Система комплемента

Казарновский М.С.

МГУ, 2016

План доклада

1. Каскад комплемента
2. Классические функции комплемента
3. Неклассические («новые») функции комплемента
4. Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента

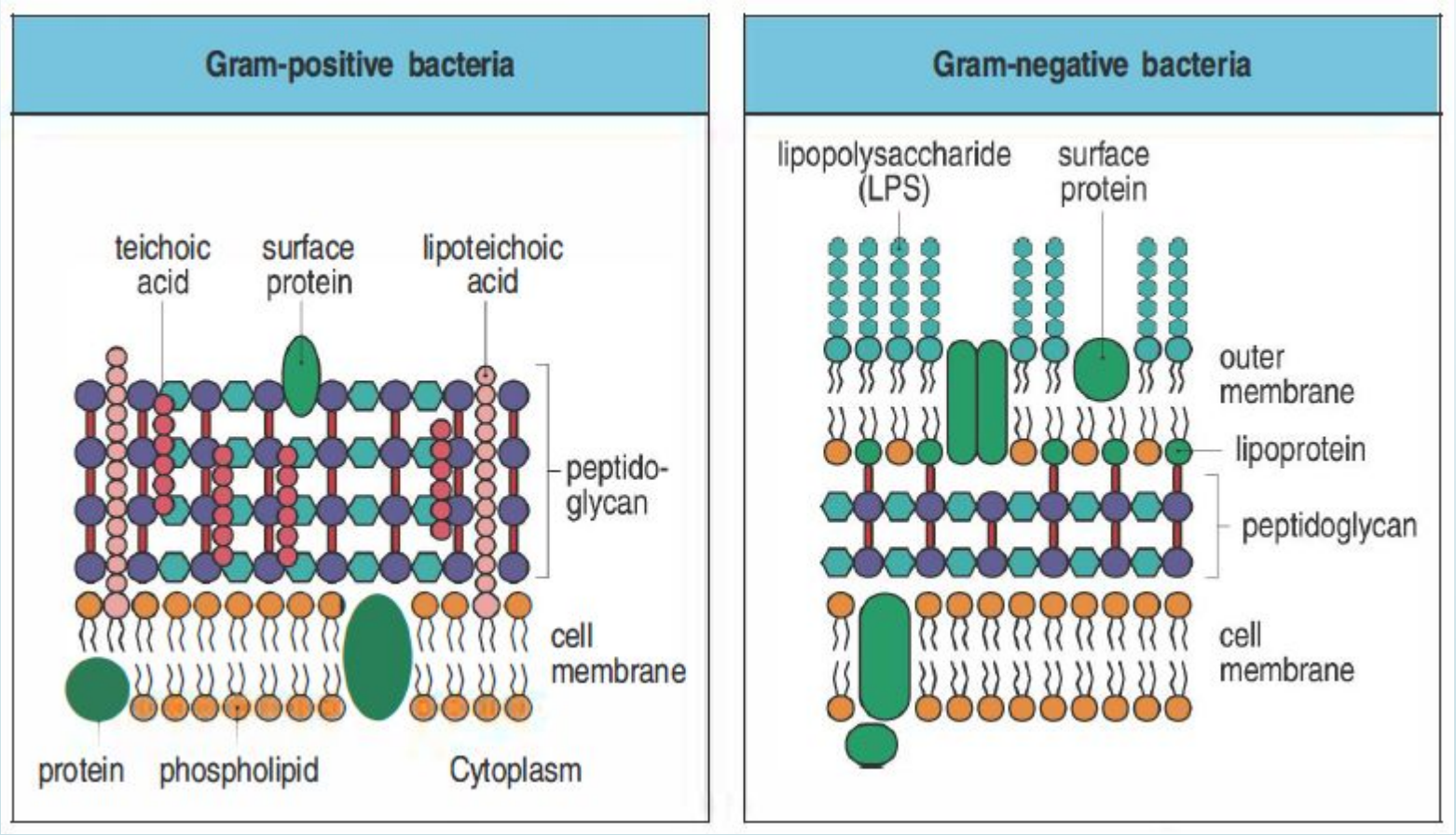
Суть системы комплемента

- Состоит из более чем 30 мембранных и растворимых белков
- Эволюционно древняя и консервативная система врожденного иммунитета
- Присутствует в крови во «взведенном состоянии»
- Защищает организм от вирусов, зараженных ими клеток и бактерий
- Является основной системой иммунной защиты ребенка после отмены грудного вскармливания до запуска адаптивного иммунитета

Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to carbohydrate structures such as mannose or GlcNAc on microbial surfaces	MBL Ficolins C1q Properdin (factor P)
Activating enzymes	C1r C1s C2a Bb D MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a

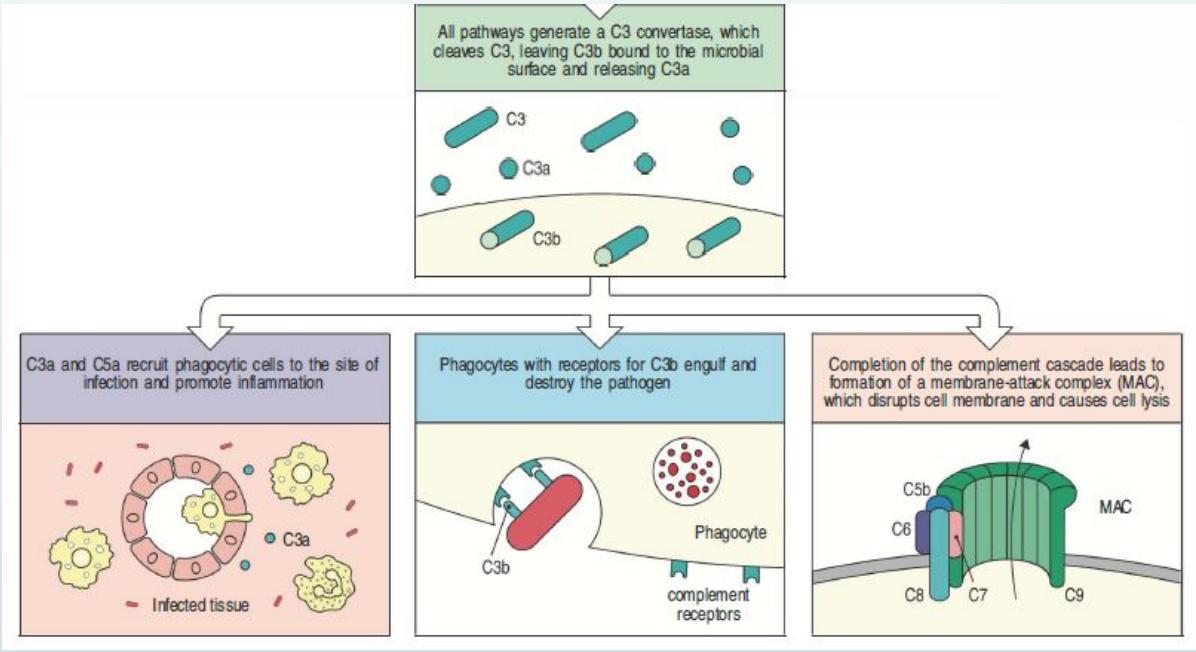
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 CRIg
Complement-regulatory proteins	C1INH C4BP CR1 MCP DAF H I P CD59

Бактериальная стенка

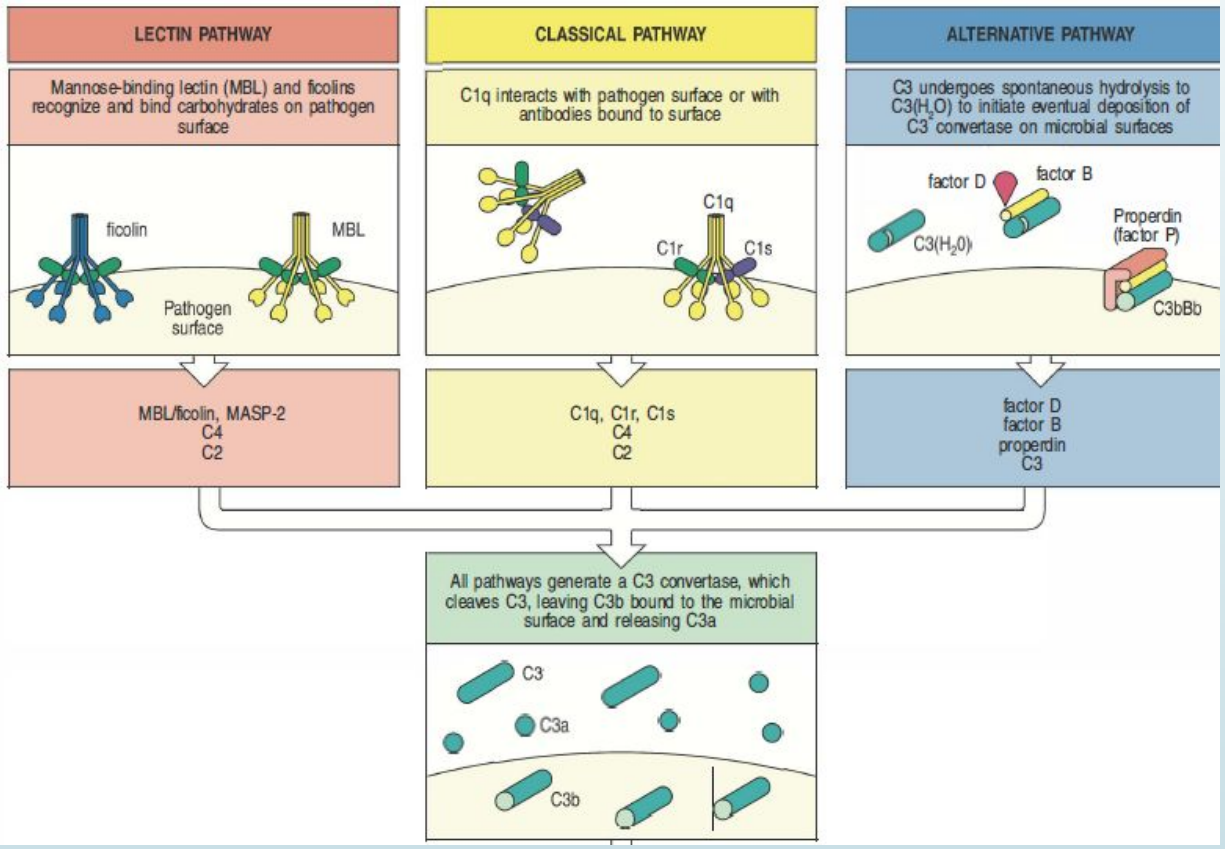


Антибактериальные задачи системы комплемента

- Привлечение фагоцитов и эффекторных клеткок адаптивного иммунитета к патогену – хемотаксис
- Облегчение распознавания и прикрепления фагоцита к патогену – опсонизация
- Образование мембрано-атакующего комплекса – прямой лизис патогена
- Стимуляция антиген-презентации в лимфоузлах

