. J20 farelerine, C1q artışının çözünür A β seviyelerine bağlı olup olmadığının test edilmesi için α -sekretaz inhibitörü olan bir bileşik uygulandığında, A β birikiminin azaldığı ve buna paralel olarak C1q düzeylerinde de belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Yabancı tip farelere C1q artışının çözünür A β 'ye bağlı olup olmadığını ve eğer öyleyse hangi formda olduğunu belirlemek için çözünür A β oligomerleri ve monomerleri enjekte edilmiştir. Doğası gereği prefibriller olan ve Alzheimer hastalığında sinaps kaybı ve işlev bozukluğunun bir aracısı olarak işlev gören oligomerik A β C1q birikimini indüklerken, nispeten zararsız monomerik A β 'de bu durum görülmemiştir. A β oligomerleri enjekte edildiğinde yabancı tip farelerde 72 saat içinde sinaptik yoğunlukta bir kayıp olduğu ancak bu durumun C1q^{-/-} farelerde görülmediği tespit edilmiştir. Bu da oligomerik A β 'nin neden olduğu sinaptik kaybın C1q'ya bağımlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, C1q aracılı klasik kompleman yoluyla aktivasyonunun, nörodejenerasyona yol açan downstream yoluyla tetikleyen A β peptitleri tarafından artırıldığı bildirilmiştir [53]. Zhou ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada da artan C1q seviyelerinin artan hiperfosforile Tau proteini seviyeleriyle pozitif korele olduğunu göstermiştir [54]. C1q proteininin ayrıca sinapslar üzerinde çözünür A β oligomerlerinin toksisitesinin yoğunlaştırılmasında rol oynadığı ve bu mekanizma üzerinden de Alzheimer Hastalığı patofizyolojisine katkı sağlayabileceği bulunmuştur [55]. C1q ile bağlantılı olarak sinaps disfonksiyonu ve sinaps kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada APP/PS1 fareleri ve kontrol olarak yabancı tip fareler kullanılmıştır ve her iki fare tipinde C1q immüno Floresans yöntemiyle işaretlenmiştir. APP/PS1 farelerde mitokondriyal fonksiyonda bir düşüş ve C1q'nun işaretlendiği alanda sinaptik iletme yardımcı olan septin protein yapısında değişiklikler gözlemlenmiştir ki bu da sinaps kaybına kompleman sisteminin aracılık ettiğini düşündürmüştür [56]. Litvinchuk ve ark. yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalığına sahip farelerde C3a reseptör inaktivasyonunun tau patolojisini azalttığını göstermiştir [57].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yıllarda Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyonun önemini anlamaya ilişkin çalışmalarda önemli bir artış olmuştur. Güçlü bir proinflamatuvar ve sitotoksik sistem olan komplemanın merkezi sinir sistemi homeostazında karmaşık rolleri olduğu ve bu hastalıklarda hem koruyucu hem de şiddetlendirici olarak yer aldığı düşünülmektedir. Kompleman sisteminin bir yandan amiloid plak oluşumunu kısıtladığını ve plak bileşenlerinin temizlenmesine yardımcı olduğu diğer yandan mikroglia ve astrositlerin patolojiyi yönlendiren aktive nörotoksik hücrelere dönüşmesine de katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının patofizyolojisine ilişkin mevcut kanıtlar, kompleman sisteminin hem nöroprotektif hem de nöroinflamatuvar bir rol oynadığını göstermektedir. Alzheimer hastalığında kompleman sistemi amiloid plaklarının oluşumunda ve nöronların hasar görmesinde rol oynar. A β , beyinde doğal olarak bulunan bir proteindir, ancak Alzheimer hastalığında anormal miktarlarda üretilir. Amiloid plakları, A β proteininin birikmesi sonucu oluşur. Amiloid plakları beyin farklı bölgelerinde birikir ve nöronların işlevini bozar. Kompleman sistemi, A β proteinine bağlanır ve onu parçalamaya çalışır. Ancak, bu süreç, A β 'nin daha küçük parçalara ayrılmasına neden olur ve bu parçalar, nöronlar için daha toksik hale gelir. Kompleman

