

Received: 2007.01.11
Accepted: 2007.03.08
Published: 2007.03.28

Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii*

The role of complement in physiology and pathology

Izabela Klaska¹, Jerzy Z. Nowak^{1,2}

¹ Centrum Biologii Medycznej, Polska Akademia Nauk, Łódź

² Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Wykryty ponad sto lat temu układ dopełniacza stanowi istotny element wrodzonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Grupa około 40 białek tworząca układ dopełniacza, poprzez wspomaganie procesów fagocytozy i nasilanie toczącej się reakcji zapalnej, uczestniczy w obronie organizmu gospodarza przed różnorodnymi czynnikami, np. drobnoustrojami. Wyróżniamy trzy drogi aktywacji układu dopełniacza: klasyczną, alternatywną oraz lektynową. Aktywacja układu dopełniacza prowadzi do powstania kompleksu atakującego błonę (MAC) i śmierci litycznej komórki docelowej. Autoagresywny wpływ produktów aktywacji komplementu na organizm gospodarza ogranicza sprawne funkcjonowanie wielu regulatorów, np. czynnika H (CFH). Najnowsze dane doświadczalne dotyczące zaburzonej kontroli aktywności układu dopełniacza sugerują, że przyczyna tych zaburzeń może być uwarunkowana genetycznie. Mutacje genu czynnika H (polimorfizm *CFH*) oraz czynnika B i składnika C2 mogą mieć fundamentalne znaczenie dla upośledzonej kontroli i nadmiernej funkcji układu dopełniacza. W pracy omówiono budowę i zasady działania układu dopełniacza oraz funkcjonalne powiązanie tego elementu wrodzonej odpowiedzi układu immunologicznego z patogenezą wielu chorób, takich jak m.in. atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), błoniasto-rozplamowate kłębuszkowe zapalenie nerek typu II (MPGN II), czy zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD).

Słowa kluczowe:

układ dopełniacza • czynnik H • CFH • fizjologia • patologia

Summary

The complement system was discovered over one hundred years ago. It is an essential part of the innate immune system. A group of about 40 proteins assists in phagocytosis and stimulates inflammation. The complement system participates in the defense of an organism against different factors, e.g. microorganisms. There are three pathways of complement activation: the classical, lectin, and alternative. Activation of the complement system leads to the formation of a lytic macromolecule known as the membrane attack complex (MAC). The MAC may damage target cells in a process called bacteriolysis. The host organism is protected against the negative impact of autoimmunity by complement factor H (CFH). Recent experimental studies dealing with the regulation of the complement system suggest that this control process can be genetically determined. Mutations in genes encoding CFH (*CFH* polymorphism), factor B, and C2, can be crucial for a defective or insufficient regulation of the complement system. This paper surveys recent achievements on the structure and mechanisms of the complement system and shortly reviews the correlation between the complement function and pathogenesis of many diseases, including atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), membranoproliferative glomerulonephritis II (MPGN II), and age-related macular degeneration (AMD).

Key words:

complement system • complement factor H • CFH • physiology • pathology

* Praca wykonana w ramach działalności statutowej CBM PAN w Łodzi i Zakładu Farmakologii UM w Łodzi.

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10284.pdf

Word count: 4446

Tables: 3

Figures: 3

References: 51

Adres autora: prof. dr hab. med. Jerzy Z. Nowak, Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, e-mail: jznowak@pharm.am.lodz.pl

UKŁAD IMMUNOLOGICZNY – ODPORNOŚĆ WRODZONA I NABYTA

Funkcjonowanie człowieka w środowisku będącym źródłem różnorodnych czynników zakaźnych, takich jak wirusy czy bakterie, możliwe jest dzięki istnieniu układu odpornościowego, określanego także jako układ immunologiczny. Funkcją tego systemu jest wykształcenie odpowiedzi immunologicznej, na którą składa się rozpoznanie patogenu, powstanie adekwatnej reakcji odpornościowej oraz eliminacja czynnika szkodliwego. Wyróżniamy dwa typy reakcji odpornościowych: odpowiedź immunologiczną nieswoistą o charakterze wrodzonym oraz odpowiedź swoistą, tzw. adaptacyjną, nabywaną w trakcie życia osobniczego. Zarówno odporność wrodzona jak i nabyta mogą występować w postaci humoralnej, tj. związanej z aktywnością immunoglobulin, jak i w postaci komórkowej, tj. związanej z aktywnością komórek układu immunologicznego [37]. Na wczesne, a więc nieswoiste mechanizmy odpowiedzi układu odpornościowego składa się aktywność przeciwciał naturalnych obecnych w surowicy, a także komórek o właściwościach fagocytarnych (monocyty, makrofagi, granulocyty) i cytotoksycznych (komórki NK – natural killer). Wymienione wyżej immunokompetentne komórki fagocytarne gromadzą się w miejscu wnikięcia czynnika szkodliwego i poprzez wydzielanie wielu mediatorów, z których najważniejszą grupę stanowią cytokiny, uczestniczą w rozwoju reakcji zapalnej. Integralną i niezwykle istotną częścią odpowiedzi immunologicznej nieswoistej jest również układ dopełniacza wspomagający fagocytozę i kontrolujący przebieg reakcji zapalnej. Wytworzone w czasie trwania zapalenia cytokiny determinują rodzaj swoistej odpowiedzi immunologicznej rozwijającej się z udziałem limfocytów T-pomocniczych: Th1 i Th2 (T-helper) [30].

UKŁAD DOPEŁNIACZA

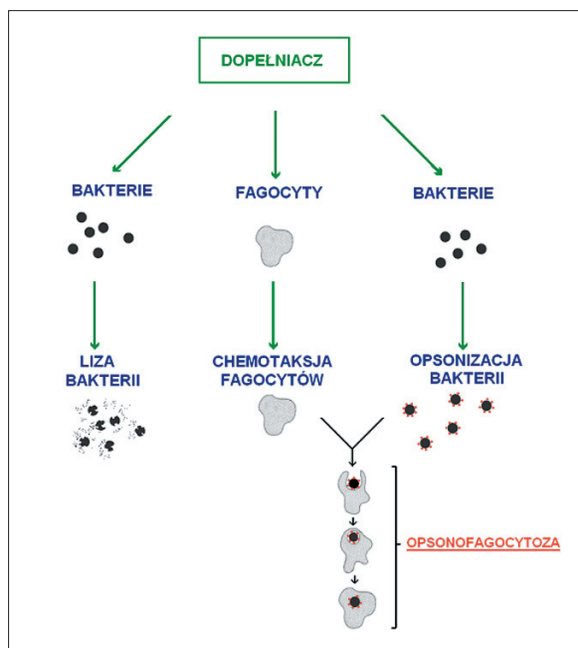
W 1919 r. Jules Bordet (belgijski mikrobiolog; kierownik Instytutu Pasteura w Brukseli) otrzymał Nagrodę Nobla z dziedziny medycyny za odkrycie bakteriologicznych właściwości surowicy. Zaobserwował on, że rozpad komórek bakteryjnych *Vibrio cholerae* zachodzi pod wpływem termolabilnych (inaktywacja w temp. powyżej 56°C) związków surowicy – układu dopełniacza (complement system) [17]. Dopełniacz stanowi istotny element wrodzonej odporności immunologicznej [6]. Grupa około 40 białek tworząca układ dopełniacza zabezpiecza organizm przed atakami drobnoustrojów [48]. Działanie tego systemu wyraża się poprzez:

1. Opsonizację mikroorganizmów (ułatwianie fagocytozy).
2. Chemotaksję komórek o właściwościach żernych do miejsca toczącego się procesu zapalnego.

3. Eliminację zmodyfikowanych bądź też uszkodzonych komórek gospodarza.
4. Bezpośrednią lizę komórek bakteryjnych i wirusów.
5. Inicjację reakcji zapalnej.
6. Hamowanie precypitacji kompleksów immunologicznych antygen-przeciwciała (ryc. 1) [30,48].

