Комплемент

Система факторов нормальной сыворотки, активируем особым образом комплексами антиген-антитело, которая затем опосредует цепь различных биологически значимых событий

Термолабильная ферментативная система

Примерно 20 белков сыворотки крови,

9 компонентов (С1-С9)

Эффекторные механизмы

- Опсонизация микроорганизмов для поглощения фагоцитами (C3b)
- Непосредственное уничтожение микроорганизмов путем лизиса (C5b6789)
- Активация и хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления (C3a и C5a)
- Расщепление иммунных комплексов
- Индукция специфических антител

Эффекты комплемента

Полезные:

- Содействие в уничтожении микроорганизмов
- Интенсивное удаление иммунных комплексов
- Индукция и усиление гуморального иммунного ответа

Эффекты комплемента

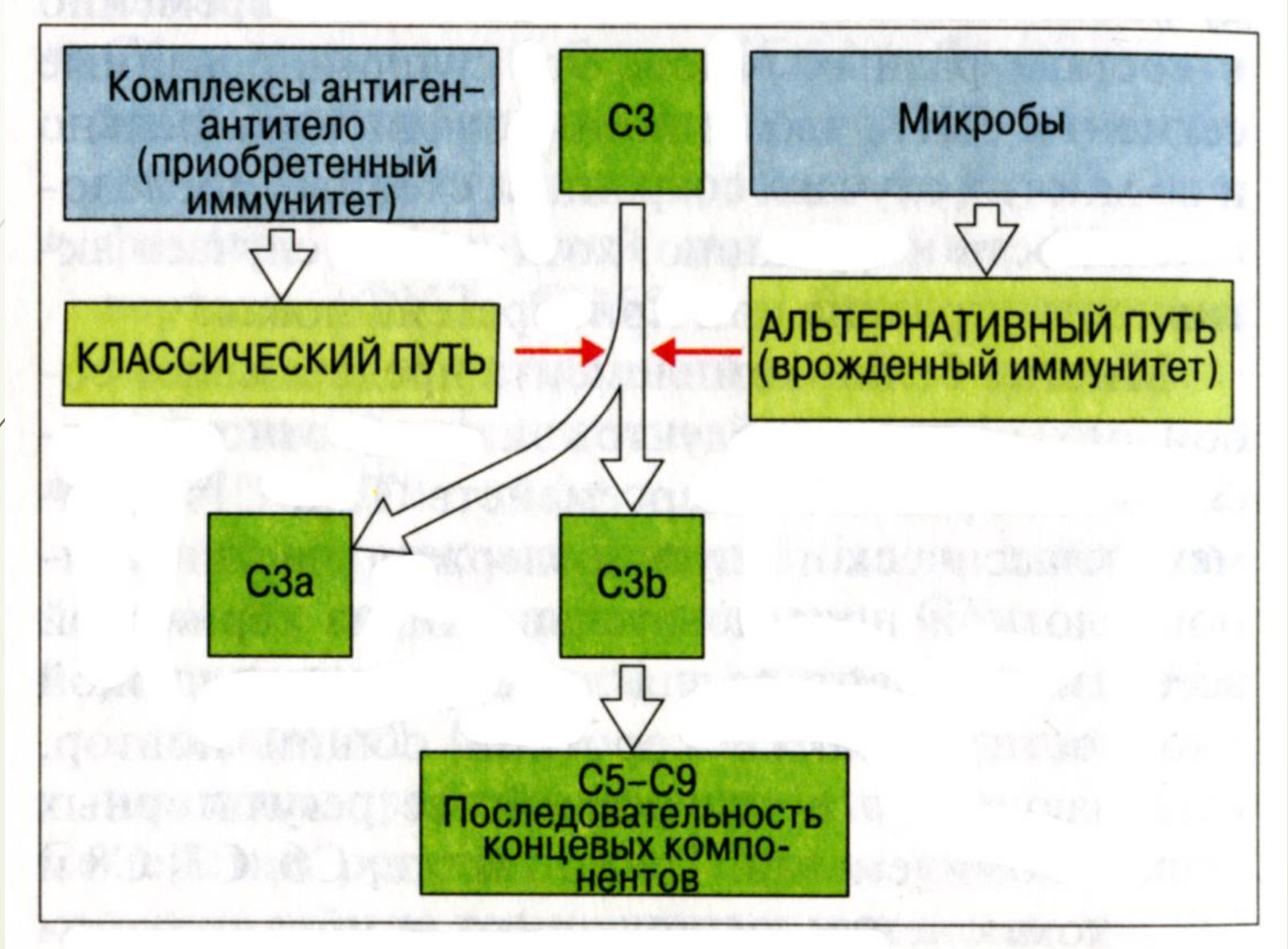
Негативные:

