



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2019-2020

CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 47: 131 - 145

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL COMPLEMENTO.

Marco Antonio Montes Cano.

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Teresa Rodríguez Nieto.

Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario de Navarra. Comisión de Diagnóstico Perinatal de la SEQC.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es un componente clave de la inmunidad innata el cual es activado por diferentes mecanismos, siendo uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos. Tiene tres actividades fisiológicas generales como son defensa contra la infección bacteriana piógena, establecer el nexo de unión entre la inmunidad innata y adaptativa, y eliminar los complejos inmunes y los productos de la lesión inflamatoria. Así mismo, la capacidad de reconocimiento en respuesta a autoantígenos le atribuye un papel en la regulación de mecanismos de tolerancia tanto central como periférica. Está constituido por un conjunto de proteínas solubles que interactúan en una cascada secuencial mediante la activación de enzimas de la superficie celular, las cuales se separan en fragmentos más pequeños que intervienen tanto en los procesos de fagocitosis como de inflamación, mediante tres vías de activación diferentes (1).

Componentes

El sistema del complemento está integrado por treinta proteínas, de las cuales trece son del sistema de activación, siete relacionadas con el control y diez son receptores, todas ellas originadas durante el proceso de activación. Se trata de proteínas plasmáticas que superan la cantidad de 3g/l y constituyen aproximadamente el 15% de la fracción globulina. Como ya se indicó con anterioridad, la nomenclatura de los componentes sigue un orden cronológico que depende de la fecha de su descubrimiento, por lo que su orden numérico no corresponde con el orden de actuación. Los avances en biología molecular y su aplicación en la

caracterización de los componentes del complemento en los últimos años del siglo pasado ha permitido identificar sus estructuras proteicas. Esto reveló la naturaleza modular de las proteínas del complemento y permitió su clasificación en cinco grupos funcionales basados en motivos estructurales comunes: C1q y colectinas, serín-proteasas, familia C3 y componentes de la vía terminal (2).

Los componentes de la vía terminal (C6-C9) son proteínas séricas de cadena sencilla compuestas por cuatro módulos distintos: trombospondina tipo I, receptor de lipoproteína de baja densidad clase A, segmento similar a la perforina y dominio similar al factor de crecimiento epidérmico. La parte crucial es el dominio perforina, que es una molécula liberada de los gránulos intracelulares por las células T citotóxicas.

Vías de activación del complemento

En la actualidad se conocen tres mecanismos de activación en el inicio de las rutas. La vía clásica, alternativa y vía de las lectinas. La primera vía descubierta, la clásica, establece un nexo entre la inmunidad innata y la adaptativa. Se activa por la unión de un anticuerpo a una superficie celular y finaliza con la lisis de la célula. Las proteínas de esta vía se designan con la letra C seguida de un número (desde C1 hasta C9). La vía alternativa del complemento fue la segunda en ser descrita. En este caso, las proteínas que participan en ella se denominan factores y se representan con una letra, precedida o no de la palabra factor. Varias de las proteínas del complemento se digieren durante la activación del sistema y los fragmentos se denominan con sufijos en letra minúscula (C3a, C3b). Normalmente el fragmento de mayor tamaño se designa con la letra "b" y el de menor tamaño con la "a" (excepto para el componente C2, por razones históricas). Los fragmentos que sufren posteriormente una hidrólisis que los inactiva, van precedidos por la letra i. Finalmente, existen receptores del componente C3 y de sus fragmentos, que se denominan CR1, CR2, CR3 y CR4. En la actualidad se cree la vía alternativa es la más antigua, y se relaciona con la inmunidad innata respecto de la vía clásica que desde un punto de vista evolutivo, parece haber evolucionado conjuntamente con el desarrollo de la respuesta adaptativa e integra en el sistema del complemento la especificidad antigénica generada por los anticuerpos, ya que uno de los disparadores de esta vía son los inmunocomplejos circulantes. Respecto de la tercera vía, las lectinas, aunque más antigua e independiente de anticuerpos, comparte muchos componentes con la vía clásica. En general las tres vías tienen una serie de objetivos comunes que son: a) generar una respuesta inflamatoria; b) eliminar los patógenos, y c) potenciar la respuesta inmune. Aunque cada una de ellas se activa de forma diferente, todas convergen en el componente C3. Debido a esto y al hecho de que los niveles de C3 son los más altos de todos los componentes, esta fracción juega un papel central en la activación del complemento (figura1).

