

El complemento

Dr. Rafael Herrera Esparza

Dra. Esperanza Ávalos Díaz

Capítulo 4

Contenido del capítulo

Introducción

Activación del sistema del complemento

- Vía clásica
- Vía alterna o de la properdina
- Vía de la lectina de unión a manosa

Complemento e infección

- Deficiencias de componentes de MAC
- Deficiencias de lectina de unión a manosa (MBL)

Receptores de complemento

Proteínas reguladoras

- Reguladores de la fase fluída
- Reguladores de membrana
- Un puente entre la inmunidad innata y adaptativa

Enfermedades causadas por deficiencias de proteínas reguladoras del complemento

- Angioedema hereditario
- Glomerulonefritis tipo II y factor H
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Deficiencia de fracciones del complemento
- Complemento e inflamación
- Complejos inmunes y complemento
- Complejos inmunes e hipersensibilidad
- Complejos inmunes y autoinmunidad
- Identificación de complejos inmunes en el suero de pacientes

Participación del complemento en la muerte celular

- Complemento y necrosis
- Complemento y apoptosis
- Basura celular y autoinmunidad

Referencias

INTRODUCCIÓN

El complemento humano es un sistema complejo y es uno de los componentes mayores de la inmunidad innata y adoptiva, tiene cuando menos 35 proteínas que participan en la activación, regulación y como moléculas efectoras de la defensa del hospedero. En el plasma los componentes

del complemento tienen una concentración de 3 g/L y constituyen el 15% de la fracción de globulinas; su nomenclatura corresponde al orden de descripción histórica, más que a su secuencia de activación.¹ Es un sistema que se activa enzimáticamente en cascada por tres vías:

1. Clásica, que es iniciada por anticuerpos en complejo con su antígeno respectivo.
2. Alterna, o de la properdina, iniciada por la autoactivación del fragmento inestable de C3 y su unión subsecuente a la superficie del patógeno activador.
3. De la manosa-lectinas, que inicia con el reconocimiento de ciertos azúcares.²

La capacidad citolítica del suero fue descrita por Jules Bordet en 1895, quien demostró que el suero antimicrobiano tiene dos sustancias activas, una que existe antes de la inmunización, llamada por él *alexina*, y otra que es el anticuerpo específico inducido por vacunación. En 1898 Bordet descubrió la capacidad hemolítica del suero y mostró que su acción sobre la sangre de diferente tipo era similar a la de un suero antimicrobiano y que la naturaleza de la reacción era coloidal. En otras palabras, estaba describiendo los efectos del sistema del complemento.³ Su caracterización inicial de este factor fue de un componente “termolábil” del suero que *complementaba* a los anticuerpos para matar a las bacterias (fig. 4-1).

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

La activación del sistema del complemento incluye los pasos de inicio, amplificación y lisis. Existen otras reacciones llamadas “discretas”. El sistema es regulado a diferentes niveles y está delicadamente balanceado. La activación del complemento está dirigida a la superficie de membrana del microorganismo invasor; bajo tales condiciones su depósito en otras células o tejidos debe ser limitado. Si la regulación del complemento pierde este balance, puede causar daño.⁴

Vía clásica

Se inicia cuando un complejo de antígeno y un anticuerpo de clase IgG o IgM une a C1 o primer componente del

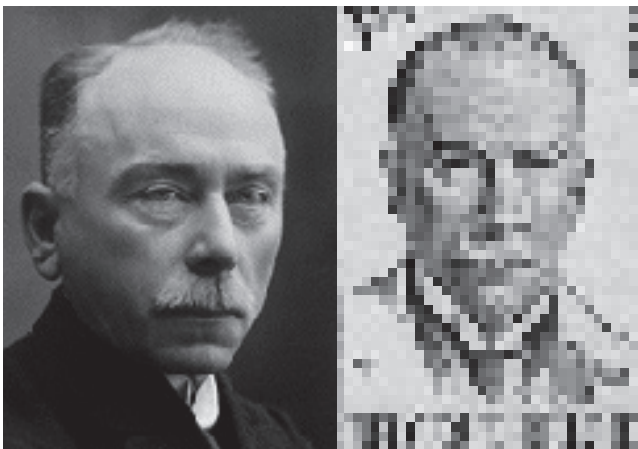


Fig. 4-1. Jules Bordet nació en Soignies, Bélgica, el 13 de Junio de 1870.

complemento. A esta fracción se le conoce como unidad de reconocimiento; es un complejo trimolecular formado por el ensamble de dos proteasas modulares C1r y C1s y la proteína de reconocimiento C1q. Los elementos clave de la molécula de C1 son los segmentos aminoterminal CUB1-EGF de C1r y C1s, estos median la asociación Ca^{2+} dependiente de C1r-C1s y la interacción con C1q.⁵

La activación de C1 es regulada por el inhibidor de C1 que une a C1r y C1s y los disocia de C1q. Físicoquímicamente C1q es una glicoproteína peculiar cuya estructura es similar a un ramo de seis flores, cada flor constituye un dominio globular que permite la interacción con varios fragmentos Fc de las inmunoglobulinas. La estructura cristalográfica del dominio globular muestra un ensamble compacto, casi esférico, mantenido por interacciones no polares con un ión Ca^{2+} . De este ensamble heterotrimérico dependen las propiedades versátiles de reconocimiento de la proteína.⁶

Cuando C1q se ancla al complejo inmune se activa C1 y rompe a C4 y a C2, produciendo los fragmentos C4a y C4b, así como C2a que es una estearasa de serina y C2b; la combinación de los fragmentos C4b y C2a forma a la convertasa de C3 que a su vez rompe al tercer componente o C3 y lo transforma en C3a y C3b. La unión de C3 a convertasa de C3 produce la convertasa de C5, la cual rompe a C5 en C5a y C5b que constituye una parte del complejo de ataque de membrana (MAC); por otro lado, los monómeros de C3b se acoplan a la membrana de las células blanco e inducen adherencia inmune por la vía de receptores específicos de diversas células efectoras que incluyen a linfocitos, polimorfonucleares, mononucleares y macrófagos. En esta cascada, los péptidos liberados durante los pasos sucesivos son C3a, C4a y C5a llamados **anafilatoxinas**. Se trata de pequeñas proteínas de 74 a 77 residuos, producto de la degradación proteolítica de los componentes del complemento C3, C4 y C5 respectivamente. Su nombre se debe a que son mediadores de múltiples reacciones de la respuesta inflamatoria aguda; C5a es la anafilatoxina más poderosa, le sigue C3a; C4a humana fue descrita en 1979 y designada como “la tercer anafilatoxina”, dada su similitud estructural con las dos anteriores y su dependencia de la arginina del extremo carboxilo terminal para su actividad biológica y propiedades proinflamatorias.

Los efectos anafilatónicos incluyen:

1. Contracción del músculo liso.
2. Aumento en la permeabilidad vascular.
3. Liberación de histamina de los mastocitos.
4. Quimotaxis de neutrófilos.
5. Activación y aumento de la agregación plaquetaria, y sobreexpresión en la expresión de las moléculas de adhesión que participan en el reclutamiento de neutrófilos: C3a y C5a constituyen un factor quimiotáctico para células cebadas.

Las anafilatoxinas son inactivadas por la carboxipeptidasa N, al cortarles la arginina del extremo carboxilo terminal; además existe una enzima inactivadora de C5a. Las

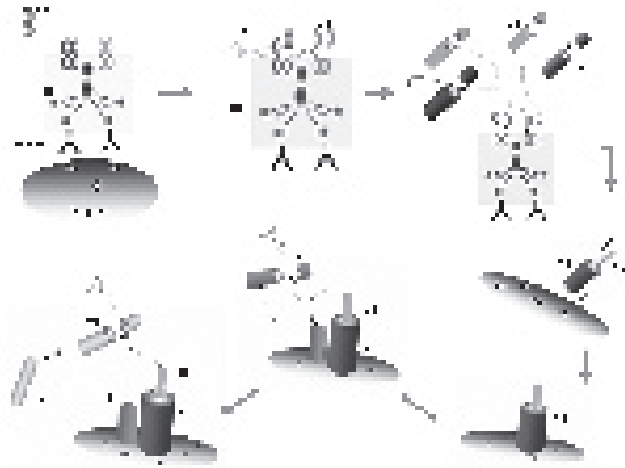


Fig. 4-2. Esquema de activación de la vía clásica del complemento, unidades de reconocimiento y activación.

convertasas C3 y C5 de la vía clásica son controladas por las proteínas RAC (reguladores de activación del complemento), que incluye a receptores tipo 1 unidos a membrana como: CR1, C3br, C4br, CD35, receptores tipo 2, como CR2, CD21, receptor del virus Epstein-Barr, MCP (proteína cofactor de membrana), CD46, DAF (factor desacelerador), C4Bp (proteína de unión C4b) y el factor H de las proteínas séricas.⁴ C4BP es una glicoproteína que inhibe la vía clásica del complemento debido a su propiedad de unir a C4b, también sirve como cofactor de FI que degrada a C3b y C4b. La principal forma de C4BP en plasma consiste en siete cadenas alfa idénticas y una beta, ambas con dominios CCP (proteína de control del complemento). Éstas tienen aminoácidos cargados en la interfase y son indispensables para la unión con C4b, por cierto que la unión con C3b requiere de más C4BP. Por otro lado, C4BP no inhibe a la convertasa alterna de C3 ensamblada, por lo que inhibe la fase fluida de la vía alterna del complemento^{7,8} (fig. 4-2).

