

# A keringő komplement 5a és komplement faktor H szintek és a betegségkontroll kapcsolata asztmás terhességben

dr. Südi András<sup>1</sup>, dr. Bohács Anikó<sup>1</sup>, dr. Bikov András<sup>1</sup>, dr. Czaller Ibolya<sup>1</sup>,  
dr. Böcskei dr. Renáta<sup>1</sup>, dr. Rigó János Jr<sup>2</sup>, dr. Losonczy György<sup>1</sup>, dr. Tamási Lilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem. I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Az asztma az egyik leggyakoribb terhességet komplikáló krónikus betegség, amely növeli a terhesség alatti komplikációk előfordulását. A komplement rendszer részt vesz az asztma patogenezisében és az egészséges terhesség során is megnő a komplement koncentráció. A C5a anafilatoxin proinflammatorikus, a komplement faktor H (CFH) pedig egy szolubilis regulátor protein, amelyek asztmával és asztmás terhességgel való kapcsolata nem tisztázott. Jelen kutatás célja a keringő C5a és CFH szint meghatározása volt asztmában és asztmás terhességben, illetve a két fehérje kapcsolatának leírása az asztma klinikai paramétereivel (légzésfunkció, légúti gyulladás és tünetek). A keringő C5a szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult az asztmás terhes (AT) csoportban, összehasonlítva az egészséges nem terhes (ENT), egészséges terhes (ET), és asztmás nem terhes (ANT) csoportokkal (AT 2,629 [2,257–3,052], ENT (1,84 [1,576–2,563], ET 1,783 [0,6064–2,786), ANT 2,024 [1,232–2,615]); minden  $p < 0,05$ ). A C5a negatív korrelációt mutatott a FEV<sub>1</sub> ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,039$ ) és FVC értékekkel ( $r = -0,64$ ;  $P = 0,001$ ) az AT csoportban, és szintén negatív korrelációt a FE<sub>NO</sub> értékekkel az ANT csoportban. A komplement faktor H szintje magasabbnak bizonyult mind az ET, mind pedig az AT betegcsoportban az ENT adatokhoz viszonyítva. Adataink alapján az asztmás terhesség emeli a keringő C5a szintjét, melyet romló légzésfunkciós értékek kísérnek, és amelyet részben a regulátoros szerepű CFH terhesség-specifikus emelkedése ellensúlyoz.

**Kulcsszavak:** asztma, terhesség, komplement, C5a, komplement faktor H, biomarker

## **Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma – short summary**

Asthma often complicates pregnancy and represents a risk for serious pregnancy complications. Complement system contributes to asthma pathogenesis and is upregulated in healthy gestation as well. The anaphylatoxin C5a has a major proinflammatory role, the complement factor H (CFH) is a main soluble regulator protein; however, peripheral levels of these complement factors and their relationship to disease control have not been evaluated in asthmatic pregnancy yet. Present study aimed to investigate circulating C5a and CFH levels in asthma (asthmatic non-pregnant, ANP) and asthmatic pregnancy (AP), compared to healthy non-pregnant (HNP) and healthy pregnant women (HP), and to test their relationship to clinical parameters of asthma (lung function, airway inflammation, symptoms). Circulating C5a levels were higher

Az alábbi közlemény rövidített, magyar nyelvű összefoglalója: Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. Respiratory Care 2016; 61 (4) 502-509.

in the AP group compared to the HNP, HP and ANP groups (2.629 [2.257–3.052] vs. 1.84 [1.576–2.563], 1.783 [0.6064–2.786] and 2.024 [1.232–2.615]  $\mu\text{g/mL}$ , respectively,  $p=0.05$  in all cases). C5a correlated negatively with  $\text{FEV}_1$  ( $r= -0.4414$ ;  $p=0.039$ ) and FVC values ( $r=-0.6350$ ;  $p=0.001$ ) in the AP group, and positively with FENO levels in the ANP group ( $n=12$ ,  $r=0.7754$ ,  $p=0.004$ ). CFH levels were elevated both in HP and AP groups compared to the HNP group (1082 [734.9–1224] and 910.7 [614.5–1076] vs. 559.7 [388.7– 783.1]  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.002$  and  $p=0.004$ , respectively), but not in the AP group compared to the ANP group (687.4 [441.6–947.6]  $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.10$ ). According to our data, asthma during pregnancy increases the circulating level of proinflammatory C5a which is accompanied by impaired lung function, and partly counteracted by the gestation specific elevation of regulatory CFH level.

