



# Система комплемента

Казарновский М.С.

МГУ, 2016

A dark blue arrow points to the right from the left edge of the slide. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.

# План доклада

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

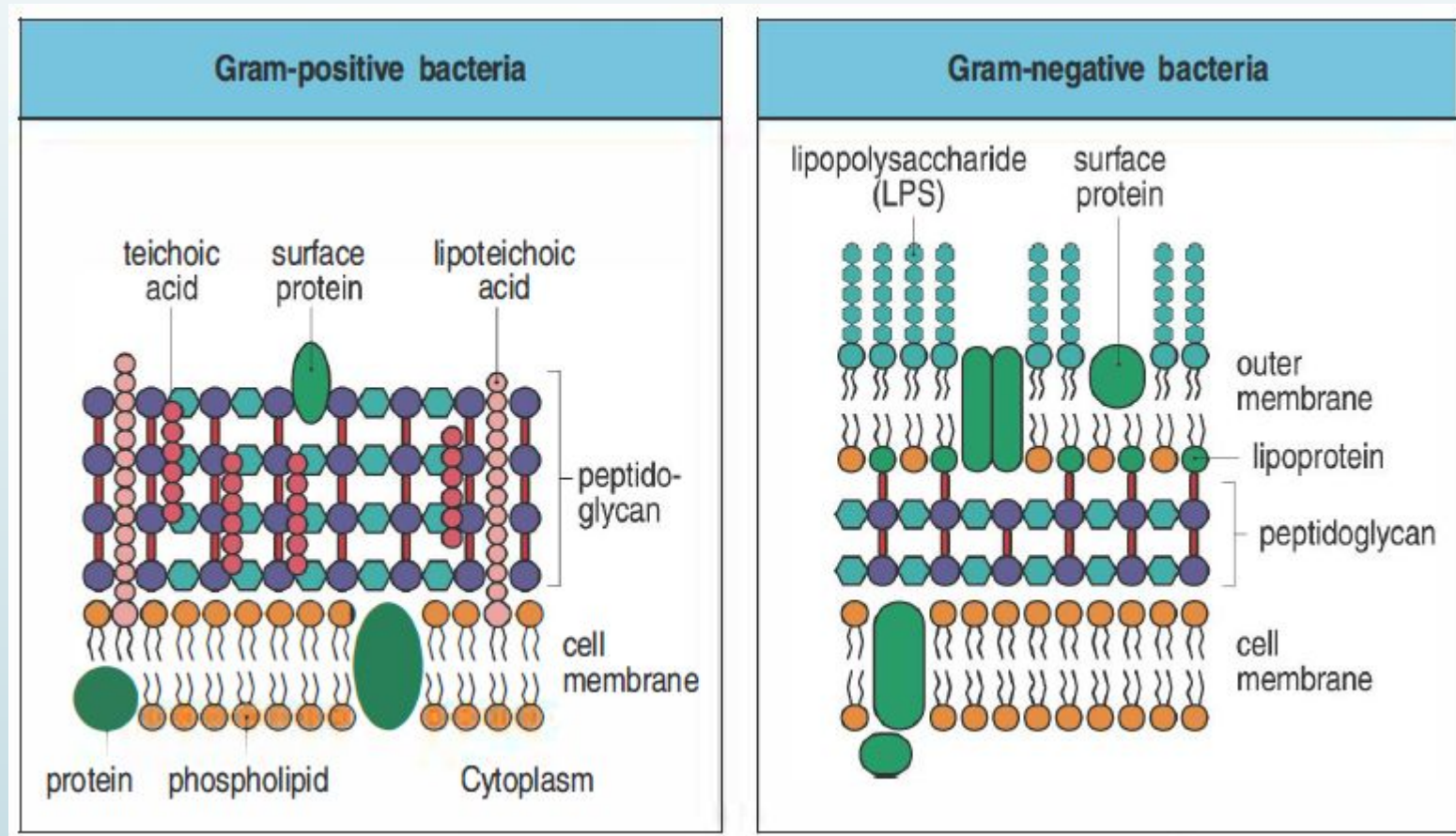
# Суть системы комплемента

- 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

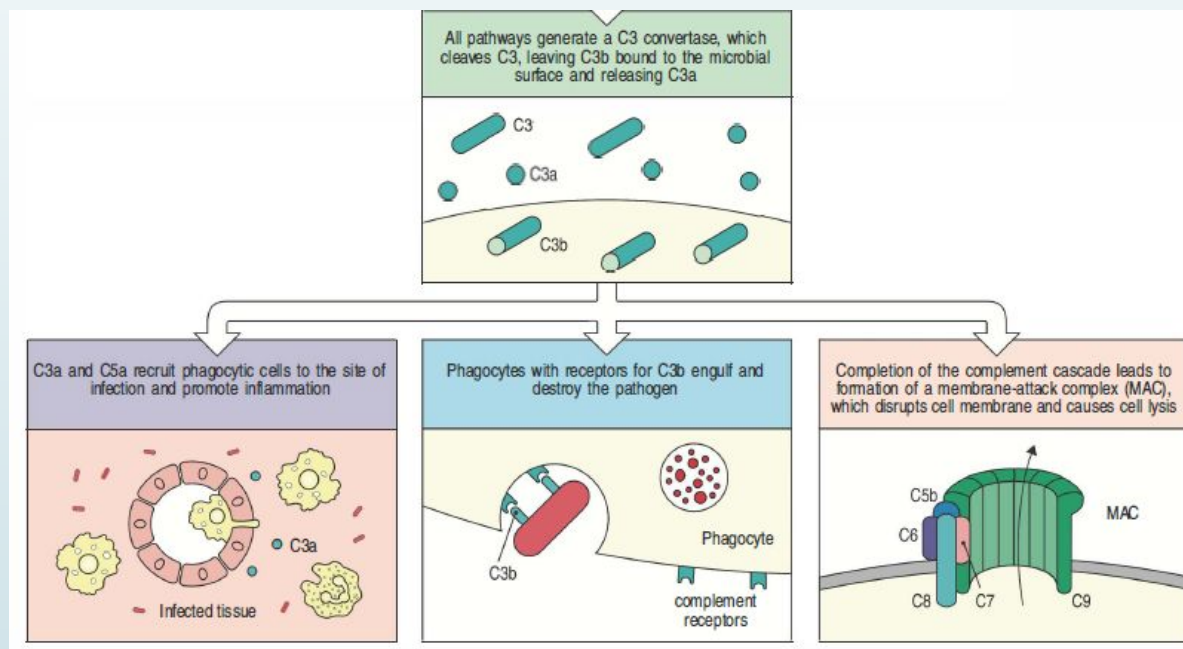
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 CRIg
Complement-regulatory proteins	C1INH C4BP CR1 MCP DAF H I P CD59

# Бактериальная стенка

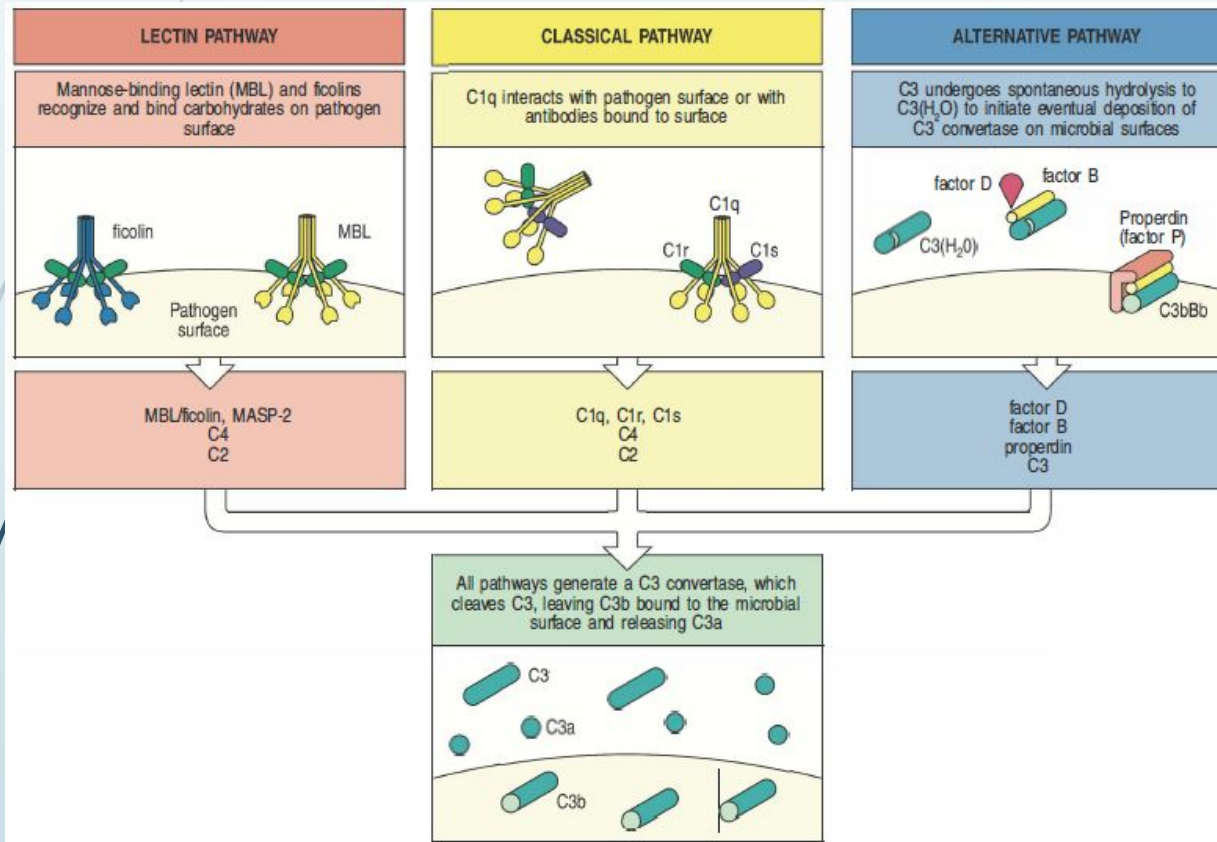


# Антибактериальные задачи системы КОМПЛЕМЕНТА

- Привлечение фагоцитов и эффекторных клеток 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

