

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
 "DR. JOSÉ ASSEF YARA"
 CIEGO DE ÁVILA

Vías de activación y funciones biológicas del sistema complemento.

Pathway of activation and biological functions of complement system.

María Lina Jiménez Pardo (1), Lina Marta Pérez Espinosa (2), Marianela Alberro Fernández (3), Yeny María Camejo Pérez (4).

RESUMEN

El sistema de complemento es un sistema funcional de proteínas plasmáticas y una pequeña proporción de proteínas de membrana que interaccionan unas con otras de una forma regulada y participan en muchas de las funciones efectoras de la inmunidad natural y adquirida. Se conocen más de 30 proteínas que se activan secuencialmente unas con otras a través de tres vías fundamentales de activación: vía de las lecitinas, vía clásica y vía alternativa. Entre sus funciones está la lisis de bacterias y virus, participar en los procesos inflamatorios, facilita la quimiotaxis y la vasodilatación, opsonización de antígenos, neutralización de virus, y solubilización de inmunocomplejos.

Palabras clave: ACTIVACION DE COMPLEMENTO.

1. Médico Veterinario. Máster en Educación Superior. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar.
2. Especialista de 2do Grado en Embriología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Asistente.
3. Especialista de 2do Grado en Embriología. Profesora Asistente.
4. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Profesora Instructora.

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas del siglo XIX, cuando se investigaban los efectos de los anticuerpos sobre los microorganismos y los glóbulos rojos, se observó que se requería para matar los microorganismos o lisar los glóbulos rojos, además del anticuerpo específico resistente al calor, una actividad que estaba presente en los sueros normales y que era sensible al calentamiento. Bordet llamó a esta actividad "alexina" y Ehrlich fue quien la denominó Complemento (complementaba el efecto de los anticuerpos) (1).

El sistema del complemento no es una simple proteína sino un sistema funcional de proteínas plasmáticas y una pequeña proporción de proteínas de membrana que interaccionan unas con otras de una forma regulada y participan en muchas de las funciones efectoras de la inmunidad humoral y de la inflamación (2-3). El hepatocito es el principal productor de factores del complemento, continúan los macrófagos activados, el tejido epitelial intestinal y el genitourinario (4).

La terminología de las proteínas del complemento se hizo a medida que se descubrieron las proteínas sin tener en cuenta su secuencia de activación; durante la actuación de la cascada enzimática se generan segmentos de tamaños diferentes el de mayor tamaño se designa con la letra b y el de menor con la letra a, ejemplo la rotura de C3 origina C3a y C3b. Los dos fragmentos resultantes tienen actividades biológicas diferentes para cada uno de ellos (5).

El sistema complemento tiene una serie de propiedades que lo capacitan para funcionar eficazmente en la defensa contra elementos extraños sin alterar los tejidos normales y aumenta su concentración en el plasma durante la infección por lo que se usa en el diagnóstico clínico de enfermedades infecciosas (6), ante un proceso infeccioso se activa y luego de su activación, se generan péptidos con notable actividad proinflamatoria y opsonizante, además de la formación del complejo de ataque a membrana con acción lítica directa (7).

Activación del complemento.

Para que el complemento lleve a cabo sus funciones es necesario la formación y activación de las proteasas C3 y C5 convertasas. Se conocen tres rutas para la activación de C3 convertasa: la vía clásica, la alternativa y la de las lectinas. En las distintas rutas de activación se originan péptidos que también participan en la inflamación. Algunos componentes del complemento se

activan al unirse a la superficie de agentes infecciosos en ausencia de anticuerpos así se tiene que la vía de las lectinas y la vía alternativa se inician con el reconocimiento de moléculas extrañas, proteínas o carbohidratos, en la superficie de los agentes patógenos. La vía alternativa se inicia al unirse espontáneamente un componente activado del complemento a la superficie del patógeno. En cada una de las tres vías intervienen un conjunto de proteínas del complemento diferentes (10). Se puede considerar una cuarta vía a partir de C5 que conlleva a la etapa final que es la lisis (5).