sistemin Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü anlamak tedavi hedefi olarak kullanılması açısından önem taşımaktadır. Çok erken evrelerde uygulanmadıkça kompleman sistemi hedef alan tedavilerin Alzheimer etkilerini iyileştirmesi mümkün görünmese de semptomlar ortaya çıkmadan önce beyin kronik nöroinflamasyondan korunmasının hastalığın ilerlemesini potansiyel olarak değiştirebileceği veya yavaşlatabileceği düşünülmektedir. Kompleman sistemin Alzheimer hastalığındaki rolünün tam olarak anlaşılması hastalığın tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesi için de önem taşımaktadır. Bu nedenle bu konuda yapılacak kapsamlı ve mekanistik *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: P.E.; Tasarım: A.Y., S.B.E.K.; Denetim: P.E.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: A.Y., S.B.E.K.; Analiz ve/veya Yorumlama: P.E.; Literatür Taraması: A.Y., S.B.E.K.; Makalenin Yazılması: A.Y., S.B.E.K.; Kritik İnceleme: P.E.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Emmerling, M.R., Watson, M.D., Raby, C.A., Spiegel, K. (2000). The role of complement in Alzheimer's disease pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1502(1), 158-171. [\[CrossRef\]](#)
2. Veerhuis, R., Nielsen, H.M., Tenner, A.J. (2011). Complement in the brain. *Molecular Immunology*, 48(14), 1592-1603. [\[CrossRef\]](#)
3. Crehan, H., Hardy, J., Pocock, J. (2012). Microglia, Alzheimer's disease, and complement. *International Journal of Alzheimer's disease*, 2012, 983640. [\[CrossRef\]](#)
4. Ueno, M., Chiba, Y., Murakami, R., Matsumoto, K., Kawachi, M., Fujihara, R. (2016). Blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in normal and pathological conditions. *Brain Tumor Pathology*, 33(2), 89-96. [\[CrossRef\]](#)
5. Morgan, B.P. (2018). Complement in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Seminars in Immunopathology*, 40(1), 113-124. [\[CrossRef\]](#)
6. Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R. E., Liu, C. Y., Amezcua, L., Harrington, M.G., Chui, H.C., Law, M., Zlokovic, B.V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85(2), 296-302. [\[CrossRef\]](#)
7. Varatharaj, A., Galea, I. (2017). The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 60, 1-12. [\[CrossRef\]](#)
8. Takeda, S., Sato, N., Morishita, R. (2014). Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: Relevance to pathogenesis and therapy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 171. [\[CrossRef\]](#)
9. McGeer, E.G., McGeer, P.L. (1998). The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Experimental Gerontology*, 33(5), 371-378. [\[CrossRef\]](#)
10. Shinjo, N., Kagaya, W., Pekna, M. (2021). Interaction between the complement system and infectious agents-A potential mechanistic link to neurodegeneration and dementia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 710390. [\[CrossRef\]](#)
11. Mapunda, J.A., Tibar, H., Regragui, W., Engelhardt, B. (2022). How does the immune system enter the brain? *Frontiers in Immunology*, 13, 805657. [\[CrossRef\]](#)
12. Shah, A., Kishore, U., Shastri, A. (2021). Complement system in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13647. [\[CrossRef\]](#)
13. WHO (World Health Organization) web site. (2023). Dementia. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Erişim tarihi: 27.03.2023.