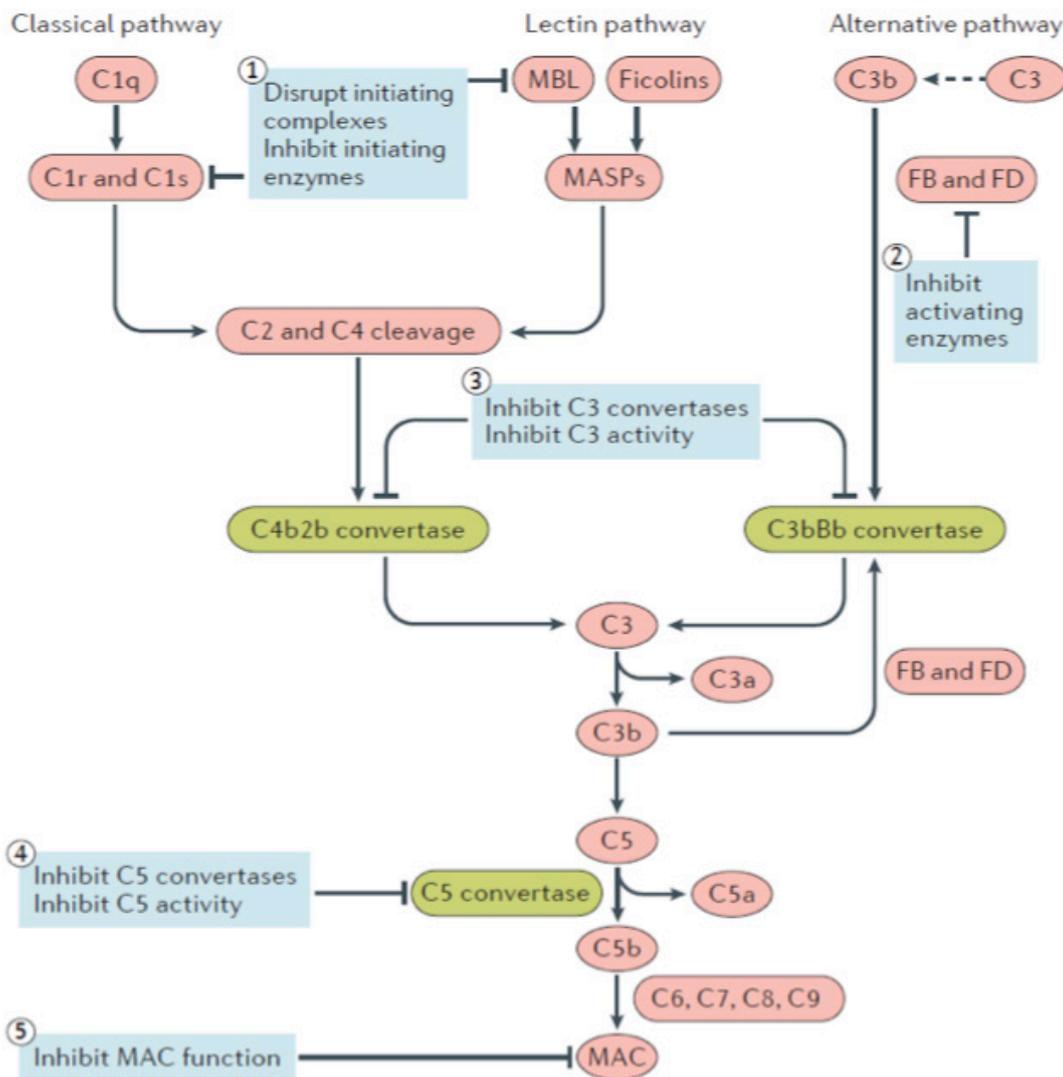


Figura 1: Cascada de activación del complemento.