Ponadto, w miejscu objętym zakażeniem zwiększa się przepływ krwi oraz wzrasta przepuszczalność naczyń włosowatych, co ułatwia przechodzenie przez śródbłonek naczyń krwionośnych mediatorów istotnych z punktu widzenia trwającej reakcji zapalnej [30].

Aktywacja układu dopełniacza zachodzi w sposób kaskadowy co oznacza, że każdy kolejny składnik aktywuje następny. Wyróżniamy trzy drogi aktywacji dopełniacza: klasyczną, alternatywną i lektynową (ryc. 2). Klasyczna droga aktywacji komplementu, opisana po raz pierwszy w 1890 r., zachodzi za pośrednictwem swoistych immunoglobulin związanych z powierzchnią drobnoustrojów, czyli stanowi element nabytej odporności immunologicznej [6,37]. Rozpoczyna się w chwili połączenia kompleksu antygen-przeciwciała (np. antygen *Escherichia coli* – przeciwciała anti-*E. coli*) z obecną w surowicy cząsteczką C1q dopełniacza, co prowadzi do dysocjacji kompleksu C1 (C1q, C1r, C1s). Uwolnione proteazy serynowe (C1r, C1s) rozszczepiają kolejne składniki układu dopełniacza (C4 → C4a, C4b; C2 → C2a, C2b). Fragmenty C4b i C2a tworzą tzw. konwertazę C3 (C4b2a), która prowadzi do rozszczepienia wielu cząsteczek C3 (C3 → C3a, C3b). Powstające pod wpływem konwertazy C3 fragmenty C3b są związane na powierzchni komórki docelowej. Kompleks cząsteczek C4b2aC3b to tzw. konwertaza C5. W wyniku aktywności konwertazy C5 cząsteczka C5 rozpada się na C5a i C5b. Fragment C5b ulega związaniu z powierzchnią komórki bakteryjnej i indukuje przyłączenie się kolejnych składników kaskady: C6, C7, C8 (insercja w błonę komórkową) oraz wielu cząsteczek C9 (polimeryzacja w błonie komórkowej). Składniki C5b, C6, C7, C8, (C9)_n tworzą strukturę określaną jako kompleks atakujący błonę, w skrócie MAC (membrane attack complex). W wyniku depozycji tak dużej liczby cząsteczek (C5b-C9) w obrębie błony komórkowej powstają pory. Klasyczna droga aktywacji układu dopełniacza prowadzi do śmierci litycznej komórki docelowej (bakterioliza) [20]. Znacznie szybsza, bo kształtująca się od wnikięcia patogenu przez wrota zakażenia, jest droga alternatywna (properdynowa). Ta wrodzona i nieswoista ochrona polega na spontanicznej opsonizacji drobnoustrojów przez cząsteczki C3b dopełniacza, co ułatwia ich pochłanianie przez komórki fagocytarne. Zjawisko opsonofagocytozy zachodzi dzięki obecności na powierzchni komórek fagocytarnych (np. makrofagi) receptorów składników dopełniacza (np. CR1 – swoistość w stosunku do C3b i C4b) (ryc. 1) [30].



Ryc. 1. Rola układu dopełniacza. Układ dopełniacza wspiera mechanizmy wrodzonej odporności immunologicznej przez: bezpośrednie zabijanie drobnoustrojów za pośrednictwem lizy, chemotaksję komórek fagocytarnych, ułatwienie procesu fagocytozy (opsonizacja drobnoustrojów)

W odróżnieniu od klasycznej, w alternatywnej drodze aktywacji układu dopełniacza składnik C3 rozpada się na fragmenty C3a i C3b w sposób spontaniczny. Związane na powierzchni drobnoustrojów cząsteczki C3b łączą się w obecności jonów Mg^{2+} z czynnikiem B. Pod wpływem proteazowej aktywności czynnika D czynnik B rozpada się na Ba i Bb. Z udziałem properdyny (stabilizator), powstaje konwertaza drogi alternatywnej – konwertaza C3 (C3bBb). Na skutek rozłożenia cząsteczki C3 i przyłączenia się powstałego fragmentu C3b do C3bBb powstaje konwertaza C5 (C3b2Bb). Kolejne etapy alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza są identyczne jak podczas procesu aktywacji zależnego od przeciwciał (droga klasyczna). Trzecia z wymienionych dróg, tzw. lektynowa, jest związana z połączeniem cząsteczki cukru (manna, fruktoza bądź też N-acetyloglukozamina) obecnej na powierzchni bakterii z lektyną wiążącą mannozę tzw. MBL (mannose binding lectin) [28,37]. Ta interakcja czyni kompleks MBL wrażliwym na działanie proteaz serynowych MASP (mannose-binding lectin-associated serine protease) oraz prowadzi do rozkładu czynników C2 i C4 układu dopełniacza. Kolejne etapy lektynowej drogi aktywacji przebiegają analogicznie jak podczas drogi klasycznej (ryc. 2) [30]. Powstające podczas kaskadowej aktywacji białek dopełniacza anafilatoksyny (C3a, C4a, C5a) uczestniczą w chemotaksji komórek immunokompetentnych oraz w degradacji komórek tucznych [20].

Wspomniana wcześniej alternatywna droga aktywacji dopełniacza jest podstawowym mechanizmem wrodzonego układu odpornościowego. Wniknięcie czynnika zakaźnego do organizmu gospodarza uruchamia wiele reakcji zmierzających do eradykacji drobnoustroju. Zaletą tej drogi aktywacji jest oszczędność czasu. Organizm gospodarza,

nie czekając na pojawienie się swoistych w stosunku do mikroorganizmu przeciwciał, uruchamia kaskadę nieswoistych reakcji obronnych. Niestety, alternatywna aktywacja układu dopełniacza, poza korzystnym z punktu widzenia gospodarza niszczeniem komórek drobnoustrojów, oddziałuje także na własne tkanki. Autoagresywny wpływ produktów aktywacji na organizm gospodarza ogranicza sprawne funkcjonowanie wielu regulatorów, np. czynnika H [28,30].

Układ dopełniacza kontrolowany jest przez wiele regulatorów określanych skrótową nazwą RCA (regulators of complement activation). Rodzina tych białek składa się z: czynnika H (complement factor H – CFH), białka FHL-1 (factor H-like protein-1), białka wiążącego C4, tzw. C4-bp (C4-binding protein), białek błonowych DAF (decay-accelerating factor – CD55) i MCP (membrane cofactor protein – CD46), czynnika restrykcji homologicznej HRF20 (homologous restriction factor – CD59) oraz receptorów dopełniacza CR1 (CD35) i CR2 (complement receptor). Regulatory te mogą występować w surowicy (CFH, FHL-1, C4-bp), bądź też ulegać ekspresji na powierzchni komórek gospodarza (DAF, MCP, CR1, CR2, HRF20).

Funkcjonowanie regulatorów aktywacji układu dopełniacza polega na:

