

Ny kunnskap om komplementsystemet



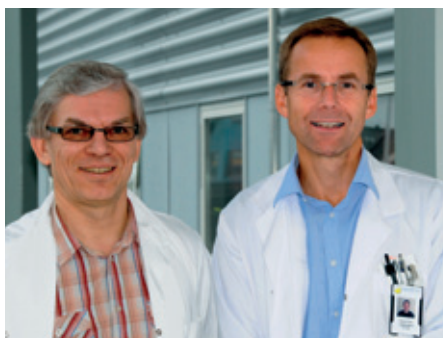
Komplementhemmere er under klinisk utprøving ved ulike tilstander og på vei inn i klinisk praksis. Norske forskere står sentralt i arbeidet.

Komplementsystemet spiller en sentral rolle i inflammasjonsprosessen. Ved bakterielle infeksjoner bidrar det bl.a. til opsonisering, kjemotakse og bakteriedrap, men komplementaktivering kan også ha ugunstige effekter som f.eks. kapillær lekkasje og vevsskade ved iskemi/reperfusjon.

Det har de siste årene kommet sterke holdepunkter for at komplementsystemet også er en viktig regulator av – og kan hende en primær induktor for – mange andre reaksjoner i inflammasjonsprosessen. Denne kunnskapen er dels kommet fra forsøk i serum og isolerte cellekulturer, dels fra knockoutmus der ett eller flere spesifikke gener er fjernet, og dels fra forsøk med peptider eller antistoffer som blokkerer komplementaktivering.

– I denne studien brukte vi blod fra to pasienter med sjeldne genetiske defekter der henholdsvis komplementfaktor 2 eller 5 mangler helt. Pasienten med C5-defekt er den eneste kjente personen i Norge med en slik tilstand, og det er bare beskrevet noen få titalls slike tilfeller på verdensbasis, sier førsteforfatter Knut Tore Lappegård ved Medisinsk avdeling, Nordlandssykehuset i Bodø.

– Det ble benyttet en fullblodsmodell der alle blodets bestanddeler var til stede og kunne påvirke hverandre. Blodet ble inkubert med *Escherichia coli* eller *Neisseria meningitidis*, og en lang rekke inflammatoriske responser ble evaluert og sammenliknet med blod fra friske givere. På denne måten var det mulig å kartlegge i detalj hvilke inflammatoriske prosesser som var avhengige av og hvilke som var uavhengige av komplementsystemet. Mange av de stu-



Tom Eirik Mollnes (til venstre) og Knut Tore Lappegård. Foto Wigdis Korsvik, Nordlandssykehuset

derte responsene, men ikke alle, var avhengige av et velfungerende komplementsystem. Hvis man i tillegg blokkerte endotoksinreseptoren CD14 med et monoklonalt antistoff, ble alle de undersøkte inflammatoriske responsene fullstendig blokkert.

Resultatene er viktige for å forutsi hvilke sekundære inflammatoriske responser som blir påvirket ved hemming av komplementsystemet og understreker betydningen av å hemme både komplement og CD14 for å oppnå en bred antiinflammatorisk effekt, sier Lappegård.

Erlend Hem
erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur
1. Lappegård KT, Christiansen D, Pharo A et al. Human genetic deficiencies reveal the roles of complement in the inflammatory network: lessons from nature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; doi: 10.1073/pnas.0903613106.

Komplement og inflammasjon

Norsk forskning på komplementsystemet er svært langt fremme internasjonalt.

Arbeidet er gjennomført som et samarbeidsprosjekt mellom to forskergrupper ved Nordlandssykehuset i Bodø/Universitetet i Tromsø og Immunologisk institutt ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet/Universitetet i Oslo. Gruppene ledes av professor Tom Eirik Mollnes som veileder doktorgradsstudenter og postdokkandidater begge steder. I tillegg har

danske og amerikanske forskere bidratt til ulike deler av arbeidet.

Knut Tore Lappegård er overlege ved Medisinsk avdeling, Nordlandssykehuset i Bodø og førsteamanuensis ved Universitetet i Tromsø. Tom Eirik Mollnes er leder for Somatisk forskningssenter ved Nordlandssykehuset og professor i immunologi ved universitetene i Tromsø og Oslo.

Ordforklaringer

Komplement: Gruppe av proteiner som finnes i blodet, og som spiller en viktig rolle i forsvaret mot mange virus- og bakterieinfeksjoner. Proteinene i komplementsystemet kan dannes mange steder i kroppen, men de fleste dannes i leveren. Komplementsystemet består av 11 proteiner, C1q, C1r, C1s, C2-C9, som reagerer i en ordnet rekkefølge. Systemet blir aktivert på forskjellig måte, bl.a. etter reaksjon mellom antigen og antistoff (1).

Opsonisering: Reaksjon mellom antistoff og antigen på overflaten av en bakterie eller en annen celle som fører til at denne blir fagocyttert av makrofager. Dette er en viktig mekanisme i forsvaret mot infeksjoner. Effekten økes sterkt hvis antistoffet på overflaten av bakterien også binder komplement (2).

Kjemotakse: Vandring av celler (f.eks. hvite blodceller) utløst av molekyler (kjemotaktiske stoffer) i væsken rundt cellene. Påvirkningen får cellene til å vandre i retning mot eller vekk fra kilden for de kjemotaktiske stoffene (positiv og negativ kjemotakse) (3).

Litteratur

1. Komplement. I: Store medisinske leksikon. www.sn.no/sml_artikkel/komplement (17.8.2009).
2. Harboe M. Opsonisering. I: Store medisinske leksikon. www.sn.no/sml_artikkel/opsonisering (17.8.2009).
3. Kjemotaksis. I: Store medisinske leksikon. www.sn.no/sml_artikkel/kjemotaksis (17.8.2009).



Artikkelen ble e-publiseret 26.8. 2009 i det prestisjetunge tidsskriftet *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. © National Academy of Sciences, USA, 2009