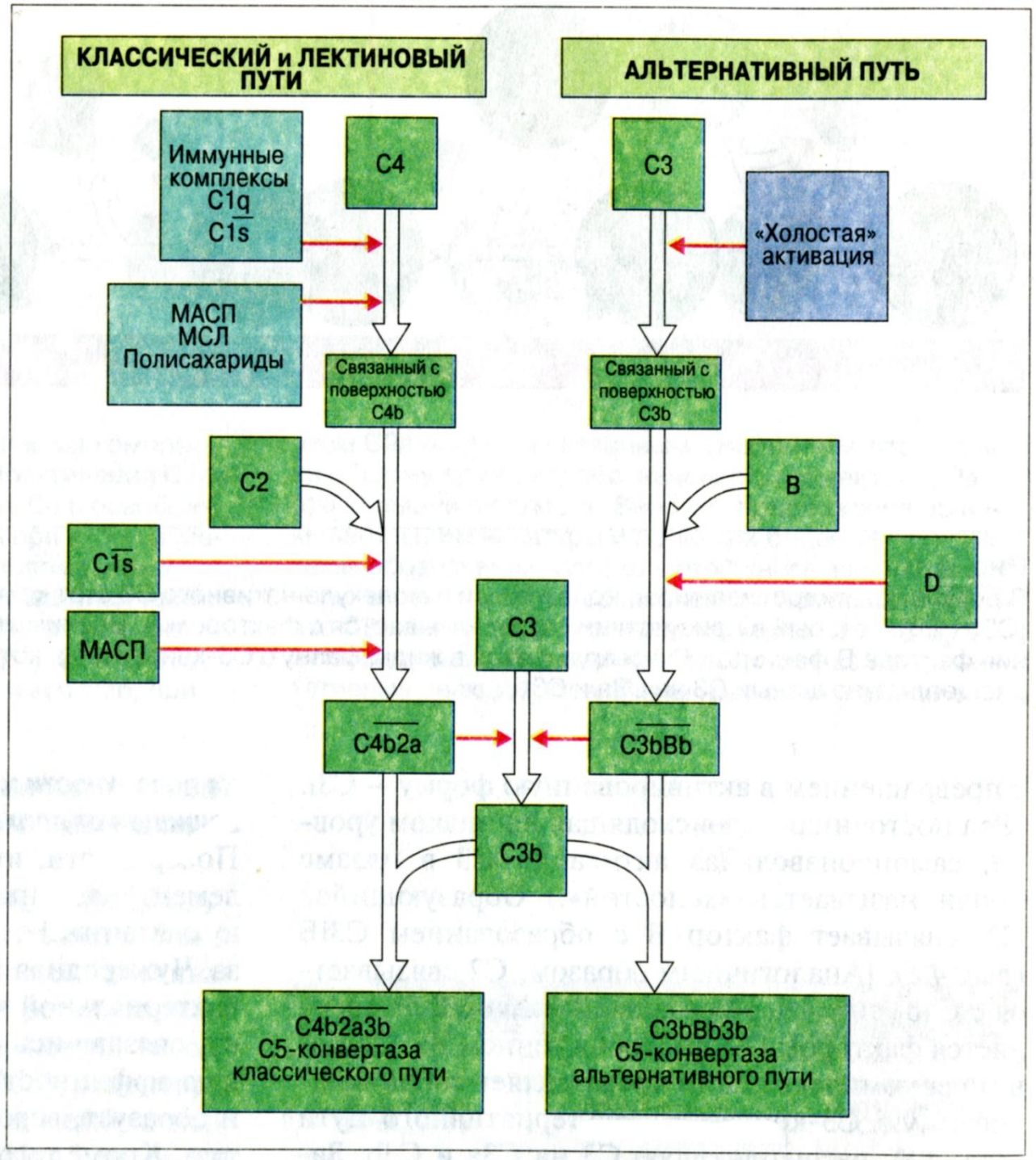
- Генерализованная массированная активация (например при септицемии)
- Активация в очаге тканевого некроза (при ОИМ)
- Активация при аутоиммунной реакции