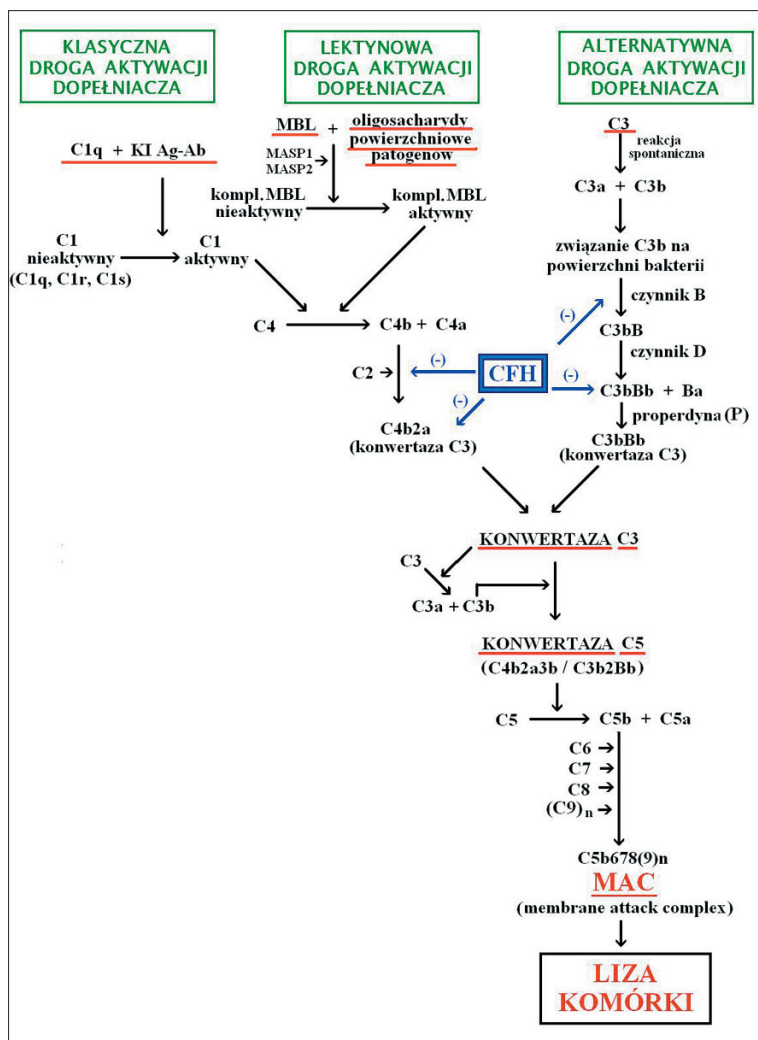
1. Hamowaniu gromadzenia się konwertazy C3.
2. Inaktywacji zdeponowanych na powierzchni komórki cząsteczek C3b (reakcja zachodzi przy współudziale czynnika I oraz kofaktorów: CFH i FHL-1, oraz CR1 i MCP).
3. Niszczeniu konwertazy C3bBb (reakcja zachodzi dzięki aktywności czynników CFH i FHL-1 oraz CR1 i DAF) (tabela 1) [30,48].

RODZINA BIAŁEK CZYNNIKA H

Rodzina białek czynnika H obejmuje siedem podobnych pod względem struktury i funkcji elementów. Geny kodujące białka należące do tej grupy są u człowieka umiejscowione na chromosomie 1q32. Najlepiej poznanym przedstawicielem omawianej grupy jest czynnik H (CFH). Białko to reguluje aktywację dopełniacza na drodze alternatywnej oraz wykazuje właściwości przeciwzapalne. Sugeruje się, że funkcja białka FHL-1 jest zbliżona do funkcji CFH. Rola pozostałych pięciu białek określanych skrótowo FHR (factor H-related proteins) jest dotąd bliżej nieokreślona. Syntetyzowane przede wszystkim w wątrobie, CFH, FHL-1, oraz białka FHR (FHR-1, -2, -3, -4, -5), są zbudowane z około 60 aminokwasowych domen określanych jako „krótkie odcinki zgodności” (short consensus repeat – SCR). Szczegółowa analiza sekwencji domen SCR budujących cząsteczki tych białek wykazała wysoki stopień homologii. Fragmenty wysoce konserwatywne obejmują aminokwasy 6-10 domeny SCR umiejscowione na C-końcu. Różnice w budowie między poszczególnymi członkami rodziny białek CFH polegają głównie na odmiennej liczbie domen SCR wchodzących w skład danej cząsteczki (tabela 2) [50,51].

CZYNNIK H UKŁADU DOPELNIACZA

Czynnik H (CFH) to białko osocza regulujące aktywację układu dopełniacza, występujące w surowicy w zakresie



Ryc. 2. Porównanie aktywacji dopełniacza na drodze klasycznej, lektynowej oraz alternatywnej. Aktywacja klasycznej drogi układu dopełniacza zachodzi z udziałem swoistych przeciwciał związanych z powierzchnią antygeny np. bakterii. Lektynowa droga aktywacji układu dopełniacza zachodzi z udziałem cząsteczek MBL wiążących oligosacharydy powierzchniowe patogenu. Alternatywna ścieżka aktywowana jest spontanicznie na skutek zetknięcia obecnych w surowicy cząsteczek C3 układu dopełniacza z drobnoustrojem. Ostatecznie wszystkie drogi aktywacji układu dopełniacza prowadzą do powstania kolejno: konwertazy C3, konwertazy C5 oraz inicjującego śmierć lityczną komórki docelowej kompleksu atakującego błonę (MAC)

stężeń 110–615 µg/ml. W 1965 r. Nilsson i Mueller-Eberhard zaklasyfikowali tę glikoproteinę do β1H globulin [8,25]. CFH jest zbudowany z 20 domen SCR określonych także jako moduły CCP (complement control protein modules) [6]. Powtarzające się odcinki SCR, stanowiące „szkielet” cząsteczki, wpływają na swoistość w stosunku do wiązania białek [30].

Funkcją CFH oraz pozostałych regulatorów jest:

1. Hamowanie stabilnego powstawania enzymów konwertazy C3 szlaku klasycznego i alternatywnego.
2. Hamowanie wiązania C2 do C4b oraz czynnika B do C3b.
3. Intensyfikacja dysocjacji C2a z C4b oraz Bb z C3b.

CFH jest ponadto kofaktorem czynnika I katalizującego reakcję rozkładu cząsteczek C3b i C4b (ryc. 2) [6,30].

CFH charakteryzuje się zdolnością do wiązania i inaktywowania cząsteczek C3b dopełniacza, zarówno obecnych w osoczu, jak i związanych z powierzchnią komórki [51]. Na efektywność inaktywacji cząsteczek C3b, związanych z powierzchnią komórek gospodarza, wpływają różnorodne czynniki chemiczne. Przykładowo, ekspresja na powierzchni komórek gospodarza kwasów sjałowych,

glikozaminoglikanów czy sulfopolisacharydów (np. heparyna), podnosi powinowactwo CFH do C3b [6]. W obrębie CFH zidentyfikowano trzy miejsca wiązania peptydów C3 (SCR 1-4 w części N-terminalnej, SCR 12-14 w centralnej części CFH oraz SCR 19-20 w obrębie fragmentu C-końcowego), trzy miejsca wiązania heparyny (SCR 7, SCR 13, SCR 19-20) oraz dodatkowe domeny odpowiedzialne za interakcje z białkami surowicy czy mikroorganizmami [51].

ZABURZENIA UKŁADU DOPEŁNIACZA A CHOROBY

Wrodzone mechanizmy immunologiczne, w tym układ dopełniacza, stanowią pierwszą linię obrony gospodarza przed wnikałymi ze środowiska zewnętrznego czynnikami infekcyjnymi [37]. Zaburzenia mechanizmów fundamentalnych z punktu widzenia odporności organizmu przekładają się na występowanie chorób (ryc. 3, tabela 3). Przyczyny nieprawidłowego funkcjonowania układu dopełniacza mogą mieć różnorodne podłoże. Niejednokrotnie dotyczą one mutacji genów odpowiedzialnych za ekspresję istotnych regulatorów układu dopełniacza (np. CFH → atypowy zespół hemolityczno-mocznicy, błoniasto-rozplamkowe zapalenie nerek typu II, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – AMD), bądź też poszcze-

Tabela 1. Znaczenie i skutki niedoboru wybranych składników i regulatorów układu dopełniacza

Składnik	Funkcja	Skutki niedoboru
C3	• ważne elementy klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza	• zaburzenia klasycznej drogi aktywacji dopełniacza
C4		
Czynnik B	• ważny element alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza • uczestniczy w rozpuszczaniu kompleksów immunologicznych • stymuluje wzrost limfocytów B i monocytów	• zaburzenia alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza
Czynnik H	• reguluje alternatywną drogę aktywacji układu dopełniacza (inhibitor) • wiąże i inaktywuje cząsteczki C3b obecne w surowicy oraz związane z powierzchnią komórek gospodarza • kofaktor czynnika I	• zaburzenia alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza
Czynnik I	• rozkłada i inaktywuje konwertazę C3 oraz cząsteczki C3b	• zaburzenia alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza

Tabela 2. Rodzina białek czynnika H (CFH) u człowieka

Nazwa	Masa cząsteczkowa [kDa]	Liczba domen SCR budujących cząsteczkę
Czynnik H	150	20
FHL-1	–	7
FHR-1	FHR-1α	5
	FHR-1β	
FHR-2	FHR-2	4
	FHR-2a	
FHR-3	35–56	5
FHR-4	86	5
FHR-5	62	9

gólnych składników kaskady komplementu (np. czynnik B → AMD; C1q → zapalenie nerek w toczniu rumieniowatym układowym). Według najnowszych doniesień polimorfizm genu CFH stanowi także czynnik ryzyka podczas rozwoju zawału mięśnia sercowego [14].