En los tejidos el complemento se activa por medio del depósito de complejos inmunes, los cuales activan la vía clásica a través de la unión de la porción Fc del anticuerpo con la proteína C1q. Por otra parte las células necróticas pierden las moléculas de superficie que normalmente regulan la activación del complemento y por ello son blancos de la lisis mediada por este sistema (8). En cuanto a las bacterias gram (+) poseen un peptidoglicano de membrana que promueve la formación de la C3 convertasa inicia la activación del complemento por vía alterna. Los lipolisacáridos de bacterias gram (-) pueden activar el sistema a partir de C1q o de C3 al poseer receptores para estos componentes del complemento (7).

Iniciadores de las tres vías de activación del complemento.

Vías Iniciadores

Clásica Complejos inmunes

 Células apoptóticas

 Algunos virus y bacterias gram-negativas

 Proteína C reactiva, unida a su ligando

Lectinas Microorganismos con grupos manosa terminales

Alterna Bacterias, hongos, virus y células tumorales

Vías de activación del complemento (Figura No.1), la vía de las lectinas, la vía clásica y la vía alterna.

Vía clásica

La primera proteína que interviene es la proteína C1 y es el mecanismo efector para la repuesta inmunitaria mediada por anticuerpo ya que se activa tras la unión del C1 a la porción Fc del anticuerpo, no son todos los anticuerpos, activan el complemento (IgM y ciertas clases de IgG: IgG3, IgG1 e IgG2 siguiendo ese orden). Al unirse el antígeno con el anticuerpo se inducen cambios conformacionales en el fragmento Fc que expone un lugar de unión para el componente C1 (9,10). Para que se inicie la activación del C1, el C1q debe unirse a dos moléculas de anticuerpo. Debido a que la IgM suele estar en forma pentamérica, esta molécula es un activador más potente que la IgG (11,6).

El C1 está en el suero como un complejo macromolecular que consiste en un C1q y dos moléculas de C1r y otras dos de C1s (Figura No.2), formando un complejo estabilizado por Ca^{++} (C1qr2S2) (12, 2, 13).

La unión del C1q a la porción Fc del anticuerpo induce cambios conformacionales en el C1r que lo convierten autocatalíticamente en un enzima esterasa activa (Figura No.3).

Posteriormente, el C1r rompe el C1s en una enzima parecida a C1s, que tiene dos sustratos, el C2 y el C4. El C1s hidroliza un pequeño fragmento de la cadena a (C4a), dejando libre el lugar de unión del C4b y lo convierte en activo. El fragmento C4b se une a la superficie de la diana en un lugar próximo al C1, posteriormente la proenzima C2 se une al lugar de la unión de C4b y el C1s que se encuentra cerca corta el pequeño fragmento C2b que difunde en el medio. El complejo así formado, C4b2a, se llama la convertasa C3/C5, se refiere a su papel de conversión de los dos proenzimas C3 y C5 en formas enzimáticamente activas (6,7). La convertasa C3/C5 hidroliza un pequeño fragmento (C3a) de la parte amino terminal de la cadena a, se genera el C3b. Una sola molécula de la convertasa C3/C5 puede generar unas 200 moléculas de C3b, se produce así una tremenda amplificación del sistema. El C3b se une a la superficie del antígeno extraño y sirve a su vez como un lugar de unión del C5, modifica su conformación de tal forma que la convertasa que se encuentra en proximidad puede romperlo

en C5a y C5b, se inicia así la formación del complejo de ataque de membrana. El fragmento C3b tiene además una función importante como partícula opsonizante ya que los fagocitos tienen receptores para el C3b (2, 9, 5) (Figura No. 4).

Vía alternativa

La vía alternativa está compuesta por cuatro proteínas séricas, el C3, el Factor B, el Factor D y la Properdina. Se activa a través de constituyentes de la superficie celular que son extraños para el organismo. Por ejemplo, los componentes de las membranas bacterianas pueden activar la vía alternativa.