**Key-words:** asthma, pregnancy, complement, C5a, complement factor H, biomarker.

Az asztma az egyik leggyakoribb, terhességet komplikáló krónikus betegség, ami a terhességek 8–12%-ában fordul elő (1). Súlyos anyai és magzati szövődmények rizikótényezője, mint koraszülés, terhességi magas vérnyomás, preeclampsia, alacsony születési súly, illetve magasabb perinatális mortalitás (2, 3). Ugyanakkor a várandósság is hatással lehet az asztma tünetességére (4). A megfelelően kontrollált betegség azonban csökkenti az anyai és magzati szövődmények rizikóját (5), ezért lényeges a terhesség alatti kielégítő kontroll. Mivel a terhesség képes befolyásolni a spirometriás eredményeket (6), a légúti gyulladás értékelésére alkalmas legtöbb módszer pedig szemi-invazív, így várandósság során alkalmazása kerülendő. Ezért lenne fontos olyan keringő, non-invazívan hozzáférhető biomarkerek azonosítása, amelyek segíthetnének felismerni a fokozott kockázatú asztmás kismamákat. Munkacsoportunk korábban már megvizsgált két keringő potenciális biomarkert, azonban ezek hasznosabbnak bizonyultak asztmában, mint asztmás terhességben (7, 8).

A komplementrendszer a veleszületett immunitás ősi komponense. Feladatai közé tartozik a mikroorganizmusok, apoptotikus sejtek és immunkomplexek felismerése és eliminálása, ezen kívül szabályozó szerepe van, amely a veleszületett és az adaptív immunrendszert is érinti (9), és több szinten is részese az asztma patogenezisének (10, 11). A rendszer egyik érdekes eleme a C5a fragmentum, mivel ennek kettős szerepe van az allergiás gyulladásban. A szenzitizáció kezdetén a dendritikus sej-

tek modulálásával véd a Th2-mediált légúti gyulladás kialakulása ellen, a már kialakult betegségben azonban fokozza a gyulladást és a légúti hiperreaktivitást (10, 11). Az utóbbi esetben proinflammatórikus mediátorként viselkedik, elősegíti a kemotaxis és számos gyulladásos sejt aktivációját, ami citokinek termelését, megnövekedett érpermeabilitást és simaizom-kontrakciót eredményez. Emelkedett C5a szinteket mértek asztmás betegek bronchusmosó folyadékában (12), indukált köpetében (13), plazmájukban, továbbá a plazmában mérhető szintek korrelációt mutattak a betegség súlyosságával (14).

A komplement faktor H (CFH) egyike a komplement aktivációt szabályozó szolubilis inhibitor molekuláknak, amely jelenlegi ismereteink szerint elsősorban az alternatív út szabályozója. A CFH szabályozó működésének zavara hozzájárulhat autoimmun betegségek kialakulásához (15). Korábbi tanulmányunkban emelkedett CFH szintet mértünk asztmás betegek indukált köpetében (de plazmájában nem), ami korrelációt mutatott az asztma kontrollal (16).

Az egészséges terhesség egyszerre jellemezhető fokozott komplementaktivációval, valamint immuntolerancia kialakulásával. A komplementrendszer túlzott aktivációja azonban terhességi szövődményekhez vezethet. A C5a (17) és a CFH (18) szintjét egyaránt magasabbnak találták várandós asszonyok mintáiban, mint a nem terhes kontrollszemélyekében, azonban spontán vetélés (19) és preeclampsia (20, 21) esetén további C5a emelke-

dés volt tapasztalható. A keringő C5a és CFH szintekre, illetve az ezek esetleges betegségkontrollal való kapcsolatára vonatkozó adat ma is kevés, asztmás terhességben pedig nincs ilyen adat.

Jelen tanulmány célja az volt, hogy megvizsgálja a komplement rendszer szerepét asztmában és asztmás terhességben, illetve a keringő C5a és CFH szintek mérése útján. Továbbá, a C5a és CFH klinikai hasznosságának értékelésére, megvizsgáltuk ezek szintjének kapcsolatát az asztmakontroll fő meghatározóival (légzésfunkció, légúti gyulladás, tünetek).