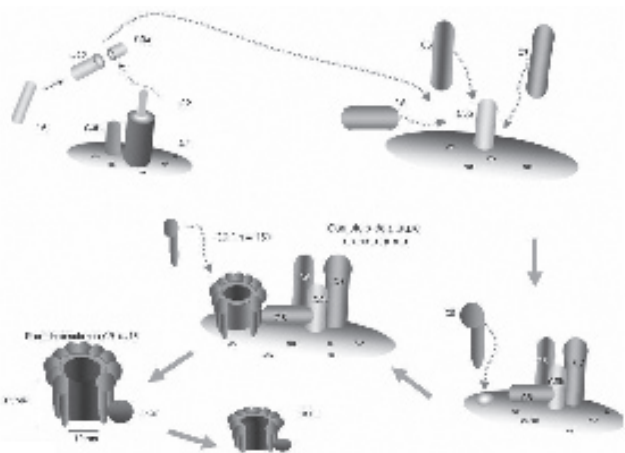


Fig. 4-3. Complejo de ataque de membrana y lisis celular.

Complejo de ataque de membrana. La convertasa de C5 tanto en la vía clásica como en la alterna (véase abajo) rompe C5 y produce C5a y C5b. El fragmento C5a es un potente quimioatrayente y anafilatoxina que actúa en toda clase de leucocitos y en otro tipo de células que incluyen endoteliales, de músculo liso, hepáticas y neuronales. Además de sus efectos proinflamatorios, C5a protege a las células contra estímulos tóxicos y estimula la proliferación neuronal y de hepatocitos. C5a es desarginada rápidamente por la carboxipeptidasa N y se convierte en un derivado menos potente C5adR. La forma dR tiene un espectro de acción diferente al fragmento intacto de C5a inductor de la liberación de leucotrieno C4 e interleucinas 4 y 13 (fig. 4-3).

C5b une a C6, C7 y C8 y forma el complejo tetramolecular C5-8 que cataliza la polimerización de C9 para constituir el complejo de ataque de membrana (MAC), formando un tubo de 160 nm de longitud por 100 Å de ancho; el tubo tiene un contorno hidrofílico con un diámetro exterior de 200 Å, se inserta en la membrana de la célula blanca e induce lisis celular; el MAC en pequeñas cantidades induce diversos procesos sin causar lisis. Algunas moléculas como la vitronectina, la clusterina y CD59 participan en la formación de MAC o en su inserción a la membrana celular.

Vía alterna o de la properdina

En este caso no participan los anticuerpos, el complemento es activado por la superficie bacteriana y diversos polisacáridos complejos. El C3b en la vía alterna se forma espontáneamente por el rompimiento de C3a a baja escala y puede unir a los blancos en la membrana y formar un complejo con el factor B que es degradado por el factor D; cuando el factor B se une a C3b es activado por el factor enzimático del complemento D y forma la enzima convertasa de C3 que es estabilizada por la properdina (P), la cual aumenta su vida media. Esta enzima degrada más C3 y causa mayor depósito de C3b sobre la membrana, y la unión adicional a convertasa de C5 de la vía alterna. Las reacciones subsecuentes son comunes para ambas vías, la clásica y la alterna y terminan con la formación de MAC. Las convertasas de C3 y C5 de la vía alterna son controladas por CR1, DAF, MCP y por el factor H. El catabolismo de C3b es mediado por el factor I y otras tres proteínas plasmáticas: el factor H, CD35 y CD46.

Vía de la lectina de unión a manosa (MBL)

La activación del complemento también se da por vía de la lectina de unión a manosa (MBL), las tres vías convergen en C3, después en C5 son equivalentes. La MBL es una molécula de la familia de lectinas dependientes del calcio (colectinas), cuya estructura tiene homología con C1q; es una molécula de reconocimiento conservada del sistema de inmunidad innata, que une diversos grupos de manosa de bacterias. Esta unión puede activar el complemento cuando MBL interactúa con dos proteasas de serina asociadas a MBL (MASP1 y MASP2); MSP2 degrada y activa a C4 y C2, en tanto que MASP1 degrada directamente a C3.⁹

La diferencia entre las tres vías estriba en los mecanismos activadores. La clásica es activada cuando C1q se une a las inmunoglobulinas de los complejos inmunes; la de la MBL es activada por la unión a carbohidratos microbianos; ambas vías, clásica y de la MBL comparten la capacidad de degradar C2 y C4 produciendo C2 una estearasa de serina, y C4b una covalentemente a los carbohidratos y grupos amino de los complejos inmunes. Por su parte, la vía alterna se activa espontáneamente con un bajo nivel de hidrólisis de C3.

COMPLEMENTO E INFECCIÓN

En 1883 Eli Metchnikoff descubrió la fagocitosis e introdujo el concepto de que el hospedero tiene una defensa de células en contra de la invasión microbiana;¹⁰ el complemento promueve la fagocitosis en los pasos de quimiotaxis, adhesión, opsonización vía C3b e iC3b y fagocitosis. La lisis causada por el complejo de ataque de membrana es determinante para la destrucción de bacterias, por lo que cualquier deficiencia desde las fases tempranas de activación, hasta la integración del complejo de ataque de membrana, implica un aumento en la susceptibilidad a las infecciones piogénicas.⁹ Recientemente las infecciones genitales han cobrado fuerza no obstante las campañas preventivas; *Neisseria gonorrhoeae* es una bacteria causante de uretritis, la resistencia del hospedero contra *Neisseria* no depende exclusivamente de la presencia o ausencia de alguna fracción del complemento. Esta bacteria desarrolla un mecanismo de evasión que le permite escapar a la acción tóxica del complemento, el mecanismo evasivo implica la sialilación de un residuo lactosilterminal bacteriano, que le permite unirse al factor H del hospedero, este regulador de la vía alterna del complemento funciona como cofactor del factor I en la proteólisis de C3b a iC3b, su efecto facilita la disociación de Bb de la convertasa de C3 de la vía alterna; la unión del factor H al grupo sialilado del gonococo funcionalmente produce una conversión completa de C3b a iC3b y una disminución de unión del C3 total. Si bien es cierto que la unión del factor H es crítica en la resistencia de la mayor parte de las cepas de *N. gonorrhoeae*, otras cepas resistentes pero sin residuos de ácido siálico terminal, pueden unirse a cantidades significativas de C3b para evadir el efecto del complemento.¹¹ La captura de factor H y otros factores constituyen un mecanismo bacteriano conservado de escape al ataque del complemento; éste y otros dispositivos biológicos son comunes en diversas bacterias como *Streptococcus pneumoniae*,¹² *Borrelia burgdorferi* y¹³ *Haemophilus influenzae*.¹⁴ El análisis genómico de algunas bacterias como *Neisseria meningitidis* sugiere que la resistencia al complemento depende de los genes determinantes de la síntesis de ácido polisialílico de la cápsula y de los lipooligosacáridos (LOS).¹⁵

Deficiencias de componentes de MAC (T2)

La deficiencia de componentes de ataque de membrana predispone a la infección por *Neisseria meningitidis*. Esta

bacteria causa meningitis y meningococemia, un grave problema de salud que varía por grupo de edad y región del mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay un millón de infectados de meningitis bacteriana por año (incluidas como causa *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*), de los cuales 200 000 mueren. Para la destrucción de estas bacterias, el ensamble del MAC es el prerrequisito para la formación del “canal lítico”; la deficiencia en una de las proteínas MAC (C5-8) aparentemente está relacionada con los brotes epidémicos de meningitis.⁹

Deficiencias de lectina de unión a manosa (T3)