La vía alterna o alternativa se inicia por la unión covalente de una cantidad pequeña de C3b a los grupos hidroxilo de los carbohidratos y proteínas presentes en la superficie bacteriana; este C3b está disponible gracias a una ruptura continua del C3 en el plasma. En el suero, en una situación normal (en ausencia de infección) se está produciendo continuamente una activación limitada que produce sólo pequeñas cantidades de C3b.

El C3 sérico tiene un puente tioéster inestable que está sujeto a un proceso lento de hidrólisis espontánea dando lugar al C3a y al C3b. Pero como este C3b* está en fase fluida, la mayor parte de él se hidroliza por agua y se inactiva. El fragmento C3b, necesario para la formación de la C3 convertasa, se une de manera inespecífica a la superficie celular de una bacteria o a una partícula vírica, pudiendo activar el complemento sobre la membrana de células propias (14), se inicia el bucle de amplificación de la ruta alternativa. Las membranas de la mayoría de las células de los mamíferos contienen grandes cantidades de ácido siálico que inactivan rápidamente el C3b unido en el control de la activación del complemento por esta vía son muy importantes las proteínas reguladoras del complemento expresadas en la superficie de las células propias. El C3b unido puede enlazar a través de un puente dependiente de Mg²⁺ el factor B. La unión al C3b expone un sitio en el factor B que sirve de sustrato a una proteína llamada factor D, éste rompe un pequeño fragmento (Ba) que difunde formándose así el C3bBb. Este complejo es análogo al C4b2a de la vía clásica. La convertasa C3bBb tiene una vida media de solo 5 minutos, al menos que se una a la Properdina o factor P que estabiliza las interacciones proteína-proteína, especialmente las del complejo enzimático C3bBb o C3 convertasa de la vía alternativa y prolonga su vida media a 30 minutos. La actividad convertasa del complejo C3bBb genera C3bBb3b que tiene actividad convertasa C5, análoga a la del complejo C4b2b3b de la vía clásica. El complejo C3bBb3b rompe al C5 en C5a y C5b, que se une a la superficie antigénica (15,8) (Figura No.4).

Vía de las lectinas

Es una especie de variante de la ruta clásica, sin embargo se activa sin la necesidad de la presencia de anticuerpos, no obstante últimamente, se ha encontrado activación adicional mediado por complejo antígeno-anticuerpo y moléculas de IgG carentes de residuo terminal de galactosa, como se observa por ejemplo en pacientes con artritis reumatoidea (5). Se lleva a cabo la activación por medio de la proteína MBP (Manosa Binding Protein/proteína de unión a manosa). Normalmente esta proteína se encuentra a baja concentración en el plasma aumentando en la fase aguda de la respuesta inmune innata (6). La MBL es muy similar estructuralmente a C1q, con 6 cabezas globulares formando un complejo con cuatro proteasas, dos MASP-1 y dos MASP-2 que son proteínas similares a C1r y C1s. La MBP detecta residuos de este azúcar y se une preferentemente a los extremos de manosa, fructosa y glucosamina de polisacáridos o glucoproteínas de membrana de gran variedad de bacterias. De modo similar a lo que ocurre con el complejo C1, cuando la MBP se engarza con esos carbohidratos, sufre un cambio conformacional que a su vez activa a su serín-proteasa (MASP). Una vez activada, la MASP actúa secuencialmente sobre C4 y C2, para producir una C3-convertasa de la ruta clásica (16).

El propósito del sistema de complemento a través de sus tres vías es la destrucción de microorganismos, neutralización de ciertos virus y promover la respuesta inflamatoria, que facilite el acceso de células del sistema inmune al sitio de la infección

Complejo de ataque de la membrana

La parte terminal del complemento, común a las tres vías está formada por el C5b, C6, C7, C8 y C9 (Figura No.4), que interaccionan secuencialmente formando un complejo macromolecular llamado complejo de ataque de membrana. Este complejo se coloca a través de la membrana

de fosfolípidos formando un canal transmembranario, que permite la entrada de iones y pequeñas moléculas (10).