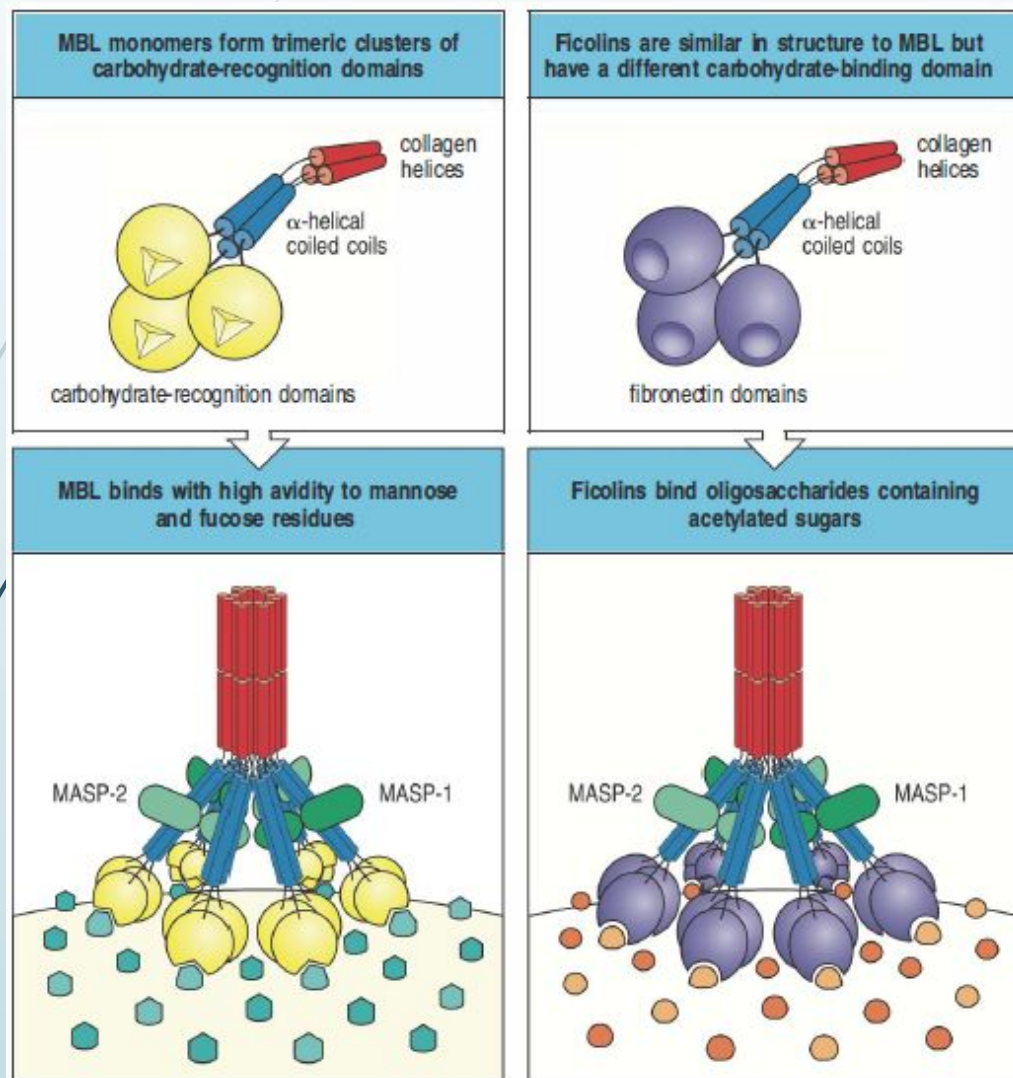


# Белки комплемента



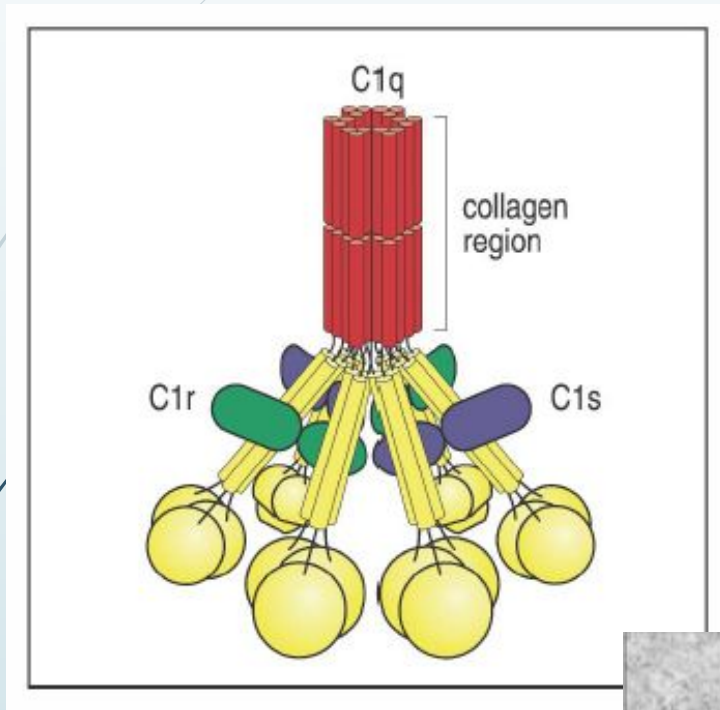
- Система комплемента построена вокруг каскада последовательно активирующихся протеаз
- На каждом уровне происходит амплификация ответа
- Выделяют 3 пути активации комплемента, различающиеся инициацией (PRR)
- Ключевое событие для антимикробного действия – образование C3-конвертазы

# 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, ацелированные сахара, липотейхоевые кислоты клеточной стенки
- Некоторые фиколины не связывают протеазы и служат самостоятельными опсонинами

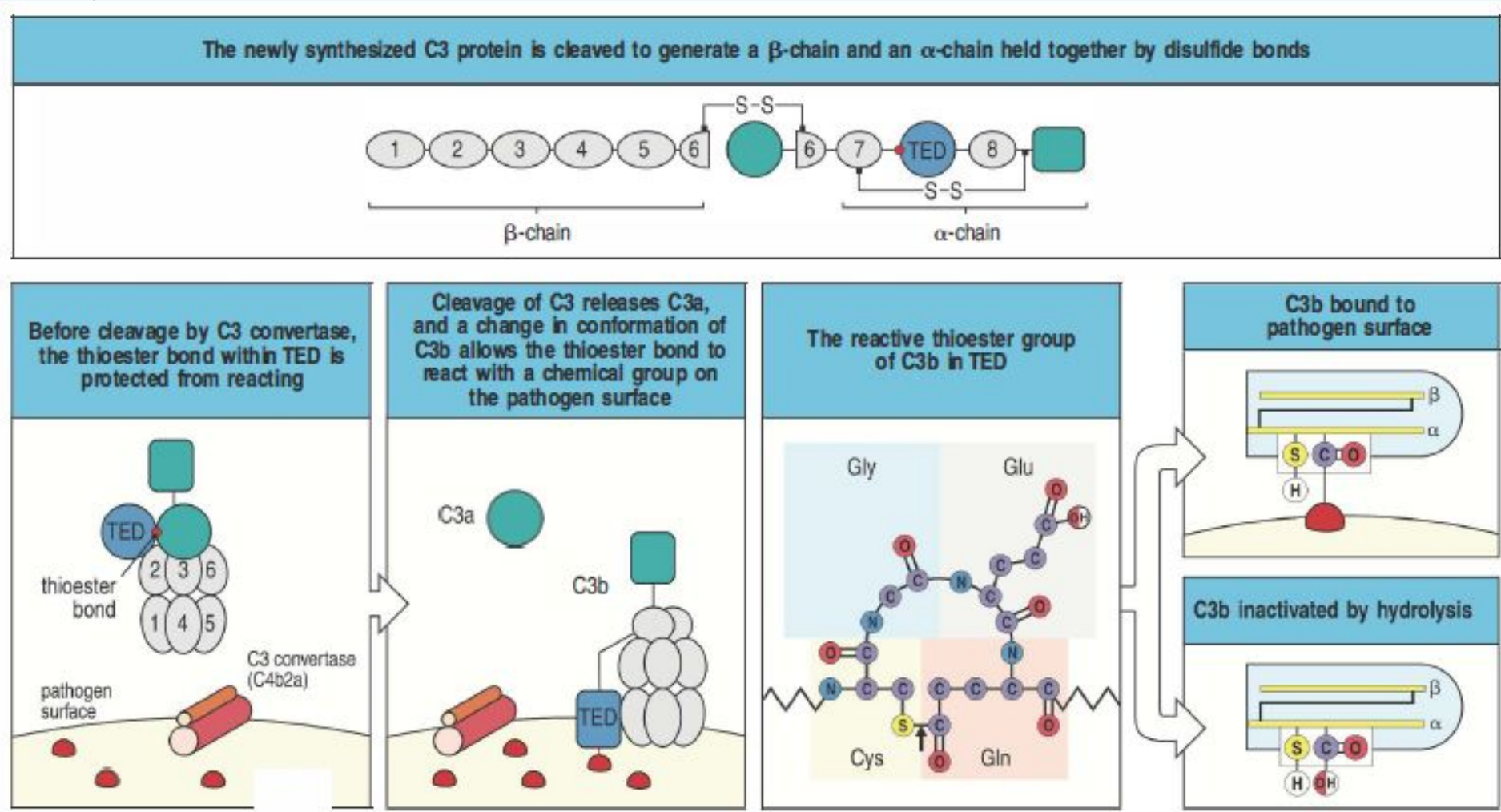
# Классический путь активации



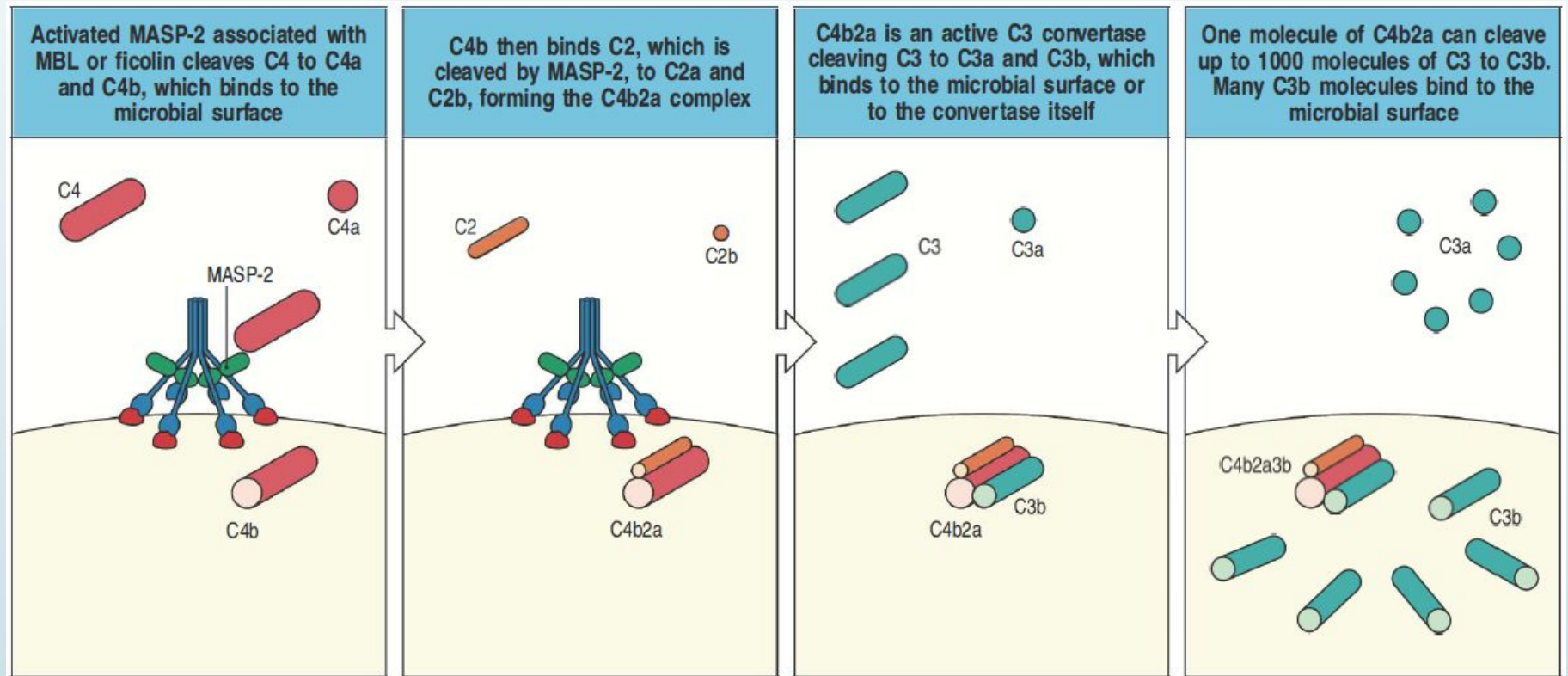
- Активатором служит C1qrs-комплекс
- C1q связывает:
  - Fc-концы антител (особенно IgM), в т.ч. «натуральных»
  - С-реактивный белок (узнающий С-полисахарид *Streptococcus pneumoniae*)
  - липотейхоевые кислоты
- Связывание активирует протеазу C1s