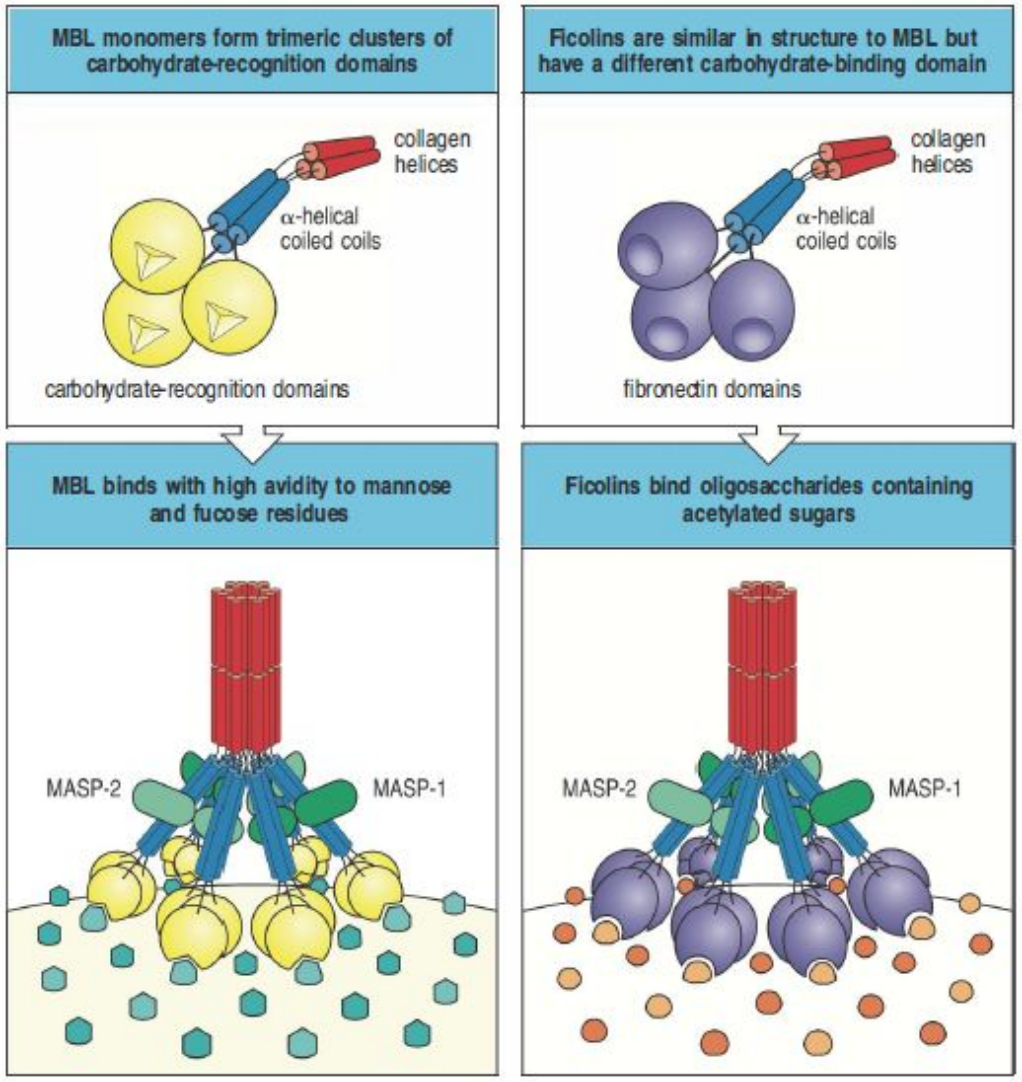


Белки комплемента



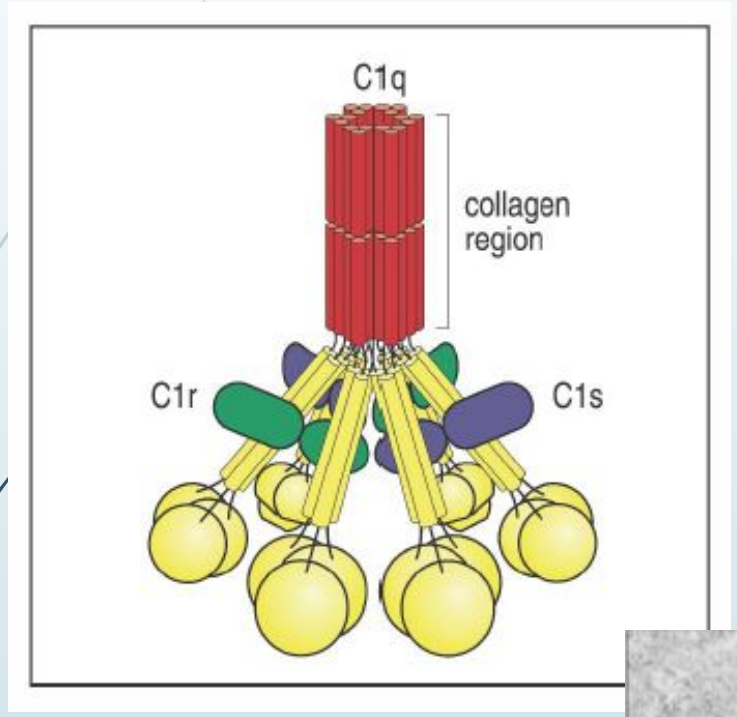
- Система комплемента построена вокруг каскада последовательно активирующихся протеаз
- На каждом уровне происходит амплификация ответа
- Выделяют 3 пути активации комплемента, различающиеся инициацией (PRR)
- Ключевое событие для антимикробного действия – образование С3-конвертазы

Лектиновый путь активации



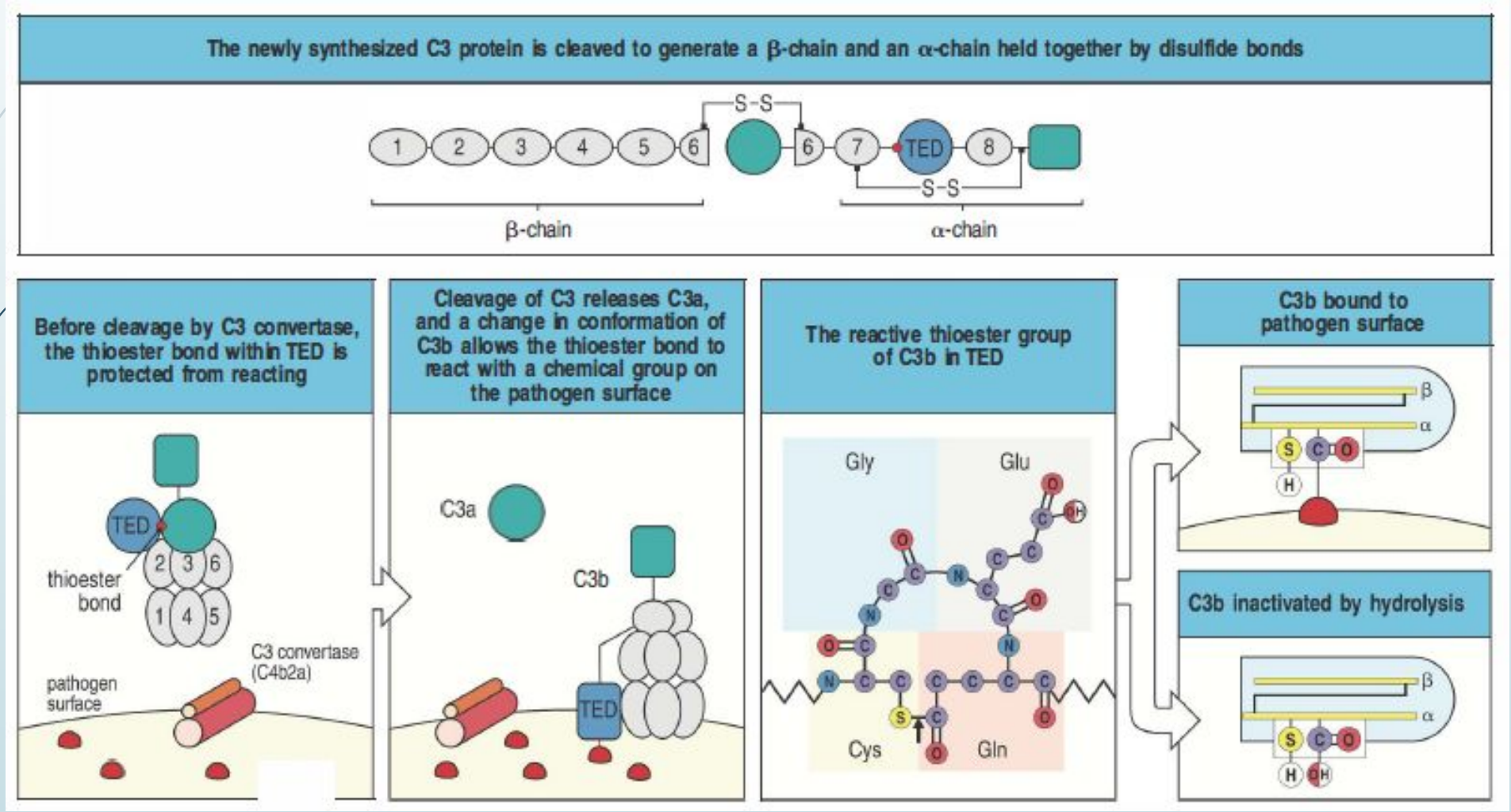
- Критически важен при нормальном младенческом иммунодефиците
- Активаторами служат маннозо-связывающий лектин или фиколины
- Активаторы формируют олигомеры, связывающие протеазы MASP-1 и MASP-2
- При связывании лиганда происходит активация MASP-2
- Лиганды:
  - MBL – остатки маннозы или фукозы
  - Фиколины – анионные белки, ацетилированные сахара, липотейхоевые кислоты клеточной стенки
- Некоторые фиколины не связывают протеазы и служат самостоятельными опсонинами