Drobnoustroje chorobotwórcze wykształciły wiele mechanizmów umożliwiających im unikanie odpowiedzi układu immunologicznego, np. bakterie *Streptococcus pyogenes* wiążą syntetyzowane przez gospodarza białka CFH/FHL-1, będące bardzo ważnymi regulatorami układu dopełniacza. Gatunki bakterii zdolne do wiązania czynników regulujących aktywację dopełniacza, oraz typy komórek nowotworowych wiążące bądź też syntetyzujące te czynniki *de novo*, hamują liżę zależną od aktywacji dopełniacza [49].

Dopełniacz uczestniczy również w rozwoju wielu chorób autoimmunologicznych, np. reumatoidalnego zapalenia stawów [13]. Uszkodzenia tkanek gospodarza powstające przy współdziałaniu białek układu dopełniacza obserwuje się także w przebiegu chorób takich jak: stward-

nienie rozsiane, choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba Huntingtona, zespół Downa, choroba naczyńniowa mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, astma, czy schizofrenia [12,16,19,36,47].

NIETYPOWY ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY

Zespół hemolityczno-mocznicowy (hemolytic uremic syndrome – HUS) to choroba, podczas której dochodzi do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej, trombocytopenii, tworzenia się rozległych mikrozakrzepów, oraz zmian patologicznych w obrębie nerek prowadzących do upośledzenia ich czynności [51]. Typowa postać HUS dotyka przede wszystkim dzieci i jest związana głównie z infekcjami bakteriami Gram-ujemnymi wytwarzającymi werotoksynę (enterokrwotoczne szczepy *Escherichia coli* lub *Shigella*). U osób dorosłych występuje atypowa postać HUS (aHUS). U podstaw tej odmiany HUS leżą heterozygotyczne mutacje genetyczne. Na skutek mutacji punktowej genu kodującego CFH w obrębie SCR 20 pojawia się kodon przedwczesnej terminacji transkrypcji. Modyfikacje te prowadzą do zaburzeń w regulacji alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza i są bezpośrednią przyczyną rozwoju choroby. Do czynników etiologicznych aHUS zaliczamy również obecność autooprzeciwciał swoistych w stosunku do CFH oraz mutacje genów czynnika I i białka MCP [4,15,48].

BŁONIASTO-ROZPLEMOWE KŁĘBUSZKOWE ZAPALENIE NEREK TYPU II

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu II (membranoproliferative glomerulonephritis II – MPGN II), nazywane również mezangialno-wośniczkowym kłębuszkowym zapaleniem nerek, to postępująca choroba z grupy glomerulopatii przebiegająca z nadciśnieniem tętniczym (50–80% chorych), krwinkomoczem i białkomoczem (35%), zespołem nerczycowym (35%), o zazwyczaj niekorzystnym przebiegu u młodych dorosłych [38]. Wywoływana jest niekontrolowaną aktywacją alternatywnej drogi układu dopełniacza. U podstaw tych zaburzeń znajduje się niedobór lub brak CFH, bądź też obecność autooprzeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi nefrytycznemu C3 (C3 nephritic factor – C3NeF). CFH oraz C3NeF mają właściwości regulatorowe w stosunku

Tabela 3. Związek układu dopełniacza z rozwojem poszczególnych chorób

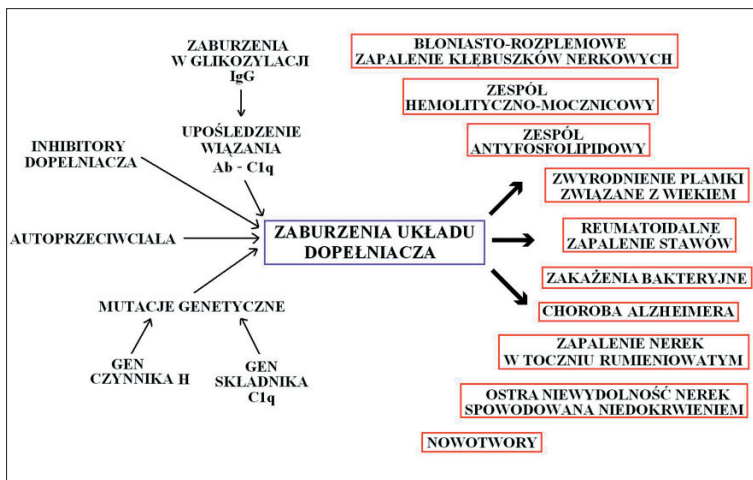
Nazwa jednostki chorobowej	Związek układu dopełniacza z rozwojem choroby
Nietypowy zespół hemolityczno mocznicy (aHUS)	heterozygotyczne mutacje genu czynnika H (kodon przedwczesnej terminacji transkrypcji w obrębie SCR20) ↓ zaburzenia w regulacji alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza
Błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek typu II (MPGN II)	homozygotyczne mutacje genu czynnika H ↓ niedobór lub brak czynnika H ↓ niekontrolowana aktywacja alternatywnej drogi układu dopełniacza
Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD)	mutacja genu czynnika H (podstawienie tyrozyny przez histydynę w pozycji 402)
Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, RA)	zaburzenia w glikozylacji IgG ↓ niekontrolowana aktywacja klasycznej drogi układu dopełniacza (upośledzenie wiązania się IgG ze składnikami układu dopełniacza) ↓ nasilenie rozwoju choroby
Zapalenie nerek w toczniu rumieniowatym układowym (SLE)	homozygotyczna mutacja genu składnika C1q dopełniacza (C1q uczestniczy w usuwaniu kompleksów immunologicznych oraz eliminacji ciałek apoptotycznych) ↓ zwiększenie depozycji kompleksów immunologicznych w obrębie nerek
Ostra niewydolność nerek spowodowana niedokrwieniem (ONN, AFR)	oligemia, niedociśnienie, przeszczep nerki ↓ niedokrwienie prowadzące do dysfunkcji nerek (zahamowanie alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza wpływa protekcyjnie na rozwój choroby)
Zespół antyfosfolipidowy (APS)	przeciwciała antyfosfolipidowe APLA ↓ zaburzenia procesu krzepnięcia krwi, aktywacja układu dopełniacza w obrębie łożyska ↓ zakrzepica naczyń, poronienia
Choroba Alzheimera (AD)	blaszki starcze (β-amyloid) ↓ aktywacja klasycznej drogi układu dopełniacza ↓ degeneracja neuronów
Nowotwory Zakażenia bakteryjne	wytwarzanie bądź też wiązanie czynnika H ↓ zablokowanie lizy zależnej od układu dopełniacza ↓ unikanie odpowiedzi układu immunologicznego

do konwertazy C3bBb alternatywnej drogi komplementu. Spadek poziomu CFH i związana z tym upośledzona regulacja kaskady układu dopełniacza jest konsekwencją mutacji genetycznej lub obecności inhibitorów. W odróżnieniu od HUS, mutacje wpływające na wystąpienie MPGN mają charakter homozygotyczny, czyli dotyczą obu alleli genu kodującego CFH. Wyróżniamy trzy postacie MPGN (MPGN-I, -II, -III). Podczas przebiegu MPGN II obserwuje się m.in. pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych na skutek odkładania się w jej obrębie zwartych złogów. MPGN-I cechują złogi podśródbłonkowe, natomiast typ III dotyczy odkładania się zarówno złogów podśródbłonkowych jak i ponadbłonkowych. Obecność złogów w obrębie błony podstawnej kłębuszków nerkowych

prowadzi do jej stopniowego pogrubiania, włóknienia oraz proliferacji komórek mezangialnych [1,13,48].