# C3 – КЛЮЧЕВОЙ КОМПОНЕНТ СИСТЕМЫ

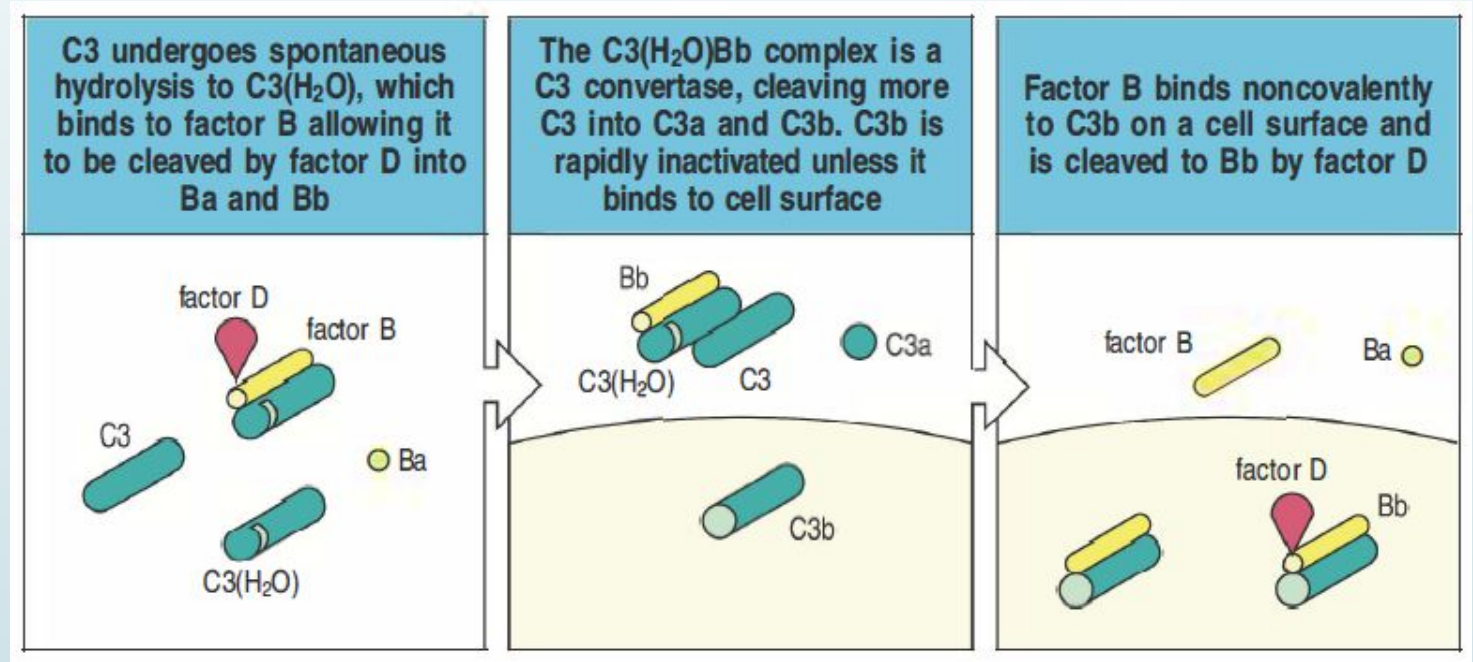


# C3-конвертаза классического и ЛЕКТИНОВОГО ПУТИ

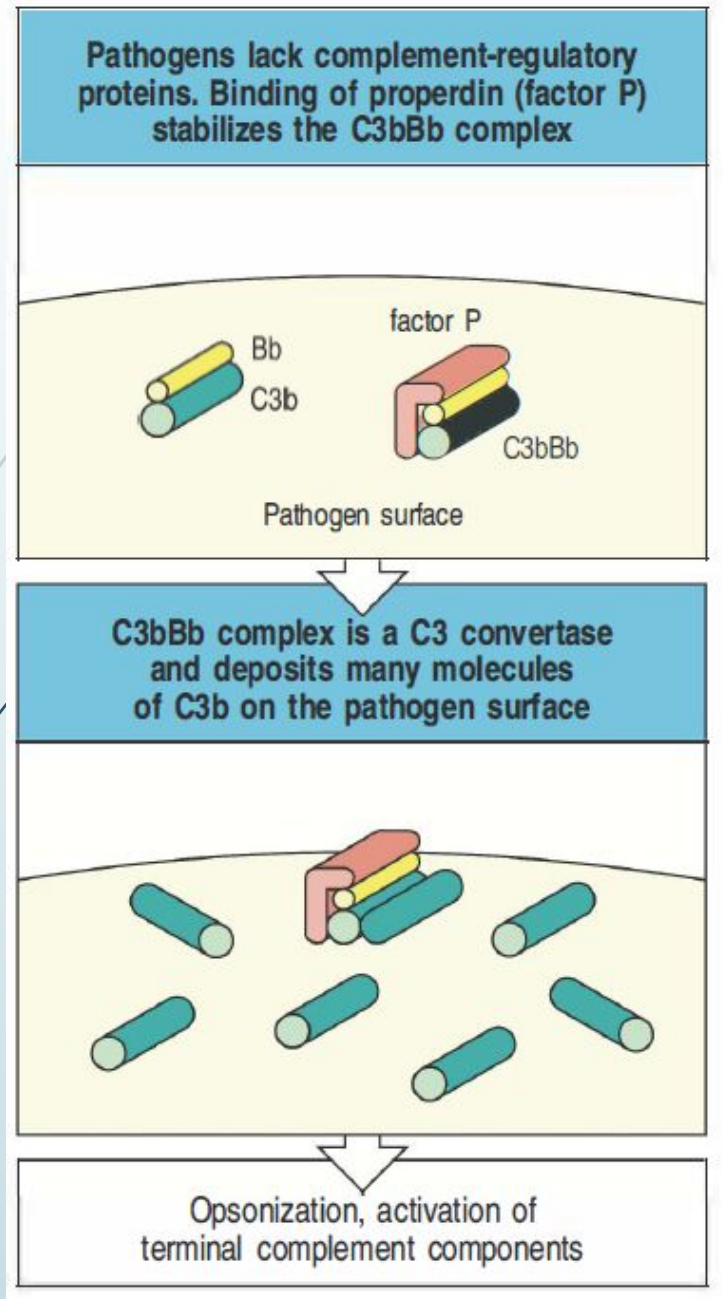


# Альтернативный путь активации

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



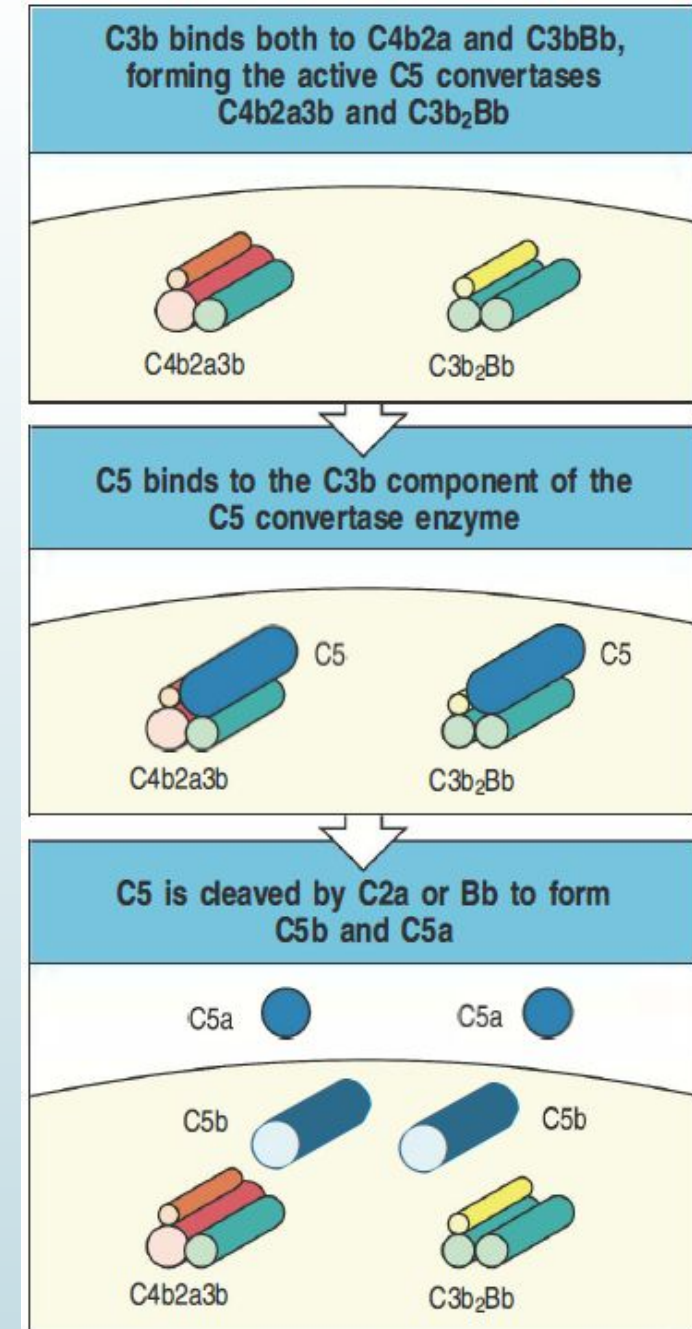
# Стабилизация C3-конвертазы альтернативного пути