Механизмы (пути) активации

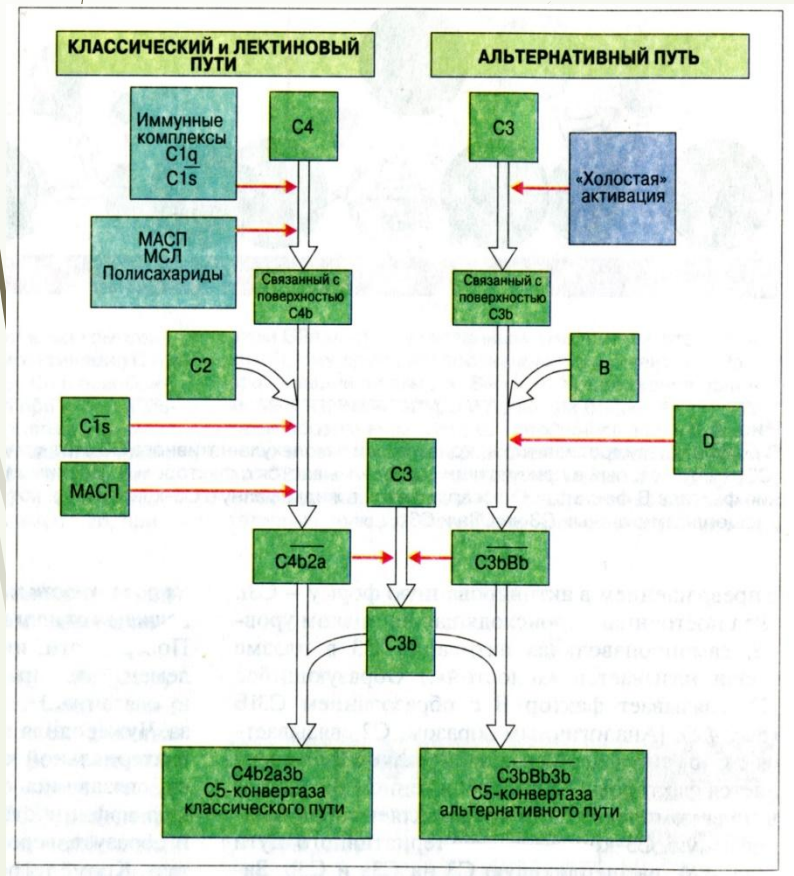
- Классический
- Лектиновый (лектины сыворотки способны связываться с поверхностью бактерий и активировать С1)
- Альтернативный

Механизмы (пути) активации




КЛАССИЧЕСКИЙ и ЛЕКТИНОВЫЙ ПУТИ
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ
Иммунные комплексы C1q C1s
C4
C3
«Холостая» активация
МАСП МСЛ Полисахариды
Связанный с поверхностью C4b
Связанный с поверхностью C3b
C2
B
C1s
D
МАСП
C3
C4b2a
C3bBb
C3b
C4b2a3b C5-конвертаза классического пути
C3bBb3b C5-конвертаза альтернативного пути

