

РОЛЯТА НА СИСТЕМАТА НА КОМПЛЕМЕНТА В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Системата на комплемента е част от вродената имунна система и главен ефектор на хуморалния имунен отговор. Тя има регулиращи свойства при възпалителните и имунни процеси в човешкия организъм.

Кожата е активен имунен орган със сложни взаимодействия между клетъчните компоненти и различни медиатори. Синтезирани автоантитела и инвазивни микроорганизми активират системата на комплемента. Генетични промени, водещи до промени в системата на комплемента, допринасят за нарушаване на имунния отговор и развитие на заболявания като псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит, супуративен хидраденит и други.

тяло комплекси за активиране (специфичен имунен отговор), докато алтернативният и манозният път може да активират хидролизата на C3 без наличието на антитела (неспецифичен имунен отговор).

Независимо от начина на инициране на действието на системата на комплемента и при трите пътя C3-конвертазата разцепва и активира компонент C3, създавайки C3a и C3b молекули^[1,2,4].

Класическият път на активиране на системата на комплемента стартира след свързване на първия компонент C1q с комплекси антиген-антияло, клетъчни протеини или белтъци на острата фаза като C-реактивен протеин или серумен амилоид P. Този процес продължава чрез прикрепяне на серинови протеази C1r и C1s към C1q и последващо разцепване съответно на C4 и C2 фракции на комплемента и активиране на C3 фракция на комплемента^[1,3,5]. C3 се свързва със своя рецептор, намиращ се на повърхността на имунните клетки и стимулира тяхната активация. Лектиновият път се активира, когато се свърже с манан свързващ лектин (MBL), фиколини и/или колектини, които са



доц. г-р Мариела Генева-Попова¹, г-р Станислава Попова², г-р Величка Попова²

Категора по Проледе-втика на Вътрешни болести, Медицински факултет, МУ-Пловдив

¹УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив

²УМБАЛ „Каспела“, гр. Пловдив

Ключови думи: система на комплемент, псориаатичен артрит, нови терапевтични възможности

Системата на комплемента или само комплемент е част от вродената имунна система и главен ефектор на хуморалния имунен отговор^[1]. Състои се от протеини, синтезирани от черния гроб, тъканните макрофаги, кръвните моноцити, епителните клетки на урогениталните пътища и стомашно-чревния тракт, циркулиращи като неактивни прекурсори (про-протеини). Под влияние на пускови механизми, протеазите в системата разцепват специфични протеини, като по този начин ги активират и иницират гълга каскада от събития, крайният резултат на които е масивно усилване на отговора и активирането на комплекс, атакуващ клетъчната мембрана и водещ до нейната смърт^[2]. Систе-

мата на комплемента се състои от серумни протеини, серозни протеини и рецептори на клетъчната мембрана, представляващи 5% от серумната глобулинова фракция^[1,2]. Основните функции на системата на комплемента е лизиране на микробиологични агенти, фагоцитиране на антигени, имунни комплекси и разтворими рецептори, както и усилване на хемотаксичната функция на макрофаги и левкоцити^[1,2].

Системата на комплемента се активира по три начина – по класически, алтернативен и манозен (лектинов) път. Трите пътя на активиране водят до общ ключов етап на активиране на протеазата C3-конвертаза^[3,4]. Класическият път обикновено изисква антиген-анти-

елементи от структурите на клетъчната обвивка на микроорганизмите. Това активира MBL-асоциираните серинови протеази 1 и 2 (MASP1 и MASP2) с последващо разцепване на C4 и C2. Класическият и лектиновият път генерират образуване на обща C3 конвертаза C4b2a, която от своя страна генерира опсонин C3b и анафилатоксин C3a чрез разцепване на нативния C3. C3a и C5a пряко задействат дегранулация на мастоцитите, повишаване на съдовия пермеабилитет и образуват трансмембранен канал, което води до осмотичен лизис на целевата клетка^[1,7].

Алтернативният път за активиране на комплемента започва чрез спонтанна хидролиза на C3 или чрез свързване на пропердин към клетъчната повърхност на микроорганизми. Хидролизираният C3 се свързва с фактор В (FB), който впоследствие се активира и това води до образуването на C3 конвертаза, която разцепва C3 и така се повтаря стимулирането на активация на имунни клетки. C3 конвертазите могат да бъдат стабилизиращи с фактор Р (влагедин)^[1,8].