Las convertasas del C5 rompen el C5 que tiene dos cadenas proteicas (a y b). Tras la unión del C5 a la parte no enzimática del C3b de la convertasa, se rompe la parte amino terminal de la cadena a, generando el C5a y un gran fragmento C5b que provee el lugar de la unión para los componentes subsiguientes. El C5b es extremadamente lábil y se inactiva en 2 minutos a menos que se una el C6 u estabilice su actividad (16, 17).

Hasta aquí, todas las reacciones se llevan a cabo en la superficie hidrofílica de las membranas o en los complejos inmunitarios en fase fluida. Al unirse el C7, se inicia una transición en las que se exponen las regiones hidrofóbicas que sirven como sitio de unión a las membranas de fosfolípidos. Si la reacción ocurre sobre una membrana celular, el sitio de unión hidrofóbico permite al complejo C5b67 insertarse en la bicapa fosfolipídica, si la reacción se lleva a cabo sobre un complejo inmunitario u otra superficie activadora no celular, el sitio de unión hidrofóbico no puede insertar el complejo y se libera (17).

La unión del C8 al complejo C5b67 induce cambios conformacionales en el C8, que expone una región hidrofóbica que interacciona con la membrana plasmática. El complejo C5b678 crea un pequeño poro de 10 Å de diámetro. La formación de este poro puede inducir la lisis de glóbulos rojos pero no de las células nucleadas. La última etapa en la formación del MAC es la unión y polimerización del C9, una molécula parecida a la perforina, al complejo C5b678. Por cada complejo se puede unir de 10 a 16 moléculas de C9. Durante la polimerización, la molécula C9 sufre modificaciones hidrofóbicas pudiendo insertarse en la membrana. El MAC (Complejo de ataque a la membrana) completo tiene una forma tubular formando un poro. Este poro sirve para la entrada de iones y pequeñas moléculas con lo que la célula no puede mantener la estabilidad osmótica y es lisada debido a un flujo hacia el interior de agua y a una pérdida de electrolitos. Vistos estos complejos por microscopía electrónica, tienen el aspecto de una doble corona que se ha denominado "Donut" (4,17).

Las proteínas del complemento forman un poro en la membrana celular a través del cual ocurre la entrada de iones y pequeñas moléculas por lo que la célula no puede mantener la estabilidad osmótica y es lisada (Figura No.5).

Las funciones biológicas del complemento son de dos tipos:

1. Lisis celular mediada por el complejo de ataque a la membrana (MAC).
2. Acciones de los fragmentos proteolíticos generados durante la activación.

Primer tipo

Lisis celular.

El complejo de ataque a la membrana es capaz de lisar un amplio espectro de microorganismo y células ejemplo: puede lisar bacterias gram-negativas, parásitos, virus encapsulados, eritrocitos y células nucleadas. Las bacterias gram-positivas son bastante resistentes a la acción del complemento.

El complemento es muy eficaz en la lisis de bacterias Gram negativas, pero en las Gram positivas no, porque tienen una pared muy espesa que previene la inserción del MAC. Ello no significa que no actúe, sino que es menos efectivo (14, 17).

Segundo tipo

a) Respuesta inflamatoria.

El complemento induce la producción de péptidos que tienen una función efectora durante la respuesta inflamatoria. De los pequeños péptidos con actividad de anafilotoxinas liberados durante la activación del complemento, el más potente es el C5a, seguido por el C3a (18). Estos productos de degradación provocan:

Quimiotaxis: los PMN neutrófilos, monocitos/macrófagos, eosinófilos y mastocitos y basófilos son atraídos al lugar donde está ocurriendo el proceso inflamatorio. El C5a es un potente activador quimiotáctico para las células fagocíticas (10).

Degranulación de mastocitos tisulares: se libera el contenido de sus gránulos, como histamina, serotonina y otros mediadores farmacológicamente activos, que promueven mayor contracción de la musculatura lisa e incremento de la permeabilidad capilar.