Альтернативный путь



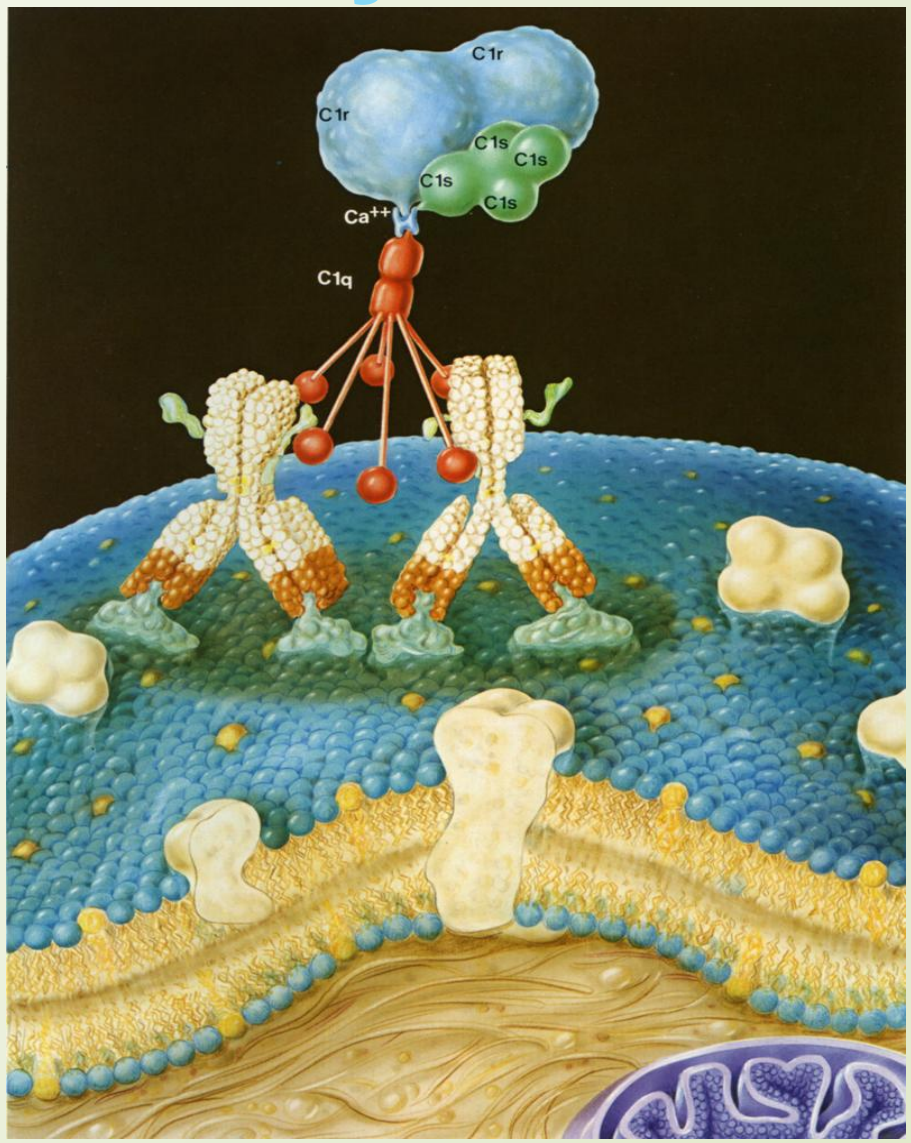
Для активации системы комплемента не требуется образования иммунных комплексов, поэтому не нужно времени для продукции иммуноглобулинов.

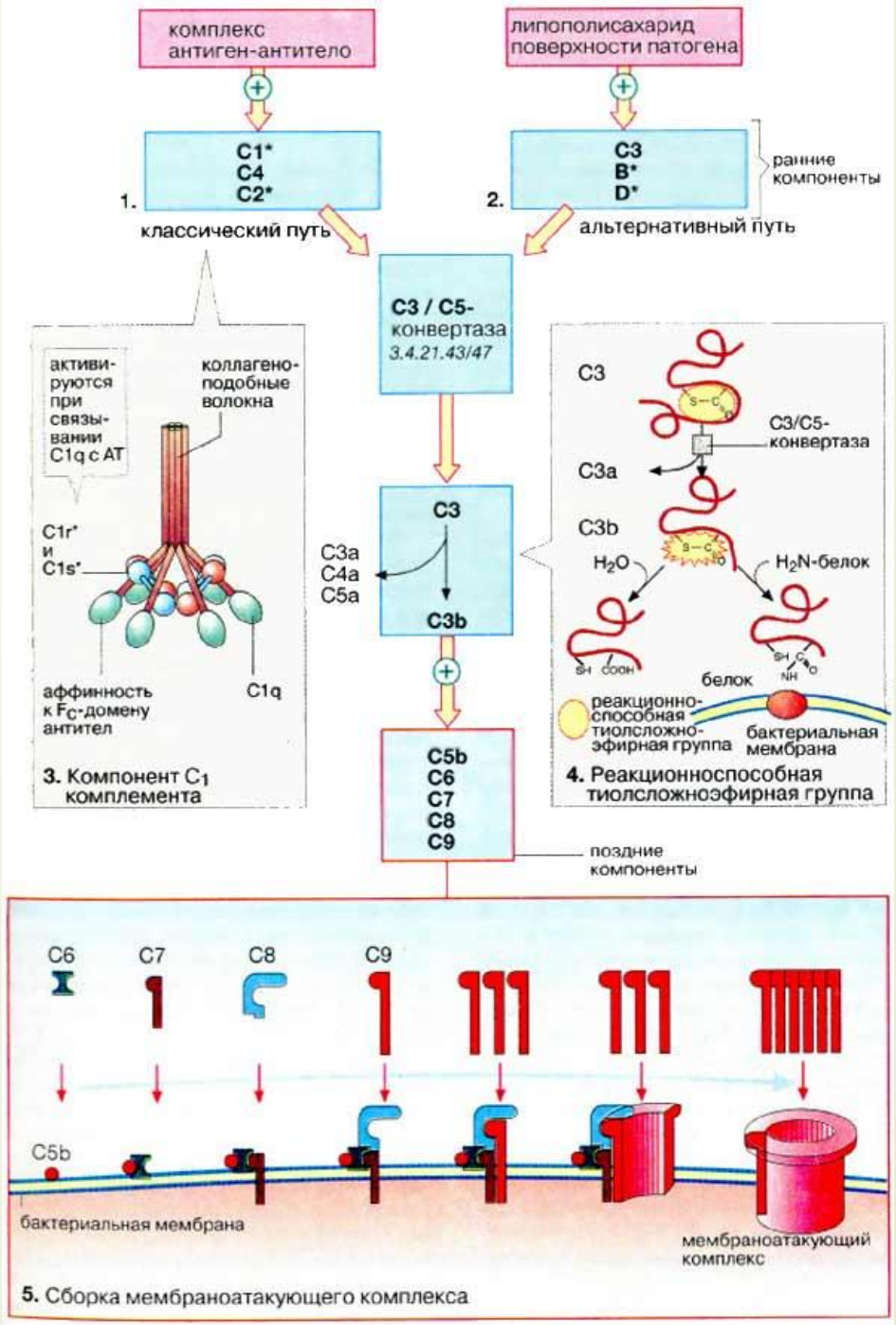
Альтернативный путь происходит без участия первых компонентов комплемента – C1, C4 и C2.