C3b, генериран от класическия, лектиновия или алтернативен път, комбиниран със C3 конвертаза, стимулира образуване на C5 конвертази (C4b2aC3b и C3bBbC3b), иницирайки крайната каскада на комплемента. C5b-9-комплексът образува канали в клетъчната мембрана и причинява клетъчен лизис^[2,8].

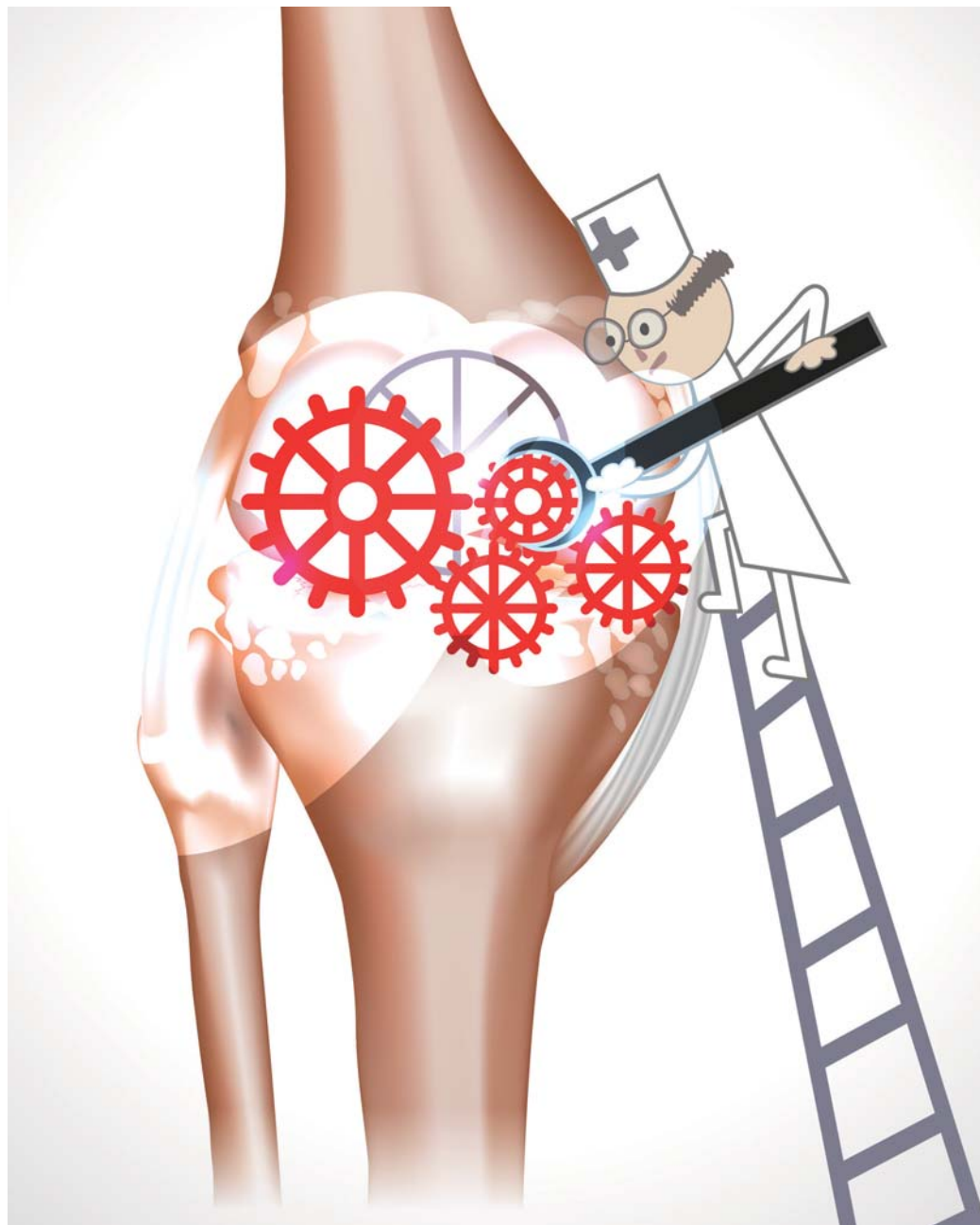
Плазмените протеини на комплемента се синтезират предимно в черния дроб, по-малко в ендотелни, епителни и имунни клетки. Комплементарните рецептори се разполагат върху клетъчната мембрана на левкоцити, фибробласти, адипоцити и ендотелни клетки^[5].