Tras la activación por cualquiera de las tres vías se produce el acoplamiento y ensamblaje de unas enzimas (convertasas) que digieren la cadena alfa del componente C3. A partir de aquí, se libera el fragmento C3a (molécula con capacidad de anafilotoxina y media en la inflamación) y un producto de mayor tamaño, C3b, que tiene varias alternativas posible: 1) ser degradado; 2) unirse a la superficie de la célula diana (microorganismos y otros antígenos) y marcarla para ser destruida; 3) formar el complejo C4b2a3b, que es la convertasa siguiente de C5. La unión a este complejo de C5 y su proteólisis subsiguiente da lugar a C5a y C5b. C5a es de nuevo una anafilotoxina y un potente agente quimiotáctico para células fagocíticas, desencadenando la liberación de enzimas lisosomales de los fagocitos y estimulando el metabolismo oxidativo de los neutrófilos. Finalmente, C5b inicia el complejo de ataque a membrana (CAM), que provoca la muerte mediante lisis de microorganismos y otras células diana.

Vía clásica

Esta vía se activa cuando un anticuerpo fijador de complemento se une a su diana. Los anticuerpos IgM, IgG3 e IgG1 son los isotipos de inmunoglobulinas humanas que mejor fijan el complemento. Cuando dos subunidades de IgM o dos moléculas de IgG generan un sitio de alta afinidad para el componente C1q, la primera proteína del complemento, se inicia la activación de la vía. Respecto de C1, es un complejo formado por tres proteínas diferentes (C1q, C1r y C1s) unidas por iones de calcio. Cada complejo C1 está formado por una cadena de C1q, dos de C1r y dos de C1s. De entre las tres moléculas que forman C1, la actividad enzimática reside en las cadenas de C1r y C1s, cada una de las cuales es una serín-proteasa, que tiene un estado de proenzima, y por lo tanto inactiva. La unión al anticuerpo está mediada por la porción C1q del complejo, mucho mayor, que se une a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Así, tras la unión del anticuerpo a C1q, se activa el proenzima C1r que a su vez activa a la segunda molécula de C1r y provoca la proteólisis de las dos moléculas de C1s, dando lugar a la serín-proteasa C1 activa. C1s activada digiere a C4 y C2. Los fragmentos resultantes de la digestión se ensamblan para formar la convertasa de C3 (C4b2a), que digiere C3 para producir C3a y C3b. C3b funciona como opsonina al depositarse sobre la célula diana e interacciona con C4b2a para formar la convertasa de C5. Existen otros componentes con capacidad de activar esta vía como proteína C reactiva (PCR) y otros miembros de la familia de las pentraxinas que interaccionan con C1q y activan el complemento tras unirse a su ligando (3).

Vía alternativa

La activación puede llevarse a cabo por la acción de endotoxinas bacterianas, lipopolisacárido de bacterias gram-negativas, ácido teicoico de pared celular de bacterias gram-positivas, microorganismos completos, extractos de levaduras (Zymosan), células infectadas por VEB, etc. La iniciación de la vía alternativa no requiere la unión de un anticuerpo ni de una lectina y proporciona una primera línea defensiva en la inmunidad innata.

En presencia de iones magnesio, C3 (H₂O) se une al factor B, similar en muchos aspectos a C2. El factor D, que es una serín-proteasa similar a C1, actúa sobre este complejo y, como consecuencia, se digiere el factor B y el complejo resultante adquiere actividad convertasa de C3. De esta forma se produce C3b de forma constante. C3b es capaz de unirse al factor B, sobre el que actúa el factor D, generando C3bBb (convertasa de la vía alternativa). Esta convertasa de C3 puede unirse a su vez y digerir otra molécula de C3 para formar un complejo mayor (C3bBbC3b) que tiene actividad convertasa de C5. A partir de aquí se desencadenan los siguientes pasos de la cascada del complemento dando lugar al ataque de la partícula sobre la que se unió C3.

La convertasa de C3 de la vía alternativa (C3bBb) es muy inestable y se disociaría rápidamente si no se uniera una proteína denominada properdina, que estabiliza el complejo (4)

Vía de las lectinas

Es una vía adicional del sistema del complemento. Las lectinas son proteínas o glicoproteínas de origen no inmune, fijadoras de carbohidratos con capacidad para aglutinar células y precipitar glicoconjugados. La vía de las lectinas, aunque estructuralmente es muy similar a la vía clásica y utiliza muchos de sus componentes (comparten C2, C3 y C4), se inicia de forma independiente de anticuerpo y la diferencia estriba en el complejo de iniciación. Se activa cuando las lectinas, sintetizadas en la mayoría de los casos en el hígado, se unen a carbohidratos de la superficie de determinados patógenos. En esta vía, el complejo C1 es reemplazado por un complejo homólogo que contiene MBL (lectina de unión a manosa) y MASP-1 y -2 (serín-proteasas asociadas a MBL).