En 1976 Soothill y Harvey describieron 11 niños con un defecto en la fagocitosis, transmitido en forma dominante. El trastorno era corregido *in vitro* al agregar plasma normal.^{9,16} La MBL de seres humanos es una proteína del suero que circula formando un complejo con un grupo de proteasas de serina asociadas a MBL (MASP-1, MASP-2 y MASP-3). Los complejos de MBL-MASP2 activan el complemento sin depender de un anticuerpo ni de C1; por la unión de la lectina a un repertorio apropiado de azúcares bacterianos. La proteasa de serina activada degrada secuencialmente a C4 y a C2 en forma análoga a la estearasa de C1, la degradación forma puentes covalentes de C4b2a, que funcionan como enzima convertasa de C3, esta reacción degrada a C3, con la producción de las opsoninas C3b/iC3b. Un solo gen codifica para MBL y se localiza en el cromosoma 10; se han descrito algunos polimorfismos en la región 5' del promotor y en el exón 1, de los que depende su concentración en el suero. También hay descritas tres mutaciones puntuales en los codones 52, 54 y 57 del exón 1 que se asocian a defectos en su expresión y por consecuencia en la activación del complemento.¹⁷⁻¹⁹

Las ficolinas-L, M y H son proteínas oligoméricas del suero con dominios parecidos a colágena y fibrinógeno; tienen actividad de lectina en el dominio parecido a fibrinógeno a través de la N-acetilglucosamina. Este dominio les permite reconocer los carbohidratos al contacto con un agente patógeno; las ficolinas activan el complemento por la vía de las lectinas; la ficolina-L (p35) actúa como opsonina, y la ficolina-H se asocia con las proteasas de serina activando la vía de las lectinas. Las proteínas surfactantes (SP) A y D actúan directamente en la opsonización; su deficiencia predispone a infección.²⁰

RECEPTORES DE COMPLEMENTO (T1)

Las fracciones del complemento o sus productos se unen específicamente a receptores de varios tipos de células que intervienen en actividades inflamatorias y de opsonización.²¹⁻³¹ En el cuadro 4-1 se sintetizan las características generales de los receptores.

CR1/CD35. (T4) Es una glicoproteína de 210-290 kDa con especificidad para los componentes del complemento C3b, C4b y con baja afinidad para iC3b. Su estructura es

Cuadro 4-1. Receptores del complemento

| Receptor/Superfamilia | Ligandos | Funciones |
|--|--|--|
| Regulador de activación de complemento CR1/CD35 cC1qR cC1qRp gC1qR CR2/CD21 | C3b,C3b1,C4b,C4bi C1q, MBL, SPA C1q, MBL, SPA C1q C3d,C3dg, iC3b, Virus de Epstein Barr | Opsonización Depuración antígenos/complejos inmunes Regulación de cascada el complemento. Unión de complejos inmunes a fagocitos Quimiotaxis Fagocitosis |
| Regulador de activación de complemento CR3/MAC-1 /CD11c/CD18 | iC3b iC3b | Quimiotaxis Agregación plaquetaria |
| Integrina β2 CR4/CD11b/ CD18 | C5a;C5a-desarginada C3a | Regulación de la actividad de células B Activación y proliferación de células B |
| Integrina β2 C5aR/CD88 | | Células dendríticas foliculares Activación de vía alterna |
| Proteína G-acoplada a receptores C3aR | | Adhesión, extravasación (monocitos, macrófagos y neutrófilos) Fagocitosis (macrófagos y neutrófilos) |
| Proteína G-acoplada a receptores | | síntesis de óxido nítrico Adhesión y extravasación (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas) Fagocitosis (macrófagos, neutrófilos) Agregación plaquetaria Quimioatracción Desgranulación Fagocitosis Expresión de CR3 (macrófagos, neutrófilos) Desgranulación de mastocitos Contracción de músculo liso Síntesis de óxido nítrico |

similar al factor H, C4bp; al factor desacelerador (DAF); a la proteína cofactor de membrana (MCP), CR2 y C1r; al receptor de IL-2; a la glicoproteína 1 β2; a la cadena de la haptoglobina, y al factor XIIIb, que están involucrados en el control del complemento. Todas estas proteínas son conocidas como familia reguladora de activación del complemento (RCA). El dominio extracelular de CR1 tiene una variedad de 30 o más unidades homólogas de 60 a 65 aminoácidos, de los que 10 a 15 están altamente conservados en todos los miembros de la familia, incluidas cuatro cisteínas ligadoras que crean una triple asa (repeticiones cortas de consenso [*short consensus repeat*, SCR]). El arreglo distintivo de CR1 es que tiene seis repeticiones homólogas largas (LHR) con un 70 a 95% de homología entre cada LHR. Probablemente las LHR resultaron de la duplicación de segmentos genéticos. CR1 se expresa en monocitos, macrófagos, polimorfonucleares, células T, células dendríticas foliculares, podocitos glomerulares, células de Kupffer y eritrocitos; une el fragmento activo del complemento C3b con C4b e iC3b; produce fagocitosis, liberación de lactoferrina de los granulocitos, liberación de IL-1 y síntesis de prostaglandinas; participa de manera muy importante en la depuración de complejos inmunes solubles.

Receptores de C1q. Se han descrito tres proteínas asociadas a las células con afinidad por C1q:

1. cC1qR es una proteína hidrofóbica de 56 kDa que semeja la calreticulina y que une a la cola de colágeno de C1q.

2. C1qRp es un promotor de la fagocitosis de 126 kDa que tiene una especificidad de ligando similar; el producto del gen es de 641 aminoácidos y tiene una secuencia líder de 21 aminoácidos con una secuencia que semeja al dominio de carbohidratos de tipo C de 156 aminoácidos, contiene cinco dominios parecidos al factor de crecimiento epidérmico, un segmento transmembrana de 25 aminoácidos y una cola intracitoplásmica de 47 aminoácidos en su extremo carboxilo terminal.
3. gC1qR es una proteína de 33 kDa en la membrana celular que reconoce las regiones de las cabezas globulares de C1q, su peso es mayor en los gránulos intracelulares de los neutrófilos y es de 88 a 90 kDa. El gen codificador produce una proteína de 282 aminoácidos con una secuencia líder de 13 aminoácidos seguida por un fragmento hidrofóbico de 60 residuos; la proteína madura tiene 209 aminoácidos de los que 63 están cargados.

CR2 (CD21). Es una proteína transmembranal de tipo I, pesa 145 kDa, con especificidad para los fragmentos del complemento iC3b y C3dg, también contiene un sitio de anclaje para el virus de Epstein-Barr; es un miembro de la familia RCA y se expresa a través de dos productos de empalme (*splicing*) alternativo; su porción extracelular es muy flexible y se han reportado cuando menos tres alelos en seres humanos; se trata de un receptor que se expresa en células B maduras, astrocitos, plaquetas y epitelio farín-

Cuadro 4-2. Distribución celular de receptores de complemento

| Célula | C5aR | C3aR | CR1 | CR2 | CR3/4 | cC1qR | C1qRp | gC1qR |
|---------------------------------|------|------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| Monocitos (macrófagos) | + | + | + | - | + | - | - | - |
| Neutrófilos | + | + | + | - | + | - | - | - |
| Eosinófilos | + | + | + | - | + | - | - | - |
| Basófilos (mastocitos) | + | + | + | - | + | - | - | - |
| Células NK | - | - | + | - | + | - | - | - |
| Células B | - | - | + | + | - | + | + | - |
| Células T | - | - | + | + | - | + | - | - |
| Eritrocitos | - | - | + | - | - | + | - | - |
| Plaquetas | - | - | - | - | + | + | + | - |
| Células dendríticas foliculares | - | - | + | + | + | + | + | + |
| Kupffer | + | - | + | - | + | - | - | + |
| Estrelladas | + | - | - | - | - | + | + | + |
| Microglia | + | - | - | - | + | - | - | - |
| Astrocitos | + | - | - | + | - | + | - | + |
| Endoteliales | + | - | - | - | - | - | - | - |
| Epiteliales | + | - | + | - | - | - | - | - |
| Fibroblastos gingivales | - | - | - | - | - | - | + | + |

geo; une a iC3b, C3dg, C3b y C3 hidrolizada (C3i) y a la proteína gp350-220d del virus de Epstein-Barr; forma complejos binarios con CR1, CD19 y CD23 (receptor de IgE de baja afinidad); tiene 16 repeticiones cortas de consenso (SCR) de 60 a 70 aminoácidos que están seguidas de 128 residuos; el dominio transmembrana tiene 28 aminoácidos y una cola corta intracitoplásmica de 34 aminoácidos que actúa como transductora de señales.

CR3 y CR4. Los receptores de complemento tipo 3 (CR3/MAC-1/CD11b/CD18) y tipo 4 (CR4, p150/95, CD11c/CD18) son glicoproteínas heterodiméricas que comparten la cadena β o CD18; tienen especificidad por iC3b; son miembros de la superfamilia de integrinas y son proteínas de adhesión; se les llama integrinas $\beta 2$ porque contienen la misma subunidad β .