## Módszerek

A keresztmetszeti elrendezésű vizsgálatban 19 asztmás nem terhes (ANT), 22 asztmás terhes (AT), 21 egészséges nem terhes (ENT), valamint 13 egészséges terhes (ET) személy vett részt. Beválasztási feltétel volt a perzisztáló asztma, amelyet legalább 6 hónappal a vizsgálat előtt diagnosztizáltak, az aktuális irányelv szerint (22). Kizárási kritérium volt a magas vérnyomás, diabetes mellitus, autoimmun betegségek, cardiovascularis betegségek, vesebetegségek, májbetegségek, angiopathia, anyai vagy magzati fertőzések, magzati fejlődési rendellenesség, többes terhesség, aktuális dohányzás vagy több mint 5 csomagév dohányzás az anamnézisben, bármilyen egyéb krónikus betegség – az allergiás rhinitis kivételével –, illetve bármilyen akut infekció a vizsgálatot megelőző 4 hétben. A betegeket megkértük, hogy gyógyszereiket a vizsgálatot megelőző 12 órában ne használják.

A szérum C5a és CFH szintek mérése éhgyomri, vénás vér mintavételből történt, EDTA-val antikoagulált csövekbe. Miután elválasztottuk a szérumot, azt a mérésig  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A plazma C5a (Quidel, San Diego, USA) és CFH (Hycult, Uden, Netherlands) szinteket ELISA Kit-tel határoztuk meg.

A légzésfunkciós vizsgálatot elektronikus spirométerrel végeztük, az ATS irányelveknek megfelelően (23). Három, vizsgálati eredményből a legjobbat használtuk fel. Mértük az asztmás betegeknél az erőltetett kilégzési másodperctérfogatot ( $\text{FEV}_1$ ), az erőltetett vitálkapacitást (FVC), a kilég-

zési csúcsáramlást (PEF), valamint a légúti ellenállást ( $R_{aw}$ ).

A légúti gyulladást a  $\text{FE}_{\text{NO}}$  mérésével értékeltük, az ERS/ATS irányelvek szerint (23) 12 ANT és 18 AT alanyánál. Az asztma kontrollt az ACT teszt segítségével határoztuk meg, az aktuális irányelvek szerint (22).

Az adatok statisztikai feldolgozása során a szokásos módszerek kerültek alkalmazásra. A ROC görbék görbe alatti területét (AUC) standard eljárásokkal határoztuk meg, az adatok AUC ROC (95% CI) formában lettek ábrázolva. Az adatokat medián (interkvartilis) formában ábrázoltuk.

## Eredmények

### Klinikai jellemzők

A klinikai adatokat és gyulladásos paramétereket az 1. táblázat tartalmazza. A medián életkor hasonló volt a vizsgált csoportokban. A terhes csoportokban nem volt különbség sem a mintavételkori-, illetve születés kori gesztációs korban, sem a születési súlyban. Szülészeti komplikáció nem fordult elő. Az ANT és AT csoportok között nem volt különbség az asztma súlyosságában és kontrolljában, sem a  $\text{FE}_{\text{NO}}$  értékekben. Az ICS napi dózisa valamelyest magasabb volt az ANT, mint az AT csoportban (400 [400–800]  $\mu\text{g}$  vs. 300 [0–500]  $\mu\text{g}$  beclomethasone ekvivalens  $p=0,067$ ; 1. táblázat). Az ACT tesztek medián értéke 20 [15,5–24] pont volt az ANT és 20,5 [13–23,5] az AT csoportban, ami hasonló mértékben kontrollált betegséget jelent.

### Keringő C5a és CFH szintek a 4 csoportban

Az asztma önmagában nem befolyásolta a keringő C5a és CFH szinteket, így hasonló volt az ENT és ANT csoportokban (1,84 [1,576–2,563] vs. 2,024 [1,232–2,615]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  C5a,  $p=0,98$  és 559,7 [388,7–783,1] vs. 687,4 [441,6–94,6]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CFH,  $p=0,30$ ; 1. ábra A és B). A C5a szintek jelzett emelkedést mutattak az AT csoportban (2,629 [2,257–3,052]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), az ENT (1,84 [1,576–2,563]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p=0,02$ ), ET (1,783 [0,6064–2,786]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p=0,02$ ) és ANT (2,024 [1,232–2,615]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p=0,02$ ; 1. ábra, A) csoportokhoz képest.

