مستجدات تشخيص وعلاج مجموعة من الأمراض المتعلقة بخلل في المتممة

Updates in the diagnosis and treatement of a group of diseases related to complement system disorders

شيماء أوجان[1]، أسماء ادريسي بوغنبور[1،2]، يسرى عبد المومن[1]، سفيان بوستى[1]، زهرة أعظم[1]، ابتهال بنحساين[1،3]، فاطمة أيلال[1،3]، خديجة الشيلالي[1،4]، أحمد عزيز بوصفيحة[1،3]

1. مختبر المناعة السريرية والالتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء المغرب.
2. مختبر المناعة، المستشفى الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب
3. مصلحة الأمراض التعفنية و المناعاتية للطفل، مستشفى الأطفال عبد الرحيم الهاروشي بالدارالبيضاء،المستشفى الجامعي ابن رشد الدارالبيضاء المغرب
4. مصلحة الطب الباطني، المستشفى الجامعي ابن رشد، الدار البيضاء، المغرب

شيماء أوجان

مختبر المناعة السريرية والالتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة، جامعة الحسن الثاني، الدار البيضاء المغرب.

ملخص

عوز المتممة هو مرض وراثي يتميز بنقص أو خلل وظيفي في بروتينات معينة في نظام المناعة المتممة. يعد النظام المكمل جزءًا من جهاز المناعة الفطري ويلعب دورًا حاسمًا في الدفاع ضد العدوى والالتهابات والقضاء على الخلايا التالفة، كما يتميز بثلاثة مسارات أساسية لتفعيل نشاطه: المسار الكلاسيكي، المسار البديل، و مسار الليكتين.

يرتبط نشاط المتممة غير المنظم باستجابات مناعية والتهابات غير مرغوب فيها، مما يساهم في تطور مجموعة واسعة من الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الضدذاتية، كما يشكل تشخيص ضعف المتممة اشكالا للأطباء، نظرا لاختلاف علامات الحالات السريرية عند المرضى.

على الرغم من الاعتراف منذ فترة طويلة بفوائد استهداف مكونات المتممة سريريًا، إلا أن معدل الموافقة على الأدوية المكملة كان عمومًا متواضعًا.

لكن نجاح دواء إيكوليزوماب، في علاج البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي غير النمطية قد أعاد الحيوية لهذا المجال. بالإضافة إلى ذلك، أدى الفهم المتزايد لبيولوجيا المكملات إلى تحديد أهداف جديدة لتطوير الأدوية، مما زاد من اعتماد علاجات مكملة جديدة. حاليًا، يظل العدد المتزايد من الأدوية المعتمدة يستهدف الأمراض النادرة بشكل أساسي، ولكن من المتوقع أن توفر مجموعة واسعة من خيارات العلاج المستقبلية فرصًا لتوسيع نطاق استخدام الأدوية المكملة لتشمل الأمراض الشائعة.

الكلمات المفتاحية: عوز المتممة، مسارات التفعيل، الانتشار، التشخيص، الأدوية.

ABSTRACT

Complement deficiency is a genetic disease characterised by the deficiency or dysfunction of certain proteins in the complement system. The complement system is part of the innate immune system and plays a crucial role in defence against infection, inflammation and the elimination of damaged cells, and is characterised by three main pathways of activation: Classical, Alternative, and Lectin pathway.

Deregulated complement activity is associated with unwanted immune and inflammatory responses, contributing to the development of a wide range of inflammatory and autoimmune diseases, and the diagnosis of complement dysfunction is problematic for clinicians, given the different signs of clinical conditions in patients.

Although the benefits of targeting complement components have long been clinically recognised, the approval rate for complement drugs has generally been modest.

However, the success of eculizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uremic syndrome has revitalised the field. In addition, increased understanding of complement biology has led to the identification of new targets for drug development, increasing the adoption of new complement therapies. Currently, the growing number of approved drugs remain primarily targeted at rare diseases, but a wide range of future treatment options are expected to provide opportunities to extend the use of complementary medicines to common diseases.

Keywords: Complement deficiency, activation pathways, prevalence, diagnosis, drugs.

مقدمة:

يسبب الخلل في إحدى مكونات نظام المتممة مايقارب 30 مرض، تضم أمراض وراثية وأمراض ضدذاتية أخرى. وهكذا نجد الأمراض التالية مرتبطة بطريقة مباشرة و غير مباشرة بنظام المتممة:

- الوذمة الوعائية الوراثية (Hereditary angioedema)
- البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية (Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
- متلازمة انحلال الدم اليوريمي غير النمطية (Atypical haemolytic Uremic syndrome(aHUS)
- التهاب الأوعية الدموية المرتبط بالأجسام المضادة السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCA-associated vasculitis)
- الوهن العضلي الوبيل المعمم (Generalized Myasthenia Gravis (gMG)
- حالات الضمور الجغرافي الثانوي للتنكس البقعي المرتبط بالعمر (Geographic atrophy secondary to agerelated macular degeneration (AMD) (GA)
- مرض التراص البارد (Coldagglutininsdisease)

بالإضافة إلى مشاركتها في أمراض تعفنية ككوفيد Covid-19 والتعفنات البكتيرية كعدوى التهاب السحايا meningitis الناتج عن البكتيريا المغلفة.