ZWYRODNIENIE PLAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD), nazywane wcześniej starczym zwyrodnieniem plamki, to choroba występująca w dużej części populacji osób po 60 roku życia. Uszkodzenie plamki żółtej będące wynikiem rozwoju AMD prowadzi do pogorszenia, ubytków, a niejednokrotnie całkowitej utraty widzenia centralnego [28]. Na podstawie objawów klinicznych wyróżniamy dwie postacie AMD: wczesną i późną. Charakterystyczne dla pierwszej z nich są zaburzenia



Ryc. 3. Przyczyny i skutki zaburzeń układu dopełniacza; opis w tekście

pigmentacji komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium – RPE) oraz obecność druzów. Dodatkowo podczas wczesnej postaci AMD może dojść do pogorszenia widzenia przy słabym oświetleniu oraz spadku ostrości wzroku lub nieznacznego osłabienia wrażliwości na kontrast. W miarę upływu lat może dojść do rozwoju późnej postaci choroby. Jej skutki w sposób znaczący pogarszają widzenie i niejednokrotnie prowadzą do ślepoty [27,28]. Uwzględniając obecność lub brak występowania procesu neowaskularyzacji podsiatkówkowej w rejonie plamki żółtej możemy mówić o mokrej (wysiękowej-neowaskularnej) oraz suchej (zanikowej) postaci AMD [23]. Na etiopatogenezę AMD składają się trzy procesy patologiczne wspólne dla obu postaci AMD: lipofuscyneza, tworzenie druzów (druzogeneza) i chroniczny stan zapalny, oraz proces neowaskularyzacji podsiatkówkowej w przypadku postaci wysiękowej tego schorzenia [27,28]. Nieodłącznym elementem diagnozy AMD jest obecność między błoną Brucha a warstwą komórek RPE wspomnianych wcześniej złogów nierozpuszczalnego materiału, czyli druzów, które prowadzą do odwarstwiania obu struktur. Mimo że druzy, zwłaszcza te małe o wyraźnych brzegach (tzw. druzy twarde), występują czasami u osób zdrowych po 50 roku życia, ich obecność (zwłaszcza tzw. druzów miękkich) kojarzona jest przede wszystkim z procesami o podłożu patologicznym [26]. Na podstawie wyników analiz molekularnych wykazano, że materiał druzowy ma wiele cech wspólnych z blaszkami miażdżycowymi, złogami występującymi w kłębuszkach nerkowych oraz złogami β -amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym [24,26]. Głównym źródłem materiału depozytowego druzów są związki (np. składniki lipofuscyny) powstające podczas degeneracji komórek RPE (zawierających w fagolizosomach nie do końca „strawione” fragmenty segmentów zewnętrznych fotoreceptorów, nieustannie złuszcanych w procesie widzenia). Okazuje się, że w druzach obecne są również lipoproteiny (np. apolipoproteina E), osoczowy amyloid P, polisacharydy oraz glikoproteiny. Wiele z tych związków (np. β -amyloid, białko C-reaktywne, lipofuscyna) aktywuje układ dopełniacza, przyczyniając się tym samym do degeneracji i atrofii komórek RPE (autoagresja) i następnie fotoreceptorów [26,27,28]. Badania z wykorzystaniem technik genetyki molekularnej umożliwiły określenie wpływu czynników genetycznych na rozwój AMD. Okazało się, że mutacja polegająca na podstawieniu ty-

rozyny przez histydynę w pozycji 402 (Y402H) w genie *CFH* stanowi czynnik predysponujący do rozwoju choroby. Polimorfizm Y402H w genie *CFH* jest umiejscowiony w obrębie miejsca wiążącego heparynę i białko C-reaktywne. Sugeruje się, że zmiana sekwencji aminokwasowej łańcucha cząsteczki CFH zmniejsza powinowactwo tego czynnika do heparyny i białka C-reaktywnego, związków które zwiększają siłę wiązania CFH z cząsteczkami C3b [28]. W surowicy osób z AMD stwierdza się zwiększone stężenie białka C-reaktywnego [34]. Zmiana struktury CFH wpływa również na upośledzenie regulacji alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych siatkówki [28]. Według najnowszych doniesień na rozwój AMD wpływa także polimorfizm genów czynnika B i składnika C2 układu dopełniacza [11].

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis – RZS, RA), znane także jako gościec przewlekłe postępujący a potocznie określane jako artretyzm, to przewlekła choroba układowa o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych [38]. Podczas RZS w obrębie błony maziowej stawów rozwija się reakcja zapalna prowadząca do zniszczenia powierzchni stawowej kości, uszkodzenia więzadeł oraz zniekształcenia zajętych stawów. W tkance objętej zapaleniem gromadzą się komórki immunokompetentne uczestniczące w odpowiedzi układu odpornościowego [3,10]. Mimo licznych badań etiologia RZS nie jest w pełni poznana. Sugeruje się, że utrata cząstek galaktozy w immunoglobulinach klasy IgG wpływa na naruszenie homeostazy układu immunologicznego. Najprawdopodobniej zmniejszona liczba cząstek galaktozy we fragmentach Fc immunoglobulin IgG jest uwarunkowana niedoborem aktywności enzymu galaktozylotransferazy w limfocytach B. W 1975 r. zaobserwowano, że w surowicy chorych na RZS wzrasta odsetek agalaktozylowanych przeciwciał IgG [10]. Analogiczna sytuacja dotyczy np. toczenia rumieniowatego układowego. Zaburzenia w glikozylacji IgG prowadzą do upośledzenia wiązania się przeciwciał ze składnikami układu dopełniacza. W konsekwencji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji komple-

mentu. Klasyczna droga aktywacji dopełniacza zachodzi na skutek reakcji składnika C1q komplementu z domeną CH2 fragmentu Fc przeciwciała. Lektynowa droga aktywacji dopełniacza funkcjonuje dzięki obecności w surowicy ludzkiej białka MBL, oddziałującego z oligosacharydami (fukoza, N-acetylglikozaamina, mannoza, glukoza) drobnoustrojów (ryc. 2). Usunięcie galaktozy z przeciwciał IgG, powodujące odsłonięcie na ich powierzchni cząsteczek N-acetylglikozaaminy, prowadzi do aktywacji dopełniacza i zapoczątkowania reakcji zapalnej z udziałem MBL [10]. Udział alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza w rozwoju RZS badano wykorzystując myszy K/BxN (zwierzęcy model choroby) [7,13]. Wykazano, że rozwój RZS u myszy K/BxN jest zależny od rozpoznawania przez limfocyty T za pośrednictwem cząsteczek MHC klasy II peptydów o właściwościach enzymatycznych tzw. GPI (glucose-6-phosphate isomerase). Myszy *fB*^{-/-} charakteryzują się niedoborem czynnika B, natomiast myszy *C4*^{-/-} cechuje deficyt składnika C4 dopełniacza. Genotyp *C4*^{-/-} wpływa na nasilenie procesu chorobowego u myszy K/BxN, podczas gdy u myszy *fB*^{-/-} nie zaobserwowano podobnej zależności. Wykazano, że powstawanie przeciwciał swoistych względem GPI jest czynnikiem determinującym rozwój choroby u myszy [13]. Przedstawiony model RZS jest związany z aktywnością komórek tłuszcznych. Na powierzchni tych komórek znajdują się receptory składników dopełniacza, ponadto cząsteczki powstające podczas aktywacji alternatywnego szlaku komplementu inicjują aktywację komórek tłuszcznych.