La potenciación de la vasodilatación provoca la salida de fluido al tejido, lo cual a su vez acelera el paso del patógeno a alguno de los ganglios regionales, con lo que iniciará la respuesta inmune adaptativa (9).

b) Oponización de antígenos. El C3b es la mayor opsonina del sistema complemento. El fragmento puede unirse a los inmunocomplejos (Ag-Ac). Las células fagocíticas expresan receptores del complemento y por tanto tienen receptores para el fragmento C3b. Al recubrirse el antígeno con C3b por cualquiera de las dos vías el C3b se une a las células que tienen receptores. Si la célula es un fagocito se induce la fagocitosis del antígeno (15,19).

c) Neutralización de virus. El sistema complemento produce neutralización de los virus a través de diversos mecanismos. La unión del anticuerpo y el complemento a los virus produce una capa muy gruesa que bloquea la unión a las posibles células hospederas. Además la unión del Ac y el complemento a la partícula viral facilita la fagocitosis similar a lo que ocurre en la opsonización (17, 19).

d) Solubilización de inmunocomplejos. La unión del C3b a los inmunocomplejos los va disgregando en complejos de menor tamaño, los cuales son retirados de la circulación por medio de eritrocitos: los inmunocomplejos llegan al bazo y al hígado "a lomos" de estos eritrocitos; en estos órganos, los complejos inmunes se separan de los eritrocitos, y pasan a los macrófagos fijos especializados, que los engullen y digieren. De esta forma, se evita que los inmunocomplejos se depositen en los tejidos (8).

Algunos inmunocomplejos solubles (ejemplo los formados con toxinas bacterianas) contienen pocas IgG, de modo que directamente no pueden ser reconocidos por receptores en la superficie de los fagocitos. Estos inmunocomplejos desencadenan su propia eliminación activando directamente el complemento: se une C3b y C4b, que son reconocidos por CR1 (receptor de los eritrocitos para el complemento) en la superficie de eritrocitos, que los pasan al hígado y al bazo, donde son capturados por macrófagos (3, 8).

Precisamente, cuando por alguna razón este sistema no funciona adecuadamente, los complejos Ag-Ac se acumulan en tejidos, dando lugar a enfermedades por hipersensibilidad de tipo II. Las personas con lupus eritematoso sistémico con deficiencias en los componentes C1, C2 y C4, forman inmunocomplejos a los que se une C3b, por lo que no pueden ser eliminados, ocasionando ello reacciones hipersensibles de tipos II y III (20-21).

Un modelo en el que se ha demostrado que el complemento contribuye al daño tisular es el de isquemia reperusión, que se presenta en el infarto de miocardio y en la apoplejía cerebral. La necrosis tisular que ocurre se ha asociado con la activación del complemento en el área del tejido infartado, y cuando se inhibe el complemento se reduce significativamente la extensión del daño tisular (6).

En condiciones fisiológicas el complemento promueve la eliminación de complejos inmunes, lo que es fundamental para eliminar los microorganismos cubiertos con anticuerpos. Sin embargo, si estos complejos inmunes no se pueden eliminar el complemento se activa de manera crónica y puede mantener la inflamación. Ejemplos de procesos infecciosos crónicos que pueden perpetuar la formación de complejos inmunes son la hepatitis C y la endocarditis bacteriana las cuales se asocian con un consumo de complemento (22-23).

ABSTRACT

The complement system is a functional system of plasmatic protein and a small proportion of membrane proteins that interact each other in a regulated form and participate in many of the effector functions of the natural and acquired immunity. More than 30 proteins that activate sequentially with others through three fundamental routes of activation: lecithin pathway, classical and alternative pathway. Among its functions there are the lysis of bacteria and virus, to participate in the inflammatory processes, facilitate the chemotaxis and vasodilatation, opsonization of antigens, virus neutralization, and the immune complexes solubilization.