La subunidad β es una glicoproteína de 95 kDa codificada en la región q22 del cromosoma 21; contiene 678 aminoácidos, un dominio extracelular con 57 residuos de cisteína, de los que 24 ocurren en tres unidades repetidas, un segmento transmembrana de 23 aminoácidos y la cola citoplásmica de 43 residuos; contiene un sitio de adhesión dependiente de iones metálicos que contribuye a unir el ligando en el receptor intacto.

La subunidad α de CR3 es una glicoproteína de 155 kDa con 1 092 aminoácidos en el dominio extracelular, 26 en el segmento transmembrana y 19 en la cola citoplásmica. La subunidad CR3 α muestra 63% de homología con CR4, que es una glicoproteína de 150 kDa con un segmento extracelular de 1081 residuos, 26 transmembrana y 29 de la cola citoplásmica. CR3 y CR4 están codificados por genes localizados en las bandas p11 y p13.1 del cromosoma humano 16. Ambas proteínas están presentes en leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos, las dos unen iC3b en una interacción dependiente de magnesio. Su unión a CR3 activa señales de transducción para

el rearrreglo del citoesqueleto. La diapédesis leucocítica requiere de una adhesión de alta afinidad dependiente de CR3 con la urocinasa activadora del plasminógeno o CD87. Esta interacción depende de un dominio de lectina de CR3 ubicado en los residuos 943-1 047; la adhesión de alta afinidad es reversible cuando la enzima CD87 es unida por su receptor y secundariamente se une a un segundo sitio entre los residuos 424-440 de CR3.

C5aR, CD88. Es una glicoproteína de 42 kDa que tiene alta afinidad por C5 y los fragmentos C5a y C5a desarginado. C5a pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G tipo rodopsina; el arreglo específico de siete hélices transmembrana está conservado en esta familia de receptores. Existen otros miembros de la superfamilia que incluyen a los receptores de C3a, fMLP, IL-8, factor activador de plaquetas, tachicnina, receptores adrenérgicos y opsina. El gen de C5aR está localizado en posición q13.3-13.4 del cromosoma 19.

Este receptor se expresa en células mieloides y algunas no mieloides como células endoteliales, de Kupffer, células estrelladas, sinusoidales del epitelio hepático, astrocitos y células de la microglia. C5aR tiene un mayor tamaño en eosinófilos de 50 a 55 kDa, que en neutrófilos de 42 kDa, presumiblemente por un empalme alternativo o por modificaciones postraduccionales. La forma de 42 kDa une a C5a con alta afinidad. En granulocitos y monocitos induce remodelación del citoesqueleto, expresión de selectinas L, sobrerregulación de moléculas de adhesión y de los receptores CR1, CR3 y CR4, síntesis de radicales libres, producción de selectinas P y E, lo mismo que ICAM-1. La señalización es mediada por proteínas de unión GTP y fosfolipasa D. C5aR señala en macrófagos la fagocitosis de antígenos recubiertos de complemento en ausencia de IgG unida a FcR, efecto importante durante la respuesta inmune primaria cuando exclusivamente está presente la IgM.

C3aR. Este receptor contiene siete segmentos transmembrana con sus 482 aminoácidos que muestran un 37% de homología con C5aR, difiere en 175 aminoácidos de la segunda asa extracelular, también tiene tamaño variable; una forma es de 54 a 61 y la otra de 86 a 107 kDa. Se expresa en monocitos, macrófagos y polimorfonucleares y rara vez en linfocitos, también se puede encontrar en células de hepatoma y en células B de amígdala y en líneas celulares de leucemia.

C3aR tiene diferentes afinidades por su ligando, la forma de alta afinidad se expresa pobremente, en tanto que el receptor de baja afinidad es el más prevalente; su expresión en líneas celulares se incrementa con IFN γ . Su interacción con el ligando induce liberación de calcio intracelular indicando que la proteína G²¹⁻³¹ está involucrada (cuadro 4-2).

PROTEÍNAS REGULADORAS

Las células del huésped requieren de protección contra las propiedades inflamatorias y destructivas del complemento. Existen 30 glicoproteínas controladoras, 20 que actúan en el plasma y 10 en la membrana celular y regulan cada paso de la cascada de activación del complemento, así como la depuración de partículas o células recubiertas de complemento. Estas moléculas protegen al huésped.³²

Reguladores de la fase fluida

El complemento puede autoamplificar su activación en la fase fluida por proteínas como el inhibidor de C1 (C1INH), el factor H, la clusterina (apo-J) y la proteína S (vitronectina).

C1INH. Es una glicoproteína de 478 aminoácidos, que pesa 105 kDa, sus cadenas laterales de carbohidratos constituyen un tercio de su peso molecular; es una de las proteínas más glucosiladas del plasma, sintetizada principalmente en el hígado, en los monocitos y en los fibroblastos dérmicos, en respuesta al IFN γ , IL-1 e IL-6. El gen que codifica para esta proteína se localiza en el cromosoma 11 y tiene ocho exones y siete intrones. Perteneció a la familia de inhibidores de las proteasas de serina (serpinas), con las que comparte propiedades funcionales y estructurales. C1INH inhibe las proteasas de serina C1r y C1s y previene la autoactivación del complejo C1qrs; también inhibe a la calicreína, al factor XII de la coagulación y a las proteasas de serina asociadas a MBL (MASP-1 y MASP-2).

C4bp. La proteína de unión de C4 es un inhibidor de la convertasa de C3 de la vía clásica (C4b2A). Es el inhibidor fisiológico del complemento de mayor tamaño, y está formado por siete cadenas α idénticas y una cadena β ligadas por puentes disulfuro y enlaces no covalentes; su estructura parece un pulpo, con unidades cortas de consenso repetidas (SCR). Cada cadena contiene tres SCR y actúa como un factor desacelerador que desplaza irreversiblemente C2a de C4b2A; además, actúa como cofactor del factor I (proteasa plasmática). C4bp inactiva a C4b a C4c y C4d.

Factor H. En la vía alterna este factor es análogo a C4bp; es un inhibidor de la fase fluida de la enzima convertasa de APC3 (C3bBb); está compuesto por 20 unidades SCR dispuestas en tándem; su gen está cercano a otros genes reguladores del complemento con unidades SCR, formando un racimo de genes en un brazo del cromosoma 1. El extremo amino terminal tiene el dominio funcional principal y un dominio de unión para C3b; una vez que ocurre la unión a C3b, el factor H compite con el factor B por la unión de C3b; también desplaza a Bb de la convertasa de C3bBb (actividad desaceleradora). El tercer mecanismo que inhibe la convertasa de APC3 es la participación como cofactor del factor I en la proteólisis de C3b a iC3b. En la superficie de membrana el factor H puede discriminar entre las moléculas activadoras y no activadoras unidas a C3b; entre las primeras están los microbios y otras sustancias extrañas en forma particulada, las no activadoras incluyen a las células hospederas y otras estructuras con sustancias polianiónicas, como el ácido siálico y los glicosaminoglicanos.

Clusterina, proteína S/vitronectina. La clusterina es una proteína plasmática multifuncional formada por dos cadenas (α y β), con peso de 70 a 80 kDa; induce la agregación celular, se une a los complejos terminales del complemento y previene su inserción en la membrana celular. El resultado es la formación de complejos solubles incapaces de inducir lisis. La proteína S se sintetiza inicialmente como una glicoproteína de una cadena. Una de las principales formas alélicas constituye la proteína S que rápidamente es degradada proteolíticamente y produce la forma de dos cadenas. En el plasma existe una mezcla de las formas de 65 y 75 kDa, es sintetizada primordialmente en el hígado, pero también es producida por las plaquetas y los macrófagos. La proteína S une a los complejos nacientes C5b-7 y C5b-9 y previene su incorporación en las membranas.

Reguladores de membrana

Existen cuatro reguladores bien caracterizados:

- 1 El receptor de C3b (CR1, CD35).
- 2 La proteína cofactor de membrana (MCP, CD46) y el factor desacelerador (DAF, CD55). Inhiben las C3/C5 convertasas.
- 3 La protectina (CD59). Es un inhibidor de MAC.
- 4 El factor homólogo de restricción (HRF) o proteína de unión C8 (C8bp). Es otro inhibidor de MAC. La principal función de estos reguladores es proteger las células humanas contra el ataque de membrana autólogo. CR1/CD35 fue descrito en receptores del complemento.