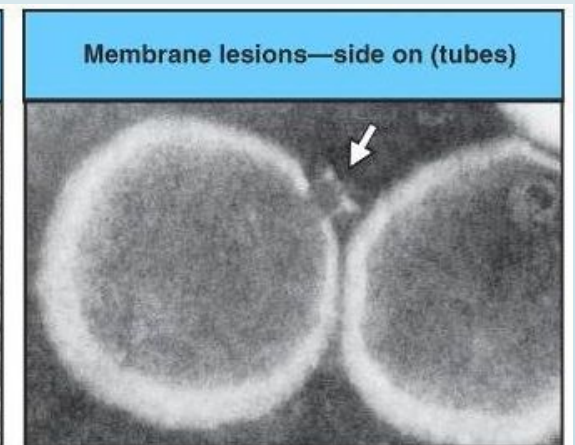
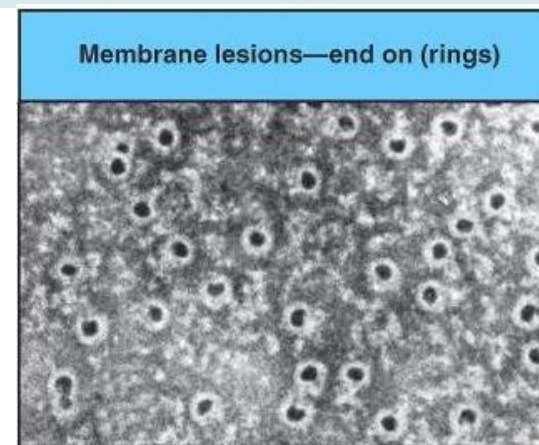
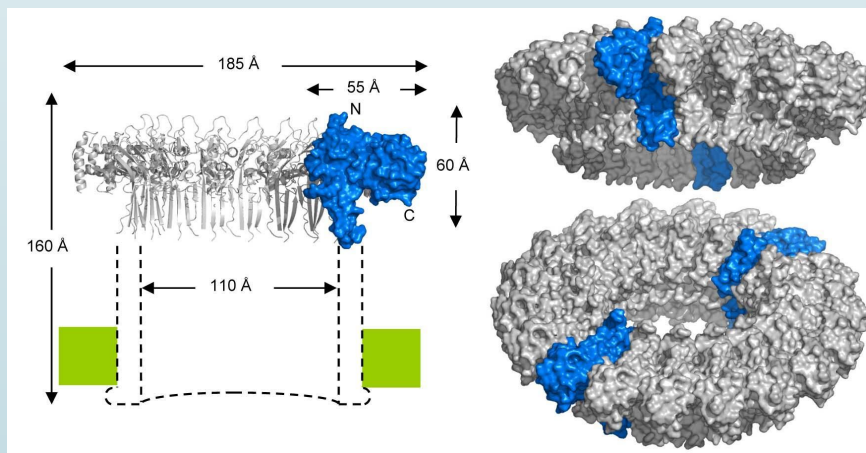
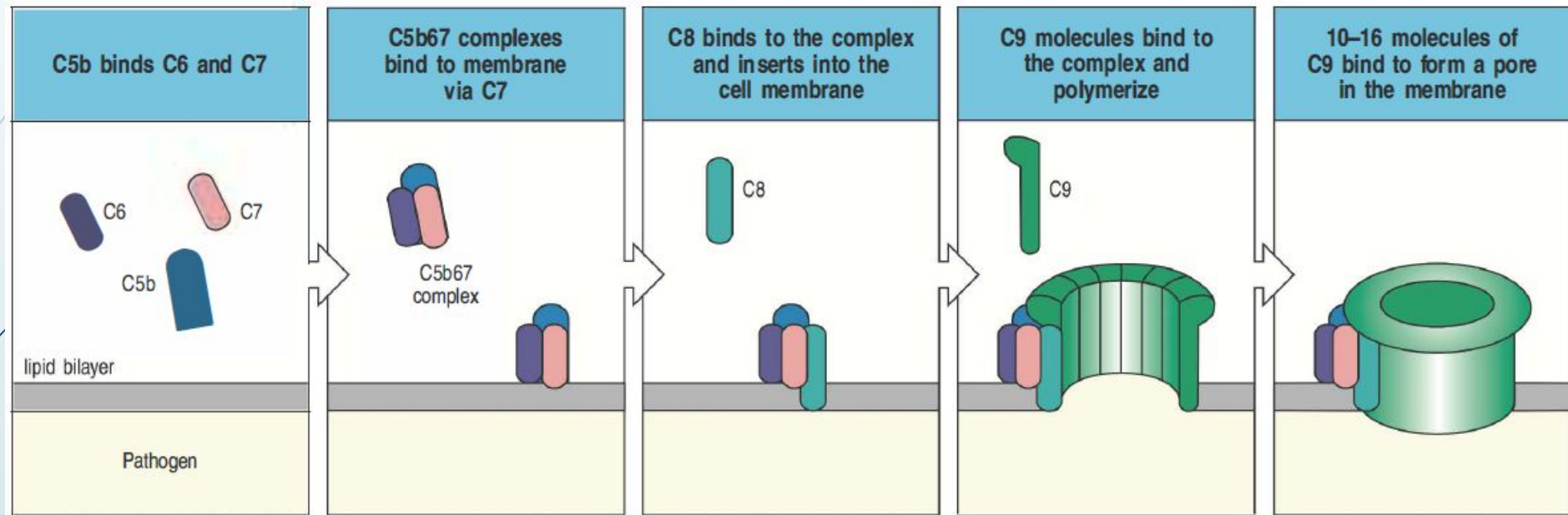
- Конвертаза альтернативного пути очень нестабильна
- Фактор P (пропердин) – стабилизирует конвертазу альтернативного пути
- Фактор P предположительно имеет сродство к поверхностям патогенов
- В отличие от других белков системы комплемента, фактор P в норме не присутствует в плазме
- Источник фактора P – 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

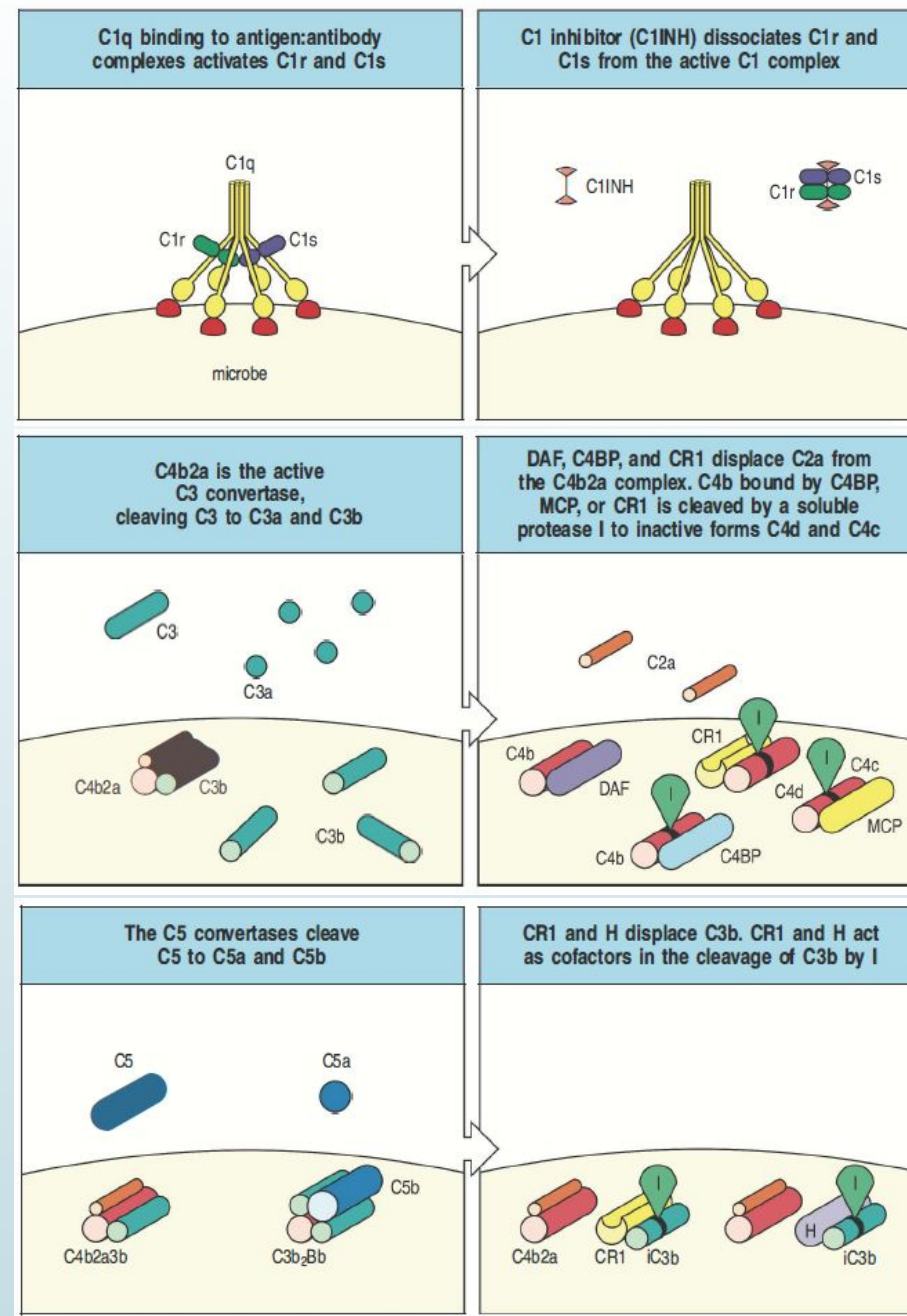
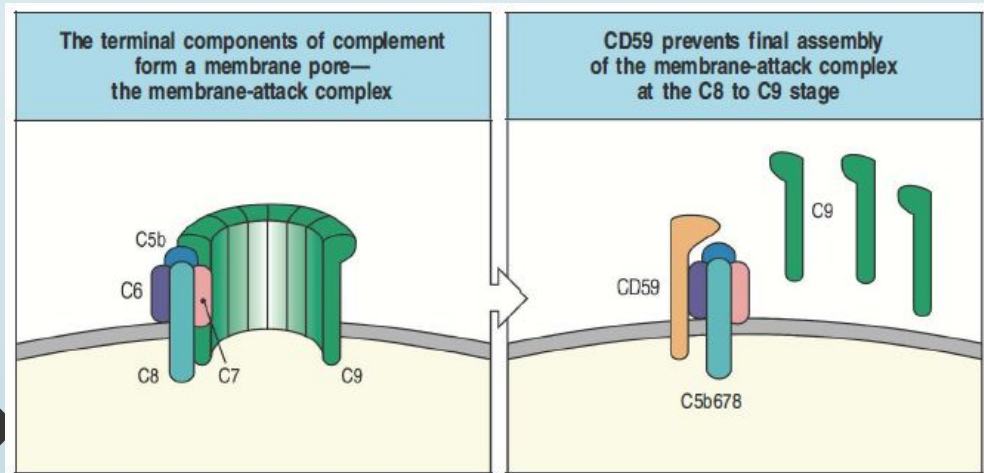