**1. táblázat** Az alanyok klinikai paramétereit

	AT N=22	ANT N=19	ET N=13	ENT N=21
Életkor (év)	31,5 (26,5–35)	35 (26–37)	33 (28,5–36)	29 (26,25–33,25)
Terhesség kora a mintavételkor (hét)	26,5 (17,75–33,25)	-	24 (20,25–25)	-
Terhesség kora a szüléskor (hét)	40 (38–41) <sup>n=16</sup>	-	39 (39–40) <sup>n=11</sup>	-
Születési súly (gramm)	3415 (3029–4030) <sup>n=2</sup>	-	3600 (3228–3715) <sup>n=12</sup>	-
FEV <sub>1</sub> (a várható %-a)	92 (85–99,25) <sup>n=20</sup>	98 (85–107) <sup>n=17</sup>	-	-
FVC (a várható %-a)	102,5 (96,25–111,5)	108 (96,5–116) <sup>n=17</sup>	-	-
PEF (a várható %-a)	84 (76,75–93) <sup>n=20</sup>	81 (74,5–101,5) <sup>n=17</sup>	-	-
Raw (a várható %-a)	115 (82–136) <sup>n=20</sup>	123 (105,5–154) <sup>n=17</sup>	-	-
ACT pontszám	20,5 (13–23,5) <sup>n=20</sup>	20 (15,5–24) <sup>n=16</sup>	-	-
FENO (ppb)	19 (14,25–39) <sup>n=18</sup>	19 (10,5–22) <sup>n=12</sup>	-	-
Napi ICS dózis (BDP eq)	300 (0–500)	400 (400–800) <sup>n=17</sup>	-	-

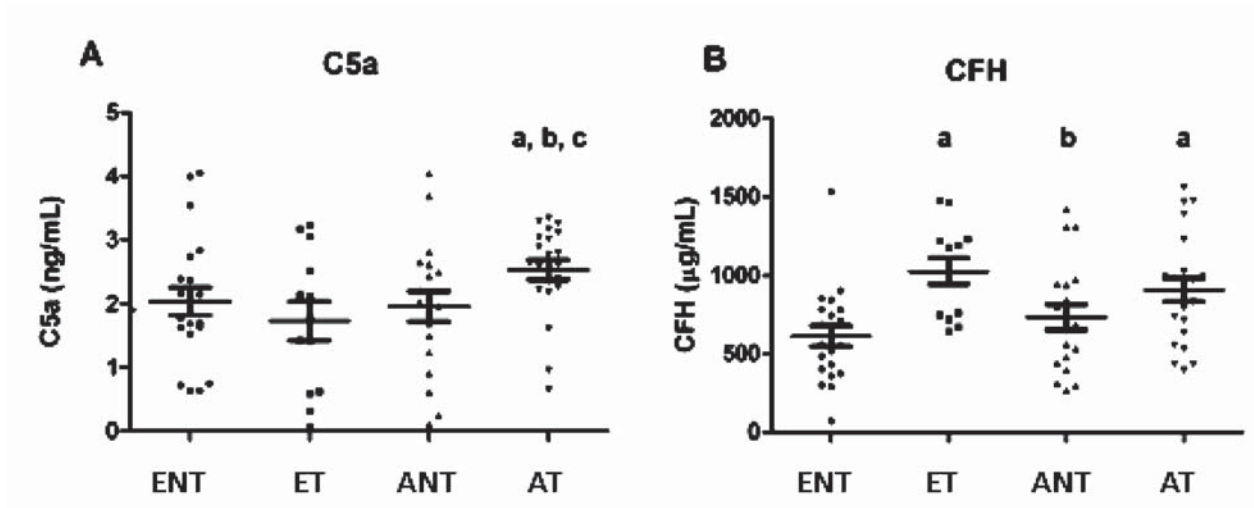
(ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes, FEV<sub>1</sub> – erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FVC – forszírozott vitálkapacitás, PEF – kilégzési csúcsáramlás, R<sub>aw</sub> – légúti ellenállás, ACT – asztmakontroll teszt, ICS – inhalációs kortikoszteroid, BDP eq – beclomethason ekvivalens)