MCP/CD46. Es una glicoproteína de membrana de 51 a 68 kDa que se encuentra en todas las células hematopoyéticas excepto eritrocitos, está presente en células endoteliales; contiene cuatro SCR con tres sitios de glucosilación y difiere de tamaño. Pueden expresarse cuatro isoformas por célula individual y por tejido. MCP une a C3b y actúa



Fig. 4-4. Angioedema adquirido asociado a lupus eritematoso.

como cofactor I en la proteólisis de C3b y C4b. El sitio de unión para C3b está localizado en el tercer y cuarto SCR adyacente a la membrana celular; el extremo amino terminal tiene una secuencia de 70 aminoácidos ricos en serina-prolina-treonina (STP), altamente glucosilada que dirige a la proteína hacia afuera de la membrana y la protege contra la proteólisis.

DAF/CD55. Es una proteína de 70 kDa presente en la membrana de células sanguíneas periféricas, células endoteliales, epiteliales y placentarias. El extremo amino terminal de DAF contiene cuatro SCR y una región STP. DAF se une y disocia convertasa de C4b2a de la vía clásica y convertasa de C3bBb de la vía alterna. La expresión de DAF es baja y puede aumentar por algunos estímulos, y actuar como ligando o como receptor de algunos patógenos.

CD59. La protectina es una glicoproteína de 18 a 25 kDa que inhibe la lisis causada por el complemento, tiene varios nombres (p18, MACIF, HRF20, MIRL, protectina o CD59). Se expresa en células sanguíneas, epiteliales, espermatozoides, en miocardiocitos y en células malignas. Es una glicoproteína de anclaje, aunque también existe una forma soluble. El gen de CD59 está localizado en p13 del cromosoma 11, tiene cuatro exones. CD59 se une al complejo C5b-8 y limita la formación del complejo polimérico de C9. CD59 puede incorporarse a la membrana celular de algunos patógenos.³²

Un puente entre la inmunidad innata y adaptativa

Las lectinas constituyen el medio por el cual el sistema inmune discrimina para reconocer “lo propio y no propio”,

un mecanismo conservado desde los invertebrados. Son las moléculas más primitivas del sistema del complemento. Las dos clases de lectinas colágenas que pueden activar el complemento son MBL y ficolinas, ambas existen en los pulpos; MASP1, MASP2 y MASP 3 aparece en las lampreas; en tanto que la vía clásica del complemento aparece en los tiburones; C3 y al factor B aparecen en los erizos de mar. Los complejos inmunes, que activan de la vía clásica del complemento a través de C1q, aparecen después como un mecanismo de inmunidad adquirida.³³

ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFICIENCIAS DE PROTEÍNAS REGULADORAS DEL COMPLEMENTO

Angioedema hereditario

La deficiencia de C1INH causa el angioedema hereditario (AEH), una enfermedad autosómica dominante clasificada bioquímicamente en tipos I y II. La enfermedad tipo I, con bajos niveles plasmáticos de C1INH, es la más frecuente y se debe a cambios estructurales en el gen (delecciones, inserciones o mutaciones), que previenen la producción apropiada de RNA mensajero. La enfermedad tipo II es causada por mutaciones puntuales del gen o regiones cercanas; los pacientes tienen niveles normales o aún elevados de C1INH, pero la proteína funcionalmente es defectuosa. Existe una forma adquirida de angioedema asociada a enfermedades linfoproliferativas; clínicamente todas las formas de angioedema son idénticas y se caracterizan por ataques recurrentes de edema no doloroso, sin prurito en piel y mucosas. Las áreas más afectadas son la cara y las extremidades (fig. 4-4).

El edema gastrointestinal causa dolores tipo cólico, en tanto que el edema laríngeo puede causar insuficiencia respiratoria. La gravedad y la frecuencia de los ataques varían, usualmente pueden durar hasta 72 horas. La participación de C1INH es prevenir la excesiva permeabilidad vascular. Esta función depende de la regulación de las proteasas de contacto, del factor XIIa y de la calicreína plasmática. El mediador del ataque de angioedema por la falla en C1INH es probablemente la bradicinina a pesar que C2b parece influir. El angioedema se acompaña de un descenso del nivel de C1INH en el plasma, las fracciones C2 y C4 se consumen durante los ataques, C3 es normal; C1q es patognomónicamente lo que distingue la forma adquirida de la hereditaria.³² Los ataques agudos de angioedema pueden tratarse con concentrados de C1INH, con plasma fresco o con agentes antifibrinolíticos. Los andrógenos como el danazol pueden ser útiles.³⁴⁻³⁶

Glomerulonefritis tipo II y factor H

El factor H es una proteína que actúa como regulador del complemento; como componente de la matriz extracelular, une receptores del tipo integrinas e interactúa con ligandos del tipo de la proteína C reactiva, trombospondi-

Cuadro 4-3. Deficiencias de proteínas del complemento

| Deficiencia | Manifestación clínica |
|--------------------------------------|---|
| C1qrs, C4, C2 | Infecciones piógenas, enfermedad por complejos inmunes (ej. LES) |
| Inhibidor de C1 | Angioedema |
| C3, factores H e I | Infecciones piógenas recurrentes |
| Inhibidor de C3, C3b | Infecciones piógenas recurrentes |
| C5 (Enfermedad de Leiner) | Dermatitis seborreica, diarrea persistente, infecciones por gramnegativos |
| C5, C6, C7, C8, properdina, factor D | Infecciones recurrentes por <i>Neisseria</i> |
| C9 | Asintomática |
| DAF, HRF y CD59 | Hemoglobinuria paroxística nocturna |

na, sialoproteína, osteopontina y heparina. Su disfunción o deficiencia causa glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II. El hallazgo de lechones noruegos con deficiencia del factor H, ha ayudado a entender mejor la enfermedad. Los animales mueren tempranamente por insuficiencia renal, su vida se prolonga si se administran plasma o purificados de factor H.

Esta deficiencia en seres humanos es rara y de menores consecuencias. Algunos miembros de familias con tal deficiencia tienen glomerulonefritis, otros pueden desarrollar síndrome urémico-hemolítico, o una miscelánea de enfermedades autoinmunes; otros pueden estar clínicamente sanos. El efecto neto de la deficiencia de factor H es que la vía alterna del complemento tiene un consumo exagerado. Algunos pacientes con defectos de la vía alterna presentan lipodistrofia.^{32,37}

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Es una enfermedad hemolítica rara (un caso/millón de habitantes) causada por deficiencia de los factores reguladores del complemento CD59 y DAF. Se caracteriza por hemólisis intravascular, hemoglobinuria y tendencia a la trombosis vascular. Los leucocitos y eritrocitos carecen de algunas proteínas de anclaje GPI; la síntesis de GPI requiere de la transferencia de N-acetilglucosamina al aceptor de fosfatidilinositol (PIG). El análisis genético del cromosoma X (Xp22.1) demuestra una mutación del gen PIG-A, defecto que impide la síntesis de proteína GPI; las proteínas reguladoras DAF y CD59 son ancladas vía GPI, por lo cual aumenta la sensibilidad de las células hematopoyéticas a la lisis por complemento. En la mayor parte de los casos los síntomas son por deficiencia de CD59; la deficiencia aislada de DAF no causa síntomas. El cuadro clínico aparece espontáneamente y durante procesos infecciosos, o cuando el sistema del complemento es activado.³⁸

Deficiencia de fracciones del complemento

C4 tiene dos formas, C4A y C4B, aproximadamente el 1% de los pacientes con deficiencia de C4, son homocigotos deficientes para C4A y cerca del 3% son homocigotos deficientes para el alelo C4B, sin embargo, la mayoría no tiene una enfermedad relacionada con esta deficiencia.³⁹ La deficiencia de C2 es causada por la delección de 28 pares de bases; en pacientes con un alelo nulo C2 resulta en un codón de terminación prematuro y ausencia de la proteína C2. El cuadro 4-3 lista algunas de las deficiencias descritas. La deficiencia de C3 es la más grave. Los individuos con deficiencia de los componentes terminales del sistema del complemento (C5 a C9) son susceptibles a infecciones de bacterias encapsuladas, particularmente a *Neisseria meningitidis*, ya que los pili de esta bacteria interactúan con CD46, una proteína humana de la superficie celular, la cual está involucrada en la regulación de la activación del complemento.⁴⁰

COMPLEMENTO E INFLAMACIÓN

El complemento es activado en los sitios de inflamación y puede causar daño por el depósito del complejo de ataque de membrana y los ligandos celulares como C4b y C3b que activan leucocitos con receptores de complemento. Además, el complemento amplifica el daño mediante las anafilatoxinas C5a y C3a, que promueven el influjo de células inflamatorias. El complemento puede activarse por la vía clásica a través de complejos inmunes (véase más adelante), o por la vía de las lectinas a causa de isquemia y reperusión; esta vía expone a los fosfolípidos y las proteínas mitocondriales que directamente unen a C1q o vía MBL; por otro lado el complemento puede activarse indirectamente por la unión de anticuerpos naturales, o por la proteína C reactiva (PCR).⁴¹

COMPLEJOS INMUNES Y COMPLEMENTO

La respuesta inmune adoptiva se caracteriza por la producción de anticuerpos que forman complejos inmunes con su antígeno respectivo. El complemento se une a los complejos inmunes a través de dominios de unión a inmunoglobulinas de C1q, y de manera no específica por opsonización de anticuerpos con productos de degradación de complemento, particularmente de C3b.