و خلال السنوات الأخيرة الماضية، حصلت بعض الأدوية مؤخرا على ترخيص في الاستعمال:

- Eculizumab : 2007
- 2022/Ravulizumab : 2018
- Sutimlimab : 2022
- Vilobelimab : 2023
- Avacopan : 2021
- Pegcetacoplan : 2023

ونهدف من خلال هذا المقال إلى التذكير بوظائف و مثبطات المتممة، كما سنتطرق لأهم الأدوية المرخص لها حديثا و كيفية استعمالها.

عوز المتممة هو حالة مرضية تشير إلى مجموعة من الحالات التي تكون فيها مكونات معينة من النظام المكمل، ناقصة أو مختلة وظيفيا. نظام المتممة، الذي تم تسميته بشكل غير مستحق، يتجاوز عمله تكملة استجابة الجسم المضاد، فهو عنصر حاسم في المناعة الفطرية، وله دور أساسي في التوازن وتجديد الأنسجة، مما يضمن الدفاع السريع والفعال ضد مسببات الأمراض.

بشكل عام، التنشيط التكميلي له دور في :

- **العدوى:** عن طريق تحفيز وتقوية الاستجابات المناعية، والتدمير المباشر لبعض العوامل الممرضة،البكتيريا المغلفةبالأساس، وذلك بتكوين معقد مهاجمة الغشاء(MAC) الذي يعد أمرًا ضروريًا لضمان القضاء الفعال على مسببات الأمراض مع تقليل الأضرار التي تلحق بالأنسجة المضيفة.

- **التهديدات الضارة الداخلية:** عن طريق الحفاظ على التوازن الخلوي بالقضاء على المركبات المناعية و الخلايا المبرمجة.

- **الالتهاب:** عن طريق جزيئات C3a و C5a والتي تُعرف أيضا باسم anaphylatoxins،الناتجة عن مجموعة من التفاعلات بعد تفعيل نظام المتممة،كما تساهم بدورها أيضا في تنشيط المتممة و ذلكبارتباطها بالمستقبلات:C3aR و C5aR1 و C5aR2،لتحفيز إنتاج وسطاء التهابات عن طريق تحفيز البطانة والخلايا المناعية.

وبائيات:

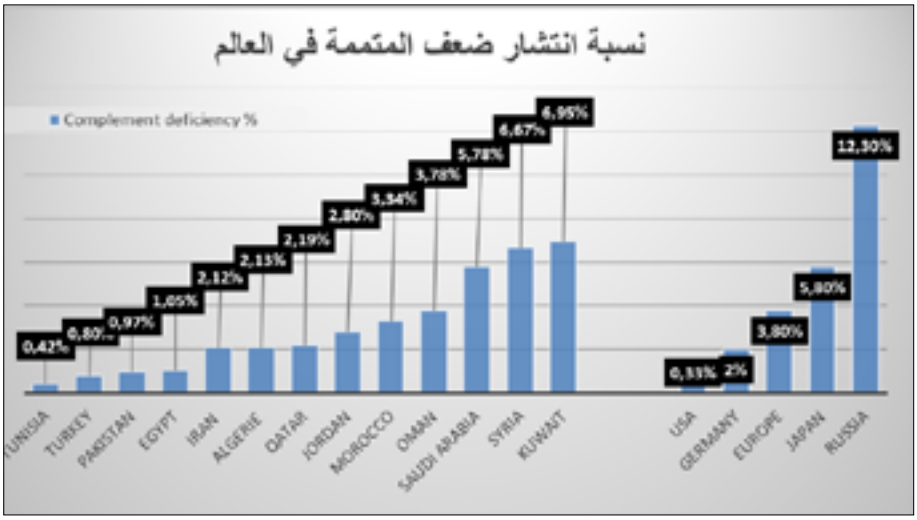
يتفاوت معدل انتشار أمراض ضعف المتممة في جميع أنحاء العالم، كما يعتمد على عدة عوامل مثل العرق،وتكرار حالات نقص معينة والمنطقة الجغرافية.

نظرا لقلة المعطيات سنعطي انتشار بعض الأمراض في ضعف المتممة:

- **نقص الليكتين المرتبط بالمانوز (MBL):** معدل الانتشار: 10-15% في عموم السكان. نسبة انتشار عالية لدى بعض السكان، مثل الأفارقة (0.06%) واليابانيين (1000/1)