Las proteínas que contienen lectinas de tipo C, como la MBL, juegan un papel fundamental en la inmunidad innata. MBL es una proteína plasmática, de síntesis hepática, dependiente de calcio, que se une a azúcares presentes en las superficies de las bacterias, que actúa activando serín-proteasas. Tiene un dominio amino-terminal rico en cisteína, seguido por repeticiones de colágeno y una zona de unión que orienta los dominios carboxi-terminales de reconocimiento de carbohidratos. La proteína circula como oligómeros de trímeros, siendo el de orden superior el hexámero. Los agentes infecciosos reconocidos por MBL incluyen bacterias gram-positivas y negativas, levaduras, parásitos, micobacterias y virus. Las proteasas asociadas (MASP), análogas a C1r y C1s, digieren C4 y C2. C4b y C2a forman la convertasa de C3 para, en este punto, converger con la vía clásica (5)

Formación del Complejo de Ataque a Membrana

Las tres vías distintas de activación del complemento convergen en la formación de una convertasa de C5. Las convertasas de C5 son los productos de la conversión de C3 en C3b. La digestión de C5 libera C5a, una molécula quimiotáctica activadora, y se produce la asociación no covalente de C5b con C3b. Este complejo C3b5b inicia el ensamblaje del CAM. El fragmento C5b inicia la vía terminal del complemento mediante la unión de C6. Cada molécula de C7 se une a un complejo C5b6. El complejo resultante es muy lipofílico y se inserta en la bicapa lipídica donde se convierte en un receptor de membrana de alta afinidad para una molécula de C8 a través de su subunidad beta, lo que da lugar a un cambio conformacional y a la inserción de la cadena α de C8 en la membrana. Un número variable de moléculas de C9 se asocian con el complejo C5b678 dando lugar al CAM (Fig.2). El ensamblaje de este complejo en las células diana forma poros transmembrana que permiten el intercambio pasivo de pequeñas moléculas solubles, iones y agua

La disrupción de la bicapa lipídica conduce a la pérdida de la homeostasis celular, la destrucción del gradiente de protones a través de la membrana plasmática, la penetración de enzimas como la lisozima dentro de la célula y, finalmente, la destrucción del patógeno. Existen dos teorías sobre la formación del poro: uno de los modelos propone que los dominios hidrofílicos de las proteínas del complemento que se clavan en la membrana y provocan una

lesión en la bicapa, el otro modelo propone que las superficies polares de los componentes del complemento son las que se unen para formar un canal hidrofílico a través de la membrana (6). Esta actividad lítica se puede dirigir contra virus, bacterias, hongos, parásitos, células infectadas por virus y células tumorales.