ZAPALENIE NEREK W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

Toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus – SLE) to ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna związana z wytwarzaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komponentom własnych jąder komórkowych. Zmiannym objawem klinicznym tej jednostki chorobowej jest żywo czerwony rumień w kształcie motyla na twarzy. Ponadto w przebiegu SLE obserwuje się: gorączkę, obrzęki stawów oraz zajęcie narządów wewnętrznych, np. nerek [38]. U ponad 50% chorych dochodzi do kłębuszkowego zapalenia nerek, postaci schorzenia, które określa się jako zapalenie nerek w toczniu rumieniowatym układowym albo nefropatia toczniowa (lupus nephritis – LN), charakteryzującego się objawami zespołu nerczycowego i postępującą niewydolnością nerek (z towarzyszącym białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym) [33,38]. Etiologia choroby pozostaje nadal nieokreślona, jednak uważa się, że do rozwoju SLE przyczyniają się czynniki, takie jak estrogeny, wzmoczona ekspresja antygenów zgodności tkankowej (HLA-B8, DR2, DR3) oraz czynniki środowiskowe (np. nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne, stres). Sugeruje się, że układ dopełniacza oraz związane z nim zaburzenia procesu apoptozy odgrywają znaczącą rolę w etiopatogenezie choroby [33]. Trendelenburg wykazał u ludzi, że pierwszy składnik klasycznej drogi aktywacji dopełniacza (C1q) wpływa na rozwój SLE. U większości pacjentów podczas trwania choroby pojawiała się hipokomplementemia [41]. Cząsteczki C1q, dzięki zdolności do wiązania się z fragmentami Fc immunoglobulin, mają istotne znaczenie w procesie eliminacji kompleksów immunologicznych. Dodatkowo C1q przyczynia się do usuwania ciałek apoptotycznych, które powstają podczas programowanej śmierci komórek [9].

Wykazano również, że mutacje homozygotyczne ludzkich genów kodujących cząsteczki C1q stanowią czynnik predysponujący do rozwoju choroby. Deficyt C1q u ludzi jest zjawiskiem dość rzadkim, jednak jeśli występuje, to spowodowany jest przede wszystkim obecnością przeciwciał anti-C1q. Występowanie przeciwciał swoistych w stosunku do C1q dopełniacza u pacjentów z SLE jest czynnikiem koniecznym, jednak niewystarczającym do rozwoju zapalenia nerek (LN) [41]. Badania prowadzone na mysim modelu SLE – (NZBxNZW)F1 sugerują, że obecność inhibitorów układu dopełniacza wpływa na zmniejszenie uszkodzeń powstających podczas rozwoju choroby. Pod wpływem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko składnikowi C5 dopełniacza dochodzi do zahamowania rozwoju zapalenia kłębuszków nerkowych. Analogicznie, pod wpływem białka Crry (inhibitor dopełniacza) u myszy *fB*^{-/-}MRL/lpr dochodzi do częściowego blokowania dróg klasycznej i alternatywnej aktywacji dopełniacza, dzięki czemu zmniejsza się ilość białka w moczu oraz depozycja kompleksów immunologicznych prowadzących do uszkodzeń nerek. Podobne zjawisko nie występuje w przypadku myszy *C3*^{-/-}MRL/lpr [13].

OSTRA NIWYDOLNOŚĆ NEREK SPOWODOWANA NIEDOKRWIENIEM

Przyczyn ostrej niewydolności nerek (acute renal failure – ONN, ARF) może być wiele (czynniki przednerkowe, nerkowe i zanerkowe), jednakże niedokrwienie i reperfuza stanowią najistotniejszy element etiopatogenezy ostrej niewydolności tego narządu [38,40]. Zazwyczaj niedokrwienie rozwija się na skutek oligemii, niedociśnienia, bądź też przeszczepu nerki [39]. Nawet niewielkie zmniejszenie rzutu serca (o 15–20%) może spowodować zmniejszenie przepływu krwi przez nerki o 50% (z powodu skurczu naczyń wewnątrznerkowych). Niedokrwienie nerek może doprowadzić do wystąpienia ostrej martwicy cewek nerkowych, podczas której obserwuje się nekrozę proksymalnych kanalików nerkowych oraz powstającą w wyniku tego dysfunkcję nerek [35]. Podatność cewek nerkowych na uszkodzenia wynika z bardzo dużego zapotrzebowania nefronu na tlen, zmniejszenie dopływu krwi prowadzi więc do upośledzenia oddychania komórkowego i uszkodzenia komórek [38].

W celu określenia roli układu dopełniacza w rozwoju ONN, Thurman i wsp. [40] badali myszy z niedoborami poszczególnych składników komplementu. Założyli oni, że główną drogą aktywacji dopełniacza rozwijającą się podczas uszkodzeń spowodowanych niedokrwieniem nerek jest szlak alternatywny. Jednym z pierwszych analizowanych składników układu dopełniacza był czynnik B, który jest wytwarzany przez różne komórki, głównie przez hepatocyty, komórki nabłonka oraz śródbłonka naczyń. Czynniki B uczestniczy w rozpuszczaniu kompleksów immunologicznych oraz jest czynnikiem stymulującym wzrost limfocytów B i monocytów. Uwai i wsp. [42] sugerowali, że produkty rozpadu tego białka indukują apoptozę komórek. Okazało się, że niedobór czynnika B u myszy *fB*^{-/-}, wpływa protekcyjnie na rozwój niedokrwiennej niewydolności nerek. W przypadku myszy charakteryzujących się wadliwą ekspresją czynnika C3 lub C4 nie obserwowano podobnych zależności [40].

W literaturze naukowej odnajduje się również wzmianki o udziale układu dopełniacza w związanych z niedokrwie-

niem i reperfuzją uszkodzeniach serca, jelit czy też mięśni szkieletowych [44,45,46]. Williams i wsp. [46] zaobserwowali, że w odróżnieniu od nerek, niedobór składników C3 lub C4 układu dopełniacza w jelitach hamuje (podobnie jak niedobór czynnika B w nerce) rozwój choroby. Okazuje się więc, że sprawne funkcjonowanie klasycznej (jelita), jak i alternatywnej (nerki) drogi aktywacji układu dopełniacza wpływa na rozwój urazów pojawiających się na skutek niedokrwienia danego narządu.

ZESPÓŁ ANTYFOSFOLIPIDOWY

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome – APS) określane także jako zespół Hughesa, to choroba autoimmunologiczna objawiająca się zakrzepicą żylną lub tętniczą, małopłytkowością oraz problemami położniczymi w postaci powtarzających się poronień [38]. Znamienne dla APS jest obecność przeciwciał skierowanych wobec kompleksów białkowo-fosfolipidowych – tzw. przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies – APLA, aPL) – głównego sprawcy schorzenia [31]. Mechanizmy działania prozakrzepowego APLA nie są w pełni poznane i obejmują: aktywację komórek śródbłonka naczyń i zaburzenia funkcji β 2-glikoproteiny I, zwiększenie aktywności protrombiny, hamowanie układu fibrynolitycznego, zwiększone powstawanie cząsteczek pochodzenia płytkowego i śródbłonkowego, co przyczynia się do aktywacji krzepnięcia [38]. Salmon i wsp. [32] wykazali, że APLA powodują aktywację dopełniacza w obrębie łożyska, a powstające produkty rozpadu poszczególnych składników komplementu inicjują destrukcję tkanek i w konsekwencji stratę płodu. Kaskadowa aktywacja dopełniacza prowadzi do rozwoju i nasilenia reakcji zapalnej oraz zwiększa ryzyko utworzenia zakrzepów naczyniowych. Zablockowanie aktywacji dopełniacza na skutek obecności inhibitora konwertazy C3 (Crry-Ig), bądź też niedoboru składnika C3 (myszy C3^{-/-}), chroni ciężarne samice przed poronieniem zależnym od ludzkich APLA. Z tego też powodu sądzi się, że pierwszoplanową rolę w patogenezie APS odgrywa aktywacja klasycznej drogi dopełniacza i towarzyszący jej stan zapalny. Dodatkowo, badania z wykorzystaniem myszy *fB*^{-/-} wykazały, że oprócz klasycznej, również alternatywna droga aktywacji wywołuje zależne od APLA straty płodów w mysim modelu APS [18,32].

Przy okazji omawiania APS warto wspomnieć, że klinicyści wyróżniają dodatkowo tzw. katastrofalny zespół APS, w którym dochodzi jednocześnie do ostrej niewydolności wielu (co najmniej trzech) narządów, w szczególności nerek (70%), płuc (66%), ośrodkowego układu nerwowego (60%) i serca (52%) [5,38].