Key words: COMPLEMENT ACTIVATION.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez E, Pareja E. Curso de inmunología general [Internet]. 2010 [citado 14 Mar 2011] [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.ugr.es/local/eianez>
2. García A, Alonso M, Peña J. Sistema del complemento [Internet]. 2008 [citado 14 Mar 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular.htm>.
3. Salgado H, Montoya JC, López J, Patiño P. Guía de estudio y manejo del paciente sospechoso de presentar alteraciones en el sistema del complemento [Internet]. 2008 [citado 7 Jul 2011] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler>
4. Carroll M. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2008; 5: 981-6.
5. Asencio LP. Importancia del sistema de complemento. *Rev Med Vallejana.* 2007; 4(1):2-10.
6. Medicina Molecular. Complemento [Internet]. 2007 [citado 10 Mar 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular.htm>
7. Atlas de Inmunología. Respuesta inmune frente a bacterias extracelulares [Internet]. 2009 [citado Mar 2011] [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular.htm>
8. Patillo P. El papel del complemento y los anticuerpos en la inflamación [Internet]. 2010 [citado 7 Jul 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler>
9. Rupert KL, Moulds JM, Yang Y, Arnett FC, Warren RW, Reveille JD, et al. The molecular basis of complete complement C4A and C4B deficiencies in a systemic lupus erythematosus patient with homozygous C4A and C4B mutant genes. *J Immunol.* 2005; 169:1570-8.
10. Kunkel, D. Microbiology and immunology [Internet]. 2006 [citado 10 Mar 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://pathmicro.med.sc.edu/book/immunol-sta.htm>
11. Fujita T, Endo Y, Nonaka M. Primitive complement system--recognition and activation. *Mol Immunol.* 2006; 4(1):103-11.
12. García JC. El sistema de complemento y sus receptores. México: Facultad de Estudios Superiores Cautitlán; 2010.
13. Delgado Cervino E, Fontan G, López Trascasa M. C5 complement deficiency in a Spanish family. Molecular characterization of the double mutation responsible for the defect. *Mol Immunol.* 2007; 42:105-11.
14. Proteínas del sistema complemento. Inmunología e Inmunopatología [Internet]. 2007 [citado 10 Ago 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: www.usal.es/dermed/asignaturas.htm
15. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2009; 5: 981-6.
16. Alegría L. El sistema de complemento [Internet]. 2007 [citado 10 Ago 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.mancia.org>
17. Abbas A. Inmunología celular y molecular. London: Elsevier; 2004.
18. Pío R. Control of complement activation by cancer cells and its implications in antibody-mediated cancer immunotherapy. *Immunology.* 2006; 25(3):173-187.
19. García Olivares E, Alonso A, Miró M, Peña J. Actualización proteínas del complemento. [Internet]. 2011 [citado 10 Ago 2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.inmunologiaenlinea.es>
20. Petry F, Loos M. Common silent mutations in all types of hereditary complement C1q deficiencies. *Immunogenetics.* 2006; 57:566-71.
21. Yang Y, Chung EK, Zhou B, Lhotta K, Hebert LA, Birmingham DJ, et al. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimmun.* 2004; 7:98-132.
22. Jonsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine.* 2006; 84:23-34.

23. Peña J, Cabello A. Introducción a la Inmunología [Internet]. 2009 [citado 11 Sep2011] [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular.htm>

ANEXOS

Figura No.1.