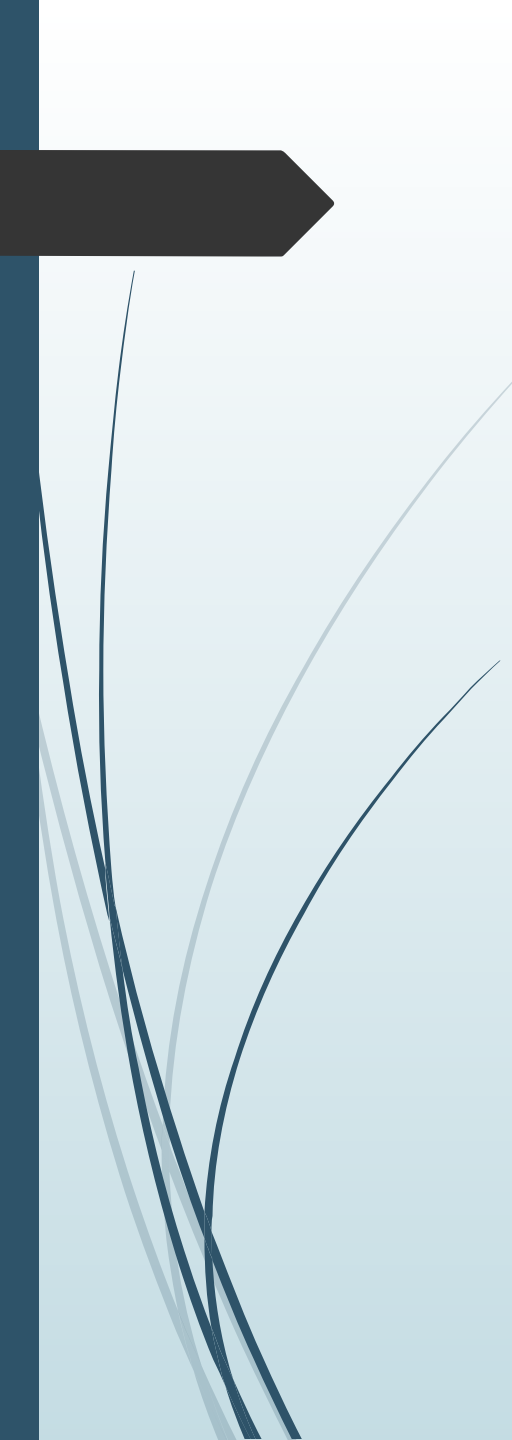
# Мембрано-атакующий комплекс



# Регуляция КОМПЛЕМЕНТА

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

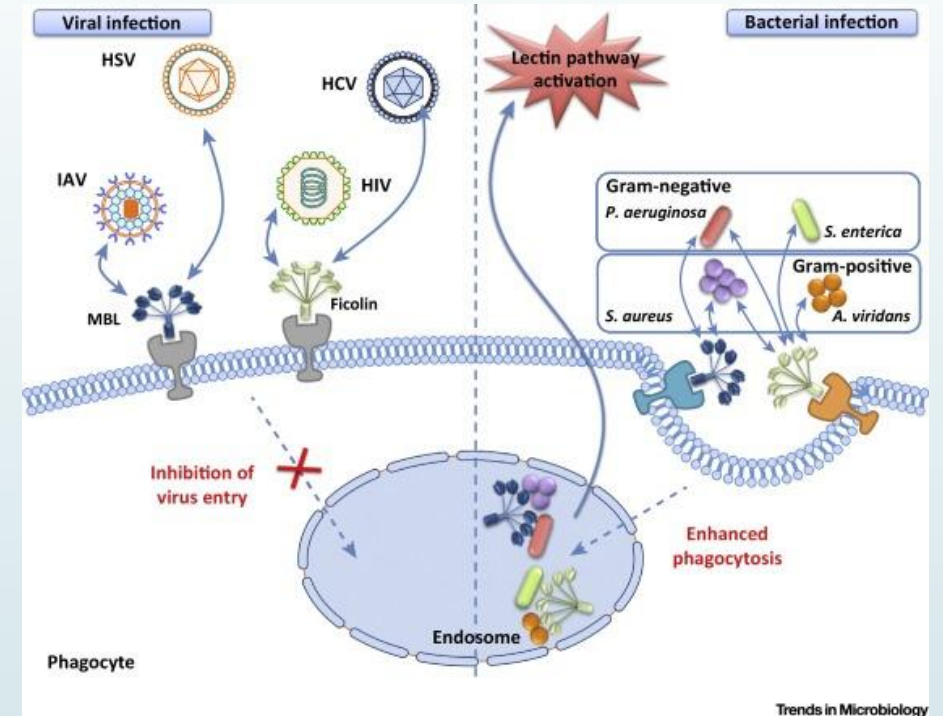


- 
1. **Каскад комплемента**
  2. **Классические функции комплемента**
  3. **Неклассические («новые») функции комплемента**
  4. **Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента**

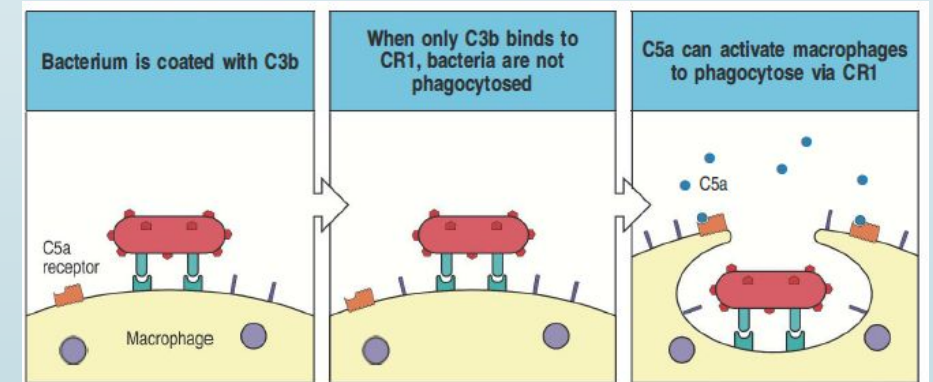


# Опсонизация патогена

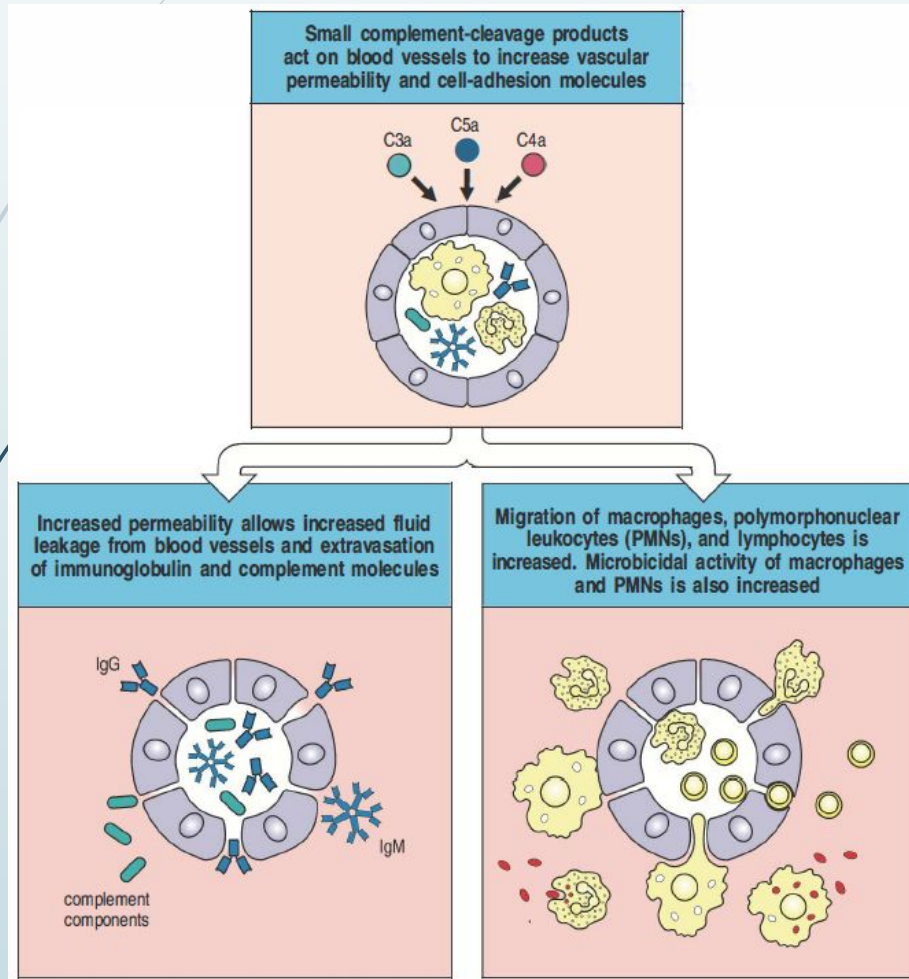
- Самая главная функция компонента
- Основной компонент защиты новорожденных до активации адаптивного иммунитета
- Опсоины:
  - Danger sensors – MBL, фиколины, C1q
  - C4b
  - **C3b – самый сильный и представленный**



Trends in Microbiology



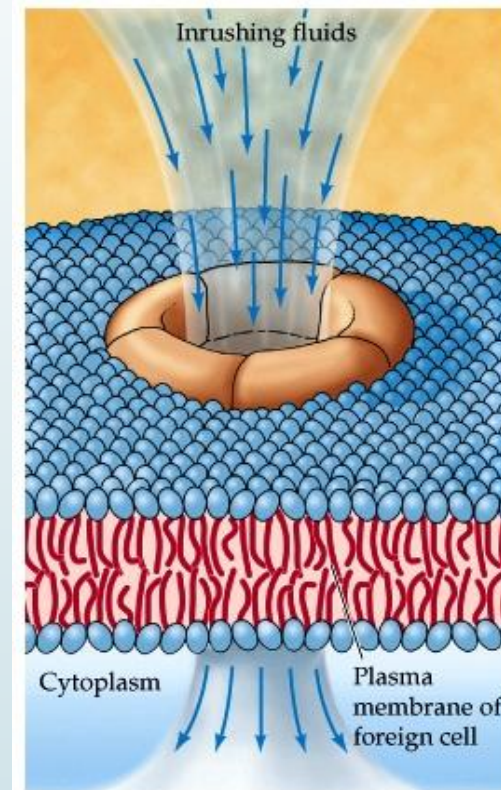
# АКТИВАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ



- 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 эффективная, но самая бесполезная функция
- Подвержены только бактерии рода *Neisseria* – возбудители гонореи и бактериального менингита
- Применяется в лабораторном анализе – реакция связывания комплемента