14. Kumar, P.J., Clark, M. (2011). *Kumar & Clark's Clinical Medicine*, Saunders Elsevier, Edinburgh.
15. Tenner A.J. (2020). Complement-mediated events in Alzheimer's disease: Mechanisms and potential therapeutic targets. *Journal of Immunology*, 204(2), 306-315. [\[CrossRef\]](#)

16. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S.G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selbæk, G., Teri, L., Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390(10113), 2673-2734. [\[CrossRef\]](#)
17. Sala Frigerio, C., Wolfs, L., Fattorelli, N., Thrupp, N., Voytyuk, I., Schmidt, I., Mancuso, R., Chen, W.T., Woodbury, M.E., Srivastava, G., Möller, T., Hudry, E., Das, S., Saido, T., Karran, E., Hyman, B., Perry, V. H., Fiers, M., De Strooper, B. (2019). The major risk factors for Alzheimer's disease: Age, sex, and genes modulate the microglia response to A β plaques. *Cell Reports*, 27(4), 1293-1306. [\[CrossRef\]](#)
18. Shastri, A., Bonifati, D.M., Kishore, U. (2013). Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators of Inflammation*, 2013, 342931. [\[CrossRef\]](#)
19. Liu, Y.P., Lin, H.I., Tzeng, S.F. (2005). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-18 modulate neuronal cell fate in embryonic neural progenitor culture. *Brain Research*, 1054(2), 152-158. [\[CrossRef\]](#)
20. Harms, A.S., Lee, J.K., Nguyen, T.A., Chang, J., Ruhn, K.M., Treviño, I., Tansey, M.G. (2012). Regulation of microglia effector functions by tumor necrosis factor signaling. *Glia*, 60(2), 189-202. [\[CrossRef\]](#)
21. Jimenez, S., Baglietto-Vargas, D., Caballero, C., Moreno-Gonzalez, I., Torres, M., Sanchez-Varo, R., Ruano, D., Vizuete, M., Gutierrez, A., Vitorica, J. (2008). Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: Age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(45), 11650-11661. [\[CrossRef\]](#)
22. Zhang, L., Dong, Z.F., Zhang, J.Y. (2020). Immunomodulatory role of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 246, 117405. [\[CrossRef\]](#)
23. Yong, H.Y.F., Rawji, K.S., Ghorbani, S., Xue, M., Yong, V.W. (2019). The benefits of neuroinflammation for the repair of the injured central nervous system. *Cellular & Molecular Immunology*, 16(6), 540-546. [\[CrossRef\]](#)
24. Lo, M.W., Woodruff, T.M. (2020). Complement: Bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 339-351. [\[CrossRef\]](#)
25. Aisen, P.S., Cummings, J., Jack, C.R., Jr, Morris, J.C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R.W., Dowsett, S.A., Matthews, B.R., Raskin, J., Scheltens, P., Dubois, B. (2017). On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 60. [\[CrossRef\]](#)
26. Bonifati, D.M., Kishore, U. (2007). Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Molecular Immunology*, 44(5), 999-1010. [\[CrossRef\]](#)
27. Schartz, N.D., Tenner, A.J. (2020). The good, the bad, and the opportunities of the complement system in neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 354. [\[CrossRef\]](#)
28. Velazquez, P., Cribbs, D.H., Poulos, T.L., Tenner, A.J. (1997). Aspartate residue 7 in amyloid beta-protein is critical for classical complement pathway activation: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Nature Medicine*, 3(1), 77-79. [\[CrossRef\]](#)
29. Shen, Y., Lue, L., Yang, L., Roher, A., Kuo, Y., Strohmeyer, R., Goux, W.J., Lee, V., Johnson, G.V., Webster, S.D., Cooper, N.R., Bradt, B., Rogers, J. (2001). Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 305(3), 165-168. [\[CrossRef\]](#)
30. Tenner, A.J., Stevens, B., Woodruff, T.M. (2018). New tricks for an ancient system: Physiological and pathological roles of complement in the CNS. *Molecular Immunology*, 102, 3-13. [\[CrossRef\]](#)
31. Ricklin, D., Lambris, J.D. (2013). Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *Journal of Immunology*, 190(8), 3831-3838. [\[CrossRef\]](#)
32. Morgan, B.P., Gasque, P. (1997). Extrahepatic complement biosynthesis: Where, when and why? *Clinical and Experimental Immunology*, 107(1), 1-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Gasque, P., Neal, J.W., Singhrao, S.K., McGreal, E.P., Dean, Y.D., Van, B.J., Morgan, B.P. (2002). Roles of the complement system in human neurodegenerative disorders: pro-inflammatory and tissue remodeling activities. *Molecular Neurobiology*, 25(1), 1-17. [\[CrossRef\]](#)
34. Tang, S., Zhou, W., Sheerin, N.S., Vaughan, R.W., Sacks, S.H. (1999). Contribution of renal secreted complement C3 to the circulating pool in humans. *Journal of Immunology*, 162(7), 4336-4341.