Системата на комплемента има регулиращи свойства при възпалителните и имунни процеси в човешкия организъм^[1,2,3,5].

Кожата е активен имуен орган със сложни взаимодействия между клетъчните компоненти и различни медиатори. Синтезирани аутоантителата и инвазивните микроорганизми активират системата на комплемента. Генетични промени, водещи до промени в системата на комплемента, допринасят за нарушаване на имунния отговор и разви-

тие на заболявания като псориазис, псориаичен артрит, ревматоиден артрит, супуративен хидраденит и други^[6].

Кератиноцитите са способни да произвеждат няколко комплементарни протеини, включително C3 и C4-фракции на комплемента, чийто синтез се регулира и усилва чрез интерлевкин-1 α (IL-1 α), интерферон- γ (IFN- γ) и тумор некрозис фактор- α (TNF- α)^[9,10]. Те могат да синтезират разтворими регулатори на комплемента като FH и FI, комплементни



рецептори CR1, cC1qR, C5aR1 и CR2 и клетъчно-свързани комплементарни регулаторни протеини MCP, DAF и CD59. IFN- γ повишава производството на FH и FI локално, като по този начин предотвратяват епидермални увреждания, които могат да са причинени от локално произведени C3, C4 и FB^[6,7]. Кератиноцити и меланоцити експресират клетъчно-свързан комплемент регулаторни протеини DAF, MCP и CD59, което прави тези клетки по-малко уязвими за автоложна атака на комплемента^[9,10].

Дермалните гендритни клетки произвеждат по-голямата част от компонентите на комплемента^[8]. Разтворими и клетъчно-свързани комплементарни ефекторни молекули могат да се свържат с рецептори върху клетъчната им мембрана. Доказано е, че функционалното развитие на дермалните гендритни клетки зависи от производството и активирането на системата на комплемента. Т-клетъчната диференциация също може индиректно да бъде определена от нивото на анафилатоксини C3a и C5a^[8].

Псориазисът е хронично кожно заболяване, засягащо около 2-4% от човешката популация^[11]. Заболяването има мултифакторна етиология, а генетични, екологични и поведенчески фактори играят роля в патогенезата и хода на заболяването. Плакътният псориазис е най-честата форма на заболяването (засягаща 70% от пациентите) и обикновено се представя като симетрични еритематозни папули или плаки, покрити с дебели сребристи люспи, разположени върху екстензорната страна на лактите и коленете, скалпа и лумбосакрален участък^[11-13]. Хистологичните находки показват хиперпролиферативен епидермис,

паракератоза, редуваща се хиперплазия с удължение на клетъчните форми, загуба или отсъствие на granulirani sloi и разширени капилари в папиларната дерма. В епидермиса се установява трансепидермална миграция на неутрофили и в по-малка степен лимфоцити до роговичния sloi, което води до образуването на Мънро микроабсцеси^[10,11]. Микросъставът на тези абсцеси е от неутрофили, разположени на групи в роговия sloi. Възпалението в дермата се характеризира с повърхностен периваскуларен инфилтрат от лимфоцити^[11,12].

През ХХ-ми век няколко изследователски групи анализират екстракти от псориаитични лезии и установяват, че псориаитичните люспи имат хемотактични и хемокинетични свойства^[12,13]. *Tagami* и *Ofuji* установява наличие на C3a в кожните лезии на пациенти с псориазис^[14]. Отлагането на C3b в присъствието на имуноглобулини в роговия sloi на кожата на пациенти с псориазис предполага активиране на класическия път.

C5a е намерен в псориазис левкотактичния фактор (PLF) и е доказано, че той е най-силният хемотаксичен фактор в псориаитичните лезии. Следващите години редица автори доказват повишени нива на анафилатоксини C3a, C4a, C5a, C5a des-Arg в псориаитичните лезии^[15].

Образуването на комплемента и присъствието на продуктите за активиране на комплемента в псориаитичните лезии се обяснява от локалното образуване на елементите на комплементарната верига. Същевременно в серумите и плазмата на пациенти с псориазис се установяват повишени нива на комплементарни компоненти и регулаторни протеини като FB, Bb, C3, C3a, C3b, C4, C4a, C4d, C5b-9, C1-INH, C4BP, FH и FI^[15].

Marley и съавтори доказват ниски нива на пропердин в серума на пациенти с псориазис, което доказва алтернативен път на активиране на комплемента при тези болни^[17]. Според други автори, макар че нивата на класическите регулатори на комплемента C1-INH и C4BP са леко повишени, при тези болни се наблюдава значително увеличение на регулаторните протеини от алтернативния път^[15]. Тези проучвания доказват ролята на системния алтернативен път за активиране на комплемента при болни с псориазис.