Классический путь активации

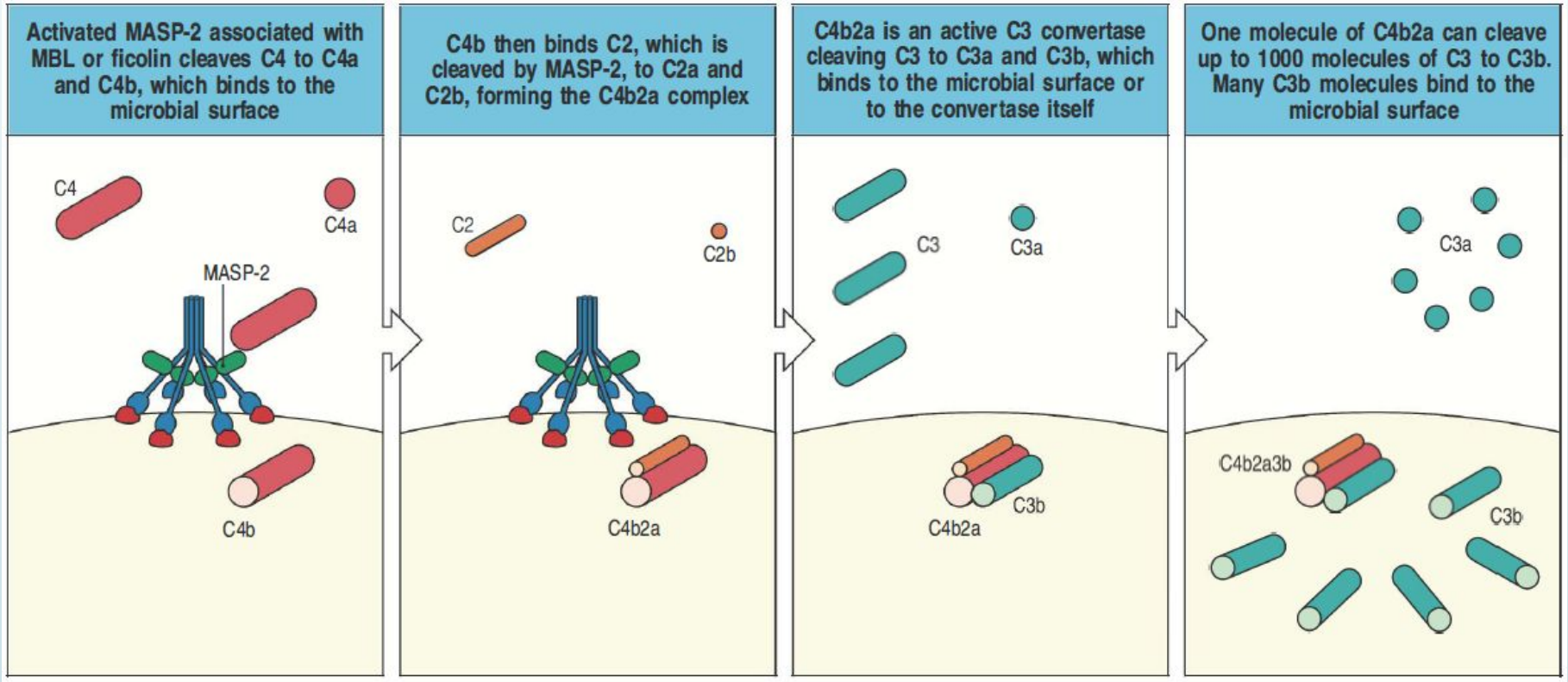


- Активатором служит C1qrs-комплекс
- C1q связывает:
  - Fc-концы антител (особенно IgM), в т.ч. «натуральных»
  - С-реактивный белок (узнающий С-полисахарид Streptococcus pneumoniae)
  - липотейхоевые кислоты
- Связывание активирует протеазу C1s

C3 – ключевой компонент системы

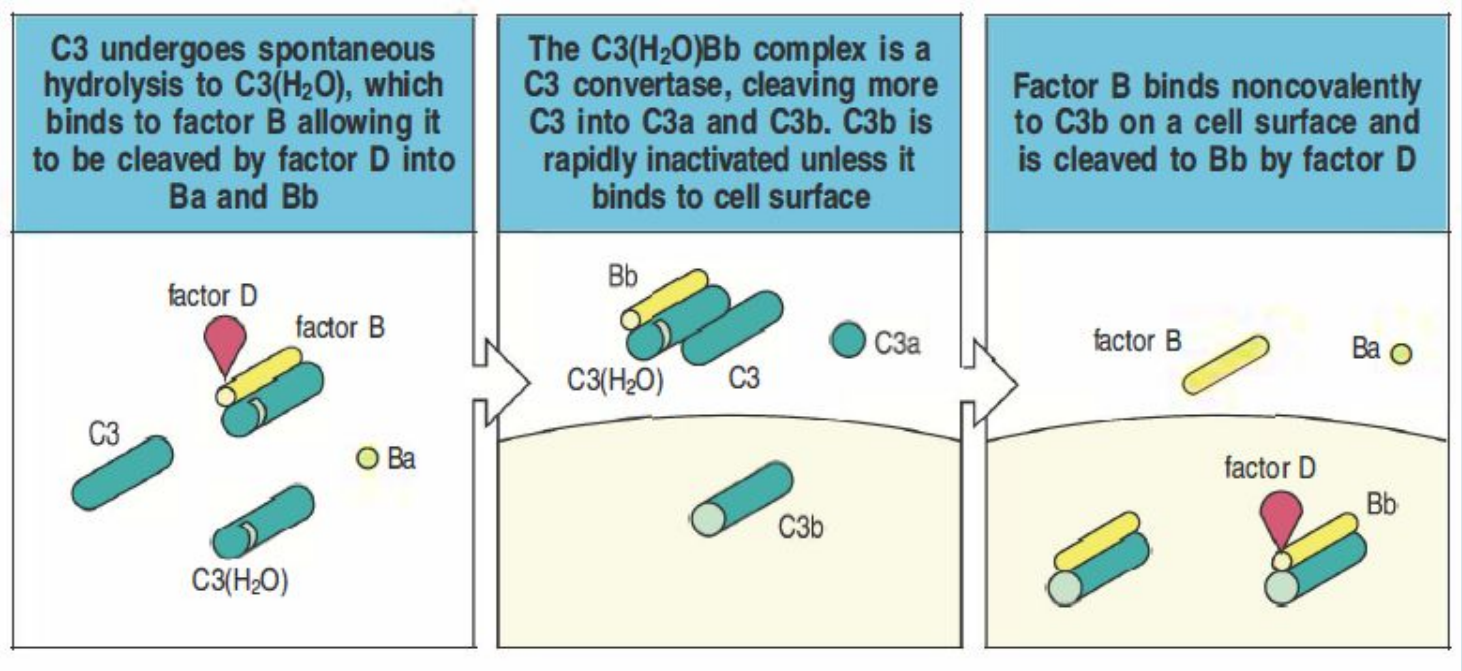


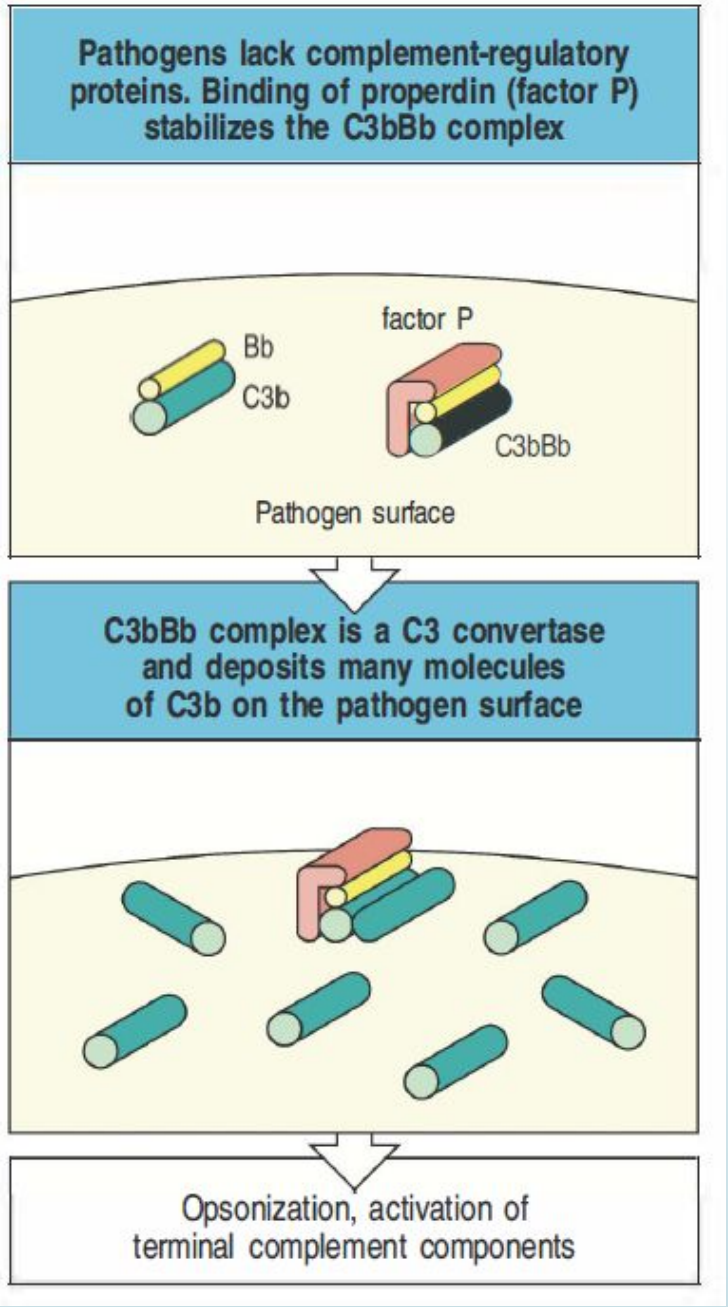
С3-конвертаза классического и лектинового пути



Альтернативный путь активации

- Эволюционно более древний
- Спонтанно активируется в крови постоянно
- Не требует для инициации распознавания PAMP`ов
- Образует конвертазу альтернативного пути C3bBb
- По механизму положительной обратной связи ускоряет активацию комплемента по любому пути