Los complejos inmunes bajo circunstancias normales tienen la capacidad de eliminar antígenos, microorganismos, químicos y células infectadas o transformadas, y también regulan la magnitud, carácter, duración y memoria de los eventos inflamatorios subsecuentes. En estados patológicos causan daño tisular, como en las reacciones de hipersensibilidad tipo II, donde los anticuerpos interactúan con antígenos solubles, formando complejos inmunes circulantes (CIC), que tienden a acumularse en sitios de filtración, como son los ganglios linfáticos, riñones y articulaciones sinoviales, esto se observa en algunas enfermedades autoinmunes.

La formación y depuración de complejos inmunes dependen de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los CI, entre las que destacan:

1. Habilidad para interactuar con receptores celulares de inmunoglobulinas.
2. Habilidad para activar el complemento o para unirse a sus receptores.
3. Capacidad para depositarse en los tejidos.
4. Características químicas de la liberación de anticuerpos y de la liberación de antígenos solubles.
5. Tamaño, valencia e isotipo de inmunoglobulina. Los síntomas varían con la proporción de antígeno o anticuerpo.^{42,43}

La primera observación clínica de que los complejos inmunes juegan un papel importante en enfermedad fue hecha en 1905, por Von Pirquet y Schick, en pacientes inmunizados con anticuerpos neutralizantes obtenidos de suero de caballo contra toxina diftérica. Posteriormente, Frank J. Dixon y Jacinto Vázquez sentaron las bases experimentales de las enfermedades por complejos inmunes solubles en un modelo animal (conejos), lograron inducir glomerulonefritis y vasculitis generalizada en presencia de complejos inmunes circulantes, y demostraron que la actividad del complemento disminuía luego que los complejos se depositaban en los tejidos. Identificaron tres etapas de esta respuesta patológica: a) exceso de antígeno e inicio de la producción de anticuerpos; b) disminución de los niveles de complemento y equivalencia de antígeno-anticuerpos, con formación y depósito de complejos inmunes; c) los complejos se depuran y hay exceso de anticuerpos específicos.

COMPLEJOS INMUNES E HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III inician con la formación de complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento y generan C3a y C5a que tienen propiedades quimiotácticas y causan liberación de aminas vasoactivas. Estas sustancias aumentan la permeabilidad vascular, facilitan la salida de polimorfonucleares, promueven el reclutamiento de fagocitos en los sitios de depósito de los complejos inmunes, causan inflamación e incrementan el daño tisular.

El complemento puede inhibir la formación de complejos inmunes bloqueando la interacción Fc-Fc, y por otra parte, solubiliza los complejos ya formados, insertando componentes activados como C4b, C3b y C3d; ambos procesos rompen la unión antígeno-anticuerpo. Los complejos inmunes formados por IgG (IgG1 o IgG3) o IgM activan la vía clásica del complemento por unión con C1q. Los complejos inmunes que contienen solamente IgA activan únicamente la vía alterna del complemento.

La unión antígeno-anticuerpo induce un cambio conformacional de la inmunoglobulina en las regiones Fc, particularmente en el dominio de unión a sus receptores

Fc (FcR). Los anticuerpos tienen afinidad por diversos tejidos de acuerdo al tipo de FcR. El depósito de complejos inmunes (CI) activa a los fagocitos e inducen la producción de mediadores inflamatorios encargados de la reacción de hipersensibilidad tipo III; además, los complejos pueden activar o inhibir la expresión de genes de citocinas, quimocinas, moléculas de adhesión, prostaglandinas, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y el reclutamiento celular.

Los fragmentos del complemento asociados a complejos inmunes se unen a CR1, CR2, CR3 o CR4 de eritrocitos, neutrófilos, células mesangiales y linfocitos. CR1 es el receptor más importante para depurar complejos inmunes; se une a los complejos con C3b, iC3b o C4b, de manera que disminuye la posibilidad de que se deposite en otros tejidos y facilita la inactivación del complemento. CR2 no participa en la depuración de complejos inmunes, CR3 y CR4 se encuentran solamente en neutrófilos y macrófagos y su función principal es activar la adhesión celular leucocítica.⁴²

Los complejos inmunes asociados a C3 en la célula endotelial promueven que las células adheridas liberen elastasa y catepsina G de los gránulos primarios, produciendo daño por proteasas; a nivel renal dañan la membrana basal e inducen proteinuria.

Los complejos inmunes opsonizados con C3b y C4b son blanco de células que expresan CR1 (CD35) en su superficie. C1q es la porción de reconocimiento del primer componente del complemento, que luego de unirse al complejo inmune permite la activación de la vía clásica y la unión a fagocitos donde son destruidos. La interacción de complejos inmunes de IgG con C1q es una respuesta efectora común de varias enfermedades autoinmunes y se

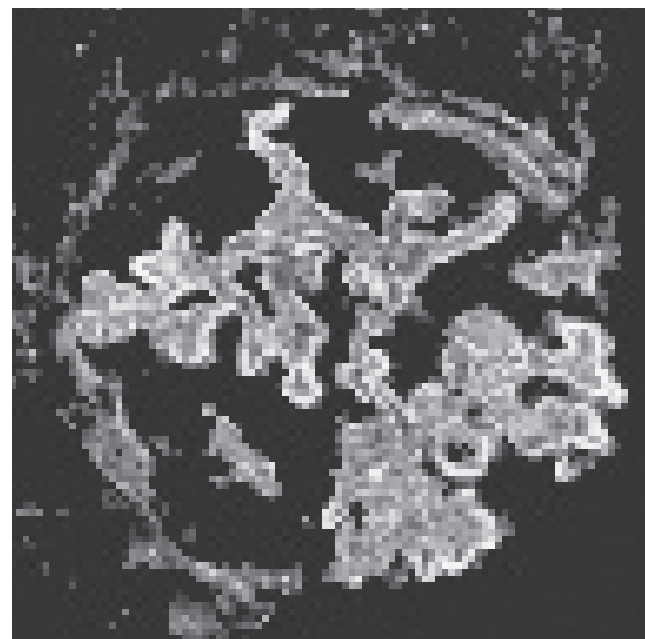


Fig. 4-5. Depósitos glomerulares de complejos inmunes en lupus.

conoce como reacción de Arthus. C5a es un potente quimioatrayente, que participa en el reclutamiento de células inflamatorias en el sitio donde se depositan los complejos inmunes.

Otras moléculas como la selectina P (CD62p) y Mac-1 (CD11b/CD18), C1q y la proteína C reactiva intervienen en el depósito de complejos inmunes y en el reclutamiento de células inflamatorias; la presencia de complemento sin selectina P es insuficiente para inducir la acumulación de neutrófilos en los sitios con CI tisulares. Mac-1 o CR3 es importante después de la adherencia inicial de neutrófilos, ayuda a reorganizar las fibras de actina del citoesqueleto y previene que el neutrófilo se libere del sitio con CI y regrese a la circulación. Los mecanismos inflamatorios son atenuados por Mac-1 o por deficiencia de C3.

La sustancia P es un neuropéptido vasoactivo que actúa como mediador de la permeabilidad vascular y amplifica los cambios inflamatorios que ocurren cuando se depositan complejos inmunes. La liberación de sustancia P es un suceso temprano que precede a la participación de C5a, en la lesión mediada por complejos inmunes.⁴²

Existen diferentes manifestaciones patológicas de las reacciones de hipersensibilidad tipo III que dependen de la ruta de entrada del antígeno y resultan del depósito de complejos inmunes a nivel local o sistémico. Por otra parte, una producción exagerada o depuración anormal de complejos inmunes en el ser humano también son causa de patología, por ejemplo en enfermedades autoinmunes, reacciones a drogas, infecciones y neoplasias.

Las reacciones locales causadas por complejos inmunes se conocen como fenómeno de Arthus, que resulta de la interacción local antígeno-anticuerpo, originando inflamación vascular (vasculitis localizada). Esta reacción puede ser inducida experimentalmente en animales por la inyección intradérmica de un antígeno contra el cual había sensibilización previa, y en seres humanos cuando se aplican pruebas cutáneas o por inhalación de antígenos que provocan una reacción alérgica mediada por IgE. Sin embargo algunos alérgenos producen una respuesta de IgG, como es el caso del síndrome de pulmón de granjero, causado por antígenos derivados de esporas de *Micropolyspora faeni* y *Thermoactinomyces vulgaris*. Otra patología es la alveolitis alérgica o neumonitis intersticial por inhalación de antígenos de desechos aviarios.