Според *Fleming* и съавтори циркулиращите нива на C5b-9 не корелират с активността на псориазиса. Според авторите липсата на имунни комплекси като C1-C1-C1-INH и C3bBbP в плазмата на пациенти с псориазис и леко повишените нива на C5b-9 е пряко доказателство, че системният комплемент не се активира при псориазис^[18]. Според същите автори при пациенти с псориазис значение има локалната активация на системата на комплемента, а не системната^[18].

Съществуват няколко хипотези, които могат да обяснят активирането на комплемента и генерирането на C5a в псориаитичните лезии. Първата акцентира върху наличието на автоантитела срещу въгледигратни антигени в роговия sloi и последващо отлагане на IgG, C3b и/или C4b, което иницира класически път на активиране на комплемента^[27,28]. Според втората хипотеза серинови протеинази, присъстващи в роговия sloi разцепват C5 и така се активира алтернативният път за активация на комплемента^[2,15,18]. Според третата хипотеза микроорганизми, които колонизират кожата и водят до обостряне на псориазиса, директно активират системата на комплемента.

ФАКТ

В гръбначния ни стълб има около 13 500 000 неврони.



В резултат на всички тези процеси елементи на комплемента се активират в дермата, проникват в епидермиса и причиняват миграция на неутрофилите и увреждане на епидермалните клетки^[19]. В литературата има няколко съобщения за ролята на кератиноцитите като богат източник, произвеждащ комплементарни компоненти, включително C3, FB, FN и FI. Според *Tagami* и съавтори кератиноцитите могат да експресират и освобождават C7 и C9, а TNF-а и IFN-у увеличават производството на C3 от кератиноцитите^[10]. Въпреки ограничената роля на системното активиране на системата на комплемента, възможно е и тя да е източник за локалното активиране^[10].

Псориазисът е автоимунно заболяване и следователно терапията при псориазис се фокусира главно върху въздействието на имунната система. Според сложната имунопатология на псориазиса по време на имунната активация, плазмоцитогенни гендритни клетки и кератиноцити, синтезиращи IL-1 и TNF-а, се активират в отговор на гендритно Toll-подобно рецепторно активиране чрез ДНК^[15]. В тази начална фаза миграцията на неутрофили се дължи основно на освобождаването на IL-1 β и TNF-а. Анафилаксин C5a е най-силният хемоатрактант за неутрофили, моноцити и макрофаги. Според автори в ранните етапи от развитието на псориазиса лезия преобладават неутрофили и се активира системата на комплемента. В Stratum corneum се освобождава C5a, което активира T-лимфоцити и кератиноцити. C5a мигрира към дермалния слой, активирайки ендотелни клетки и дегранулирайки мастните клетки, което води до капиларна дилатация, характерна за ранния псориазис^[15].

След автовъзпалително инициране, реакцията се измества към автоимунно активиране, включително активиране на оста IL-23/IL-17^[10,15].

В последните години се говори за бимодална имунна активация при псориазиса – автовъзпалително активиране на неутрофили, съвместно с T-лимфоцитно автоимунно активиране^[20].

Системата на комплемента е този водещ фактор, свързващ вродения автоимунитет и адаптивния имунитет при болните с псориазис^[15].

Две проучвания дават доказателства в подкрепа на тази теория. Лечението с препарат, насочен към C3, намалява кожното заболяване в миши модел на псориазис^[21]. Други автори установят, че мишки с дефицит на C3 имат значително понижени нива на IL-1, TNF-а, IL-17а и IL-23^[21]. Тези изследвания ясно показват връзка между активирането на комплемента и активирането на IL-23/IL-17 оста на адаптивния имунитет^[15].

Клинични изследвания, насочени към активиране на комплемента, могат да променят хода на псориазиса и да подтиснат активността на заболяването чрез активиране на елементите на вродения имунитет^[20].

Заклучение

Системата на комплемента представя много повече от първоначална идея, че тя функционира като неспецифичен защитен механизъм срещу микроорганизмите. Последните години знанията за функциите и връзките на комплемента с елементите на придобития имунен отговор са значително разширени. Системата на комплемента безспорно има защитна функция в чо-

вешкия организъм, но неправилното му активиране може да доведе до увреждане на тъкани и структури. Локалното и системно активиране на комплементарната каскада е доказано при няколко кожни заболявания (вкл. псориазис), но значението му за патогенезата на тези заболявания все още е в процес на проучвания.