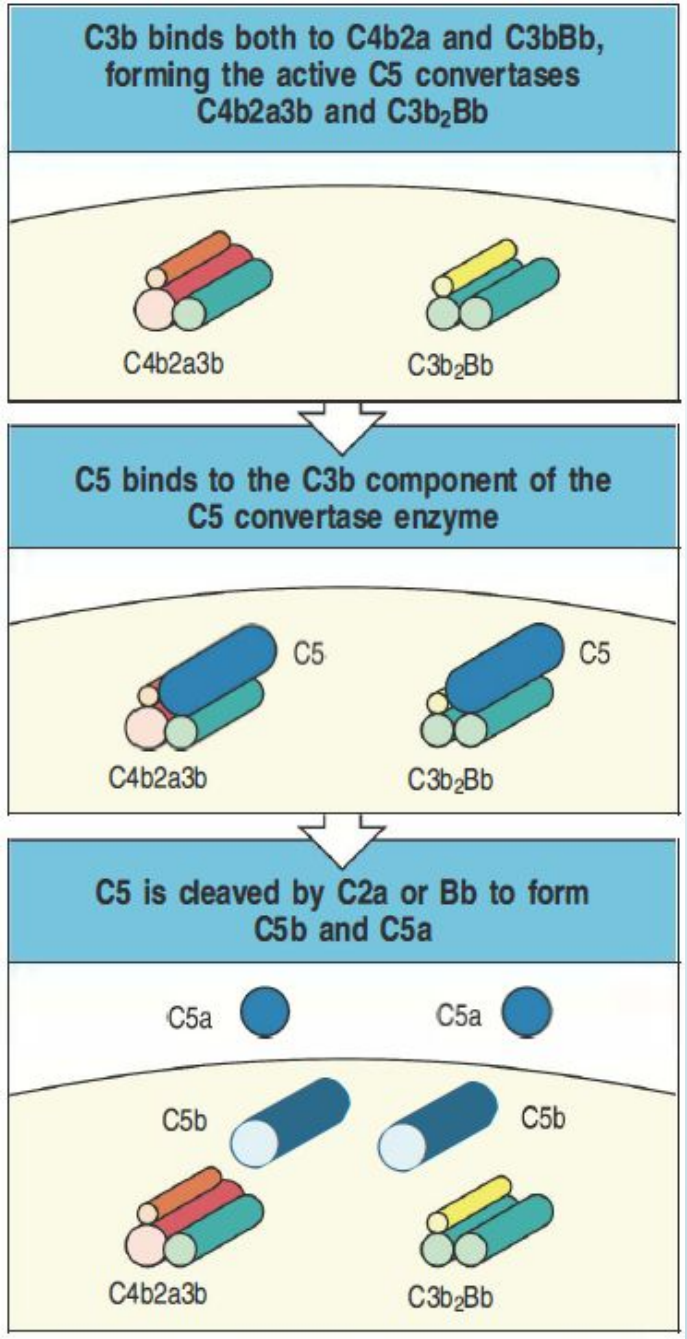


Стабилизация С3-конвертазы альтернативного пути

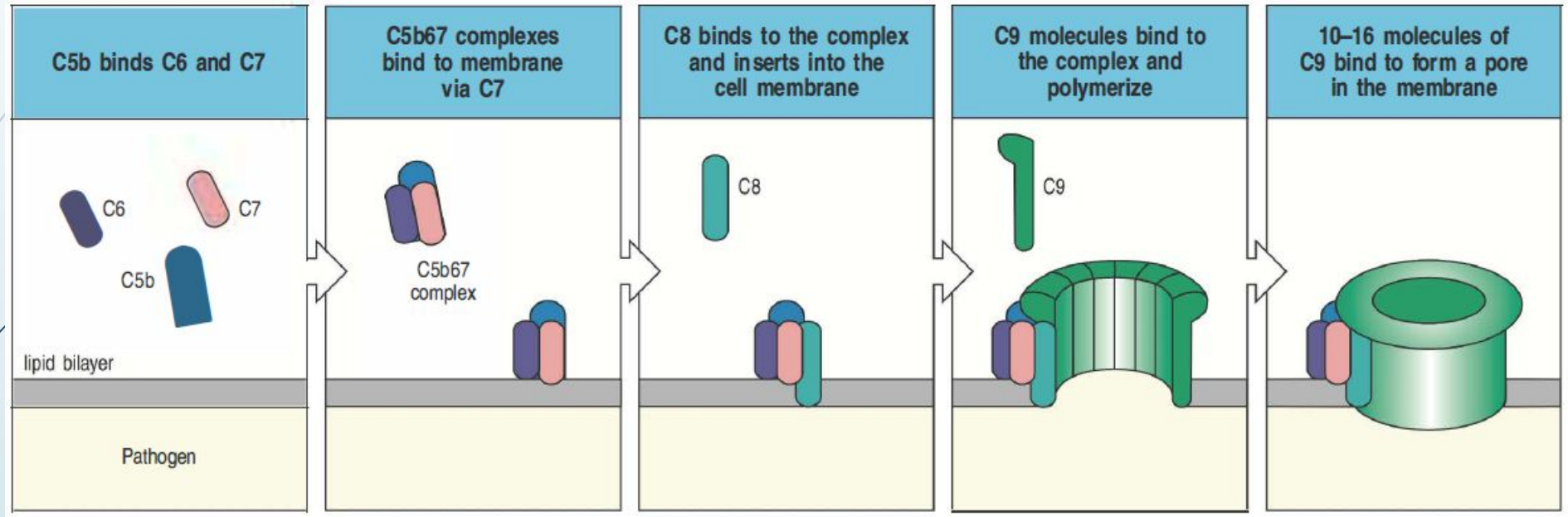
- Конвертаза альтернативного пути очень нестабильна
- Фактор Р (пропердин) – стабилизирует конвертазу альтернативного пути
- Фактор Р предположительно имеет сродство к поверхностям патогенов
- В отличие от других белков системы комплемента, фактор Р в норме не присутствует в плазме
- Источник фактора Р – активированный нейтрофилы
- Таким образом, при воспалении активация комплемента резко ускоряется

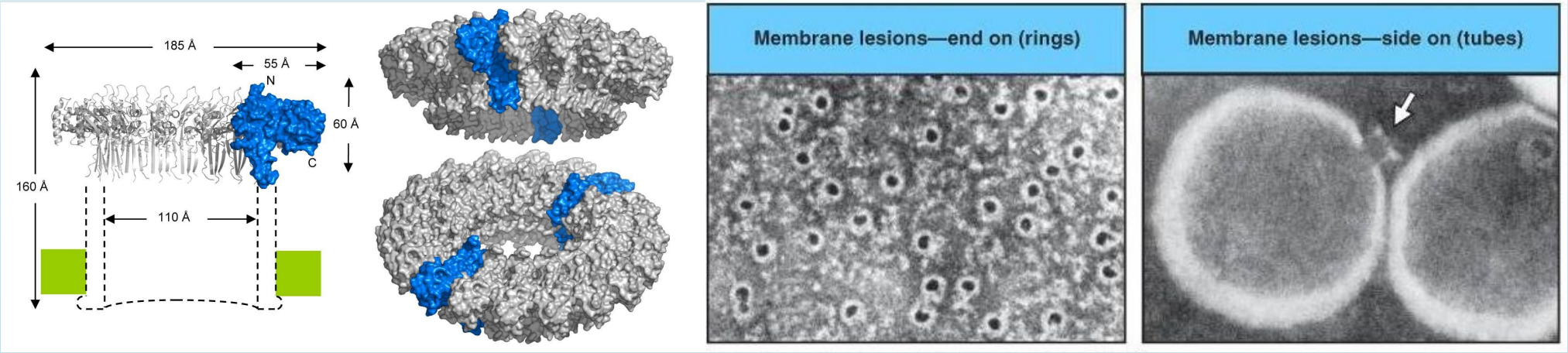
Образование C5-конвертазы

- Образовавшийся C3b присоединяется к C3-конвертазе
- Образовавшийся комплекс начинает связывать и расщеплять фактор C5
- Оба продукта расщепления (C5a и C5b) уходят в раствор, не связывая поверхность клетки
- C5a – мощнейший хемоаттрактант и активатор иммунитета
- C5b – начальное звено образования мембрано-атакующего комплекса



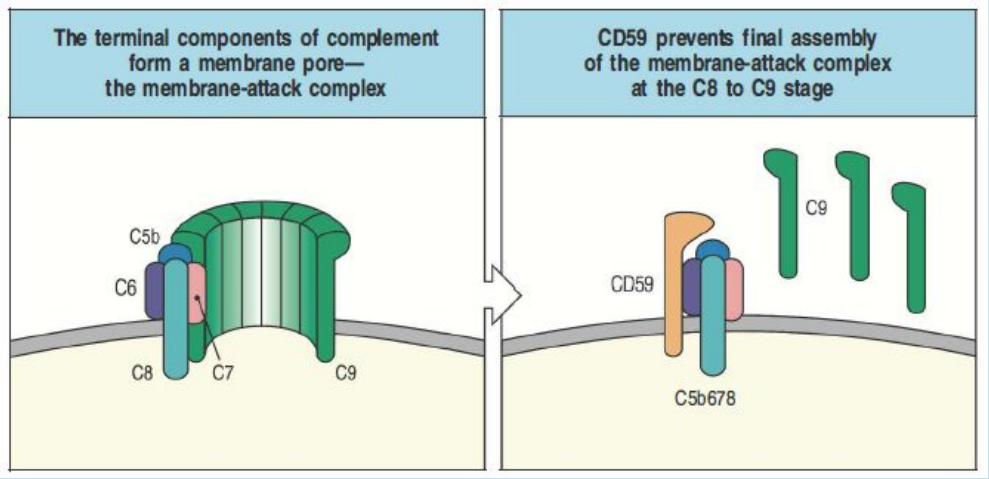
Мембрано-атакующий комплекс

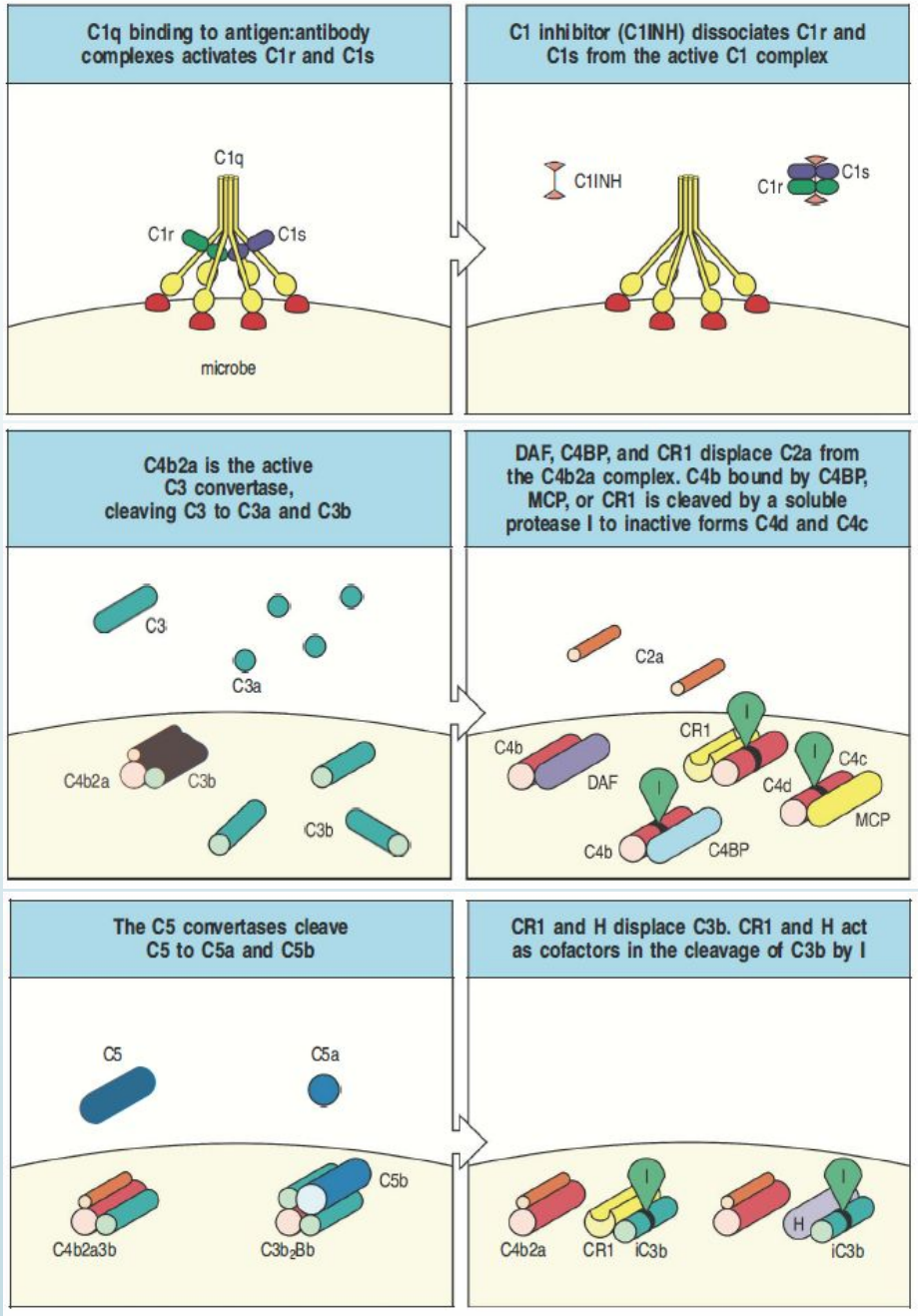




Регуляция комплемента

- Комплемент способен неспецифически атаковать любые мембраны
- В норме сильная активация комплемента возникает только вблизи патогена или поврежденной собственной клетки (MBL, C1q,)