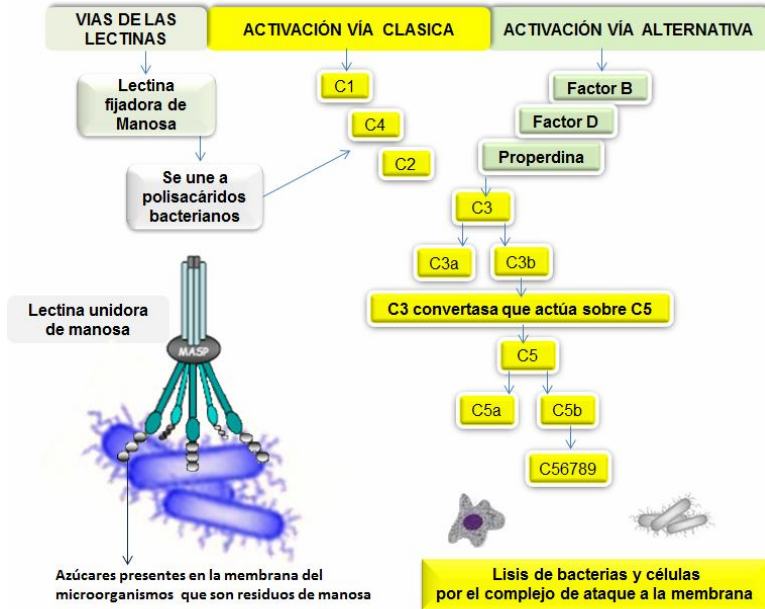


Figura 1. Vías de activación del complemento

Figura No. 2.

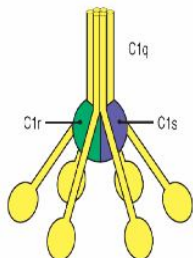


Figura 2. Proteína C1qrs

Figura No. 3.

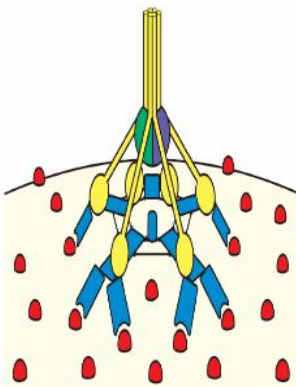


Figura 3. Unión de la proteína C1qrs a la IgM en la activación de la Vía Clásica.

Figura No. 4

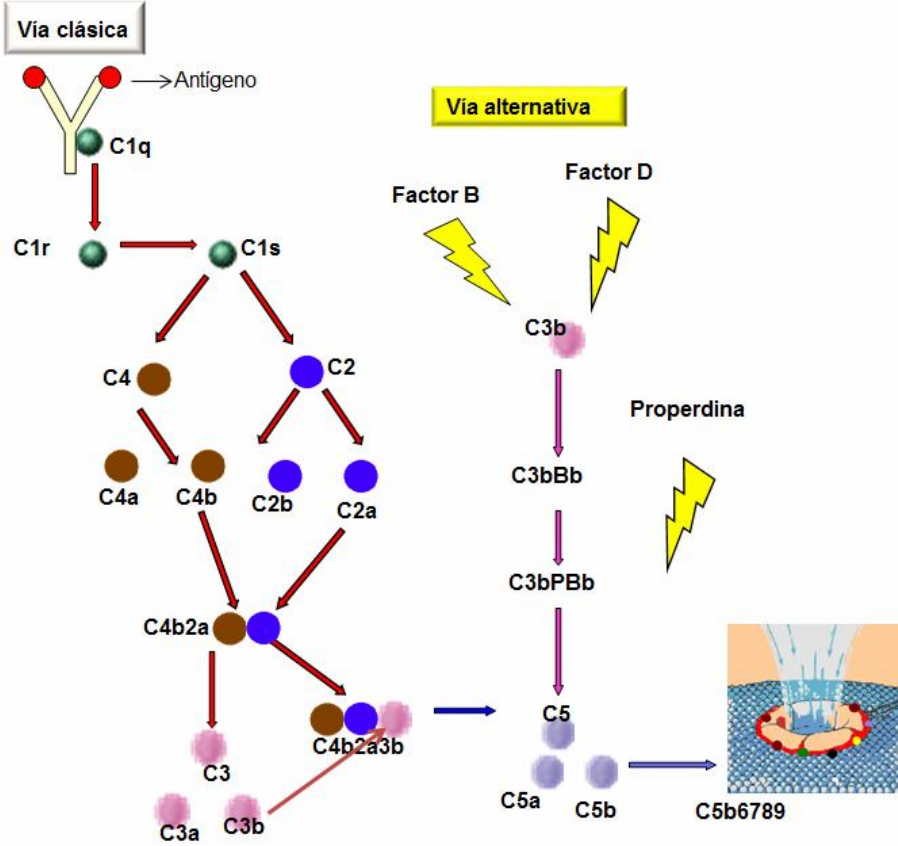


Figura No.5. Poros formados en la membrana celular.

Funciones biológicas del complemento