Альтернативный путь срабатывает сразу же после внедрения антигенов, и активаторами его могут выступать бактериальные полисахариды, липополисахариды, вирусы, вирусные частицы на поверхности клеточных мембран, опухолевые клетки, паразиты.

Классический путь

1 фаза.
Антитела связываются с чужеродными антигенами на поверхности бактериальной клетки и вызывают активацию комплемента по классическому пути. Две молекулы иммуноглобулинов после связывания активируют С1.



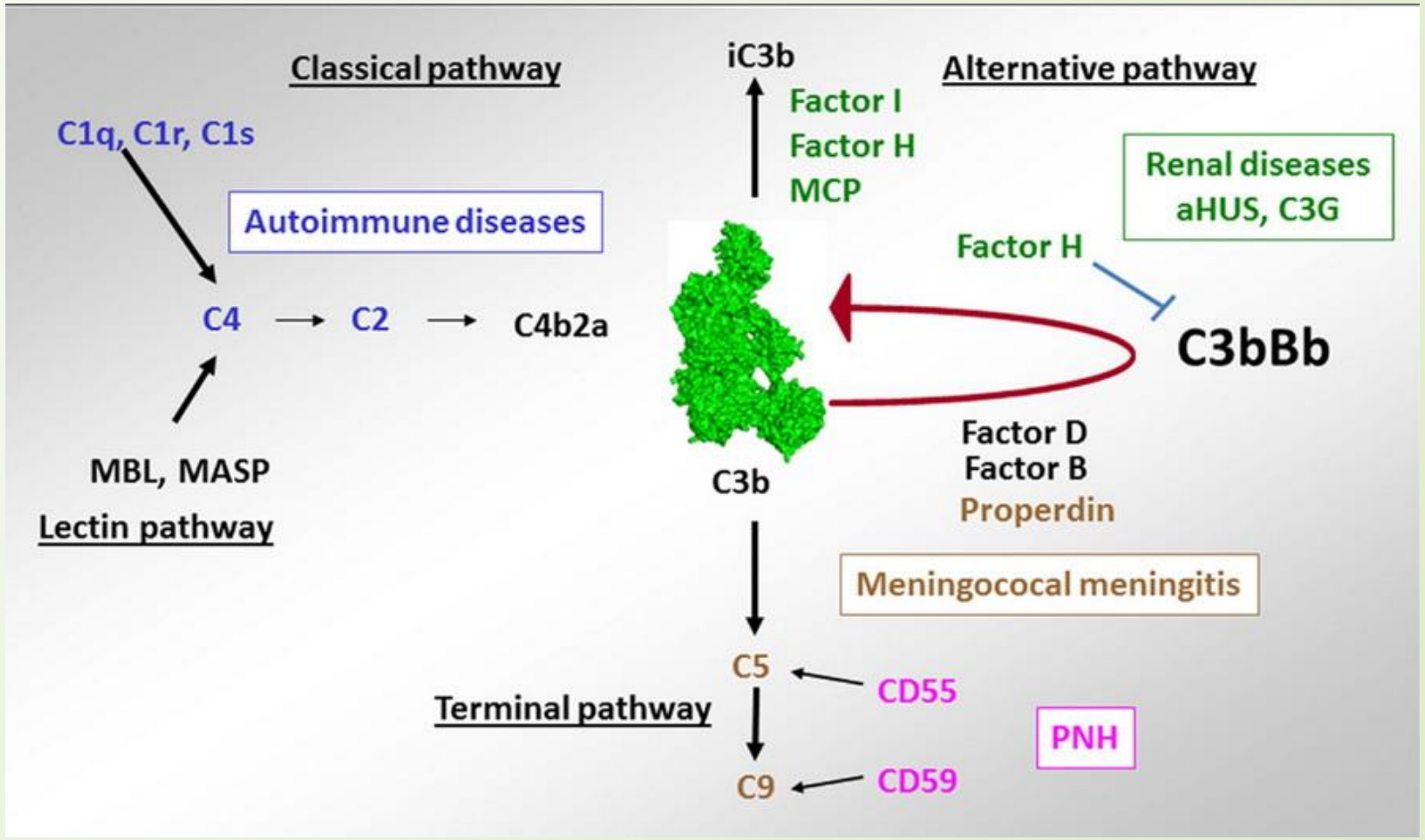


А. Активация комплемента

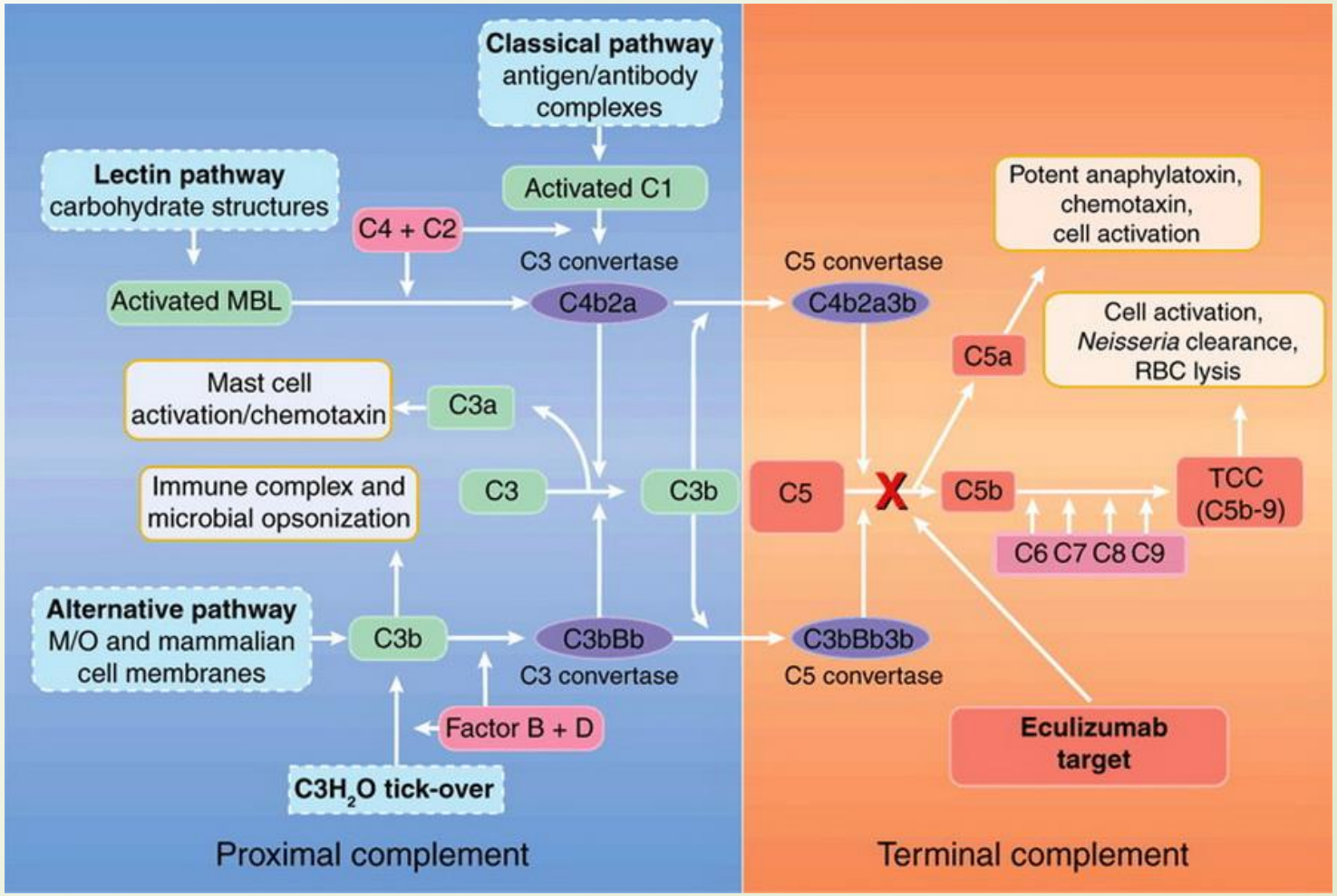
Коверсин: ингибитор комплемента

На протяжении столетий мать-природа вдохновляет людей на создание новых методов лечения болезней. Казалось бы, каким вдохновением может послужить одна из наименее привлекательных природных жидкостей – слюна клеща? Тем не менее, оказывается, что таит в себе секреты, которые мы можем попробовать использовать