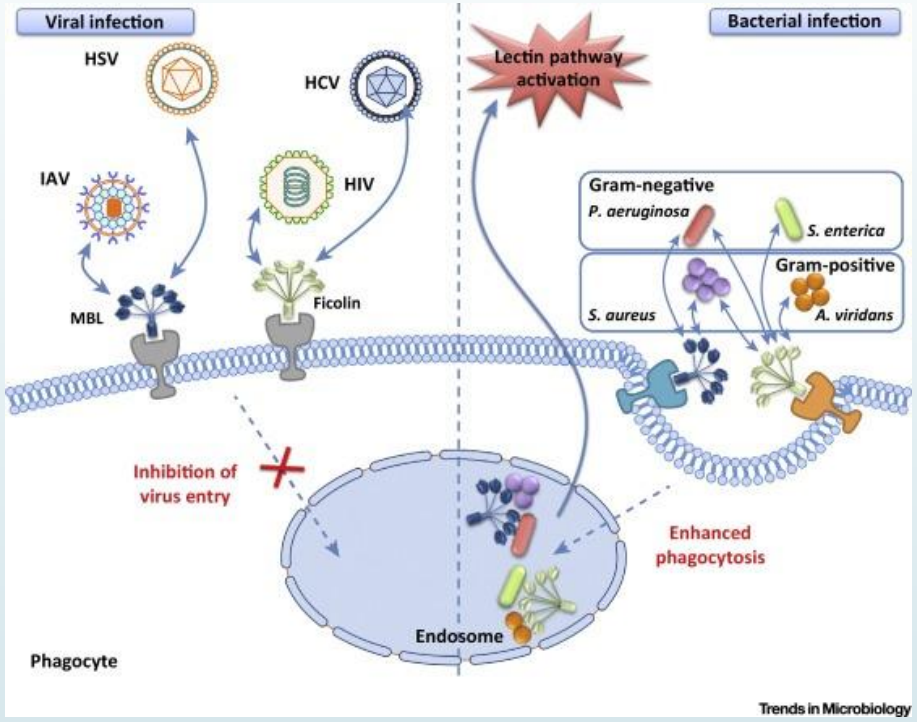


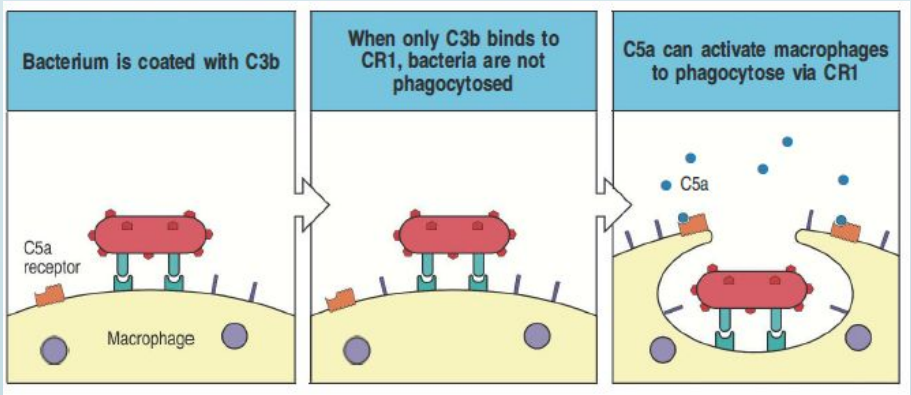


1. Каскад комплемента
2. Классические функции комплемента
3. Неклассические («новые») функции комплемента
4. Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента

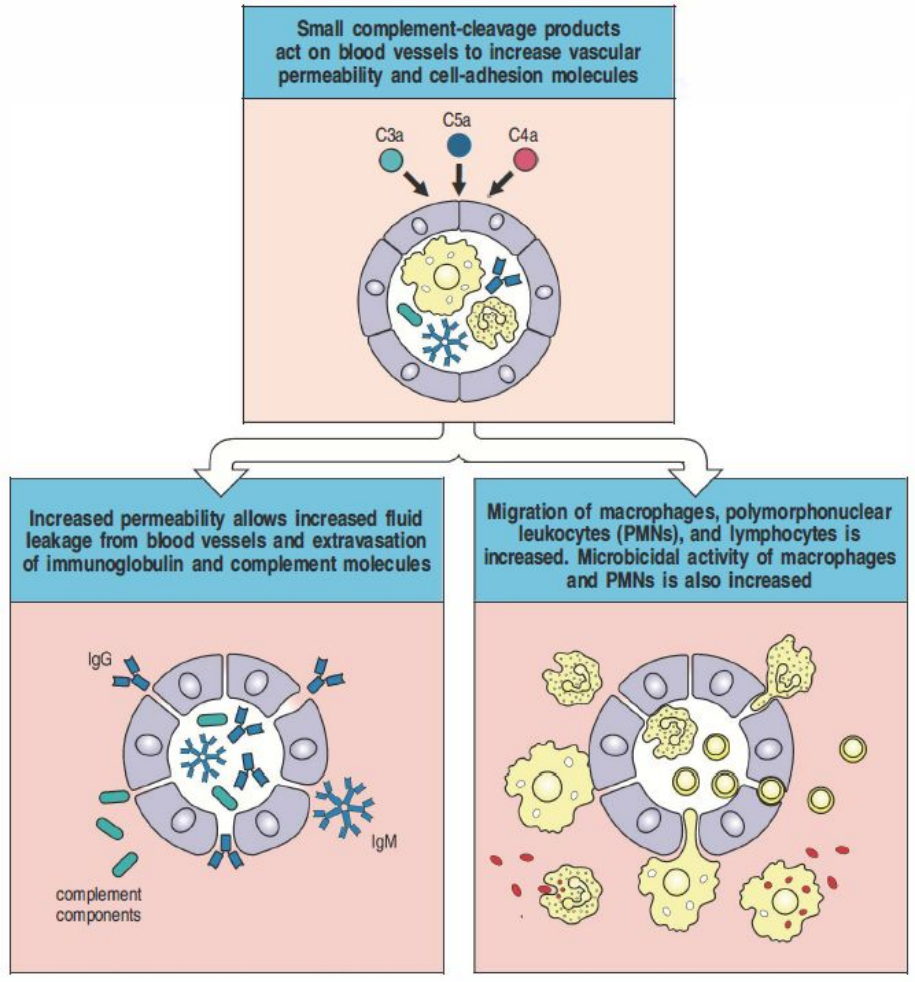
Опсонизация патогена

- Самая главная функция комплемента
- Основной компонент защиты новорожденных до активации адаптивного иммунитета
- Опсонины:
  - Danger sensors – MBL, фиколины, C1q
  - C4b
  - **C3b – самый сильный и представленный**





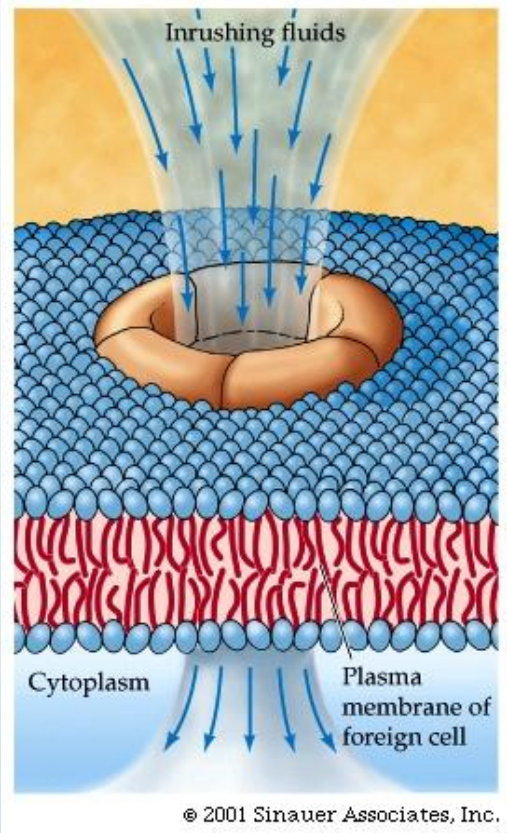
Активация воспаления

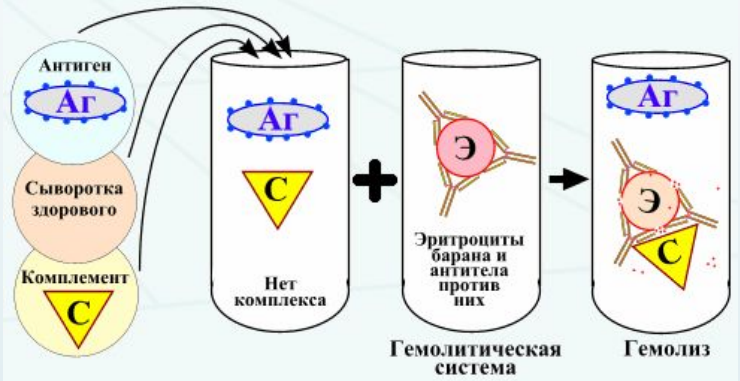


- Клетки иммунитета и эндотелий несут рецепторы комплемента
- Малые фрагменты основных белков комплемента (**анафилотоксины**) активируют эндотелий и клеточный иммунитет
- Благодаря им возникает локальное воспаление и инфильтрация клетками иммунитета
- Активация эндотелия и дендритных клеток ведет к раскручиванию адаптивного ответа
- Сила воздействия:
  - C4a – слабый (мало)
  - C3a – средний (средне-очень много)
  - C5a – очень сильный (мало)

Лизис патогена

- Самая эффектная, но самая бесполезная функция
- Подвержены только бактерии рода Neiserria – возбудители гонореи и бактериального менингита
- Применяется в лабораторном анализе – реакция связывания комплемента