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

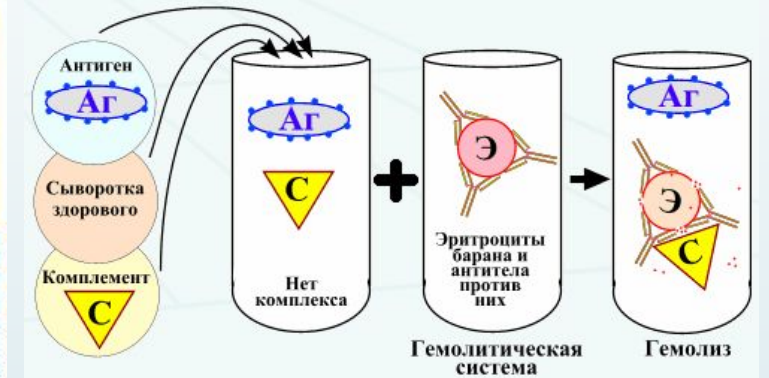
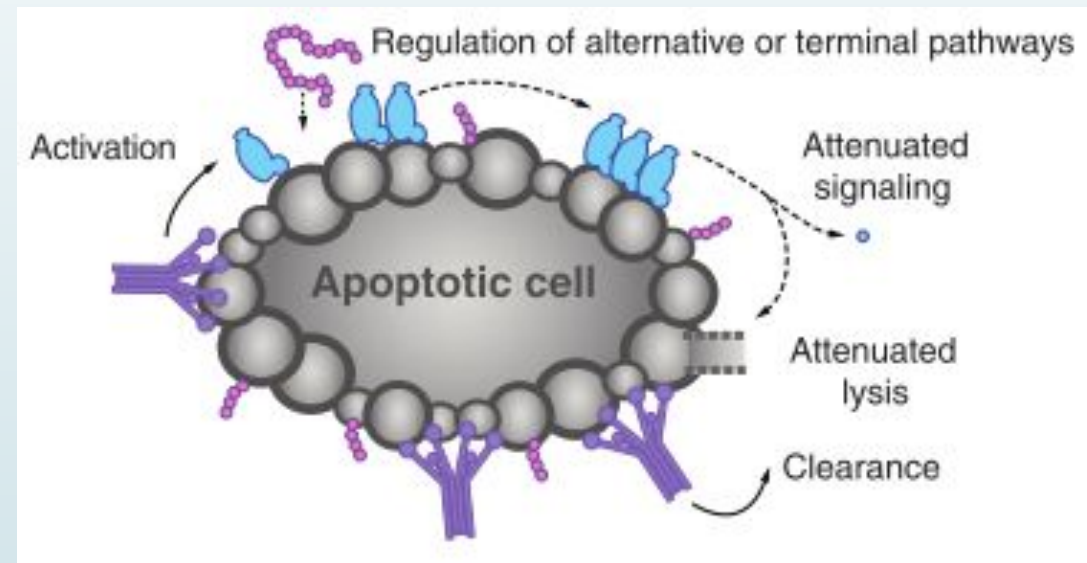
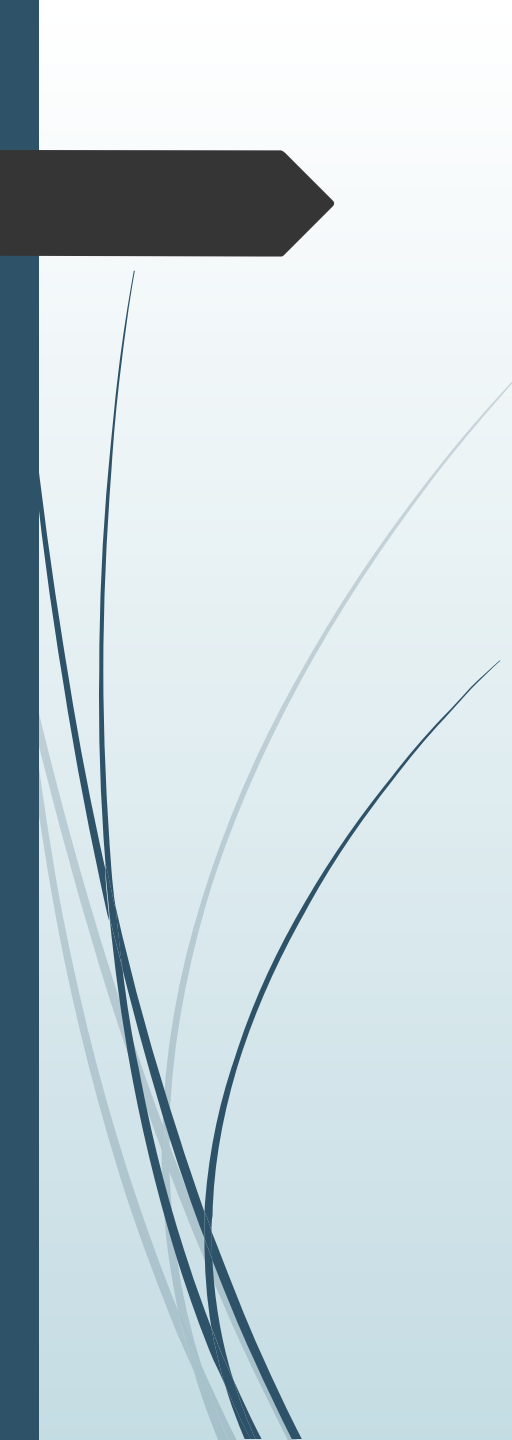


Рис. 7.57. Схема РСК с сывороткой больного

# 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



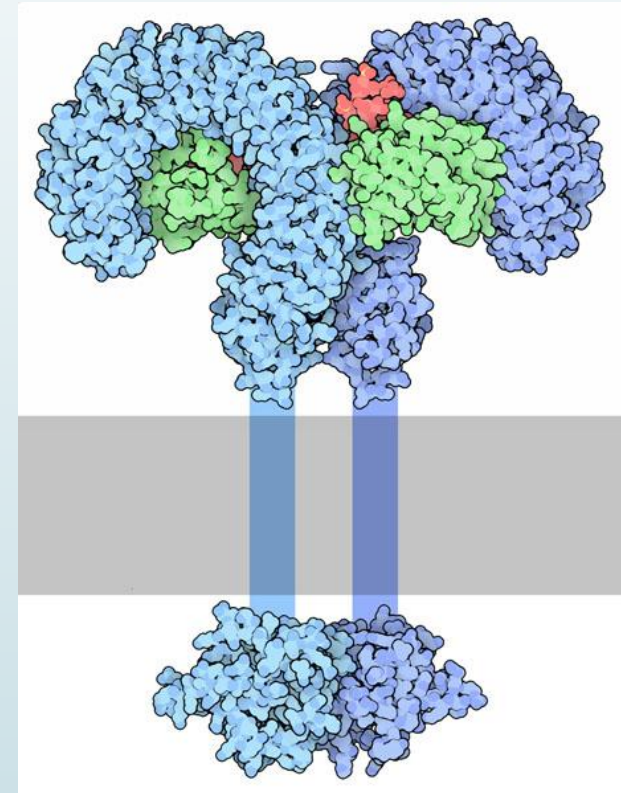
# Коагуляция

- 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

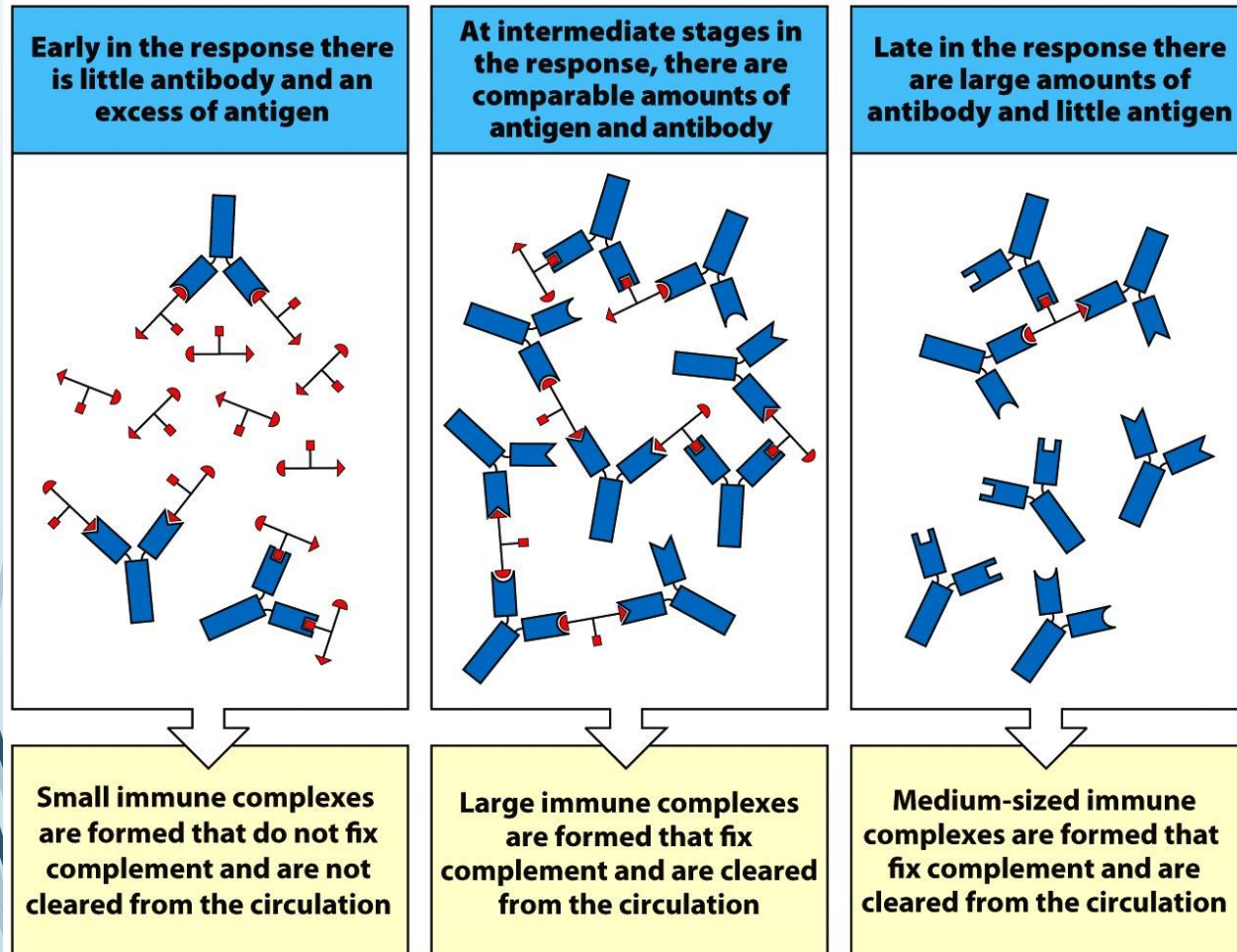
При нарушении контроля комплемента возможен септический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание