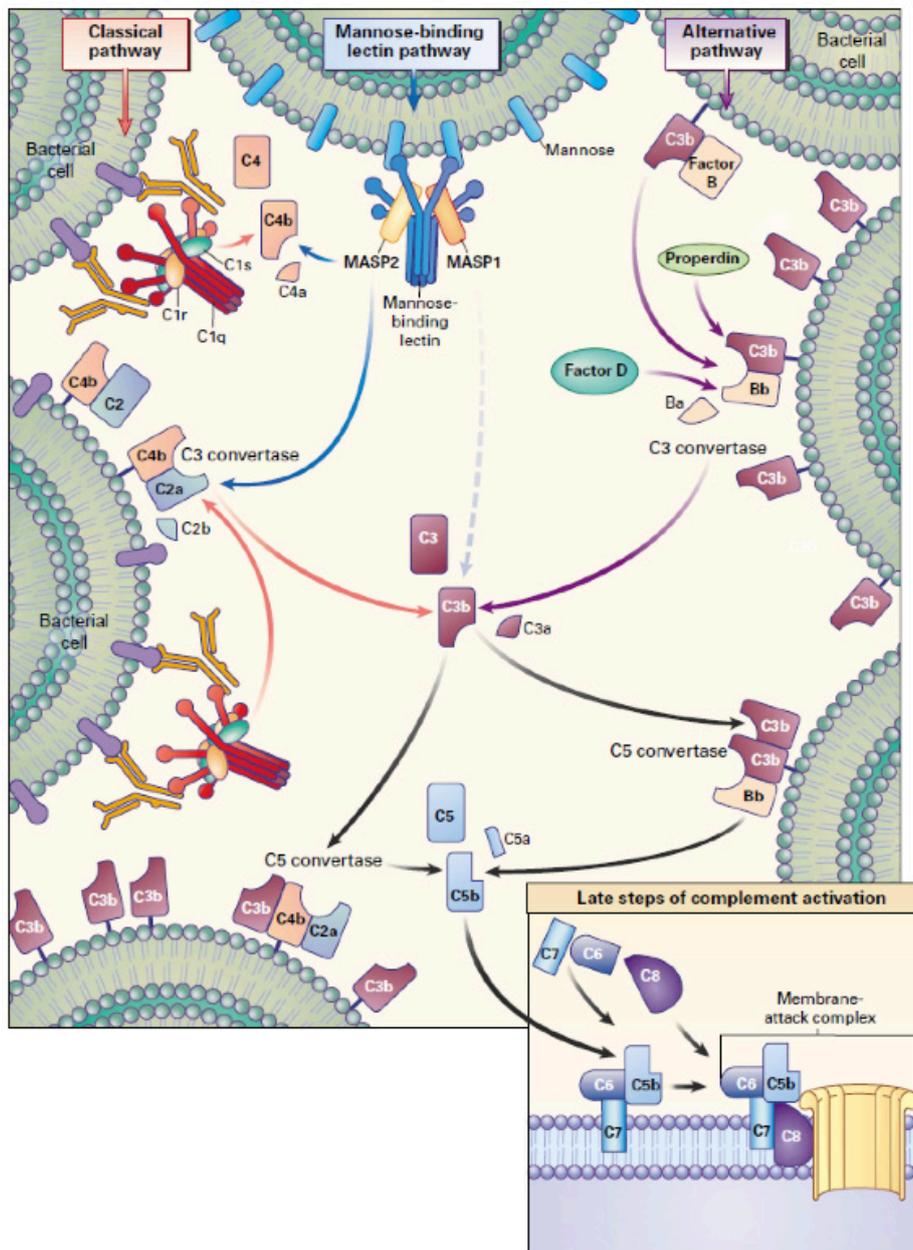


Figura 2: Activación de las tres vías del complemento y formación del CAM (Tomado de Ian R. Mackay, NIJM, 344,(14)).

Funciones del Complemento

Principalmente, tiene tres actividades fisiológicas: la defensa frente a infecciones por bacterias piógenas, establecer un puente de unión entre la inmunidad innata y la adaptativa, así como la eliminación de los inmunocomplejos y productos derivados del daño inflamatorio.

Estas funciones se llevan a cabo por diferentes fracciones activas del complemento (Tabla 1). Los factores activos suelen desarrollar su función conectando con distintos receptores de la membrana celular.

ACTIVIDAD	COMPONENTE IMPLICADO
<i>Defensa frente a infecciones</i>	
Opsonización	C3, C2
Quimiotáxis	C3a, C4a, C5a
Lisis bacteriana	C5b-C9
<i>Nexo innata y adaptativa</i>	
Amplificación respuestas Acs	C3b, C4b
<i>Eliminación de residuos</i>	
Aclaramiento de ICC / células apoptóticas	C1q

Tabla 1: Funciones del complemento.