35. Zhou, W., Marsh, J.E., Sacks, S.H. (2001). Intrarenal synthesis of complement. *Kidney International*, 59(4), 1227-1235. [\[CrossRef\]](#)
36. Johnson, S.A., Lampert-Etchells, M., Pasinetti, G.M., Rozovsky, I., Finch, C.E. (1992). Complement mRNA in the mammalian brain: responses to Alzheimer's disease and experimental brain lesioning. *Neurobiology of Aging*, 13(6), 641-648. [\[CrossRef\]](#)
37. Rozovsky, I., Morgan, T.E., Willoughby, D.A., Dugichi-Djordjevich, M.M., Pasinetti, G.M., Johnson, S.A., Finch, C.E. (1994). Selective expression of clusterin (SGP-2) and complement C1qB and C4 during responses to neurotoxins *in vivo* and *in vitro*. *Neuroscience*, 62(3), 741-758. [\[CrossRef\]](#)

38. Veerhuis, R., Janssen, I., Hoozemans, J.J., De Groot, C.J., Hack, C.E., Eikelenboom, P. (1998). Complement C1-inhibitor expression in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 96(3), 287-296. [\[CrossRef\]](#)
39. Walker, D.G., McGeer, P.L. (1992). Complement gene expression in human brain: comparison between normal and Alzheimer disease cases. *Brain research. Molecular Brain Research*, 14(1-2), 109-116. [\[CrossRef\]](#)
40. Singhrao, S.K., Neal, J.W., Morgan, B.P., Gasque, P. (1999). Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Experimental Neurology*, 159(2), 362-376. [\[CrossRef\]](#)
41. Kishore, U., Gupta, S.K., Perdikoulis, M.V., Kojouharova, M.S., Urban, B.C., Reid, K.B. (2003). Modular organization of the carboxyl-terminal, globular head region of human C1q A, B, and C chains. *Journal of Immunology*, 171(2), 812-820. [\[CrossRef\]](#)
42. Yang, L.B., Li, R., Meri, S., Rogers, J., Shen, Y. (2000). Deficiency of complement defense protein CD59 may contribute to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 20(20), 7505-7509. [\[CrossRef\]](#)
43. McGeer, P.L., Akiyama, H., Itagaki, S., McGeer, E.G. (1989). Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neuroscience Letters*, 107(1-3), 341-346. [\[CrossRef\]](#)
44. Rogers, J., Cooper, N.R., Webster, S., Schultz, J., McGeer, P.L., Styren, S.D., Civin, W.H., Brachova, L., Bradt, B., Ward, P. (1992). Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(21), 10016-10020. [\[CrossRef\]](#)
45. Berg, A., Zelano, J., Stephan, A., Thams, S., Barres, B.A., Pekny, M., Pekna, M., Cullheim, S. (2012). Reduced removal of synaptic terminals from axotomized spinal motoneurons in the absence of complement C3. *Experimental Neurology*, 237(1), 8-17. [\[CrossRef\]](#)
46. Shi, Q., Colodner, K. J., Matousek, S.B., Merry, K., Hong, S., Kenison, J. E., Frost, J.L., Le, K. X., Li, S., Dodart, J.C., Caldarone, B.J., Stevens, B., Lemere, C.A. (2015). Complement C3-Deficient mice fail to display age-related hippocampal decline. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(38), 13029-13042. [\[CrossRef\]](#)
47. Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., Cole, G. (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 274(5284), 99-102. [\[CrossRef\]](#)