La enfermedad del suero se presenta cinco a 10 días después de la administración de un antisuero y se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, artralgias o artritis, leucopenia, proteinuria y lesiones cutáneas como urticaria. Esta sintomatología es debida al depósito de complejos inmunes en la membrana basal vascular, espacios intersticiales sinoviales, paredes alveolares, unión dermoepidérmica en la piel y regiones subepiteliales y subendoteliales glomerulares, lo que produce inflamación y daño tisular subsecuente. En este proceso participan las aminas vasoactivas, quimocinas, citocinas y anafilotoxinas. Los complejos inmunes asociados a complemento se unen a neutrófilos y monocitos a través de receptores de complemento

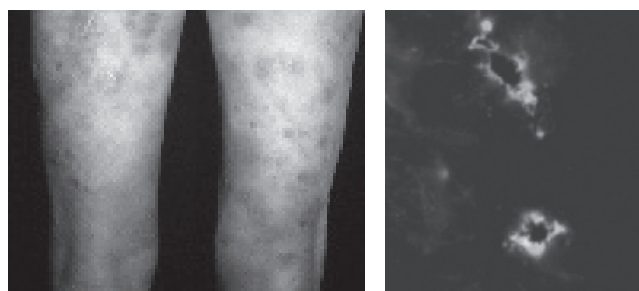


Fig. 4-6. Eritema nodoso leproso. Depósitos de C3 en vasos dérmicos en eritema nodoso

y de receptores Fc ; la unión promueve la fagocitosis y la liberación celular de citocinas, enzimas proteolíticas y radicales libres, que causan daño tisular por necrosis. Generalmente los efectos clínicos de la enfermedad del suero son transitorios.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad tipo III o enfermedad por complejos inmunes varía con el tipo y gravedad de los síntomas; incluye antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, prednisona y drogas inmunosupresoras, como ciclofosfamida y azatioprina. Existe un número de terapias inmunomoduladoras experimentales; por ejemplo, en un modelo animal de lupus en ratones, el uso de un monoclonal anti-C5 que inhibe la activación de C5 incrementa la sobrevida en relación con animales no tratados. Probablemente en el futuro sea posible el uso de monoclonales que se unan a receptores Fc de las células inflamatorias o de monoclonales anti-Mac-1 para prevenir la activación de neutrófilos dependiente de complejos inmunes, entre otros.⁴⁴

COMPLEJOS INMUNES Y AUTOINMUNIDAD

En enfermedades autoinmunes, la formación de complejos inmunes circulantes contribuye a la presencia de sintomatología asociada a la enfermedad; es el caso del lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Goodpasture, el síndrome de Sjögren y la poliarteritis nodosa entre otras.

En el lupus eritematoso sistémico la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG e IgM contra varios componentes del núcleo, entre los que destacan el DNA, nucleosomas, ribonucleoproteínas, histonas y otras proteínas como Ro, La, etc., que interactúan de manera iónica con otras proteínas y ácidos nucleicos, pueden formar CIC, especialmente el lupus. Estos pacientes producen autoanticuerpos contra otros compuestos como los fosfolípidos y contra células completas como plaquetas, eritrocitos, neutrófilos y linfocitos.⁴²⁻⁴⁴

Los complejos inmunes en lupus se depositan en la microvasculatura de la piel, articulaciones, riñones y pulmones; causan reclutamiento de células fagocíticas e inflamación; cuando los complejos inmunes se forman en la circulación vascular, pueden causar coagulación y trombosis (fig. 4-5).

La manifestación más grave en el lupus es la nefritis, causada por el depósito de complejos inmunes con carga catiónica sobre las membranas basales glomerulares; por su tamaño no pueden ser fácilmente depurados, lo que activa persistentemente la vía clásica e incrementa la producción local de citocinas y aminas vasoactivas, aumentando la permeabilidad vascular. Este proceso induce proteinuria y daño glomerular.

La mayor parte de los complejos inmunes en el lupus son de clase IgG e IgM que activan el complemento por la vía clásica. Una vez formados se unen a CR1 de eritrocitos y se transportan al hígado para su eliminación. Hay pacientes que presentan deficiencias de alguna proteína del complemento, como C2 y C4, en el caso de C1q; aún cuando es muy rara, el 90% de los pacientes desarrolla lupus. Un defecto en el proceso de complejos inmunes produce una retención de complejos formados, y una limpieza defectuosa induce a una mayor exposición a autoantígenos, lo que amplifica la respuesta autoinmune.

La enfermedad de Goodpasture es un padecimiento autoinmune caracterizado por anticuerpos antimembrana basal glomerular, cuyos epítomos son el dominio NC1 de la cadena alfa 3 de la colágena tipo IV, que se encuentra en los alvéolos pulmonares y en los capilares glomerulares. El inicio de la enfermedad no es claro pero puede ser subsecuente a infección respiratoria aguda o exposición a hidrocarburos. Clínicamente se manifiesta por glomerulonefritis de rápida progresión con hemorragia pulmonar.⁴⁵

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III también pueden ser inducidas por drogas, entre las más frecuentes están las sulfonamidas, tiouracilo, hidantoína, diuréticos como tiazidas. La anemia hemolítica inducida por drogas es un ejemplo.

Los complejos inmunes llegan a tener una importante función en padecimientos infecciosos como endocarditis bacteriana subaguda, glomerulonefritis postestreptocócica, eritema nodoso leproso (fig. 4-6); en enfermedades virales como dengue, hepatitis viral, y en enfermedades parasitarias como paludismo y toxoplasmosis, entre otras. En algunas neoplasias también se puede observar enfermedad por complejos inmunes.

IDENTIFICACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES EN EL SUERO DE PACIENTES

Las pruebas que se utilizan para estudiar complejos inmunes incluyen la precipitación y radiomarcaje de C1q en complejos inmunes. Las pruebas de conglutinina detectan solamente los complejos inmunes que contienen iC3b. Es importante determinar la concentración de algunas fracciones del complemento como C3, C4 y CH50. Se han utilizado líneas celulares como células Raji y células B linfoblastoides, que tienen receptores Fc de baja afinidad para IgG y alta afinidad para receptores de componentes de complemento, por lo cual son sensitivas.

PARTICIPACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LA MUERTE CELULAR

Complemento y necrosis

Las células necróticas carecen de moléculas reguladoras que en condiciones normales previenen la unión del complemento. La activación del complemento contribuye a la necrosis secundaria a la isquemia, lo que sucede en los infartos miocárdico y cerebral.³⁸

Complemento y apoptosis

La muerte celular programada tiene lugar continuamente y se deben depurar 1×10^9 /kg de material apoptótico por fagocitosis. El reconocimiento del material apoptótico depende de diversas moléculas como CD14, calreticulina, CD91, SRA, CD68, CD36, PtdSerR, β 2GP1R, α 2 β 3, vitronectina R y CD31; además la célula apoptótica necesita expresar ligandos como ICAM3, TSP1, tipo oxLDL, Ptd-Ser expuesta y ACAMP. Otras moléculas ligadoras son necesarias para la interacción entre los fagocitos y las células apoptóticas; destacan iC3b, C1q, β 2GP1, Gas6, MFGE8, CRP y otras pentraxinas. Las fallas en el complemento impiden el recubrimiento del material apoptótico, que no es reconocido ni depurado. Esta condición produce una acumulación tóxica.

Basura celular y autoinmunidad

Se acepta que la activación del complemento contribuye al desarrollo de lesiones inflamatorias en enfermedades autoinmunes; es el caso del lupus eritematoso sistémico. La evidencia circunstancial de asociación de activación del complemento en tejido lesionado sugiere que algunos tejidos como la piel y el riñón pueden ser el blanco patogénico por el ataque del complemento. Por otro lado, las deficiencias congénitas de complemento aumentan el riesgo para desarrollar lupus; esta evidencia parece irreconciliable con lo que tradicionalmente se había aceptado. No obstante en una enfermedad tan compleja como el lupus, ambos hallazgos pueden ser explicados por el amplio espectro clínico, bioquímico y fisiopatológico de la enfermedad. En el lupus los mecanismos de limpieza de la basura celular están alterados. Hay evidencia clínica y experimental de que el complemento participa activamente en la limpieza de material apoptótico o necrótico. La falta de complemento, sea transitoria por consumo (complejos inmunes), o real por deficiencias congénitas de complemento, favorecen el acúmulo de basura celular, la que en individuos genéticamente predispuestos puede disparar la producción de autoanticuerpos y los síntomas de autoinmunidad.