Regulación de la Activación del Complemento

Una de las características del sistema del complemento es su enorme capacidad de amplificación, llevada a cabo gracias a la digestión secuencial por serín-proteasas de las formas inactivas de las proteínas. Dado que cada proteasa puede actuar sobre muchas moléculas sustrato (de 6 a 1200), el sistema tiene potencial para activarse a gran escala rápidamente. Para controlar este potencial de reacción masiva, prácticamente cada paso de la activación del complemento está sometido a regulación. El mecanismo más simple de regulación es la baja concentración y labilidad de muchos de sus factores (control pasivo), puesto que la vida media de los sitios de C4b y C3b que les permiten unirse a las superficies y moléculas cercanas es muy corta; y los complejos multimoleculares que forman C4b2a y C3bBb son inestables. No obstante, existe un control activo que tiene lugar a través de la acción de los inactivadores e inhibidores del complemento. Los reguladores actúan a tres niveles: Bloqueando la cascada de iniciación, previniendo la amplificación de las convertasas de C3 y C5 e Inhibiendo el CAM. La deficiencia de cualquiera de estos elementos reguladores da lugar a un consumo excesivo del complemento y, por tanto, a una respuesta inflamatoria inapropiada, destrucción del tejido y reducción de los niveles de C3 u otros componentes bajo el control de la proteína reguladora que falte (7).

COMPONENTE	LIGANDO	CONSECUENCIAS
C1inhibidor	C1r, C1s	Inhibición de la esterasa de C1
C4BP	C4b	Disociación del complejo C4b2a
Factor H	C3b (souble)	Facilita la degradación de C3b por Factor I
Factor I	C3b, C4b	Degradación de C3b, C4b
CR1 (CD35)	C3b, C4b, iC3b	Facilita la disociación de las convertasas de C3 Actúa como cofactor de FI Liga inmunocomplejos facilitando su disolución y fagocitosis
DAF (CD55)	C4b, C3b	Inhibe la unión C4b2a y C3bBb y facilita su disociación
MCP (CD46)	C4b, C3b	Facilita la degradación de C4b y C3b por FI
Proteína S	C5b67	Impide la unión de C5b67 a la membrana celular
SP-40,40	C5b-9	Modula la formación del CAM
CD59	C5b-8, C9	Inhibe la inserción de C5b-8 en la membrana y la polimerización de C9
HRF	C5b-8, C9	Inhibe la inserción de C5b-8 en la membrana y la polimerización de C9

Tabla 2: Componentes reguladores de la activación del complemento.

Existen tres niveles de regulación descritos: 1) el bloqueo de la cascada de iniciación; 2) impedir la amplificación de las convertasas de C3 y C5; 3) Bloquear la formación del CAM. En este sentido, la deficiencia de cualquiera de estos elementos reguladores dará lugar a un consumo excesivo del complemento y, por tanto, a una respuesta inflamatoria inapropiada, destrucción del tejido y reducción de los niveles de C3 u otros componentes bajo el control de la proteína reguladora que falte.

Muchos de los avances que se han producido en relación con la fisiología del complemento se han producido gracias a las deficiencias congénitas de alguno de sus componentes. La mayoría de las deficiencias en componentes del complemento se heredan con un patrón autosómico recesivo (8), aunque algunos autores lo consideran codominante ya que individuos heterocigotos tienen concentraciones, del componente afectado, inferiores a las normales (7). Los componentes típicos cuyas deficiencias se heredan de este modo son C2, C3, C5, C6, C7 y C9. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de estas proteínas se asocian a infecciones o procesos inflamatorios autoinmunes y suelen agruparse en tres categorías: enfermedades infecciosas, enfermedades tipo lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades asociadas a la deficiencia de componentes reguladores (Tabla 3).

FACTOR	VÍA IMPLICADA	TIPO DE HERENCIA	CONSECUENCIAS CLÍNICAS
C1q, C1r, C1s, C4, C2	C	AR	Autoinmunidad, infecciones por bacterias encapsuladas.
C3	C, A, L	AR	Infecciones piógenas, Glomerulonefritis.
C5, C6, C7, C8, C9	CAM	AR	Infecciones por <i>Neisseria spp</i>
Factor H, Factor I	Inhibidores de la vía alternativa	AR	Infecciones piógenas recurrentes, Glomerulonefritis y Síndrome urémico hemolítico.
Properdina	Estabilizador de la vía alternativa	Ligado a X	Infecciones recurrentes por <i>Neisseria</i> .
MBL	L	AR	Infecciones piógenas y sepsis en niños y neonatos; también en asociación con LES.
C1, C2, C4	C	AR	LES
C1-Inhibidor	Inhibidor de la vía clásica	AD	AEH
C3	C, A, L	AR	Infecciones y GNMP
Factor H	Inhibidor de la vía alternativa	AR	Síndrome urémico hemolítico
CD46	Inhibidor de la vía alternativa	AR	Síndrome urémico hemolítico atípico
CD55	Inhibidores de la vía alternativa y del CAM	Mutación somática en el cromosoma X	Trombosis (HPN)

Tabla 3: Deficiencias de factores del complemento y consecuencias clínicas relacionadas.