Предварителните резултати от клинични проучвания показват обещаващи резултати при използване на моноклонално анти-C5а антитяло при пациенти с псориазис. Ето защо инхибирането на неутрофилоактивирателната C5а-C5aR ос може да бъде цел за проучвания с терапевтичен ефект при болни с псориазис. ■

Книгопис:

1. Abbas A, Lichtman S, Pillai A. „Cellular and Molecular Immunology“, 6th. Elsevier, 2010. ISBN 978-1-4160-3123-9.
2. Goldman A, B. Prabhakar, „The Complement System“, in: Barons Medical Microbiology (Baron S et al., eds.), 4th. Univ of Texas Medical Branch, 1996. ISBN 0-9631172-1-1. (via NCBI Bookshelf).
3. Gasque P. „Complement: a unique innate immune sensor for danger signals“, Mol Immunol, 2004 Nov; 41 (11):1089–1098.
4. Thurman J, V. Holers, „The central role of the alternative complement pathway in human disease“, J Immunol., 2006 Feb, 1:176(3):1305–1310.
5. Tegla C, C. Cudrici, S. Patel et al., „Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes“, Immunol Res., 2011 Oct;51(1) : 45–60.
6. Christophers E, G. Metzler, M. Rocken, „Bimodal immune activation in psoriasis“, Br J Dermatol (2014) 170(1):59–65.
7. Chehoud C, S. Ratali, A. Tydsley et al., „Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu“, Proc Natl Acad Sci U S A (2013) 110 (37):15061–6. doi:10.1073.
8. Li K, H. Fazekasova, N. Wang et al., „Expression of complement components, receptors and regulators by human dendritic cells“, Mol Immunol (2011) 48(9–10):1121–7.
9. Timar K, S. Jumnikkala, A. Dallos et al., „Human keratinocytes produce the complement inhibitor factor I: synthesis is regulated by interferon-gamma“, Mol Immunol (2007) 44(11):2943–9.
10. Terui T., K. Ishii, M. Ozawa et al., „C3 production of cultured human epidermal keratinocytes is enhanced by IFN γ and TNF α through different pathways“, J Invest Dermatol (1997) 108(1):62–7.
11. Николов Ф., С. Горанов, С. Кузманова и съавт., „Вътрешни болести“, ИК-БАЛ, 2013 г., стр. 329–440.
12. Ogawa E, Y. Sato, A. Minagawa, R. Okuyama, „Pathogenesis of psoriasis and development of treatment“, J Dermatol. 2018 Mar;45(3):264–272.
13. Holstein J, B. Fehlentbacher, J. Brück et al., „Anthralin modulates the expression pattern of cytokeratins and antimicrobial peptides by psoriatic keratinocytes“, J Dermatol Sci. 2017 Sep; 87(3):236–245. Epub 2017 Jun 15.
14. Tagami H., S. Otsuji, „Demonstration of C3 cleavage product in leukotactic substances of scale extract from pustular psoriasis“, Br J Dermatol (1977) 96 (1) : 94–5.
15. Giang J., A. Marc, J. Seelen et al., „Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases“, Front. Immunol., 16 April 2018
16. Mrowietz U., W. Koch, K. Zhu et al., „Psoriasis scales contain C5a as the predominant chemotaxin for monocyte-derived dendritic cells“, Exp Dermatol (2001) 10(4):238–45.
17. Marley W., S. Belew, E. Rosenberg et al., „Abnormalities in the alternative pathway of complement in psoriasis“, Clin Exp Dermatol (1982) 7(4):387–96.
18. Fleming C., E. Holme, R. Mackie, „Systemic complement activation in psoriasis vulgaris“, Clin Exp Dermatol (1996) 21(6):415–8.
19. Tagami H., Y. Kilano, S. Suehisa et al., „Psoriatic leukotactic factor. Further physicochemical characterization and effect on the epidermal cells“, Arch Dermatol Res 272(3–4):201–13.
20. Elalouf O and V. Chandran, „Novel Therapeutics in Psoriatic Arthritis. What is in the Pipeline?“, Curr Rheumatol Rep. 2018 May 30;20(7):36.
21. Schonhaler H., J. Guinea-Viniegra, S. Wculek et al., „S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C3“, Immunity (2013) 39(6):1171–81.