Az ENT csoporttal összehasonlítva mind az egészséges, mind az asztmás terhes csoportban nagyobb értéket mértünk (1082 [734,9–1224] és 910,7 [614,5–1076] vs. 559,7 [388,7–783,1] µg/mL,  $p=0,002$  és  $p=0,004$ ), míg az ANT csoporttal összehasonlítva (687,4 [441,6–947,6] µg/mL; 1. ábra B). a CFH értékek csak az ET csoportban voltak magasabbak ( $p=0,03$ ), de az AT csoportban nem ( $p=0,10$ ). A két terhes csoport CFH értékei nem különböztek ( $p=0,29$ , 1. ábra B). A két mért komplement komponens értéke egymással csak az ENT csoportban mutatott korrelációt ( $r=0,5$ ,  $p=0,02$ ).

**A C5a és CFH kapcsolata az asztmakontrollal**  
Rámutatva a komplement aktiváció és a légúti gyulladás kapcsolatára, szignifikáns pozitív korre-

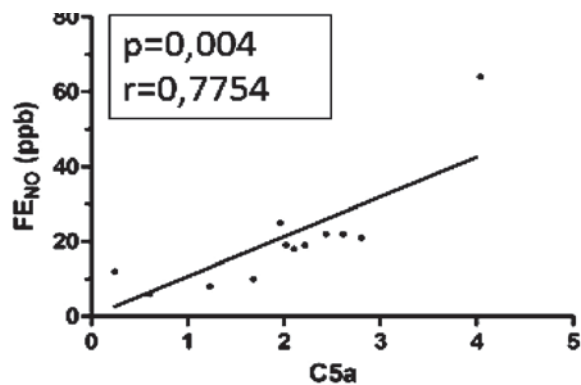
láció volt mérhető a C5a és FE<sub>NO</sub> értékek között ( $n=12$ ,  $r=0,7754$ ,  $p=0,004$ ; 2. ábra) az ANT csoportban. Továbbá, az AT csoportban mért C5a szintek negatív korrelációt mutattak a FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,4414$ ,  $p=0,039$ ; 3. ábra A) és FVC értékekkel ( $r=-0,6350$ ,  $p=0,001$ ; 3. ábra B).

Megvizsgáltuk a CFH szintek és a légzésfunkciós paraméterek kapcsolatát is, hogy részletesebb betekintést nyerjünk az asztmában kialakuló gyulladás és légúti obstrukció interakciójába. Azonban, a CFH és PEF értékek közötti korrelációs trend csak a második trimeszterben lévő asztmás kismamák alcsoportjában volt megfigyelhető ( $n=11$ ;  $r=0,6105$ ,  $p=0,052$ ), a teljes AT csoportban nem ( $p>0,05$ ). A komplement faktorok és a többi légzésfunkciós paraméter, illetve az ACT pontszámok

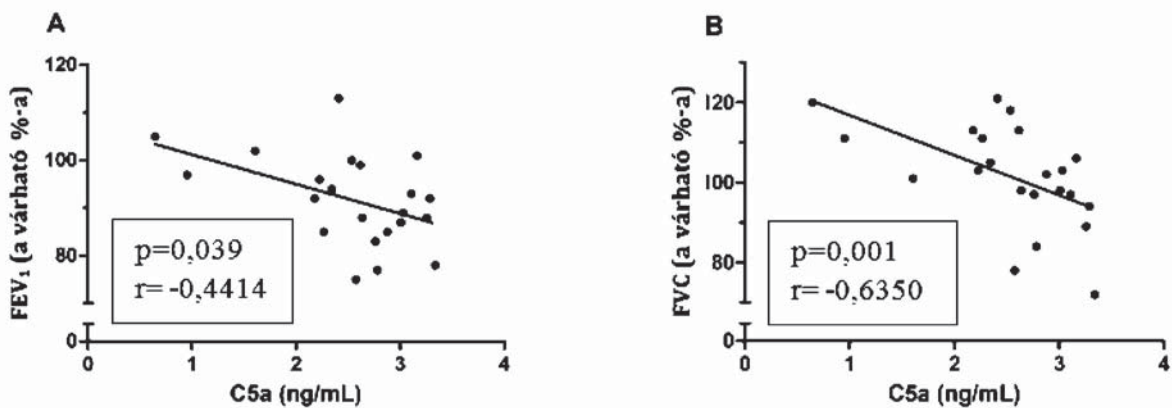


1. **ábra** Keringő C5a (A) és CFH (B) szintek a négy vizsgálati csoportban

ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; a:  $p < 0,05$  vs. ENT; b:  $p < 0,05$  vs. ET; c:  $p < 0,05$  vs. ANT