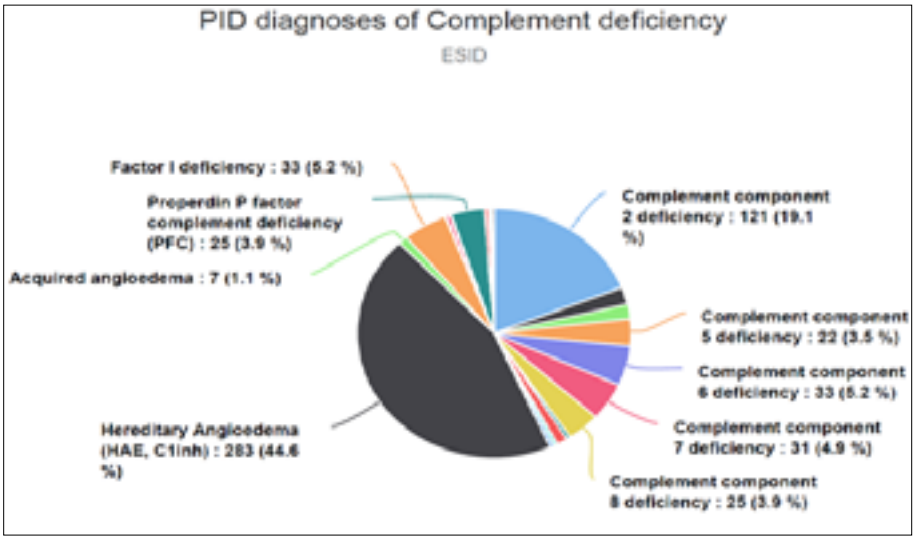
- **القصور الوراثي للمسار الطرفي المشترك للمتممة(C5، C6، C7، C8، C9):** معدل الانتشار: 250000/1 لنقص C5. نسبة عالية في بعض السكان، مثل الأفارقة (0.06٪ لنقص C6) واليابانيين (1000/1 لنقص C9).

- **الذئبة الحمامية الجهازية (SLE):**معدل الانتشار: حوالي 1% من إجمالي السكان. تواتر مرتفع في بعض المجموعات السكانية، مثل الأشخاص الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية (تصل إلى 25٪).



المبيان 1: نسبة انتشار ضعف المتممة في العالم.

يوضح المبيان التالي مدى انتشار ضعف المتممة في مختلف جهات العالم، ونخص بالذكر دول منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا حيث تحتل الكويت اعلى نسبة انتشار بينما تحتل تونس أقل نسبة. في أوربا نجد روسيا تحتل الرتبة الأولى في انتشار ضعف المتممة بنسبة 12%.



المبيان 2: تشخيصات نقص المناعة الأولية المرتبطة بنقص المتممة

يوضح المبيان أعلاه انتشار مختلف أمراض ضعف المتممة في أوربا، حيث يحتل مرض الوذمة الوعائية الوراثية النسبة الأكبر ب 44%، يليه ضعف المكون المكمل 2 ب 19%، فيما نلاحظ مرض الوذمة الوعائية المكتسبة الأقل انتشارا.

- **متلازمة انحلال الدم اليوريمي غير النمطية (aHUS):** معدل الانتشار: حوالي حالتين لكل مليون نسمة سنويًا.
- **الوذمة الوعائية الوراثية Hereditaryangioedema:** الانتشار: حالة واحدة تقريبًا لكل 50.000 شخص

انتشار ضعف المتممة في سجلات ضعف المناعة الأولي:

- **ضعف المتممة في منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا:** بعد البحث و المقارنة في مجموعة من السجلات الوطنية و الجهوية لمرضى ضعف المناعة الأولي (ضمأ) في مجمل بلدان منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا، المعروفة بارتفاع معدل زواج الأقارب، نجد أن نسبة ضعف المتممة يمثل ما بين 2% إلى 7% من إجمال النسبة المئوية لمرضى ضمأ في السجلات، حيث تحتل الكويت أعلى نسبة، و تونس النسبة الأقل (كما هو موضح في المبيان1).

- **ضعف المتممة فيأوروباو الولايات المتحدة الأمريكية (و.م.أ):** نسبة انتشار ضعف المتممة في أوروبا و و.م.أ أقل من تلك التي في منطقة الشرق الأوسط و شمال أفريقيا بنسبة 4% و0,2% على التوالي، الشيء الذي يدل على مدى تأثير زواج الأقارب في المجتمعات.

يشكل مرض الوذمة الوعائية الوراثية HAE نصف النسبة، الذي نلاحظ انتشاره بدرجة كبيرة في روسيا ب 44,6%، فيما يحتل ضعف المتممة C2 المركز الثاني ب 19,2%.(المبيان1،2).

- **ضعف المتممة في المغرب:** إلى غاية 2014 و الأول من نوعه، سجل بوصفيحة و فريقه 23 حالة من ضعف المتممة في المغرب،حيث كانت النسبة الأعلى لضعف المكون المكمل C1q. فيما تشير مقالات أجنبية إلى وجود نسبة ملحوظة من حالات ضعف المكونين المكملين C7 و C5 بين المرضى المغاربة.

الوظائف والتفعيلات:

نظام المتممة عند الإنسان:

يتكون نظام المتممة من أكثر من 50 بروتينًا، يفرزها الكبد في كل من الدم، اللمف،السطح الخلوي وتحت الخلوي. فهو يعد جزءًا مهما من الجهاز المناعي الفطري، كما يلعب دورًا حاسمًا في التعرف على مسببات الأمراض والقضاء عليها وكذلك في تعديل الاستجابات الالتهابية. الأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض (PAMPs) والأنماط الجزيئية المرتبطة بالضرر (DAMPs) هي جزيئات يتعرف عليها الجهاز المناعي كإشارات للعدوى أو تلف الأنسجة، على التوالي

PAMPs هي بصمات جزيئية موجودة على سطح مسببات الأمراض، مثل البكتيريا

والفيروسات والفطريات والطفيليات. تشمل الأمثلة عديدات السكاريد الدهنية (LPS) الموجودة على الغشاء الخارجي للبكتيريا سالبة الجرام، والسوط البكتيري، والأحماض النووية الفيروسية مثل الحمض النووي الريبوزي المزدوج، والجلوكان الفطري. عندما يتم الكشف عن PAMPs بواسطة مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) على الخلايا المناعية، فإنها تؤدي إلى سلسلة من الاستجابات المناعية، بما في ذلك تنشيط النظام التكميلي.