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer (Alzheimer disease – AD) jest postępującym schorzeniem prowadzącym do otępienia (demencji). Podstawowe objawy kliniczne AD dotyczą zaburzeń funkcji układu nerwowego, takich jak zaburzenia pamięci, zwłaszcza trudności z zapamiętywaniem nowych informacji, czy problemy z orientacją w przestrzeni. Jednocześnie z nieprawidłowościami neuropsychicznymi występują zaburzenia metabolizmu glukozy. Podstawą rozpoznania AD poza objawami klinicznymi jest obecność: blaszek starczych, złożeń naczyniowych oraz zwy-

rodnień neurofibrylarnych. Podczas gdy blaszki starcze oraz złoże w obrębie mózgowych naczyń krwionośnych zbudowane są z nierozpuszczalnych skupisk białka określanego jako β -amyloid (A β), zwyrodnienia neurofibrylarne utworzone są z hiperfosforylowanej postaci białka tau. Zaobserwowano, że degeneracja neuronów na skutek reakcji autoagresywnych stanowi istotny element w rozwoju AD. Wykazano związek między produktami aktywacji klasycznej drogi układu dopełniacza a złożami β -amyloidu w mózgu. Zastanawiano się nad czynnikami leżącymi u podstaw tej korelacji. Zaskakujący był brak przeciwciał, które są niezbędne do aktywacji klasycznego szlaku. Rogers i wsp. [29] wykazali, że β -amyloid aktywuje kaskadę białek dopełniacza bez udziału immunoglobulin (składnik C1q za pośrednictwem kolagenowego ogona łączy się z A β). Potwierdzeniem udziału układu dopełniacza w patogenezie choroby Alzheimer była obecność kompleksu atakującego błonę MAC w tkankach mózgu [2,21,22,43].

NOWOTWORY

Komórki nowotworowe charakteryzujące się zdolnością do wiązania, a niekiedy również do syntetyzowania regulatorów odpowiedzialnych za kontrolę układu dopełniacza, „wymykają się” spod nadzoru układu immunologicznego [49]. Wykazano, że komórki nowotworowe wytwarzające CFH/FHL-1, np. komórki glejaka H2, poprzez ich wiązanie oraz indukowanie degradacji związanych z powierzchnią komórki cząsteczek C3b, blokują lizę zależną od dopełniacza. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CFH/FHL-1 uwrażliwiają komórki glejaka na działanie układu dopełniacza [6]. Ponieważ poziom CFH może stanowić wskaźnik obecności/braku procesu nowotworzenia, czynnik ten może być uważany za marker toczącej się transformacji komórek prawidłowych w nowotworowe [49].

ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

CFH odgrywa decydującą rolę w protekcji komórek gospodarza przed autodestrukcyjnym wpływem alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza [49]. Organizmy chorobotwórcze (*Borrelia burgdorferi*, *Candida albicans*, *Echinococcus granulosus*, HIV, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Onchocerca volvulus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*) wykształciły mechanizmy pozyskiwania cząsteczek regulatorowych gospodarza, co umożliwia im unikanie niekorzystnego wpływu komplementu [51]. Gram-dodatnim drobnoustrojem zdolnym do wiązania CFH oraz białka FHL-1 jest paciorkowiec ropotwórczy *Streptococcus pyogenes*. Drobnoustroje te za pośrednictwem białka M (typ serologiczny 5 i 6) oddziałują z CFH/FHL-1. Białko FHL-1, reaguje z udziałem C-końcowej domeny SCR7, z hiperzmienionym regionem paciorkowcowego białka M. Konsekwencją tej interakcji jest degradacja zdeponowanych na powierzchni komórki bakteryjnej cząsteczek C3b (opsoniny), prowadząca do wzrostu oporności paciorkowców na fagocytozę. Dla porównania, CFH wiąże się z konserwatywnym regionem białka M paciorkowców, jednak do tej pory nie określono, która z domen SCR uczestniczy w tej reakcji [49]. Do innych „strategii przeżycia” wykorzystywanych przez drobnoustroje należy mimikra antygenowa. Zjawisko to polega na ekspresji na powierzchni komórek bakteryjnych cząsteczek „naśladowczych” komórki gospodarza [6].

PERSPEKTYWY

Pogląd wyrażany przez coraz liczniejszą grupę badaczy, dotyczący istotnej, a niekiedy zasadniczej roli układu dopełniacza w patogenezie przedstawionych w niniejszej pracy chorób, wydaje się wysoce prawdopodobny i zarazem atrakcyjny z terapeutycznego punktu widzenia. Ta nowatorska hipoteza rzuca nowe światło na istotę poszczególnych chorób, dotychczas nierozpatrywanych w kontekście zaburzeń wrodzonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Ustalenie haplotypu predysponującego rozwój starszego zwyrodnienia plamki (AMD) i związanej z tym zaburzonej regulacji alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza, stanowi duży krok do zrozumienia etiopatogenezy i opracowania nowych strategii terapeutycznych tego schorzenia [27]. Ciągłemu rozwojowi cywilizacji towarzyszy znaczny wzrost liczby zachorowań i zgonów z powodu zmian o charakterze nowotworowym. Zaobserwowano, że w hodowlach komórek nowotworowych dochodzi do wzmożonej ekspresji CFH. Być może, określanie poziomu CFH z użyciem mo-

noklonalnych przeciwciał anti-CFH mogłoby mieć pewną wartość diagnostyczną. Biorąc pod uwagę to, że aktywacja układu dopełniacza pogłębia zmiany patologiczne powstające w przebiegu choroby Alzheimera, miazdżycy naczyń oraz podczas zawału serca, rozpatruje się możliwość zastosowania terapii z wykorzystaniem inhibitorów tego układu. Na podstawie wyników badań dotyczących zależności układu dopełniacza i rozwoju choroby Alzheimera można przypuszczać, że zablokowanie interakcji między A β i C1q mogłoby prowadzić do spowolnienia, a nawet zatrzymania rozwoju choroby. Wydaje się, że zastosowanie inhibitorów zapobiegających powstawaniu kompleksu atakującego błonę (MAC) może stanowić najcenniejsze z narzędzi w walce z przedstawionymi chorobami [22]. Z tego też powodu badania nad układem dopełniacza w kontekście omówionych, a także innych zmian patologicznych, powinny być kontynuowane i rozszerzane o zastosowanie nowoczesnych technik badawczych w nadziei, że przyczynią się one do skuteczniejszej walki z chorobami, z którymi współczesna medycyna jest w dużej mierze bezradna.