2. **ábra** Pozitív korreláció a keringő C5a szintek és FE<sub>No</sub> értékek között az ANT csoportban (FE<sub>No</sub> – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid)



3. **ábra** Negatív korreláció a keringő C5a szintek és a FEV<sub>1</sub> (A), valamint FVC (B) között az AT csoportban (FEV<sub>1</sub> – kilégzési másodperctérfogat, FVC – forszírozott vitálkapacitás)

között nem volt megfigyelhető korreláció. A résztvevők életkora, illetve az alkalmazott ICS dózis egyik csoportban sem befolyásolta a komplement faktorok szintjét.

### ***A C5a és CFH ROC analízise kontrollált és nem kontrollált asztmában***

Annak eldöntésére, hogy a C5a, illetve CFH mérésre mennyire lehet alkalmazható a kontrollált és nem kontrollált asztma elkülönítésére, elvégeztük a mediátorszintek ROC analízisét az AT és ANT betegek 80% feletti és alatti PEF értékű, illetve 20 alatti és feletti ACT pontszámú alcsoportjain. Az alcsoportok elválasztásánál a GINA irányelveket vettük alapul, ahol ezeket az értékeket javasolják az optimális és szub-optimális asztmakontroll elkülönítésére. A ROC analízis alapján a két komplement faktornak nincs jelentős szerepe a suboptimális asztma kontroll észlelésében.

## **Diszkusszió**

A jelen tanulmányban elsőként vizsgáltuk a komplement rendszer két fontos elemét, a keringő C5a-t és a CFH szint asztmában és asztmás terhességben. A C5a szintje asztmás terhességben jelentősen magasabb volt, továbbá a magasabb értékek rosszabb légzésfunkciós paraméterekkel, súlyosabb obstrukcióval mutattak összefüggést. A C5a szint a légúti gyulladással is összefüggést mutatott a nem terhes asztmás betegekben, hiszen pozitívan korrelált a  $FE_{NO}$  értékkel. Másrészt, az asztma jelenlététől függetlenül emelkedett CFH szint volt kimutatható mindkét terhes csoportban.

A komplementrendszer bizonyos mértékű aktiváltsága egészségesekben is megfigyelhető, azonban aktiválásának és regulációjának finom egyensúlya elengedhetetlen a normál szövetek károsodásának megelőzéséhez (10, 26). A C5a és CFH szintek között korrelációt találtunk az egészséges kontrollcsoportban, ami feltehetően az aktiváció és reguláció közötti egyensúlyi állapotra utal. A C5a hozzájárulhat a légúti gyulladáshoz (11,12, 27) amit a C5a és  $FE_{NO}$  értékek általunk mért korrelációja is tükröz. Továbbá, állatmodellekben, és enyhe

asztmás betegeknél a C5a gátlása javította a légzésfunkciót, a légúti hiperreaktivitást és a légúti gyulladást (28, 29). Az egészséges kismamák  $FE_{NO}$  értékeit nem mértük, mivel az eddigi adatok szerint az egészséges, zavartalan terhesség nem befolyásolja a  $FE_{NO}$  értékét (30). Új eredményként, az AT csoportban az asztma által indukált C5a emelkedést figyeltünk meg, amely egyik másik csoportban sem volt észlelhető, és összefüggést mutatott a romló légzésfunkciós értékekkel ( $FEV_1$  és FVC). A tanulmányunk egyik korlátja, hogy az egészséges kontrollcsoportokban nem készült légzésfunkciós vizsgálat, így a C5a és a negatív korrelációt csak az AT csoportban tudtuk megerősíteni, és az egészséges terhes csoportban nem tudtuk erre vonatkozó következtetéseket levonni. Kutatásunk során hasonló C5a szintet mértünk az egészséges kismamáknál és az egészséges kontrollszemélyeknél, és nem találtunk kapcsolatot a C5a-szintek és a szülészeti adatok között.