يمكن تفعيل النظام المكمل من خلال ثلاثة مسارات رئيسية: المسار الكلاسيكي، ومسار الليكتين، والمسار البديل. يمكن تحفيز كل من هذه المسارات بواسطة محفزات مختلفة، بما في ذلك التعرف على PAMPs بواسطة مستقبلات محددة. على سبيل المثال، يمكن بدء المسار الكلاسيكي عن طريق ربط المكون المتمم C1q بالأجسام المضادة التي ارتبطت بمسببات الأمراض (المجمعات المناعية)، بينما يتم تنشيط مسار الليكتين عن طريق ربط الليكتين المرتبط بالمانوز (MBL) أو الفيكولين بأجزاء الكربوهيدرات. على سطح مسببات الأمراض. تتلاقى هذه المسارات عند تنشيط المكون التكميلي C3، مما يؤدي إلى تكوين محولات C3 والجيل اللاحق من جزيئات المستجيب المختلفة التي تساهم في إزالة مسببات الأمراض والالتهابات.

ومن ناحية أخرى، فإن DAMPs هي جزيئات داخلية يتم إطلاقها أو كشفها بواسطة الخلايا التالفة أو المجهدة. تتضمن أمثلة DAMPs مكونات المصفوفة خارج الخلية مثل صندوق المجموعة 1 عالي الحركة (HMGB1)، والبروتينات داخل الخلايا مثل الحمض النووي أو الميتوكوندريا. يتم التعرف على DAMPs بواسطة PRRs مثل مستقبلات (TLRs)، ومستقبلاتNOD(NLRs)، ومستقبلات(RIG-I)RLRs، مما يؤدي إلى بدء الاستجابات الالتهابية والإصلاحية.

يمكن أن تؤدي أوجه القصور في المكملات، والتي يمكن أن تحدث بسبب الطفرات الجينية أو الحالات المكتسبة، إلى إضعاف قدرة النظام التكميلي على التعرف بشكل فعال على مسببات الأمراض والقضاء عليها.

اعتمادًا على النقص المحدد، قد يكون الأفراد أكثر عرضة لأنواع معينة من العدوى، على سبيل المثال، يمكن أن تؤدي أوجه القصور في مكونات المسار الكلاسيكي إلى زيادة القابلية للإصابة بالبكتيريا المغلفة مثل العقدية الرئوية، في حين أن أوجه القصور في المسار البديل يمكن أن تهيئ الأفراد للإصابة بأنواع النيسرية.

التفعيل والتنظيم:

مسارات التفعيل:

يتم تنشيط نظام المتممة من خلال ثلاثة مسارات رئيسية: المسار الكلاسيكي، المسار البديل، ومسار الليكتين. يحتوي كل مسار على آليات مميزة للتنشيط والتنظيم، ولكنها جميعًا تتقارب نحو توليد البروتينات المستجيبة التي تساعد في القضاء على مسببات الأمراض وتنظيم الاستجابات الالتهابية.

المسار الكلاسيكي:

يتم تنشيط هذا المسار عن طريق ربط البروتين المكمل C1q بالأجسام المضادة (بشكل أساسي الغلوبولين المناعي من فئة IgM أو IgG) التي ترتبط بمستضدات خارجية ، وبالتالي تشكل مجمعات مناعية.

عندما يرتبط C1q بالمجمعات المناعية، يؤدي ذلك إلى تنشيط تسلسل إنزيم (C1r,C1s)C1، الذي يقسم بعد ذلك بروتينات C4 وC2 إلى C4a وC4b وC2a وC2b، مكونًا مركب C3 Convertase(C4b2a).

يقوم مركب C3 Convertase بعد ذلك بتنشيط بروتين C3 إلى C3a وC3b. يعد C3b ضروريًا لتكوين مجمعات الهجوم الغشائي (MACs) ولتكوين الخلايا المستهدفة. (الشكل 1)

مسار الليكتين:

يتم تشغيل هذا المسار عن طريق ربط بروتينات التعرف على المانوز (MBL) أو الفيكولين(ficolins) أو بروتين التجميع (collectins) بأنماط الكربوهيدرات الموجودة على سطح الكائنات الحية الدقيقة.