для лечения пациентов с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

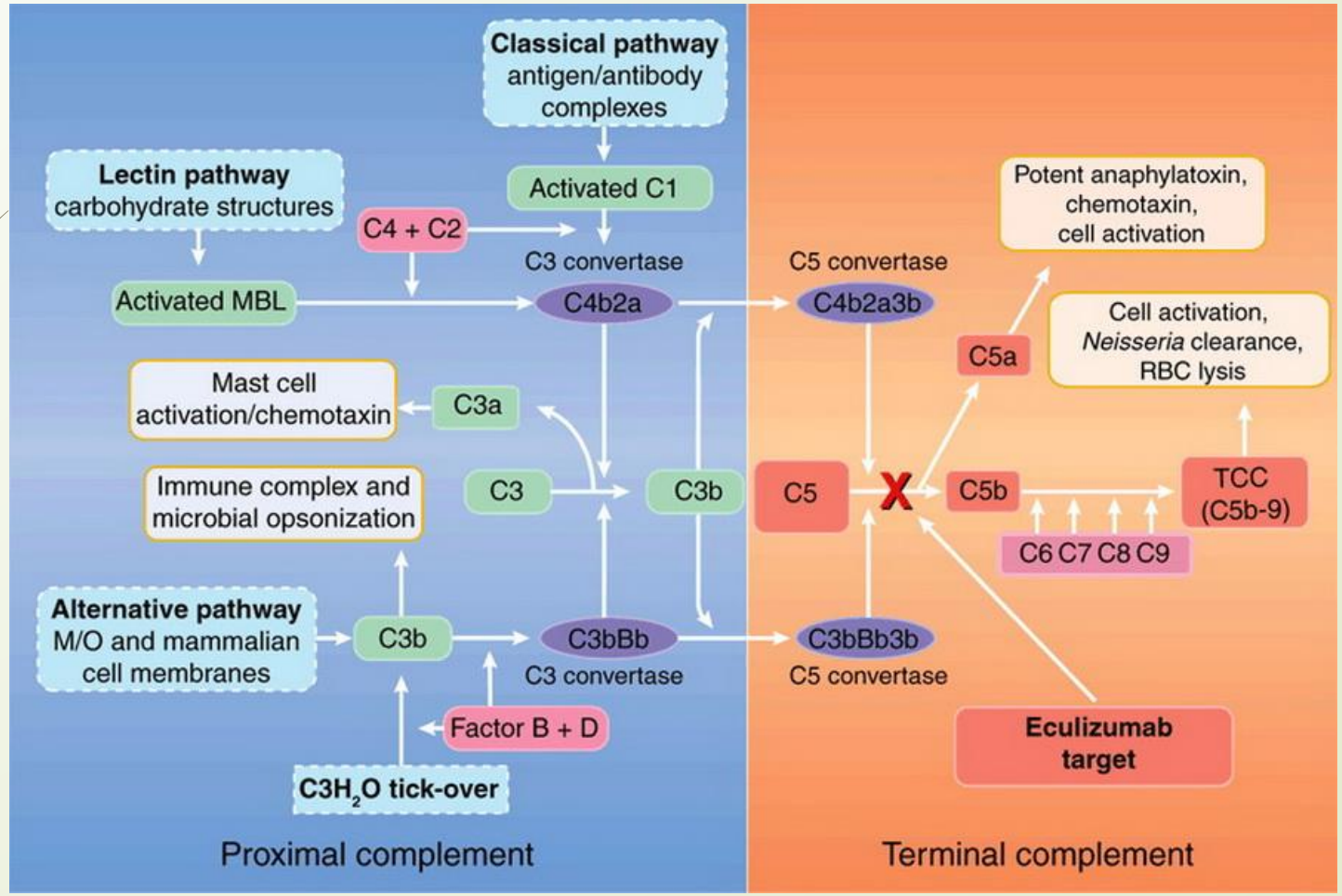
Один из важных патогенетических компонентов аутоиммунных заболеваний — это система комплемента. О ее физиологической роли мы уже немного говорили и будем говорить еще, но сегодня речь о том, к каким последствиям приводят потеря физиологического контроля над этой системой и ее гипер-активация, что с этим делать, и как нам поможет клещ.