A korábbi adatok alapján ismert a CFH egészséges terhességben való megemelkedése (19), amelyet a mi eredményeink is igazoltak. Ezen felül mi azt is vizsgáltuk, hogy ez az emelkedés asztmás terhességben is megjelenik-e. Az asztma jelenlététől függetlenül, mindkét terhes csoportban emelkedett CFH szinteket mértünk. Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatban résztvevő asztmás kismamák ICS kezelésben részesültek és betegségük legnagyobb részt megfelelően kontrollált volt. Emellett, a terhességre jellemző hormonális és életkori változások változhatnak a trimeszterek során, ami befolyásolhatja az eredményünket. Mindazonáltal, amennyiben a regulátor elemek (pl. CFH) diszfunkcionálisak a terhesség alatt, az emiatt kialakuló excesszív komplement aktiváció placentakárosodáshoz és preeclampsiahoz vezethet (31, 32, 33). A vizsgáltunk során egyik terhes csoportban sem fordult elő terhességi vagy szülészeti komplikáció, ami részben a megfelelő egyensúlyban lévő komplement rendszer következménye lehet. Az asztmás kismamák valamelyest alacsonyabb dózisú ICS kezeléssel számoltak be, aminek az lehet az oka, hogy a várandós nők gyakran nem szedik megfelelően az előírt ICS dózist (2, 5). Ez elméletileg azt is magya-

rázhatja, hogy a CFH és PEF közötti összefüggést miért csak az AT csoportban észleltük. Azonban, mivel az ICS dózis nem befolyásolta a CFH plazmaszintjét egyik csoportban sem, ez a magyarázat hipotetikus marad.

*Köszönetnyilvánítás:*

*A munka a MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Tamási Lilla) támogatásával készült.*

**IRODALOMJEGYZÉK**

- Charlton RA et al. Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013;8(4):e60247
- Demissie K et al. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091–1095
- Breton MC et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:101–106
- Murphy VE et al. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169–176
- Tamási L et al. Asthma in pregnancy – Immunological changes and clinical management. *Respir Med* 2011;105:159–164
- Grindheim G et al. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012;119(1):94–101
- Ivancsó I et al. Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS One* 2013;8(4):e60697
- Eszes N et al. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS One* 2014;9(4):e94678
- Ricklin D et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11(9):785–797
- Zhang X et al. A complex role for complement in allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(2):269–277
- Laumonnier Y et al. The role of complement in the diagnosis and management of allergic rhinitis and allergic asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(2):122–130
- Krug N et al. Complement factors C3a and C5a are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1841–1843
- Marc MM et al. Complement factors c3a, c4a, and c5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(2):216–219
- Bowser C et al. Correlation of plasma complement split product levels with allergic respiratory disease activity and relation to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(1):42–49
- Kopp A et al. Factor h: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions. *Biomolecules* 2012;7;2(1):46–75
- Weiszhar Z et al. Elevated complement factor H levels in asthmatic sputa. *J Clin Immunol* 2013;33(2):496–505
- Richani K et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(4):239–245
- Derzsy Z et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol* 2010;47(7–8):1500–1506
- Banadakoppa M et al. Spontaneous abortion is associated with elevated systemic C5a and reduced mRNA of complement inhibitory proteins in placenta. *Clin Exp Immunol* 2014;177(3):743–749
- Denny KJ et al. Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2013;97(2):211–216
- Soto E et al. Preeclampsia and pregnancies with small-for-gestational age neonates have different profiles of complement split products. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(7):646–657
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Accessed September 17, 2014.
- Miller MR et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–338
- Wong EK et al. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res* 2015;165(2):306–320
- Tan LA et al. Complement activation by phospholipids: the interplay of factor H and C1q. *Protein Cell* 2010;1(11):1033–1049
- Köhl J. The role of complement in danger sensing and transmission. *Immunol Res* 2006;34:157–176
- Khan MA et al. Complement components as potential therapeutic targets for asthma treatment. *Respir Med* 2014;108(4):543–549
- Smith SG et al. Eculizumab for treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(4):529–537
- Baelder R et al. Pharmacological targeting of anaphylatoxin receptors during the effector phase of allergic asthma suppresses airway hyperresponsiveness and airway inflammation. *J Immunol* 2005;174(2):783–789
- Tamási L et al. Exhaled nitric oxide in pregnant healthy and asthmatic women. *J Asthma* 2009;46:786–791
- Buurma A et al. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension* 2012;60(5):1332–1337
- Salmon JE et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011;8(3):e1001013
- Fakhouri F et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 2008;112(12):4542–4545