عندما يرتبط MBL أو الفيكولين بعناصر الكربوهيدرات، فإنهم يقومون بتجنيد البروتينات المرتبطةبـ MBL (MASPs) والتي تقوم بعد ذلك بتنشيط بروتين C4 إلى C4a وC4b، وبروتين C2 إلى C2a وC2b، وتشكيل مركب C3 Convertase (C4b2a). كما هو الحال في المسار الكلاسيكي، يقوم مجمع C3 Convertase بتنشيط بروتين C3 إلى C3a وC3b، وبالتالي يبدأ سلسلة المتممات.(الشكل 1)

المسار البديل:

على عكس المسار الكلاسيكي، يتم تنشيط المسار البديل تلقائيًا وبشكل مستمر عند مستويات منخفضة عن طريق التحلل المائي لـC3 في البلازما

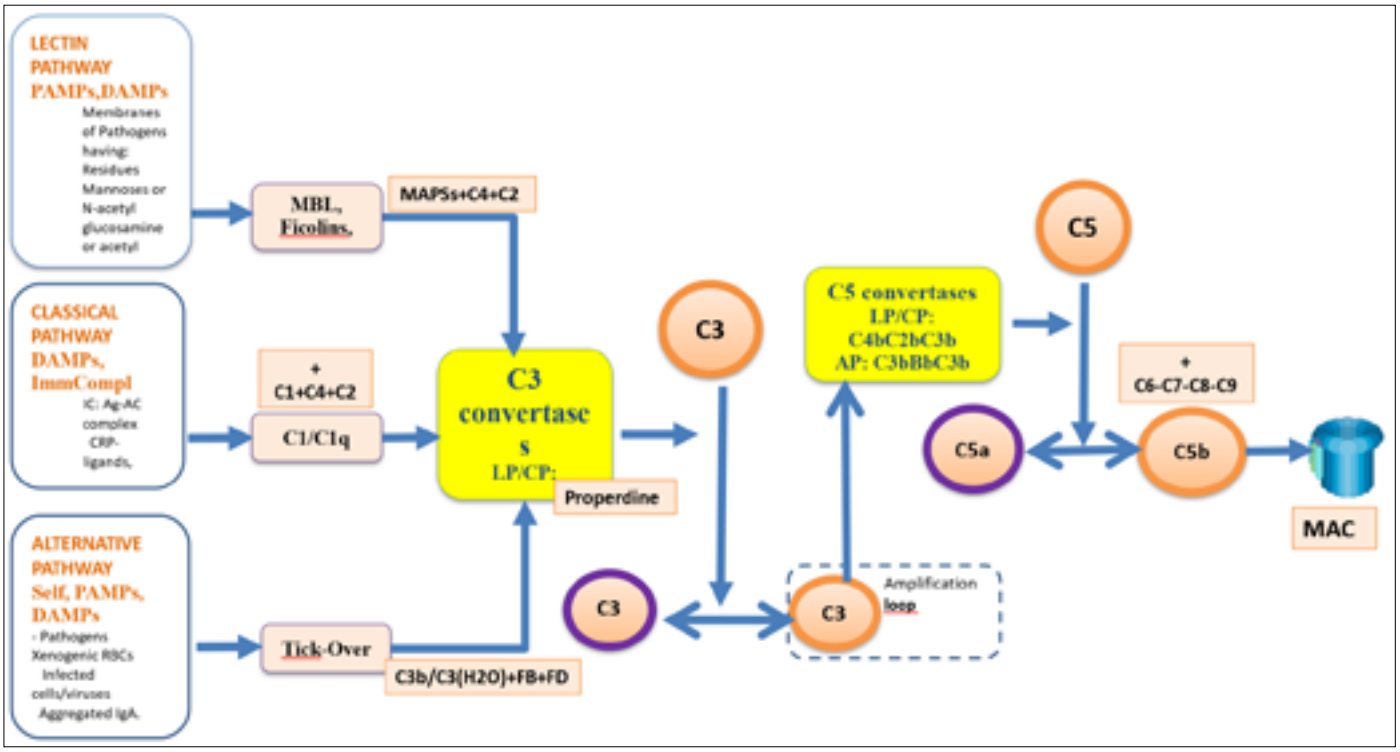
ينتج هذا التحلل المائي كمية صغيرة من C3b الذي يرتبط بسطح الكائنات الحية الدقيقة الأجنبية أو أسطح الخلايا غير الطبيعية. يتم تثبيت C3b بواسطة بروتين العامل B، والذي يتم بعد ذلك تقطيعه بواسطة بروتين D، مكونًا مركب C3 Convertase البديل (C3bBb)، كما يتدخل عامل properdin من ثبات مركب C3 Convertaseالبديل (C3bBb).

يمكن لمجمع C3 Convertase البديل بعد ذلك أن يقسم المزيد من C3 إلى C3a وC3b، وبالتالي تضخيم السلسلة التكميلية.