# 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 (блокаторант MAPK-путь)
- Затронутые рецепторы:
  - TLR2 – гликолипиды и липопротеины бактерий
  - TLR4 – ЛПС, фибриноген
  - TLR9 – бактериальная ДНК

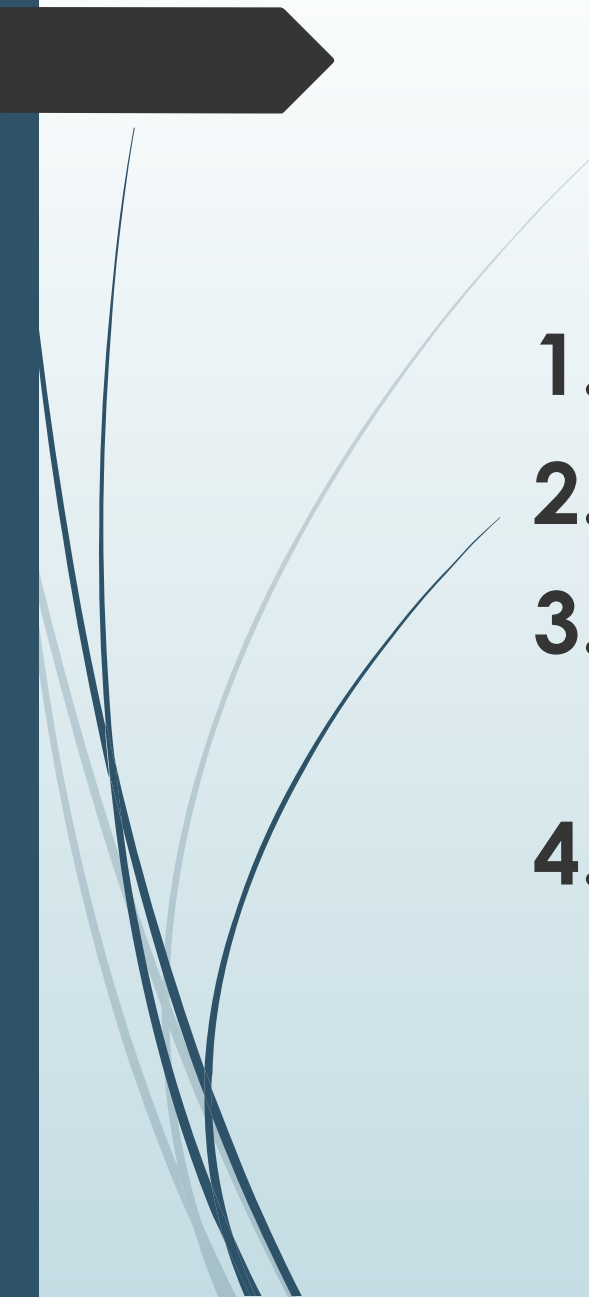


# Удаление иммунных комплексов



- Иммунные комплексы образуются в крови в присутствии поливалентных антигенов
- На иммунокомплексах активируется классический путь комплемента
- С3b опсонизирует иммуноглобулины комплексов и оседает на поверхности эритроцитов
- В селезенке макрофаги поглощают старые эритроциты вместе с иммунными комплексами



- 
- A dark grey arrow points to the right from the top left corner. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the slide.
1. Каскад комплемента
  2. Классические функции комплемента
  3. Неклассические («новые») функции комплемента
  4. Заболевания и терапия, связанные с классическими функциями комплемента

# Заболевания

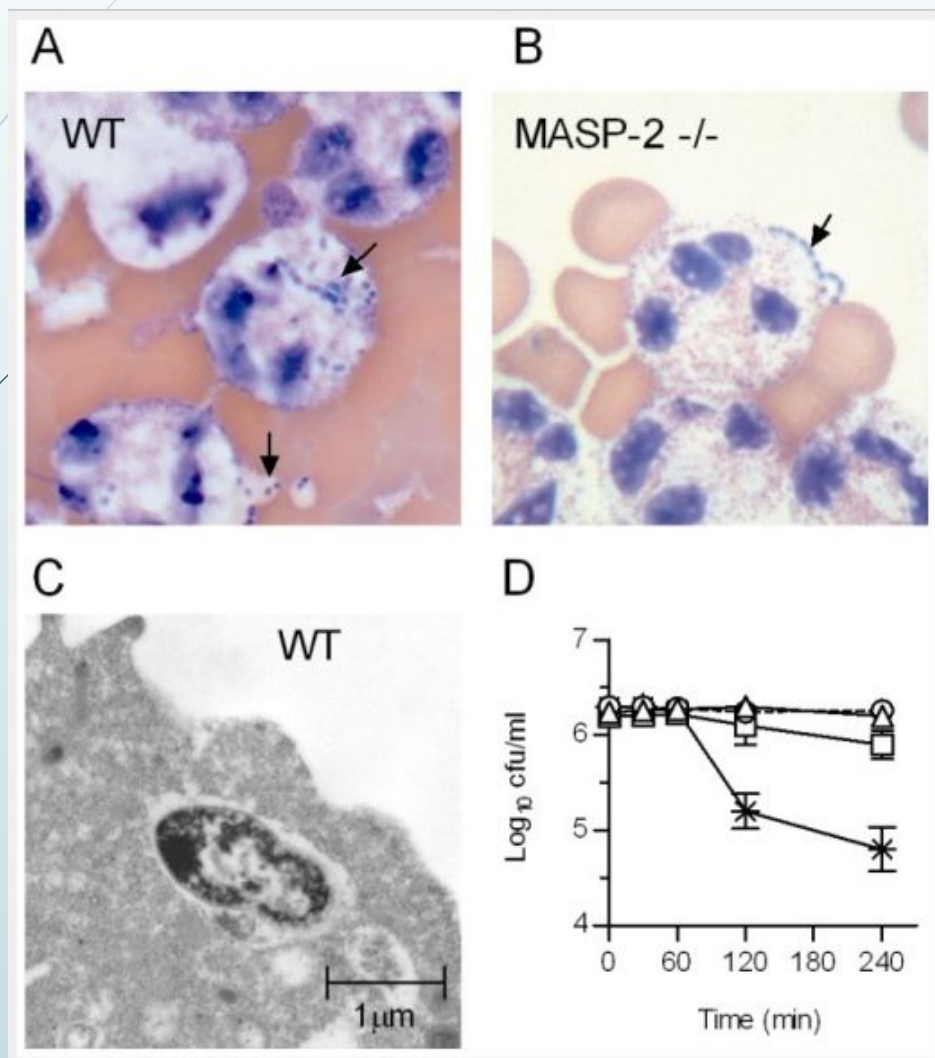
## Болезни дефицита

- 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:
  - Атипичический гемолитический уремический синдром (aHUS)
  - Возрастная дегенерация сетчатки

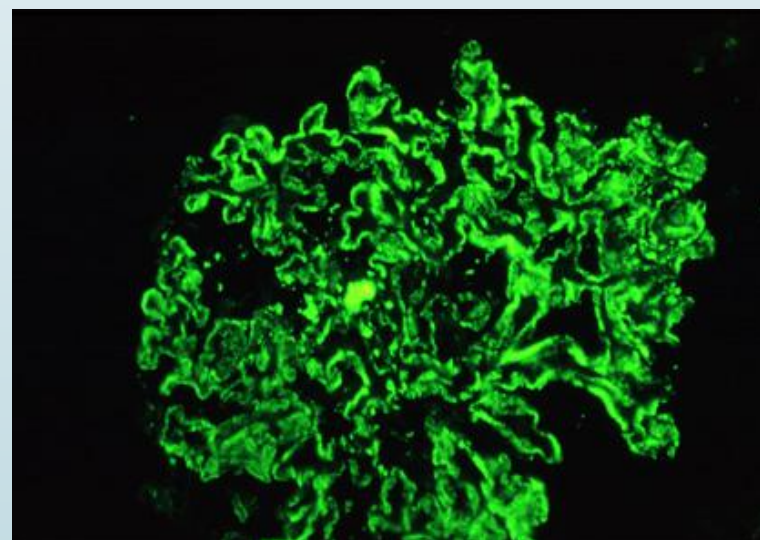
# Дефицит MBL или MASP-белков



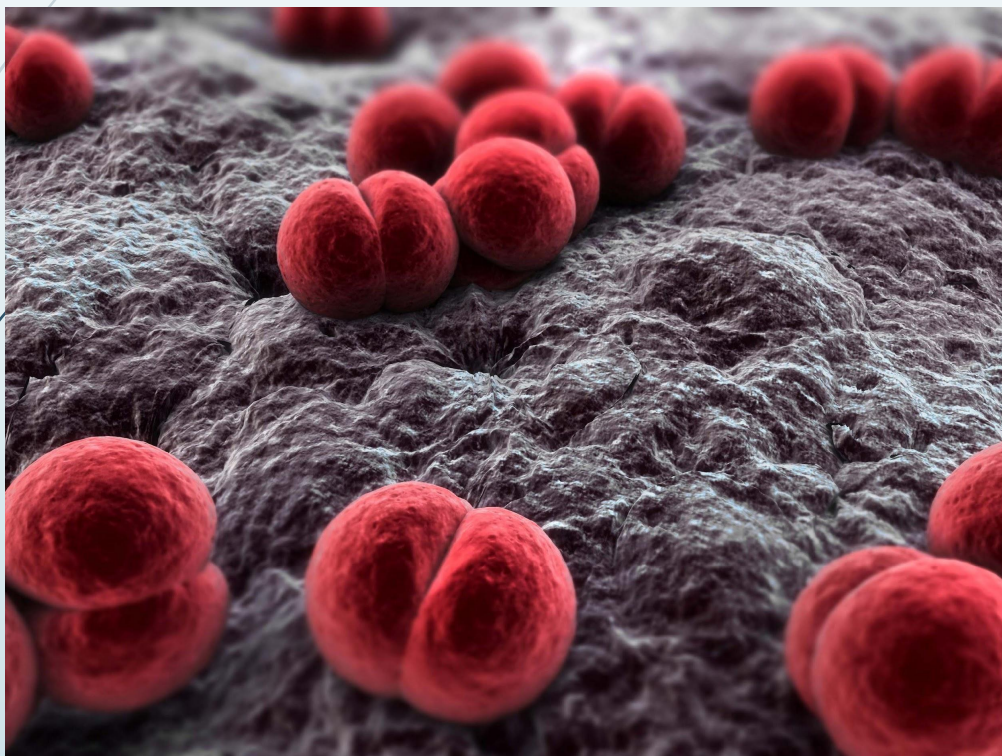
- Дефицит активации комплемента по лектиновому пути
- Встречается у 5% популяции, еще 15% взрослой популяции в норме имеет сниженный уровень экспрессии MBL
- Имеет важное значение только во младенчестве – высокий риск острых респираторных инфекций
- Есть вероятность, что полное отключение альтернативного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

# Дефицит активаторов или компонентов классической C3-конвертазы

- Дефицит или нарушение C1, C2 или C4
- 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 C8 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