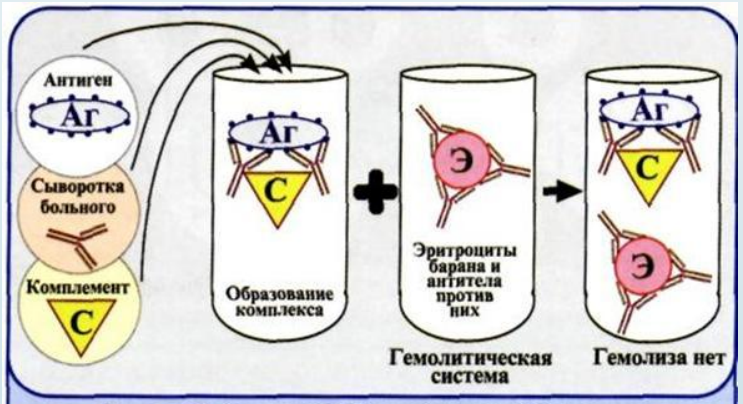
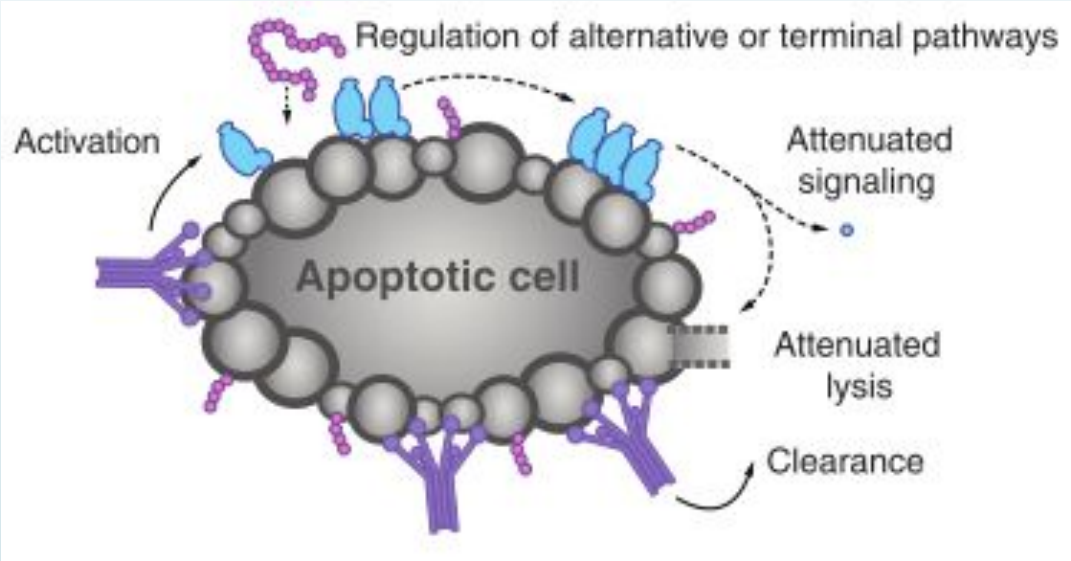


Рис. 7.57. Схема РСК с сывороткой больного

Опсонизация поврежденных и апоптозных клеток

- Апоптозные клетки теряют эффективную регуляцию комплемента и опсонизируются C3b
- Остаточная регуляция, фактор H и отсутствие пропердина блокируют образование C5a и MAC
- Ограниченная активация фагоцитов с помощью низкой концентрации C3a достаточна для фагоцитоза без воспаления



1. Каскад комплемента
2. Классические функции комплемента
3. Неклассические («новые») функции комплемента
4. Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента

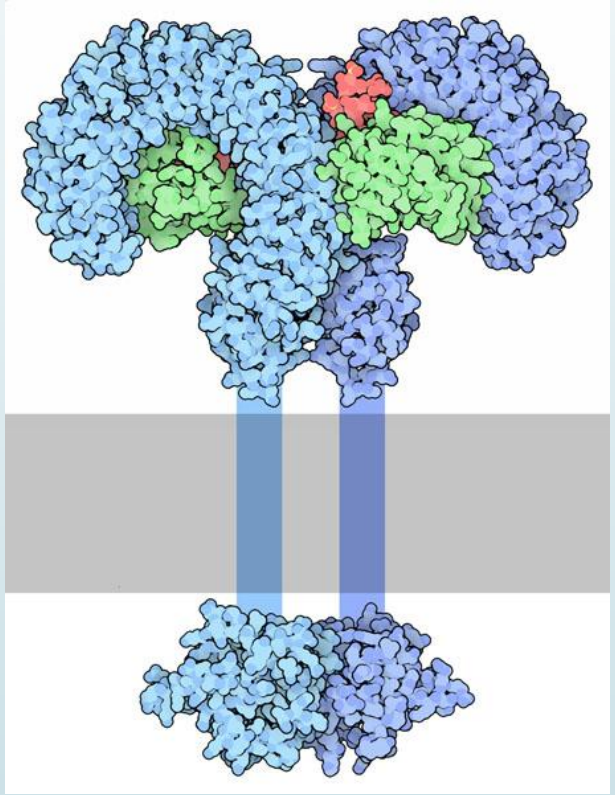
Коагуляция

- C5a стимулирует экспрессию тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена
- MASP2 может непосредственно расщеплять протромбин до тромбина
- Фактор XII активирует образование классической C3-конвертазы путем частичного расщепления C1
- Тромбин способен расщепить C5 до C5a и C5b

При нарушении контроля комплемента возможен септический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Взаимодействие с каскадом TLR

- Toll like receptors – группа рецепторов клеток врожденного иммунитета, активирующая их в ответ на PAMP`ы
- Показано, что в отсутствие сигналинга через C3aR и C5aR активация иммунных клеток не происходит (блокирует MAPK-путь)
- Затронутые рецепторы:
  - TLR2 – гликолипиды и липопротеины бактерий
  - TLR4 – ЛПС, фибриноген
  - TLR9 – бактериальная ДНК



Удаление иммунных комплексов

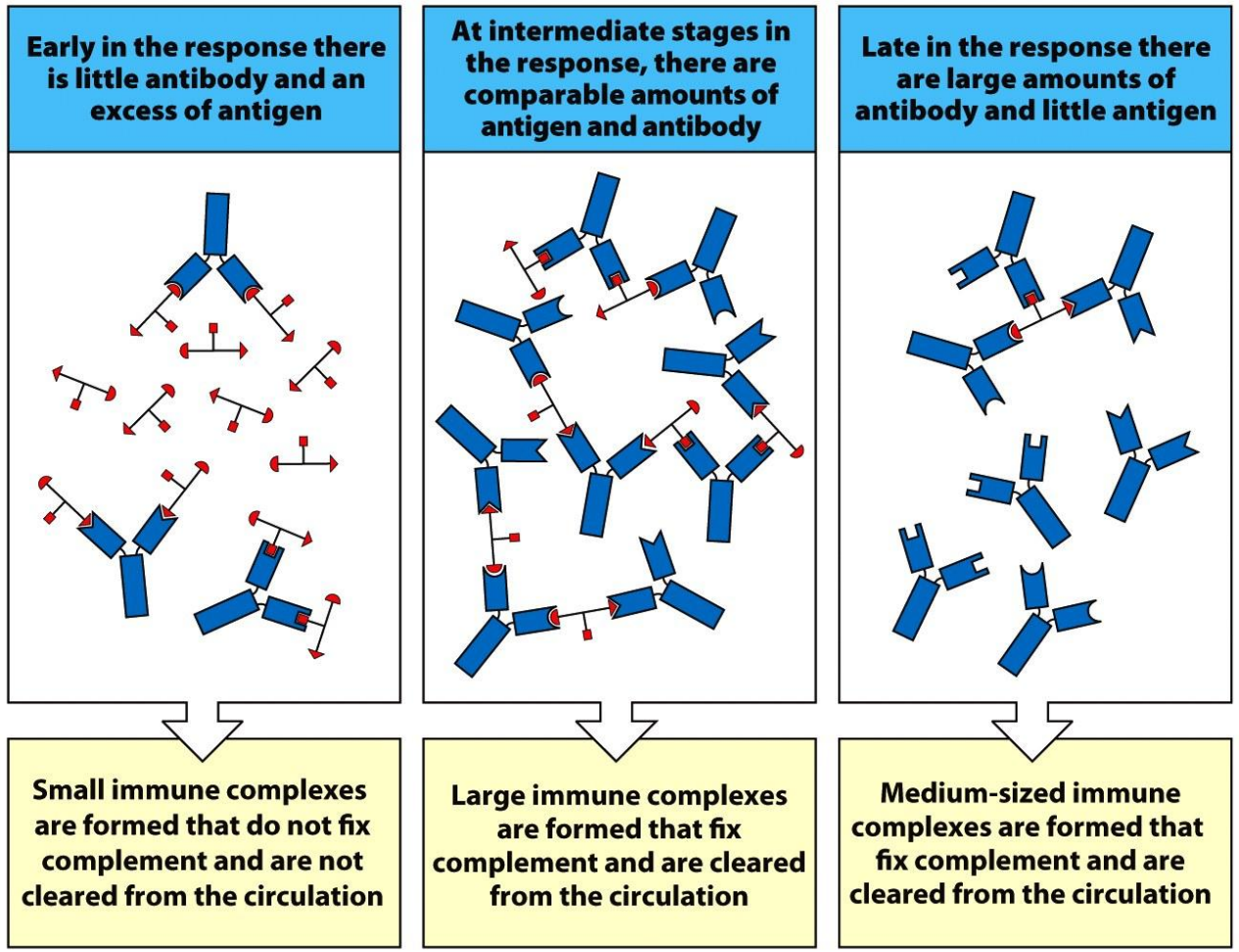


Figure 12.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- Иммунные комплексы образуются в крови в присутствии поливалентных антигенов
- На иммунокомплексах активируется классический путь комплемента
- C3b опсонизирует иммуноглобулины комплексов и оседает на поверхности эритроцитов
- В селезенке макрофаги поглощают старые эритроциты вместе с иммунными комплексами

1. Каскад комплемента
2. Классические функции комплемента
3. Неклассические («новые») функции комплемента
4. Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента

Заболевания

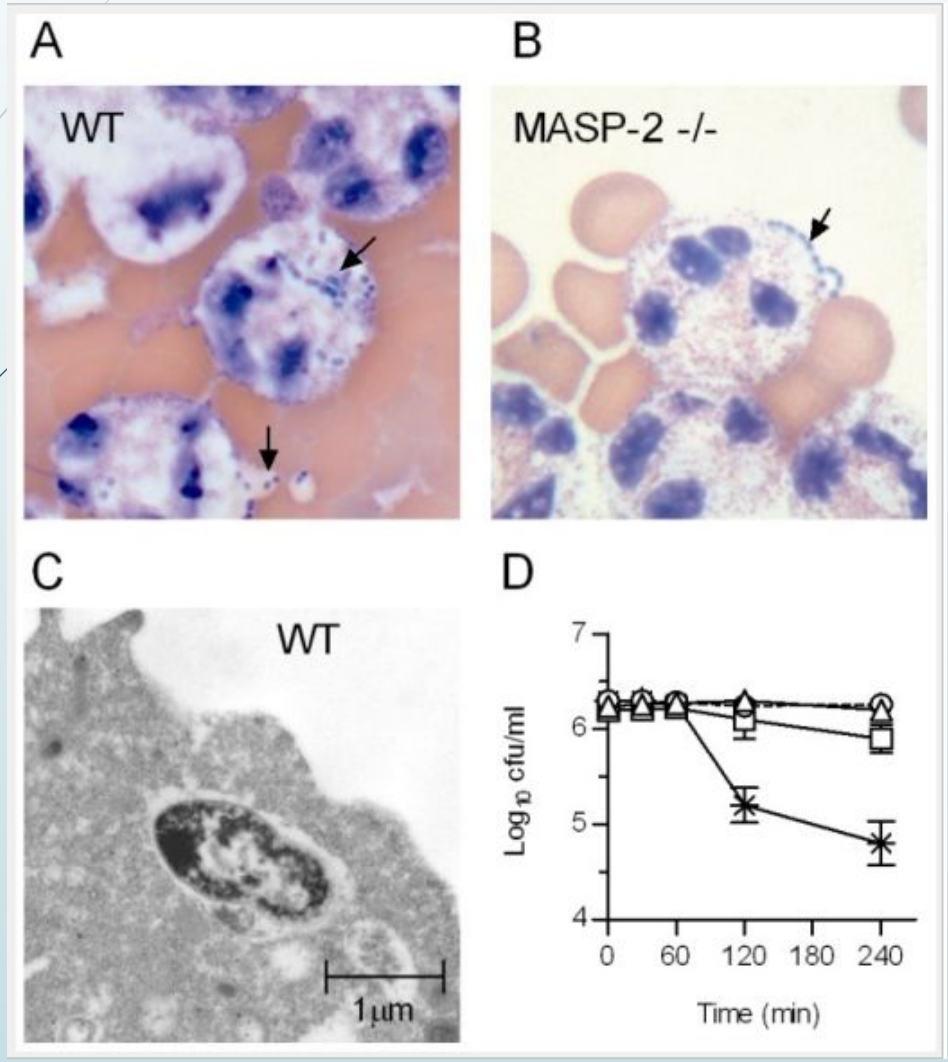
Болезни дефицита

- Дефицит MASP или MBL
- Дефицит активаторов или компонентов классической C3-конвертазы
- Дефицит C8 или других компонентов MAC
- Дефицит C3