Los defectos genéticos pueden ir desde un cambio de aminoácido que genere una proteína disfuncional, hasta una delección completa del gen con la correspondiente ausencia de proteína. La mayoría de las deficiencias graves se deben a la ausencia de una proteína o a la síntesis incompleta de la misma. Hay tres tipos de deficiencias de complemento que pueden aumentar la susceptibilidad para padecer infecciones piógenas: deficiencia en la capacidad de opsonización, deficiencia en la vía de las lectinas (que daría lugar a una mayor susceptibilidad frente a organismos piógenos en general) y cualquier deficiencia que comprometa la actividad lítica. El aumento en la susceptibilidad frente a bacterias piógenas como *H. influenzae* y *S. pneumoniae* ocurre en pacientes con defectos en la producción de anticuerpos, en proteínas del complemento, en fagocitosis y en mecanismos que provocan muerte intracelular. Las opsoninas más importantes en la defensa frente a infecciones bacterianas son C3b y iC3b, los fragmentos de C3 unidos covalentemente.

Deficiencias de componentes de la vía terminal

En relación con los déficit de componentes de la vía terminal del complemento los datos que actualmente se conocen indican que son más prevalentes que las de los componentes iniciales. Por otro lado, según los grupos étnicos, existe una mayor incidencia por deficiencias específicas: Así, los déficits de C6 y C8 alfa-gamma son frecuentes en la raza negra, mientras que las de C7 y C8 beta predominan población caucásica (9).

Dada las numerosas funciones de los componentes de la vía terminal, es por lo que están implicadas en distintas enfermedades. Se ha detectado la presencia de diferentes componentes de esta vía en tejidos enfermos, así como niveles elevados en sangre asociados a determinadas enfermedades, sin embargo a día de hoy se desconoce por qué la deficiencia de un determinado componente de esta vía es fatal en unos individuos y carece de trascendencia clínica en otros. La explicación más factible sea la redundancia del sistema inmune. Quiere decir que muchas de las funciones de este sistema pueden ser llevadas a cabo por diferentes mecanismos con implicación de factores diferentes, y de esta manera el sistema asegura la realización de las funciones.

Los componentes de la vía terminal del complemento forman el CAM y la deficiencia de cualquiera de ellos bloquea la formación de este complejo, por lo que están asociadas con un aumento en el riesgo de padecer infecciones sistémicas recurrentes, causadas principalmente por *N. meningitidis*. Esto ocurre en las deficiencias de componentes del CAM (C5, C6, C7 ó C8) o de properdina.

El complejo de ataque a membrana es necesario en el sistema del complemento para la formación de un canal lítico en las bacterias. La lisis extracelular es el mecanismo principal para eliminar estos patógenos. El riesgo de que un individuo con una deficiencia hereditaria de una de las proteínas del CAM se infecte con *N. meningitidis* es muy superior al que en un individuo normal. Sin embargo existen individuos asintomáticos portadores de la deficiencia cuando estudiamos a los familiares de determinados pacientes.

Existen zonas endémicas de infección por este tipo de bacterias en los que la deficiencia de la de proteínas del complejo de ataque a membrana es más prevalente, y por otro lado se ha postulado que determinadas deficiencias pueden prevenir de los efectos deletéreos derivados de la activación del complemento endotoxinas gastrointestinales en la infancia, y constituir una ventaja selectiva (10).