Нарушения регуляции комплемента могут запускать порочные круги воспаления, в которых участвуют белки комплемента, антитела, воспалительные клетки и ткани организма. Механизмы таких порочных кругов сложны, однако, мы уже сегодня знаем несколько центральных мишеней, воздействие на которые может приводить к клинически значимому эффекту.



Сегодня самая изученная терапевтическая мишень комплемента — это **белок C5**, который обычно в системе комплемента расщепляется на два компонента, обладающих разными эффекторными функциями, в том числе цитолитическими. В норме белок C5 «сидит на цепи», но при некоторых состояниях может «срываться» и атаковать собственные ткани.



Сегодня мы уже умеем блокировать расщепление белка C5 на его компоненты. Для этого можно использовать моноклональные антитела. Одно такое антитело уже вышло на рынок — это препарат Солирис® *(Экулизумаб)*, поступивший в продажу 2007 году. Однако его невообразимая цена и необходимость регулярного внутривенного введения *(раз в две недели)* создают очевидные предпосылки к созданию новых лекарств такого класса.

Новый ингибитор C5, небольшой компактный рекомбинантный протеин, **Коверсин**, был выделен из белка, содержащегося в слюне клеща вида *Ornithodoros moubata*, поражающего, в основном, свиней и людей. Коверсин придает слюне клеща способность подавлять иммунный ответ укушенного животного, защищая паразита от атаки воспалительных клеток и молекул. Коверсин и Экулизумаб связываются с разными доменами C5, однако подавляют его одинаково. Более того, Коверсин ингибирует комплемент даже у тех пациентов, кто резистентен к Экулизумабу. Причем, как показали промежуточные результаты исследования Ib фазы, одного введения препарата хватает на сутки.

Пока что Коверсин планируют для лечения редкого заболевания — ***пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ)***. У пациентов с этим заболеванием в клетках крови отсутствует ген *PIG-A*. Без него особые протеины, выключающие комплемент на поверхности нормальных здоровых клеток, теряют свои защитные функции, и клетка гибнет.

В крови это приводит к ускоренному разрушению эритроцитов. Современные стандарты лечения пациентов с ПНГ включают стероиды, переливания крови и антикоагулянты. Показан таким пациентам и Экулизумаб, однако Коверсин с его однократным подкожным введением *(против двукратного внутривенного у Экулизумаба)* может стать неплохой альтернативой. В январе 2016 года началось исследование II фазы NCT02591862 *(спонсированное компанией AKARI Therapeutics, разработчиком Коверсина)*, в котором первый пациент с ПНГ уже успешно получает лечение Коверсином.

Другое показание для Коверсина – это ***атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)***, который также является одобренным показанием для Экулизумаба. При аГУС происходит образование аномальных кровяных тромбов в маленьких кровяных сосудах в почках. В основе патогенеза этого заболевания *(тоже очень редкого)* обычно лежат мутации в генах, кодирующих систему комплемента. Исследование II фазы у больных с этим синдромом должно начаться в конце 2016 г.

Третьей потенциальной мишенью для Коверсина является ***синдром Гийена-Барре***, при котором иммунная система атакует часть периферической нервной системы. Современный стандарт лечения пациентов с этим состоянием включает лечение внутривенным иммуноглобулином или плазмаферез. Однако, несмотря на лечение, это заболевание приводит значительный процент пациентов к инвалидности. В начале 2017 года планируется начать исследование II фазы у больных синдромом Гийена–Барре.

Недостатки неспецифического иммунитета

- При попадании в организм чужеродного агента ему противостоят сразу все факторы врожденного иммунитета, что порой неадекватно и дает много побочных эффектов.
- Факторы врожденного иммунитета не обладают способностью приспосабливаться к особенностям возбудителя, распознавать его и поэтому нет тонкой специфики при реагировании на него.
- Не остается иммунологической памяти.