En conclusión el sistema del complemento es un elemento primordial del sistema inmune que tiene funciones fisiológicas en la eliminación de patógenos y participa del daño tisular en condiciones patológicas. Actualmente es factible modular sus efectos.

REFERENCIAS

- Müller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem*, **1988**;57:321–347.
- Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s like serine protease. *J Exp Med*, **1992**;176:1497–1502.
- Petterson A. The Nobel lectures in immunology. The Nobel prize for physiology or medicine, 1919, awarded to Jules Bordet for his discoveries relating to immunity. *Scand J Immunol*, **1990**;32:425-428.
- Makrides BC. Therapeutic inhibition of the complement system. *Pharmacol Rev*, **1998**;50:59-78.
- Gregory LA, Thielens NM, Arlaud GJ, Fontecilla-Camps JC, Gaboriaud C. X-ray structure of the Ca²⁺-binding interaction domain of C1s. Insights into the assembly of the C1 complex of complement. *J Biol Chem*, **2003**;278:32157-32164.
- Gaboriaud C, Juanhuix J, Gruez A, Lacroix M, Darnault C, Pignol D, Verger D, Fontecilla-Camps JC, Arlaud GJ. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J Biol Chem*, **2003**; Sep 5.
- Gigli I, Fujita T, Nussenzweig V. Modulation of the classical pathway C3 convertase by plasma protein C4b-binding and C3b inactivator. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1979**;76:6596–6600.
- Blom AM, Kask L, Dahlbäck B. CCP1–4 of the C4b-binding protein alpha-chain are required for factor I mediated cleavage of complement factor C3b. *Molecular Immunology*, **2003**;39:547-556.
- Walport MJW. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, **2001**;344:1058-1066.
- Smith KA. Medical immunology: a new journal for a new subspecialty. *Medical Immunology*, **2002**;1:1-17.
- Ram S, McQuillen DP, Gulati S, Elkins C, Pangburn MK, Rice PA. Binding of complement factor H to loop 5 of porin protein 1A: a molecular mechanism of serum resistance of nonsialylated *Neisseria gonorrhoeae*. *J Exp Med*, **1998**;188:671-680.
- Duthy TG, Ormsby RJ, Giannakis E, Ogunniyi D, Stroehrer UH, Paton JC, Gordon DL. The human complement regulator factor H binds *Pneumococcal* surface protein PspC via short consensus repeats 13 to 15. *Infect Immun* **2002**;70:5604-5611.
- Hellwage J, Meri T, Heikkilä T, Alitalo A, Panelius J, Lahdenne P, Seppälä IJT, Meri S. The complement regulator factor H binds to the surface protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem*, **2001**;276:8427-8435.
- Williams BJ, Morlin G, Valentine N, Smith AL. Serum resistance in an invasive, non typeable *Haemophilus influenzae* strain. *Infect Immun*, **2001**;69:695-705.
- Geoffroy MC, Floquet S, Metais A, Nassif X, Pelicic V. Large-Scale Analysis of the *Meningococcus* genome by gene disruption: resistance to complement-mediated lysis. *Genome Res*, **2003**;13:391-398.
- Soothill JF, Harvey BA. Defective opsonization. A common immunity deficiency. *Arch Dis Child*, **1976**;51:91-99.
- Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summerfield JA. Structure and evolutionary origin of the gene encoding a human serum mannose-binding protein. *Biochem J*, **1989**;262:763.
- Sastry K, Herman GA, Day L, Deignan E, Bruns G, Morton CC, Ezekowitz RA. The human mannose-binding protein gene: exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *J Exp Med*, **1989**;170:1175-1189.
- Wallis R, Cheng JYT. Molecular defects in variant forms of mannose-binding protein associated with immunodeficiency. *J Immunol*, **1999**;163:4953-4959.
- Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol*, **2003**;21:547-578.
- McGreal E, Gasque P. Structure-function studies of the receptors for complement C1q. *Biochem Soc Trans*, **2002**;30:1010-4.
- Herbert A, O'leary J, Krych-Goldberg M, Atkinson JP, Barlow PN. Three-dimensional structure and flexibility of proteins of the RCA family—a progress report. *Biochem Soc Trans*, **2002**;30:990-996.
- Hannan J, Young K, Szakonyi G, Overduin MJ, Perkins SJ, Chen X, Holers VM. Structure of complement receptor (CR) 2 and CR2–C3d complexes. *Biochem Soc Trans*, **2002**;30:983-989.
- Ross GD. Role of the lectin domain of Mac-1/CR3 (CD11b/CD18) in regulating intercellular adhesion. *Immunol Res*, **2002**;25:219-227.
- Gao J, Choe H, Bota D, Wright PL, Gerard C, Gerard NP. Sulfation of tyrosine 174 in the human C3a receptor is essential for binding of C3a anaphylatoxin. *J Biol Chem*, **2003**;sep 26:278(39):37902-9.
- Lienenklaus S, Ames RS, Tornetta MA, Sarau HM, Foley JJ, Crass T, Sohns B, Raffetseder U, Grove M, Holzer A, Klos A, Kohl J, Bautsch W. Human anaphylatoxin C4a is a potent agonist of the guinea pig but not the human C3a receptor. *J Immunol*, **1998**;161:2089-2093.
- Murakami Y, Yamamoto T, Imamichi T, Nagasawa S. Cellular responses of guinea-pig macrophages to C4a; inhibition of C3a-induced O₂⁻ generation by C4a. *Immunol Lett*, **1993**;36:301-304.
- Natochin M, Gasimov KG, Moussaif M, Artemyev NO. Rhodopsin determinants for transducin activation: a gain-of-function approach. *Biol Chem*, **2003**;278:37574-37581.
- Riedemann NC, Guo RF, Laudes IJ, Keller K, Sarma VJ, Padgaonkar V, Zetoune FS, Ward PA. C5a receptor and thymocyte apoptosis in sepsis. *FASEB J*, **2002**;16:887-888.
- Akatsu H, Abe M, Miwa T, Tateyama H, Maeda S, Okada N, Kojima K, Okada H. Distribution of rat C5a anaphylatoxin receptor. *Microbiol Immunol*, **2002**;46:863-874.
- Leslie RGQ. Complement receptors. En: *Nature Encyclopedia of Life Sciences*. London: Nature Publishing Group, **1999**. <http://els.net/> [doi:10.1038/npg.els.0000512].
- Meri S, Jarva H. Complement regulatory proteins. En: *Nature Encyclopedia of Life Sciences*. London: Nature Publishing Group, **1999**. <http://www.els.net/> [doi:10.1038/npg.els.0001434].
- Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, **2002**;2:346-353.
- Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci*, **2003**;29:195-203.
- Circolo A and Strunk RC. Hereditary angioedema – understanding the basis of C1 inhibitor deficiency. *The Immunologist*, **1997**;5:166-170.
- Ritchie BC. Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci*, **2003**;29(3):259-267.
- Zipfel PF. Complement factor H: physiology and pathophysiology. *Semin Thromb Hemost*, **2001**;27:191-199.

38. Meletis J, Terpos E. Recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Sci Monit*, **2003**;9:RA161-172.
39. Suzuki J, Suzuki S, Nozawa R, Kawasaki Y, Suzuki H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hereditary deficiency of the 4th component of complement. *Clin Nephrol*, **2003**;60(4):279-283.
40. Johansson L, Rytönen A, Bergman P, Albiger B, Källström H, Hökfelt T, Agerberth B, Cattaneo R, Jonsson AB. CD46 in meningococcal disease. *Science*, **2003**;301:373-375.
41. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*, **2001**;344:1140-1144.
42. Eggleton P. Hypersensitivity: immune complexes mediated (Type III). En: *Nature Encyclopedia of Life Sciences*. London: Nature Publishing Grup, **1999**. [http://www.els.net/\[doi:10.1038/npg.els.0001138\]](http://www.els.net/[doi:10.1038/npg.els.0001138]).
43. Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E, Moreno J. Complejos inmunes y su potencial patogénico. En: *DGIP-UAZ (ed.). Biología de los anticuerpos antinucleares*. Zacatecas: Universidad Autónoma de Zacatecas, Serie Científica y Tecnológica, **1997**:65-72.
44. Hardy KJ, deShazo RD. Immune complex disease. En: *Nature Encyclopedia of Life Sciences*. London: Nature Publishing Grup, **1999**. [http://www.els.net/\[doi:10.1038/npg.els.0002164\]](http://www.els.net/[doi:10.1038/npg.els.0002164]).
45. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*, **2003**;5:107-115.