Métodos de Estudio de la Actividad del Complemento

Las pruebas de laboratorio para los componentes del complemento incluyen pruebas para determinar la actividad funcional de la vía clásica (CH50), la vía alternativa (AH50 o APH50) y la de las lectinas. El CH50 se basa en un ensayo en el que se forma un complejo hemolítico al añadir anticuerpos que reaccionan con un antígeno de superficie en eritrocitos de carnero. Cuando se activa el complemento por los anticuerpos fijados por los antígenos en

la superficie celular, esta célula se lisa y se libera la hemoglobina. Como la formación del CAM requiere la acción secuencial de los 9 componentes de las vías clásica (C1, C2 y C4) y terminal (C3, C5, C6, C7, C8 y C9) se puede calcular la cantidad de complemento activo titulando la fuente (suero en la mayoría de los casos) de forma que sólo se lise una porción de las células presentes. Los resultados se expresan como el recíproco de la dilución del suero que causó la lisis del 50% de las células del ensayo. El CH50 es el mejor ensayo para detectar anomalías en el complemento ya que cuando se detecta una actividad nula o reducida implica que al menos uno de los componentes necesarios está ausente o en concentraciones bajas (7).

El ensayo análogo para la vía alternativa, el AH50 también es útil como método de búsqueda de una deficiencia del complemento, utilizado conjuntamente con el CH50. El AH50 se basa en la propiedad de los eritrocitos de algunas especies de proporcionar una superficie que induce la activación de la vía alternativa, con activación secuencial de los factores D, B, P, C3, C5, C6, C7, C8 y C9 (7). La función de la vía de las lectinas se puede determinar por Enzimoimmunoensayo (ELISA). El suero del paciente se incubaba en pocillos cubiertos con manosa. Una vez que MBL se une a la superficie de estos pocillos, las enzimas MASP rompen C4 y las moléculas resultantes, C4b y C4d, que se depositan se pueden medir utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con enzimas. Este ensayo sólo detecta activación dependiente de MBL, ya que las ficolinas no se unen a manosa.

Recientemente se ha descrito un protocolo basado en un método de ELISA para evaluar las tres vías de activación del complemento (11). Consiste en cubrir los pocillos de una placa de ELISA con activadores específicos de cada vía (IgM para la vía clásica, LPS para la vía alternativa y manano para la de las lectinas). Los sueros del ensayo se diluyen en determinados tampones que aseguran la activación de una sola de las vías.

Una vez detectada una anomalía, se pueden medir los distintos componentes del complemento mediante pruebas cuantitativas como métodos inmunoquímicos comunes en la mayoría de los laboratorios. Estos métodos incluyen ensayos de inmunoprecipitación (menos utilizados), radioinmunoensayo (RIA), ELISA y nefelometría, teniendo que prestar especial atención a la especificidad de los anticuerpos utilizados y la fiabilidad de los valores de las curvas y a los controles. Los métodos más precisos para evaluar la activación del complemento se basan en la cuantificación de los fragmentos formados durante los pasos de digestión enzimática. Así, C3a y C4d son marcadores de la activación de la vía clásica o de la de las lectinas, Bb es marcador de la activación de la vía alternativa, aunque C3a, C3b, C5a y C5b-9 soluble se pueden utilizar también para determinar la activación de la vía alternativa.

BIBLIOGRAFÍA

AN. Teofilopoulus. G.C. Tsokos. Current direction in Autoimmunity. Vol. 7.

Brooks F. Geo, S. Janet, S. Butel. Morse. A. Stephen. Microbiología Médica de Jawetz, Mellnick, Adelerg. Microbiología Médica. Edición 18va. Editorial Manual Moderno. 2005: 131-132.

Holers VM. Complement. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Shroeder HW Jr. Clinical Immunology. Mosby International Limited, 2001. 21.1-21.18.

Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:585-593.

Matsushita M, Thiel S, Jensenius JC, Terai I, Fujita T. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol.* 2000 Sep 1;165(5):2637-4

Ian R. Mackay, Fred S. Rosen. Complement. *NIJM.* 344 (14).

Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:585-593.

Notarangelo LD, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol.* 2006;89 :321-70.

Chang-Seok K, Jong-Won K, Hee-Jin K, Sung-Min C, Gyoung-Yim H, Hee Jung K, Won-Duck K. Two novel mutations in the C7 gene in a Korean patient with complement C7 deficiency. *J Korean Med Sci* 2005; 20:220-224.

Walport MJ. Complement: first of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058-1066.

Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of simple ELISA. *Journal of Immunological Methods* 2005; 296:187-198.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (Presidenta), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-12875-4 – Junio 2020 (recibido para publicación Junio 2019)