48. Duff, K., Eckman, C., Zehr, C., Yu, X., Prada, C. M., Perez-tur, J., Hutton, M., Buee, L., Harigaya, Y., Yager, D., Morgan, D., Gordon, M. N., Holcomb, L., Refolo, L., Zenk, B., Hardy, J., Younkin, S. (1996). Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*, 383(6602), 710-713. [\[CrossRef\]](#)
49. Matsuoka, Y., Picciano, M., Malester, B., LaFrancois, J., Zehr, C., Daeschner, J. M., Olschowka, J.A., Fonseca, M.I., O'Banion, M.K., Tenner, A.J., Lemere, C.A., Duff, K. (2001). Inflammatory responses to amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, 158(4), 1345-1354. [\[CrossRef\]](#)
50. Holcomb, L., Gordon, M.N., McGowan, E., Yu, X., Benkovic, S., Jantzen, P., Wright, K., Saad, I., Mueller, R., Morgan, D., Sanders, S., Zehr, C., O'Campo, K., Hardy, J., Prada, C.M., Eckman, C., Younkin, S., Hsiao, K., Duff, K. (1998). Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature Medicine*, 4(1), 97-100. [\[CrossRef\]](#)
51. Webster, S.D., Yang, A.J., Margol, L., Garzon-Rodriguez, W., Glabe, C.G., Tenner, A.J. (2000). Complement component C1q modulates the phagocytosis of Abeta by microglia. *Experimental Neurology*, 161(1), 127-138. [\[CrossRef\]](#)
52. Fonseca, M.I., Zhou, J., Botto, M., Tenner, A.J. (2004). Absence of C1q leads to less neuropathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 24(29), 6457-6465. [\[CrossRef\]](#)
53. Hong, S., Beja-Glasser, V.F., Nfonoyim, B.M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., Merry, K.M., Shi, Q., Rosenthal, A., Barres, B. A., Lemere, C.A., Selkoe, D.J., Stevens, B. (2016). Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 352(6286), 712-716. [\[CrossRef\]](#)
54. Zhou, J., Fonseca, M.I., Pisalyaput, K., Tenner, A.J. (2008). Complement C3 and C4 expression in C1q sufficient and deficient mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 106(5), 2080-2092. [\[CrossRef\]](#)
55. Kolev, M.V., Ruseva, M.M., Harris, C.L., Morgan, B.P., Donev, R.M. (2009). Implication of complement system and its regulators in Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 1-8. [\[CrossRef\]](#)
56. Györfy, B. A., Tóth, V., Török, G., Gulyássi, P., Kovács, R. Á., Vadász, H., Micsonai, A., Tóth, M.E., Sántha, M., Homolya, L., Drahos, L., Juhász, G., Kékesi, K.A., Kardos, J. (2020). Synaptic mitochondrial

- dysfunction and septin accumulation are linked to complement-mediated synapse loss in an Alzheimer's disease animal model. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 77(24), 5243-5258. [\[CrossRef\]](#)
57. Litvinchuk, A., Wan, Y.W., Swartzlander, D.B., Chen, F., Cole, A., Propson, N.E., Wang, Q., Zhang, B., Liu, Z., Zheng, H. (2018). Complement C3aR inactivation attenuates tau pathology and reverses an immune network deregulated in tauopathy models and Alzheimer's disease. *Neuron*, 100(6), 1337-1353.e5. [\[CrossRef\]](#)