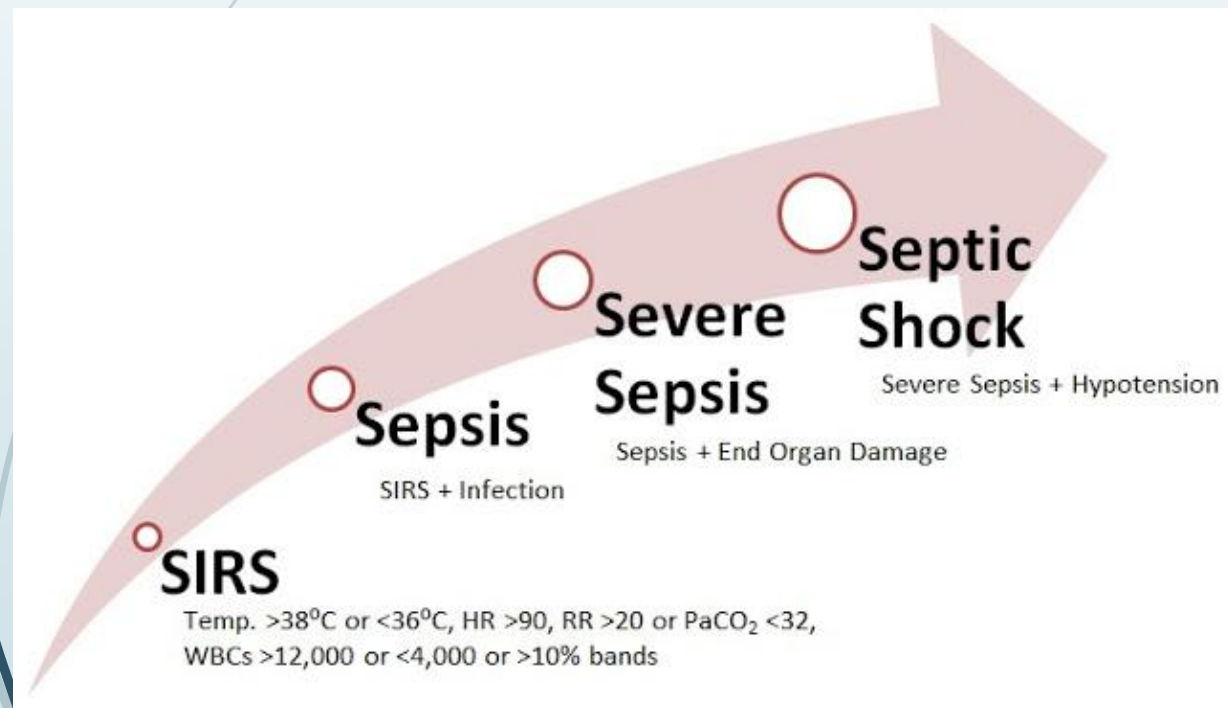
- Редкое заболевание
- Проявляется тяжелыми возвратными диссеминированными гнойными инфекциями (нарушена функция фагоцитов - гной)
- Нарушен не только врожденный, но и адаптивный иммунитет (резко снижена дифференцировка Th1)
- Специфического лечения не разработано, больные зависимы от антибиотикотерапии



# 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

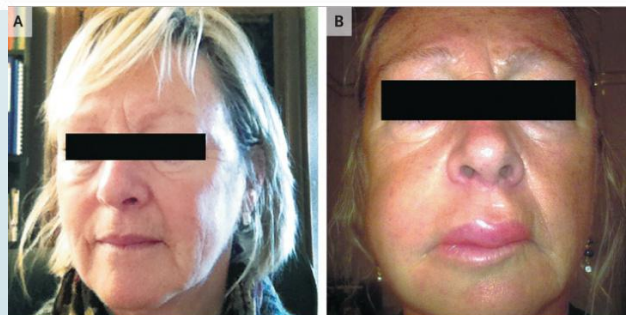
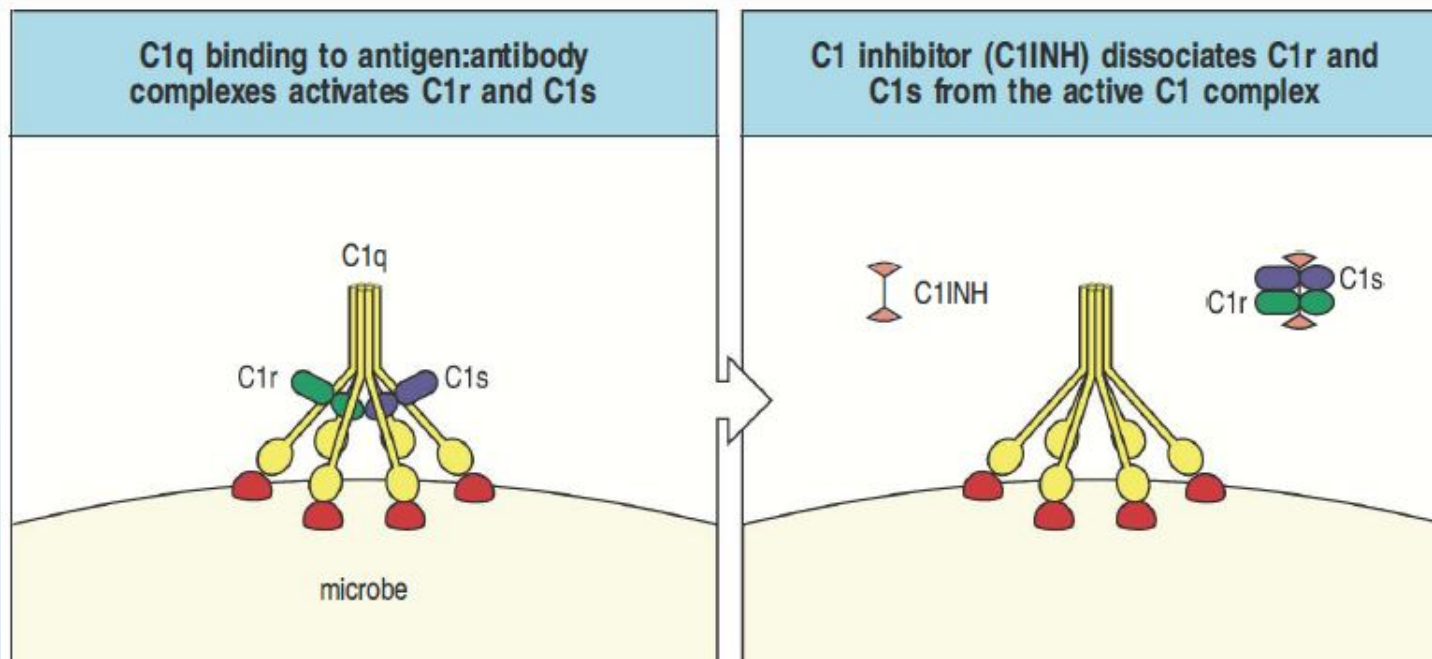


- Индуцируется травмами, ожогами, бактериемией и другими причинами
- Компоненты комплемента C3b, C3a и C5a идентифицированы, как основные медиаторы реакции
- На преклинических исследованиях находится терапия:
  - $\alpha\text{C5a}$  антителами
  - антителами к фрагментам C3
  - комбинированная терапия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



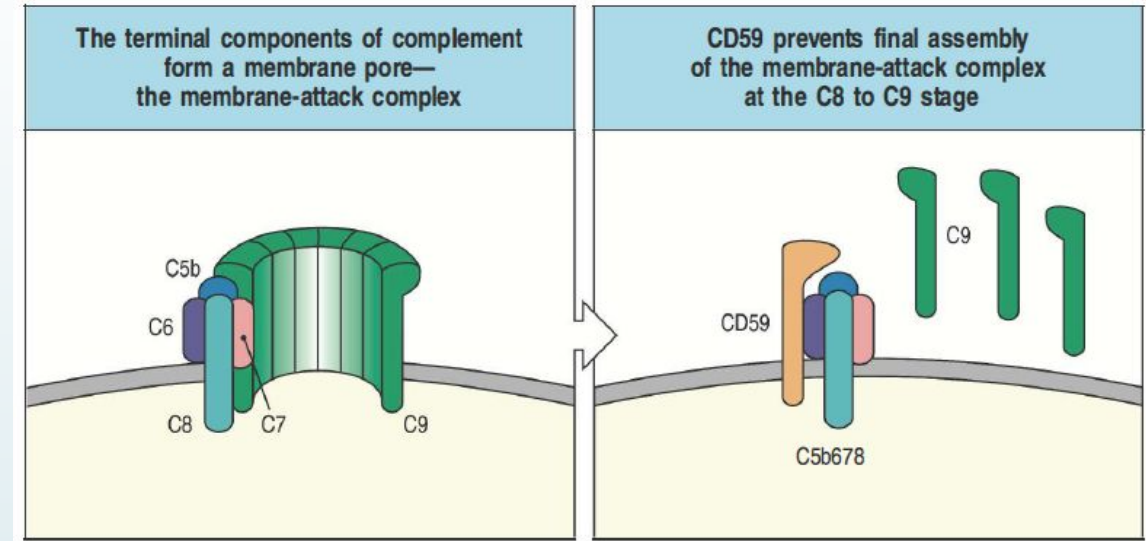
# Наследственный ангионевротический отек

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



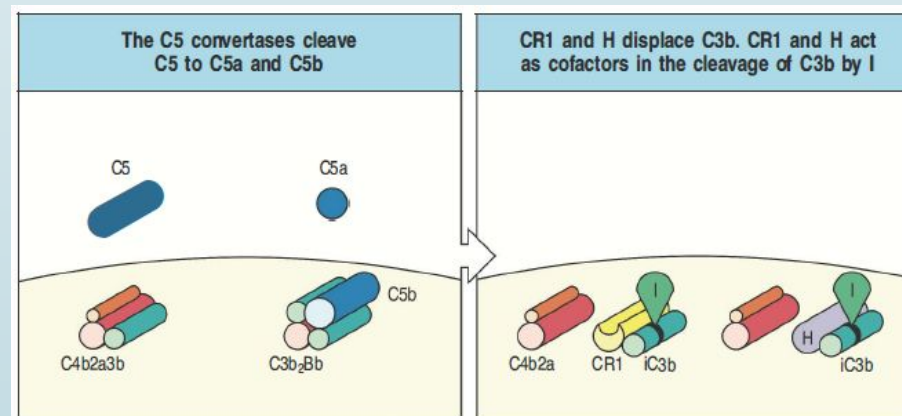
# Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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



# Дефицит фактора H

- aHUS (атипический гемолитический уремический синдром) связан с инактивацией фактора H мутацией или аутоантителами
- Альтернативный вариант – аутоантитела, стабилизирующие C3-конвертазу
- Терапия - плазмотрансфузии
- Старческая дегенерация сетчатки связана с отложением «липопротеидных друз» и неоваскуляризацией
- GWAS показали выраженную корреляцию заболевания с полиморфизмами гена фактора H
- 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., Hajshengallis, 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>