Болезни избыточной активации

- Синдром системной воспалительной реакции
- Наследственный ангионевротический отек
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Дефицит фактора H:
  - Атипический гемолитический уремический синдром (aHUS)
  - Возрастная дегенерация сетчатки

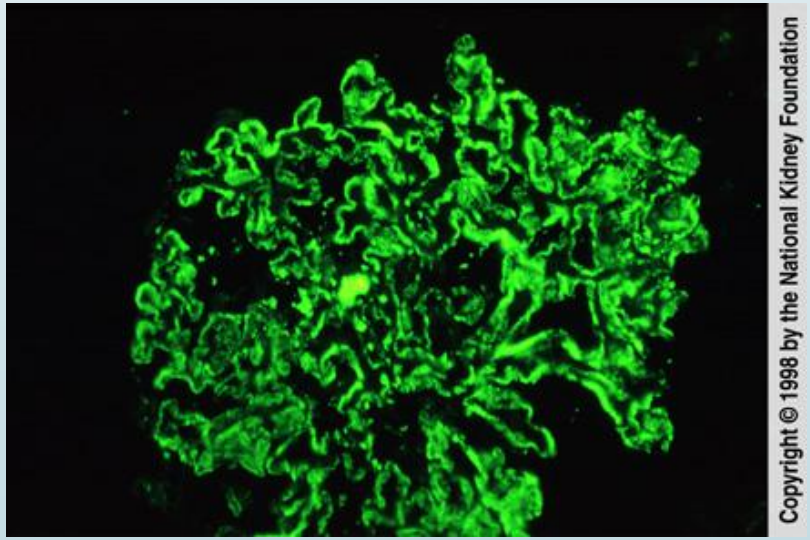
Дефицит MBL или MASP-белков



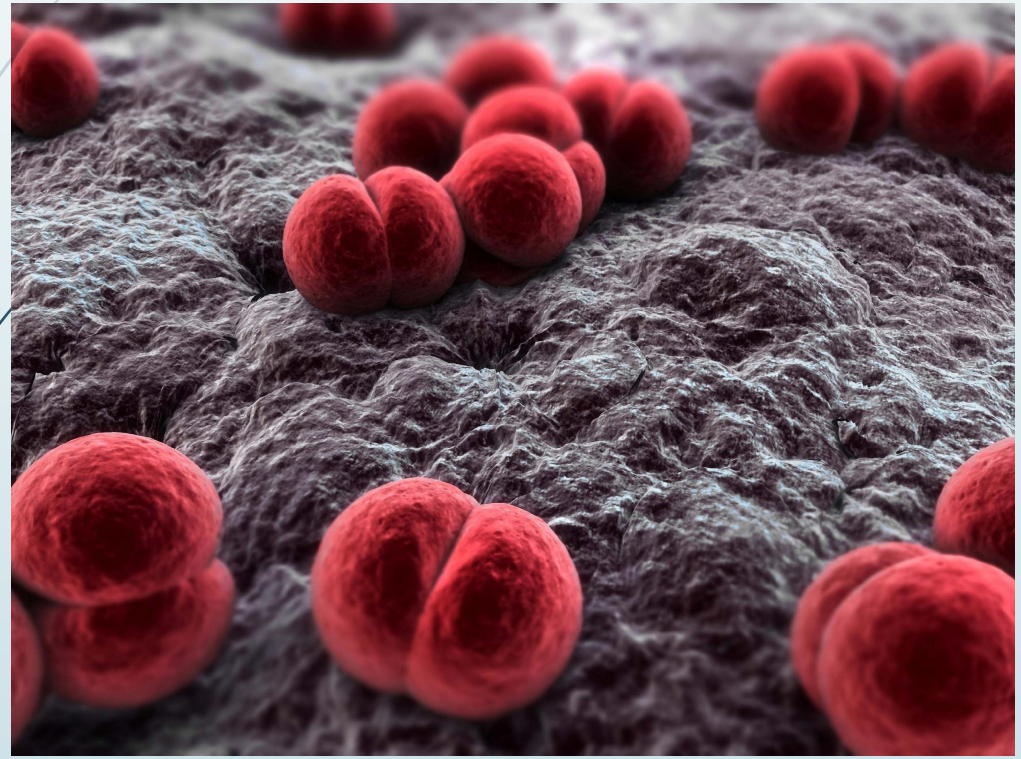
- Дефицит активации комплемента по лектиновому пути
- Встречается у 5% популяции, еще 15% взрослой популяции в норме имеет сниженный уровень экспрессии MBL
- Имеет важное значение только во младенчестве – высокий риск острых респираторных инфекций
- Есть вероятность, что полное отключение альтернативного пути приводит к возвратным гнойным инфекциям (описан один случай)
- Лечение исключительно симптоматическое

Дефицит активаторов или компонентов классической С3-конвертазы

- Дефицит или нарушение С1, С2 или С4
- Хронические и возвратные гнойные инфекции
- Сниженная способность к удалению иммунных комплексов из кровотока
- Резко повышенный риск системной красной волчанки, диабета 1-го типа и других аутоиммунных заболеваний



Дефицит С8 или других компонентов МАС



- Наименее опасный по проявлениям дефицит компонента системы комплемента
- Самые подверженные действию МАС микроорганизмы – Грам-отрицательные бактерии рода Neisseria (возбудители гонореи и менингита)
- Рекомендуемое лечение – вакцинация против Neisseria

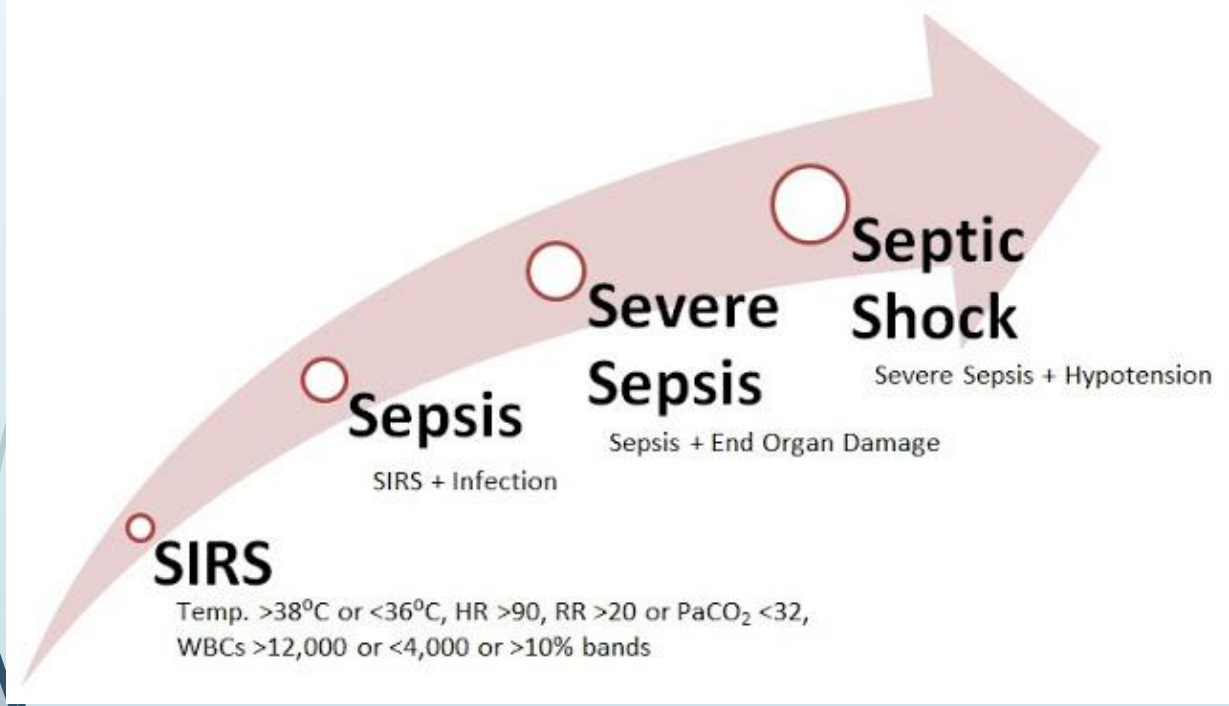
Дефицит С3

- Редкое заболевание
- Проявляется тяжелыми возвратными диссеминированными гнойными инфекциями (нарушена функция фагоцитов - гной)
- Нарушен не только врожденный, но и адаптивный иммунитет (резко снижена дифференцировка Th1)
- Специфического лечения не разработано, больные зависимы от антибиотикотерапии

Заболевания избыточной активации – общие свойства

- Воспалительные заболевания, часто не поддающиеся терапии кортикостероидами
- Наиболее подвержены эритроциты
- Часто сопровождаются гломерулонефритом, как вторичным, так и первичным
- Часто сопровождаются тромбоцитопенией
- Вызваны расстройством систем регуляции