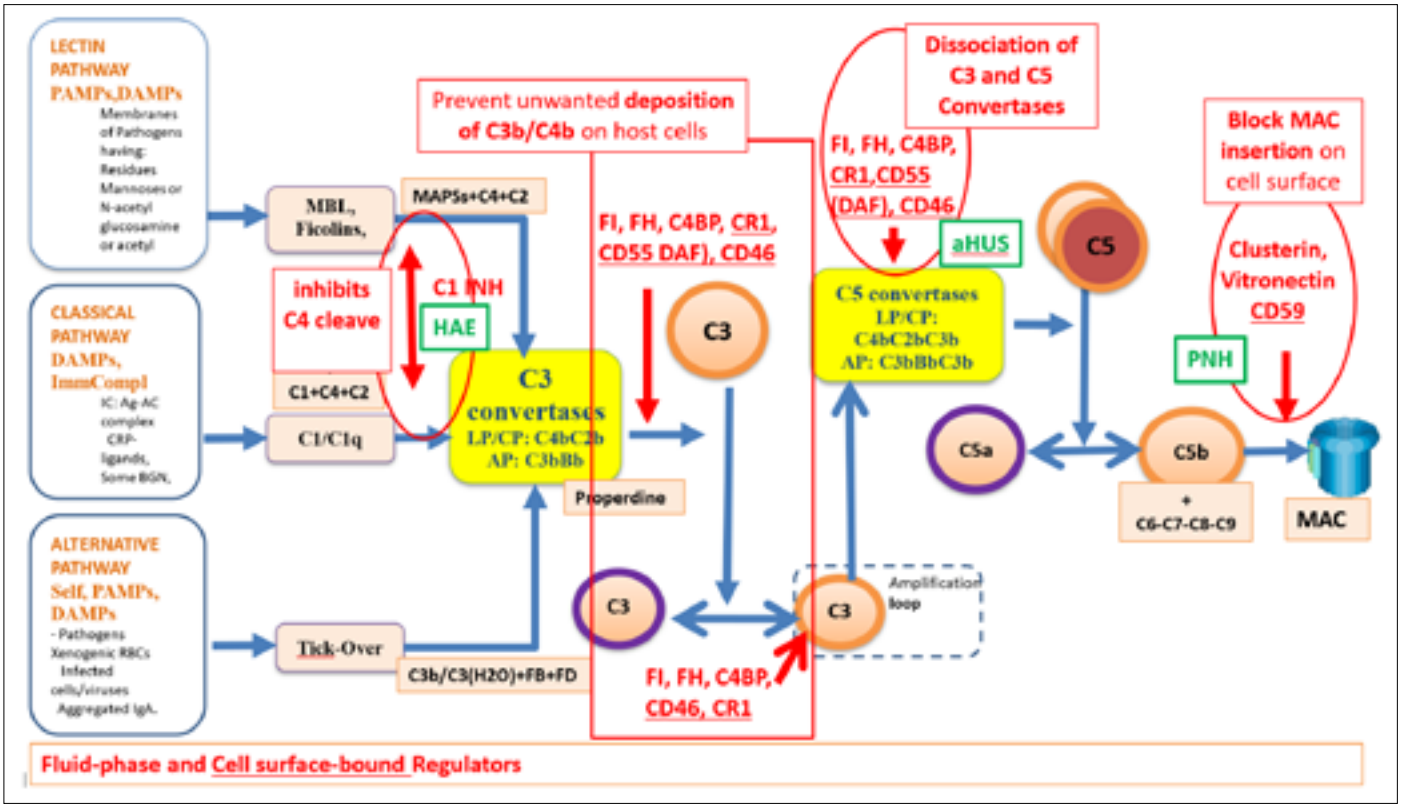
بمجرد بدء السلسلة التكميلية، تعمل الأجزاء التكميلية المتولدة (مثل C3b وC4bوC5b) معًا لتكوين مجمعات الهجوم الغشائي (MACs)، و ذلك بتشكيل C5 Convertase من خلال ارتباط جزء مركب C3 Convertase البديل و الكلاسيكي (C4b2a)(C3bBb) على التوالي بجزء C3b، وينتج هذا الارتباط أنزيم C5 Convertase، والذي يقسم بروتين C5 بعد ذلك إلى جزأين: C5a وC5b، اللذين يلعبان دورًا مركزيًا في تجميع معقد مهاجمة الغشاء، وتهييج أسطح الخلايا من أجل البلعمة، وتجنيد وتنشيط الخلايا المناعية، وتنظيم الاستجابات الالتهابية.(الشكل 1)

المنظمات:

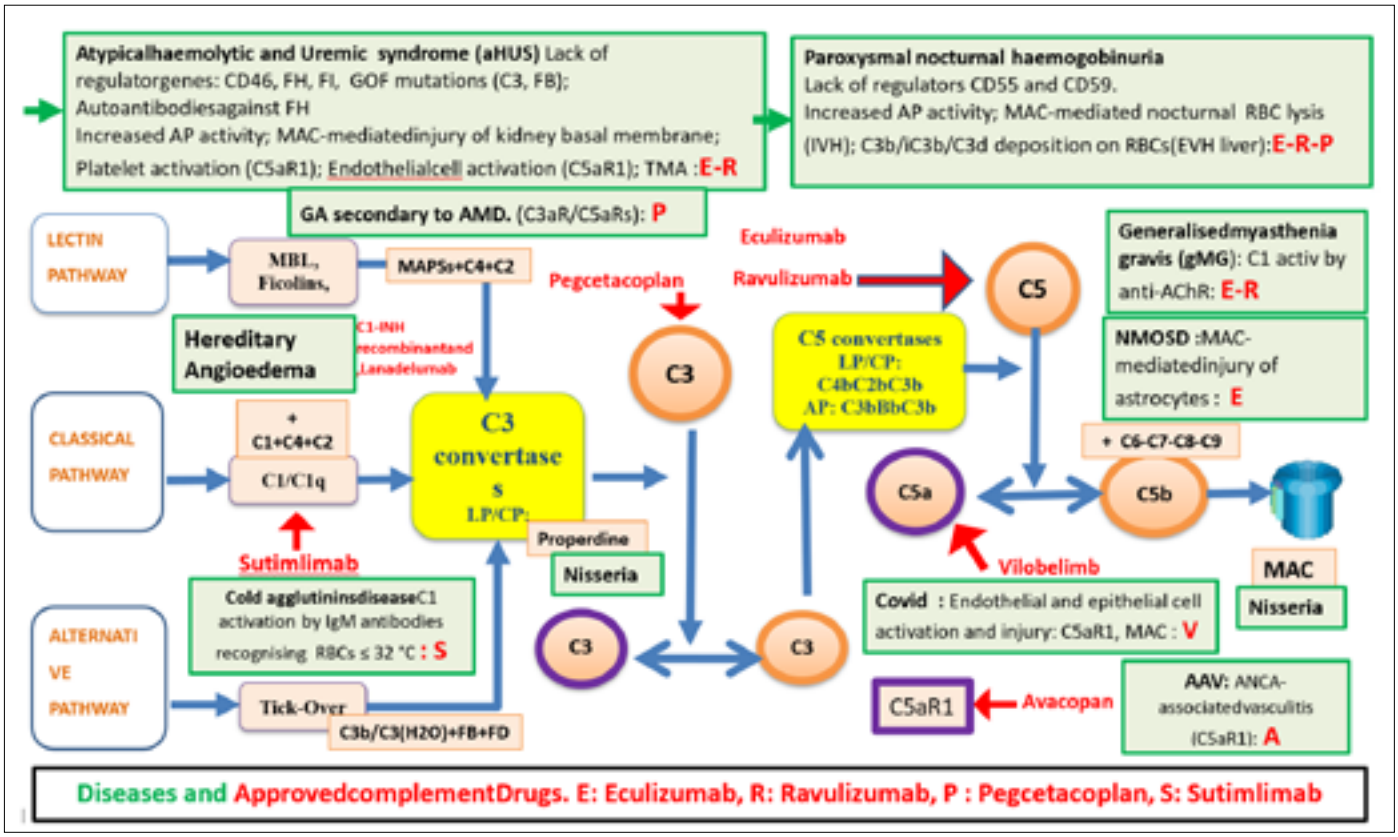
يحتوي النظام المكمل على 4 استراتيجيات متدرجة لمنع حدوث أضرار جانبية للأنسجة السليمة:



الشكل1: هناك ثلاثة اذرع معروفة للسلسلة التكميلية، المسار الكلاسيكي و البديل و مسار الليكتين. يعرض الرسم التوضيحي أعلاه الروابط و تسلسل التفعيل لكل مسار. نلاحظ تلاقي جميع المسارات الثلاثة لتلتصق بتكملة C3، و التي بدورها تسمح بتوليد محولات C5، و أخيرا تشكيل معقد مهاجمة الغشاء MAC، المكون من C5 و C6و C7و C8و متعددات C9.



الشكل 2: رسم توضيحي لمنظمات و مثبطات نظام المتممة. يشتمل نظام المتممة على لوائح صارمة تمنع أو تجهض عمليات التنشيط غير المقصودة على غشاء الخلية الذاتية أو المضيفة عن طريق تفكك المجمعات متعددة الجزيئات و التحلل البروتيني للبروتينات المثبتة مثل b3C و b4C.



الشكل 3: رسم توضيحي للأدوية المكملة المعتمدة والأهداف الخاصة بكل منها

للقيام بذلك، يستخدم النظام منظّمات في الطور السائل ومنظّمات مرتبطة بأغشية الخلايا.

ويتمثل المستوى الأول من التحكم في منع انقسام C4 بواسطة مسببات الأمراض والمواد السامة بفضل C1 INH، والذي يسبب غيابه الوراثي الوذمة الوعائية الوراثية.

المستوى الثاني من التحكم فيمنع ترسب C3bو C4b ونواتج تحللها على الخلايا المضيفة بفضل العامل I والعامل H والعامل C4BPو CR1.

ويتمثل المستوى الثالث في تفكك العاملان C3 Convertaseو C5Convertase المتكونان على سطح الخلايا المضيفة. ويتم التحكم في ذلك عن طريق العوامل H وC4Bbbو CD46و CR1 و CD55.

أما المستوى الأخير من التحكم في المستوى الرابع فيتمثل في إعاقة عملية التحويل بواسطة CD59، وClusteringو Vitronecting).

تضمن هذه الآليات الجماعية التنظيم الدقيق للنظام التكميلي، مما يحد من الأضرار التي تلحق بالأنسجة السليمة مع تعزيز الاستجابة المناعية الفعالة. (الشكل2)

الأمراض و العلاجات:

أول مرض مكمل وراثي تم علاجه هو مرض الوذمة الوعائية الوراثية Hereditary angioedema عن طريق الاستبدال من البلازما أو عن طريق C1INH المؤتلف. كما يتم علاجها أيضاً باستخدام Lanadelumab وهو جسم مضاد أحادي النسيلة موجه ضد كاليكرين البلازما النشط active plasma kallikrein.

في البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria التي ترجع إلى نقص في منظم CD59،ينتج عنها نشاط متزايد في المسار البديل ، وتحلل كريات الدم الحمراء بواسطة معقد مهاجمة الغشاء MAC، وترسب C3b/iC3b/C3d على كريات الدم الحمراء (EVH في الكبد): يمكن علاجه بواسطة Eculizumab وRavulizumab وهي أجسام مضادة أحادية النسيلة أو بواسطة Pegcetacoplan، وهو ببتيد دوري يُستطب أيضاً في حالات الضمور الجغرافي (GA) الثانوي للتنكس البقعي المرتبط بالعمر (AMD).

تحدث متلازمة انحلال الدم اليوريمي غير النمطية (aHUS) Atypical hemolytic uremic بسبب نقص وراثي في أحد الجينات المنظمة: طفرات CD46، FH، FI، GOF، FB، C3، والأجسام المضادة الذاتية ضد FH. وتؤدي هذه الحالات إلى زيادة نشاط المسار البديل؛ و بالتالي إصابة الغشاء القاعدي للكلية بواسطة معقد مهاجمة الغشاءMAC،تنشيط الصفائح الدموية (C5aR1)؛ تنشيط الخلايا البطانيةTMAوبالتالي، يتم استخدام مضادات C5 لعلاج هذا المرض بواسطة Eculizumab و Ravulizumab.

في مرض التراص البارد Cold agglutininsdisease، يتم تنشيط C1 بواسطة IgM الذي يتعرف على كريات الدم الحمراء الأقل من 32 درجة مئوية، لذلك يتم علاجه بواسطة الأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة لـ C1s، Sutimlimab.

في حالة الوهن العضلي الوبيل المعمم generalized myasthenia gravis ، يتم تنشيط C1 بواسطة مضاد anti-AChR، AChR. ويعالج هذا المرض أيضاً بمضادات C5 : Eculizumab وRavulizumab.

بالاضافة الى ذلك ، تمت الموافقة على مجموعة من الأدوية الأخرى لعلاج بعض الأمراض المكملة، كما هو الحال بالنسبة لالتهاب الأوعية الدموية المرتبط بالأجسام المضادة السيتوبلازمية المضادة للعدلات ((ANCA ANCA-associated vasculitis، اضطراب طيف التهاب النخاع والعصب البصري Neuromyelitis optica spectrum disorderأو كوفيد19- Covid-. أما بالنسبة للقابلية الوراثية للإصابة بعدوى التهاب السحايا النيسيريةNeisseria Meningitis فلا يوجد حتى الآن أي بديل عن الأجزاء المكملة المفقودة ويصبح التطعيم المضاد للمكورات السحائية للمرضى والمحيطين بهم ضرورياً. (الشكل3)

يعتبر فهم نظام المتممة وأدواره العلاجية أمرًا حيويًا لتحسين علاج الأمراض المتعلقة بخلله، إلا أنه على الرغم منالبحث المتزايد حول البيولوجيا التكميلية ساعدت في العديد من الجوانب في تطوير الأدوية، فقد حددت أيضًا عقبات إضافية أمام التدخلات الدوائية الناجحة، والتي ربما ستشكل بعض التحديات المستمرة لمطوري الأدوية التكميلية في المستقبل، إلا أن هناك الآن تقدمًا غير مسبوق في علاج المرضى الذين يعانون من الأمراض المرتبطة بالمكملات بنجاح.

شكر خاص للدكتور نزار مهلاوي، لتزويدنا بمعلومات حديثة حول انتشار ضعف المتممة في أوروبا.

المراجع:

1. Aghamohammadi, A., Rezaei, N., Yazdani, R., Delavari, S., Kutukculer, N., Topyildiz, E., Ozen, A., Baris, S., Karakoc-Aydiner, E., Kilic, S. S., Kose, H., Gulez, N., Genel, F., Reisli, I., Djenouhat, K., Tahiat, A., Boukari, R., Ladj, S., Belbouab, R., … Abolhassani, H. (2021). Consensus Middle East and North Africa Registry on Inborn Errors of Immunity. Journal of Clinical Immunology, 41(6), 1339–1351. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01053-z
2. Brodszki, N., Frazer-Abel, A., Grumach, A. S., Kirschfink, M., Litzman, J., Perez, E., Seppänen, M. R. J., Sullivan, K. E., &Jolles, S. (2020). European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. Journal of Clinical Immunology, 40(4), 576–591. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00754-1
3. Coss, S. L., Zhou, D., Chua, G. T., Aziz, R. A., Hoffman, R. P., Wu, Y. L., Ardoin, S. P., Atkinson, J. P., & Yu, C.-Y. (2023). The complement system and human autoimmune diseases. Journal of Autoimmunity, 137, 102979. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102979
4. West, E. E., Woodruff, T., Fremeaux-Bacchi, V., & Kemper, C. (2024). Complement in human disease: Approved and up-and-coming therapeutics. Lancet (London, England), 403(10424), 392–405. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01524-6