PIŚMIENICTWO

- [1] Appel G.B., Cook H.T., Hageman G., Jennette J.C., Kashgarian M., Kirschfink M., Lambris J.D., Lanning L., Lutz H.U., Meri S., Rose N.R., Salant D.J., Sethi S., Smith R.J., Smoyer W., Tully H.F., Tully S.P., Walker P., Welsh M., Würzner R., Zipfel P.F.: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 1392–1403
- [2] Bergamaschini L., Canziani S., Bottasso B., Cugno M., Braidotti P., Agostoni A.: Alzheimer's beta-amyloid peptides can activate the early components of complement classical pathway in a C1q-independent manner. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999; 115: 526–533
- [3] Budzyńska R., Zakliczyńska H.: Metotreksat w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 108–117
- [4] Caprioli J., Noris M., Brioschi S., Pianetti G., Castelletti F., Bettinaglio P., Mele C., Bresin E., Cassis L., Gamba S., Porrati F., Bucchioni S., Monteferrante G., Fang C.J., Liszewski M.K., Kavanagh D., Atkinson J.P., Remuzzi G.: Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*, 2006; 108: 1267–1279
- [5] Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A., Espinosa G., Cucho M., Bucciarelli S., Ramos-Casals M., Ingelmo M., Piette J.C., Shoenfeld Y., Asherson R.A.: Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 1205–1209
- [6] de Cordoba S.R., Esparza-Gordillo J., de Jorge E.G., Lopez-Trascasa M., Sanchez-Corral P.: The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol. Immunol.*, 2004; 41: 355–367
- [7] Ditzel H.J.: The K/BxN mouse: a model of human inflammatory arthritis. *Trends Mol. Med.*, 2004; 10: 40–45
- [8] Esparza-Gordillo J., Soria J.M., Buil A., Almasy L., Blangero J., Fontcuberta J., de Cordoba S.R.: Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics*, 2004; 56: 77–82
- [9] Fremeaux-Bacchi V., Noel L.H., Schifferli J.A.: No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2041–2043
- [10] Gińdzieńska-Sieśkiewicz E., Klimiuk P. A., Domysławska I., Sierakowski S.: Zaburzenia glikozylacji immunoglobuliny G w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 485–489
- [11] Gold B., Merriam J.E., Zernatt J., Hancox L.S., Taiber A.J., Gehrs K., Cramer K., Neel J., Bergeron J., Barile G.R., Smith R.T., Hageman G.S., Dean M., Allikmets R.: Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat. Genet.*, 2006; 38: 458–462
- [12] Hakobyan S., Boyajyan A., Sim R.B.: Classical pathway complement activity in schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 2005; 374: 35–37
- [13] Holers V.M., Thurman J.M.: The alternative pathway of complement in disease: opportunities for therapeutic targeting. *Mol. Immunol.*, 2004; 41: 147–152
- [14] Kardys I., Klaver C.C., Despret D.D., Bergen A.A., Uitterlinden A.G., Hofman A., Oostra B.A., Van Duijn C.M., de Jong P.T., Witteman J.C.: A common polymorphism in the complement factor H gene is associated with increased risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47: 1568–1575
- [15] Kavanagh D., Kemp E.J., Mayland E., Winney R.J., Duffield J.S., Warwick G., Richards A., Ward R., Goodship J.A., Goodship T.H.: Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2150–2155
- [16] Kovacs G.G., Gasque P., Ströbel T., Lindeck-Pozza E., Strohschneider M., Ironside J.W., Budka H., Guentchev M.: Complement activation in human prion disease. *Neurobiol. Dis.*, 2004; 15: 21–28
- [17] Lachmann P.: Complement before molecular biology. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 496–508
- [18] Levine J.S., Branch D.W., Rauch J.: The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 752–763
- [19] Mabbott N.A.: The complement system in prion diseases. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 587–593
- [20] McGeer E.G., Klegeris A., McGeer P.L.: Inflammation, the complement system and the diseases of aging. *Neurobiol. Aging*, 2005; 26(Suppl. 1): 94–97
- [21] McGeer P.L., McGeer E.G.: Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging*, 2001; 22: 799–809
- [22] McGeer P.L., McGeer E.G.: The possible role of complement activation in Alzheimer disease. *Trends Mol. Med.*, 2002; 8: 519–523
- [23] Mierzejewski A.: Obraz kliniczny starszego zwyrodnienia plamki. *Okulistyka*, 2002; 2: 15–24
- [24] Mullins R.F., Russell S.R., Anderson D.H., Hageman G.S.: Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J.*, 2000; 14: 835–846
- [25] Nilsson U.R., Mueller-Eberhard H.J. Isolation of α If-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement. *J. Exp. Med.*, 1965; 122: 277–298
- [26] Nowak J.Z.: Druzy, złogi podstawowe, proces zapalny i zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD). *Mag. Okul.*, 2005; 2: 174–186
- [27] Nowak J.Z.: Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.*, 2006; 58: 353–363
- [28] Nowak J.Z., Waszczyk M.: Rola zapalenia i układu dopełniacza w etiopatogenezie zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem. *Mag. Okul.*, 2006; 3: 142–151

- [29] Rogers J., Cooper N.R., Webster S., Schultz J., McGeer P.L., Styren S.D., Civin W.H., Brachova L., Bradt B., Ward P., Lieberburg I.: Complement activation by β -amyloid in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 10016–10020
- [30] Roitt I., Brostoff J., Male D.: *Immunologia*. Wydawnictwo Medyczne Slotwiński Verlag, Brema 1996
- [31] Salmon J.E., Girardi G.: The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 2004; 7: 133–148
- [32] Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M.: Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61 (Suppl. 2): ii46–ii50
- [33] Samborski W., Żaba R., Adamski Z.: *Klinika tocznia rumieniowatego układuowego – rola apoptozy w etiopatogenezie choroby*. Nowiny Lekarskie, 2000; 69: 900–910
- [34] Seddon J.M., Gensler G., Milton R.C., Klein M.L., Rifai N.: Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*, 2004; 291: 704–710
- [35] Sheridan A.M., Bonventre J.V.: Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2000; 9: 427–434
- [36] Singhrao S.K., Neal J.W., Morgan B.P., Gasque P.: Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp. Neurol.*, 1999; 159: 362–376
- [37] Sochocka M., Błach-Olszewska Z.: *Mechanizmy wrodzonej odporności*. Post. Hig. Med. Dośw., 2005; 59: 250–258
- [38] Szczeklik A. (red.): *Choroby wewnętrzne (tom II)*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2006
- [39] Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V.: Acute renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 1448–1460
- [40] Thurman J.M., Ljubanovic D., Edelstein C.L., Gilkeson G.S., Holers V.M.: Lack of a functional alternative complement pathway ameliorates ischemic acute renal failure in mice. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1517–1523
- [41] Trendelenburg M.: Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2005; 27: 276–285
- [42] Uwai M., Terui Y., Mishima Y., Tomizuka H., Ikeda M., Itoh T., Mori M., Ueda M., Inoue R., Yamada M., Hayasawa H., Horiuchi T., Niho Y., Matsumoto M., Ishizaka Y., Ikeda K., Ozawa K., Hatake K.: A new apoptotic pathway for the complement factor B-derived fragment Bb. *J. Cell Physiol.*, 2000; 185: 280–292
- [43] Webster S., Lue L.F., Brachova L., Tenner A.J., McGeer P.L., Terai K., Walker D.G., Bradt B., Cooper N.R., Rogers J.: Molecular and cellular characterization of the membrane attack complex, C5b-9, in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1997; 18: 415–421
- [44] Weiser M.R., Williams J.P., Moore F.D.Jr., Kobzik L., Ma M., Hechtman H.B., Carroll M.C.: Reperfusion injury of ischemic skeletal muscle is mediated by natural antibody and complement. *J. Exp. Med.*, 1996; 183: 2343–2348
- [45] Weisman H.F., Bartow T., Leppo M.K., Marsh H.C.Jr., Carson G.R., Concino M.F., Boyle M.P., Roux K.H., Weisfeldt M.L., Fearon D.T.: Soluble human complement receptor type 1: *in vivo* inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science*, 1990; 249: 146–151
- [46] Williams J.P., Pechet T.T., Weiser M.R., Reid R., Kobzik L., Moore F.D.Jr., Carroll M.C., Hechtman H.B.: Intestinal reperfusion injury is mediated by IgM and complement. *J. Appl. Physiol.*, 1999; 86: 938–942
- [47] Wust S.K., Blumenthal M.N., Corazalla E.O., Benson B.A., Dalmaso A.P.: Complement in asthma: sensitivity to activation and generation of C3a and C5a via the different complement pathways. *Transl. Res.*, 2006; 148: 157–163
- [48] Zipfel P.F., Heinen S., Jozsi M., Skerka C.: Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 97–106
- [49] Zipfel P.F., Hellwage J., Friese M.A., Hegasy G., Jokiranta S.T., Meri S.: Factor H and disease: a complement regulator affects vital body functions. *Mol. Immunol.*, 1999; 36: 241–248
- [50] Zipfel P.F., Jokiranta T.S., Hellwage J., Koistinen V., Meri S.: The factor H protein family. *Immunopharmacology*, 1999; 42: 53–60
- [51] Zipfel P.F., Skerka C., Hellwage J., Jokiranta S.T., Meri S., Brade V., Kraiczy P., Noris M., Remuzzi G.: Factor H family proteins: on complement, microbes and human diseases. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002; 30: 971–978