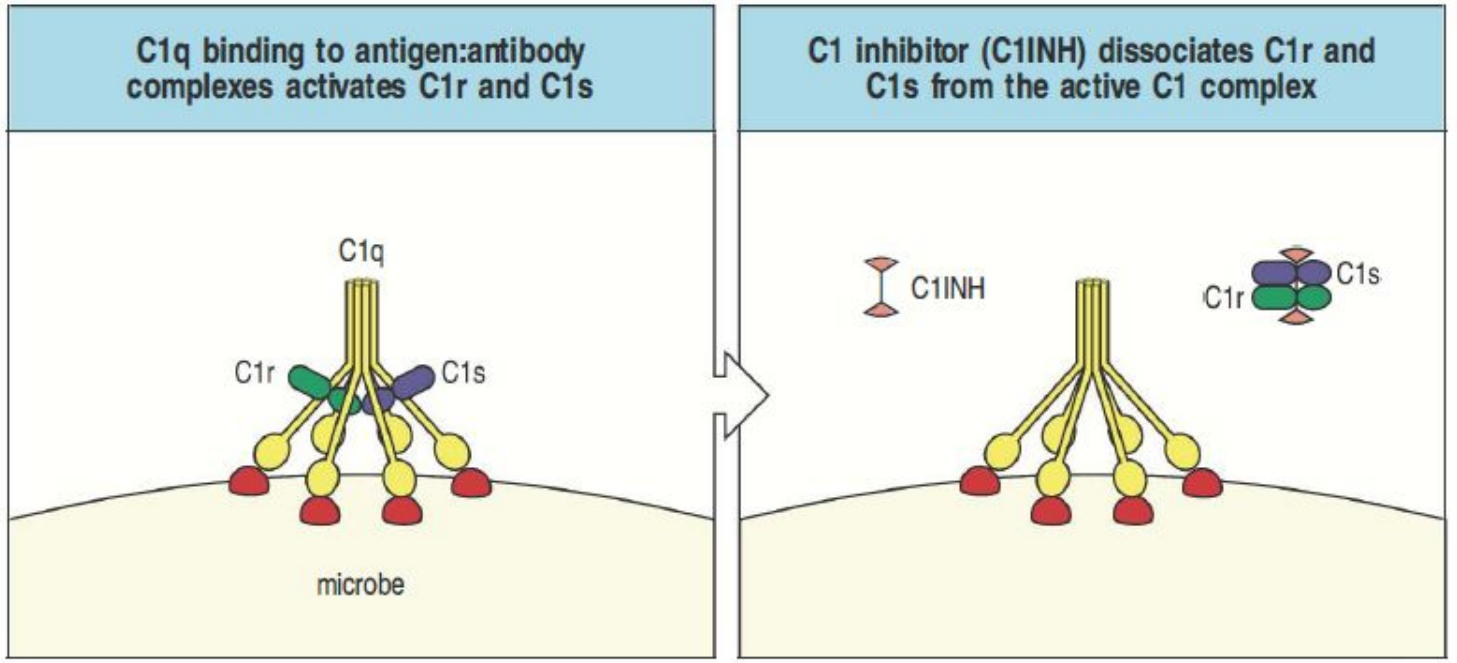
Синдром системной воспалительной реакции



- Индуцируется травмами, ожогами, бактериемией и другими причинами
- Компоненты комплемента C3b, C3a и C5a идентифицированы, как основные медиаторы реакции
- На преклинических исследованиях находится терапия:
  - aC5a антителами
  - антителами к фрагментам C3
  - комбинированная терапия против компонентов комплемента и TLR
- Однако показано, что избыточная блокада комплемента снижает эффективность залечивания раны

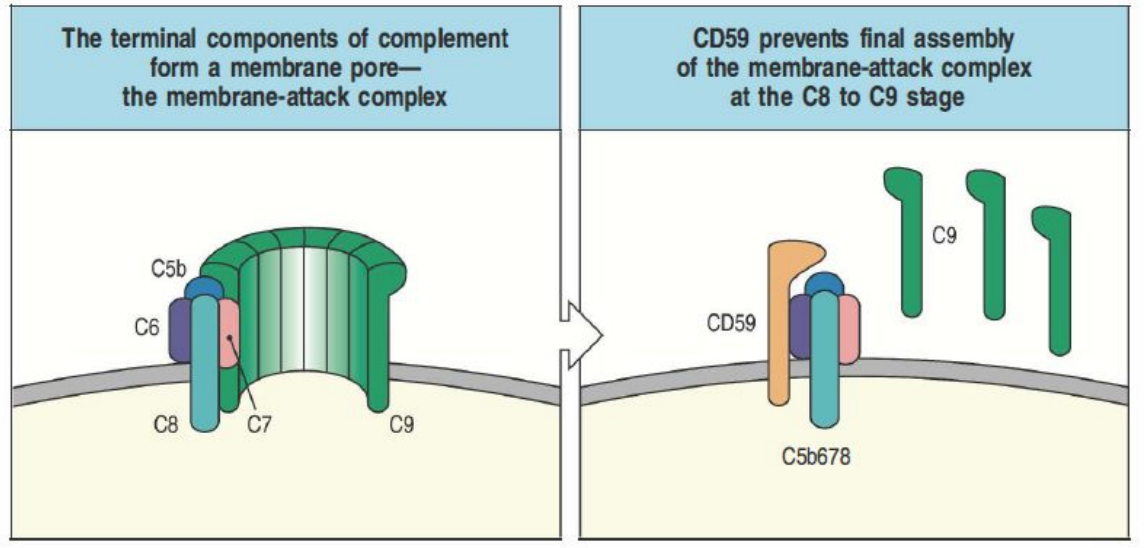
Наследственный ангионевротический отек

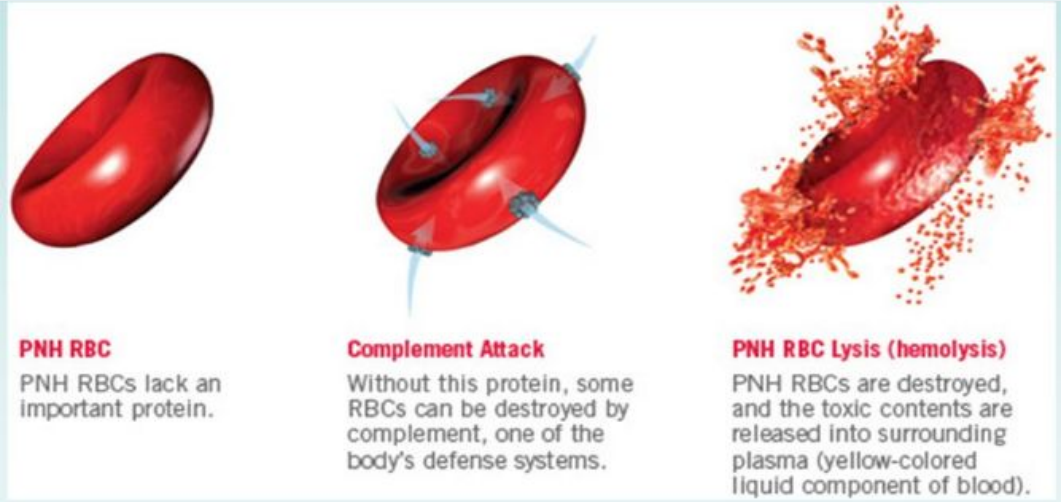
- Вызвана дефицитом C1inh или аутосомно доминантным выходом MASP или C1rs из-под его контроля
- Симптомы вызваны хроническим производством анафилотоксинов
- Лечение:
  - рекомбинантный C1inh
  - Плазмотрансфузии
  - Ингибиторы калликреина



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

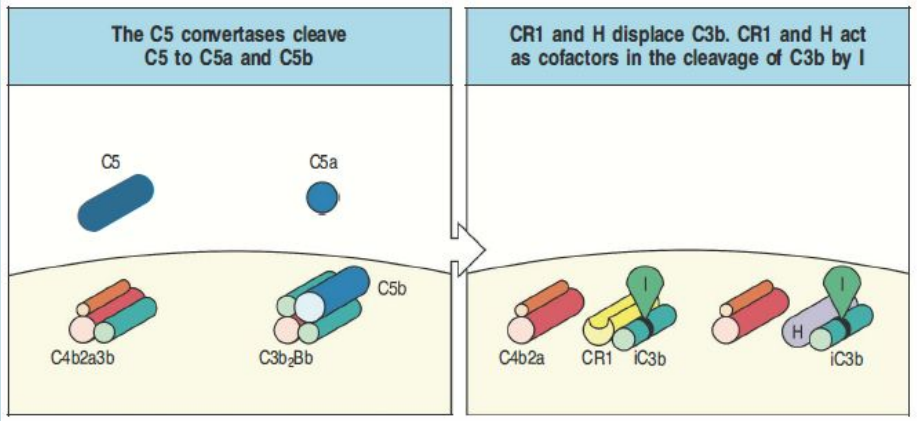
- Редкое тяжелое заболевание,
- ПНГ ассоциирована с инактивацией CD59 – активация МАС, прежде всего на эритроцитах
- Симптомы:
  - Тромбоз
  - Нефропатии
  - Анемия
- Лечение ПНГ – экулизумаб, антитело к C5, блокирующее расщепление C5-конвертазой





Дефицит фактора Н

- aHUS (атипический гемолитический уремический синдром) связан с инактивацией фактора Н мутацией или аутоантителами
- Альтернативный вариант – аутоантитела, стабилизирующие С3-конвертазу
- Терапия - плазмотрансфузии
- Старческая дегенерация сетчатки связана с отложением «липопротеидных друз» и неоваскуляризацией
- GWAS показали выраженную корреляцию заболевания с полиморфизмами гена фактора Н
- На стадии клинических испытаний находятся различные ингибиторы комплемента



Другие заболевания и их терапия

Заболевание	Патогенез и симптомы	Предлагаемая терапия
DDD – dense deposits disease	Мутация компонента C3, выводящая его из-под контроля фактора H. Прогрессирующая нефропатия	Растворимый CR1, находится на стадии клинических испытаний
C3-гломерулопатия	Избыточная активация C3 в почках при воспалении, отложении иммунных комплексов и тд. Fc-концы антител способны стабилизировать C3-конвертазу аналогично пропердину	Компстатин – пептидный ингибитор C3-конвертаз. Также показал себя эффективным при некоторых формах ХОБЛ
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Лизис эритроцитов за счет выработки антител к их поверхностным маркерам	Антитела к C1s и MASP повышают время жизни эритроцитов и повышают качество жизни
ANCA – antineutrofil autoantibody	Антитела к маркерам активированных нейтрофилов вызывают порочный круг активации нейтрофилы-комплемент. Вызывает системный васкулит	На стадии клинических испытаний находятся антитела к CD5 и CD5aR1

Вывод

Медицина переживает взрывной рост интереса к системе комплемента. За исключением терапии C1inh, разработанной еще в 1979 году, все прочие комплемент-ориентированные лекарства разработаны в 2010-х годах и показывают высокую эффективность в терапии ранее неизлечимых состояний.

Список источников

- Janeway`s Immunobiology, 8ed
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, *11*(9), 785–97. http://doi.org/10.1038/ni.1923
- Mayilyan, K. R. (2012). Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein and Cell*, *3*(7), 487–496. http://doi.org/10.1007/s13238-012-2924-6
- Kolev, M., Le Friec, G., & Kemper, C. (2014). Complement - tapping into new sites and effector systems. *Nature Reviews Immunology*, *14*(12), 811–820. http://doi.org/10.1038/nri3761
- Foo, S. S., Reading, P. C., Jaillon, S., Mantovani, A., & Mahalingam, S. (2015). Pentraxins and Collectins: Friend or Foe during Pathogen Invasion? *Trends in Microbiology*, *23*(12), 799–811. http://doi.org/10.1016/j.tim.2015.09.006
- Hess, C., & Kemper, C. (2016). Complement-Mediated Regulation of Metabolism and Basic Cellular Processes. *Immunity*, *45*(2), 240–254. http://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.08.003
- Ricklin, D., Reis, E. S., & Lambris, J. D. (2016). Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews. Nephrology*, *12*(7), 383–401. http://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70