

A importância do Complemento nas doenças glomerulares



Autor: Leonardo de Souza Vidal, médico, nefrologista pela UNIFESP

Introdução

O sistema Complemento representa um mecanismo de defesa do organismo contra a invasão de patógenos e para a eliminação de debris celulares. Compõe a defesa inata e adaptativa e é composta por mais de 30 proteínas. As principais ações do sistema Complemento são: marcação de antígenos estranhos e/ou debris celulares (processo conhecido como *opsonização*), formação do complexo de ataque à membrana, ativação do sistema imune e inflamação por meio da formação de Anafilotoxinas (1,2).

O sistema Complemento é dividido classicamente em 3 vias de ativação: clássica, das lectinas e alternativa (3). A via clássica é ativada por meio da ligação do complexo antígeno-anticorpo, principalmente das classes IgG e IgM, com a fração C1q do complexo C1qrs, levando à clivagem das proteínas C4 e C2 e à formação da enzima C3 convertase, responsável pela clivagem da proteína C3. A via das Lectinas, por sua vez, é ativada quando uma proteína lectina se liga a um carboidrato presente na superfície de bactérias ou células próprias, culminando com a clivagem de C4 e C2 e formação de C3 convertase, de maneira similar ao que ocorre na via Clássica. Por fim, a via alternativa tem como princípio a autoclivagem do C3 em pequena escala de forma constitucional. Em presença de células saudáveis, esse processo é terminado de forma precoce, evitando a ativação e amplificação da via alternativa. Na presença de bactérias ou células danificadas, o C3 ativado recruta os fatores B e D, presentes na circulação, levando a formação da enzima C3 convertase. As três vias, desse modo, convergem para a formação da C3 convertase. Posteriormente, essa enzima se liga a uma porção clivada do C3 - C3b - para formar a enzima C5 convertase, responsável pela clivagem da proteína C5 em C5a e C5b. A última, após a ligação com as proteínas C6, C7, C8 e C9, formam uma estrutura denominada complexo de ataque à membrana (MAC), responsável pela formação de poros na superfície das células e, conseqüentemente, dano celular.

O papel do complemento nas doenças glomerulares

Assim como em outras patologias, o Sistema Complemento apresenta papel importante na patogênese de diversas doenças glomerulares (4). A manifestação de cada doença irá variar a depender da via ativada, o local de deposição do complemento, a intensidade e a duração do processo. O complemento pode ser ativado por meio da formação de imunocomplexos, que podem surgir tanto em locais distantes do rim quanto ter sua formação originada em ambiente intra-renal. Esses imunocomplexos levam à ativação do complemento de forma local e/ou sistêmica, com consequente cascata inflamatória e formação do MAC. Diversas doenças com acometimento têm em sua patogênese esse mecanismo. Entre elas, podem ser destacadas a Crioglobulinemia, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a Nefropatia Membranosa, a Nefropatia por IgA e a doença anti-membrana basal glomerular (5). A Nefropatia Membranosa, por exemplo, se caracteriza pela formação de imunoglobulinas do tipo IgG, principalmente IgG4, contra proteínas presentes nos podócitos glomerulares, como o receptor da fosfolipase A2, com ativação do sistema complemento localmente (6,7), por meio da via das lectinas e da via alternativa, sem ativação sistêmica do mesmo. Por sua vez, patologias como Crioglobulinemia e LES se caracterizam pela deposição de imunocomplexos circulantes no parênquima renal, com ativação do sistema Complemento tanto de forma local quanto sistêmica.

Por outro lado, pode haver ativação do sistema Complemento não relacionada à formação e/ou deposição de imunocomplexos no parênquima renal, em especial da via alternativa(8). Essa ativação pode ocorrer devido à produção de autoanticorpos contra proteínas da via alternativa, ao ganho de função de alguma proteína ativadora da via alternativa ou à ausência e/ou perda de função de alguma proteína relacionada ao controle da ativação/amplificação dessa via (9). As glomerulopatias por C3, que englobam a glomerulonefrite associada ao C3 e a Doença de Depósito Denso, têm como base fisiopatológica esses mecanismos, com consequente ativação do complemento e sua deposição na membrana basal glomerular (10). Outras patologias que têm como base tais mecanismos são a Glomerulonefrite pós estreptocócica, a Glomerulonefrite associada ao ANCA e a Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica.

Perspectivas terapêuticas

Nos últimos anos, com um entendimento cada vez maior da importância do sistema Complemento na fisiopatogenia de diversas doenças glomerulares, tem se investido cada vez mais no desenvolvimento de medicações que atuem nas diversas etapas das vias de ativação do complemento (11). Algumas drogas já têm sido introduzidas na prática clínica, como é o caso do *Eculizumabe*, um anticorpo monoclonal contra o C5, impedindo assim a clivagem do C5 e a formação do MAC. Atualmente, o seu uso nesse contexto é aprovado principalmente no tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (12). Outra droga de grande interesse atualmente é o *Avacopan* que tem sido estudado no tratamento das glomerulonefrites associadas ao ANCA. Caracteriza-se por ser um anticorpo monoclonal contra o receptor do C5a, bloqueando a ativação do sistema imune e sua resposta inflamatória, tendo sido visto como potencial terapia poupadora de corticoide.

O papel do sistema Complemento na resposta imune e na patogênese das doenças glomerulares tem ganhado destaque na literatura médica nos últimos anos, e seu entendimento oferece a possibilidade de diagnóstico, prognóstico e aumento do arsenal terapêutico de forma mais robusta, permitindo o tratamento individualizado de cada paciente e patologia.

REFERÊNCIAS

1. Willows J, Brown M, Sheerin NS. The role of complement in kidney disease. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(2):156-160.
2. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1058-66.
3. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11: 785–797, 2010
4. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep 4;10(9):1636-50.
5. Poppelaars F, Thurman JM. Complement-mediated kidney diseases. *Mol Immunol*. 2020 Dec;128:175-187.
6. Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361: 11–21, 2009
7. Qin W, Beck LH Jr., Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z: Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: 1137–1143, 2011
8. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015 Aug;66(2):359-75.
9. Zipfel, P., Skerka, C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 9, 729–740 (2009).
10. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):454-64.
11. Cheung CK, Dormer JP, Barratt J. The role of complement in glomerulonephritis - are novel therapies ready for prime time? *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Oct 28:gfac296.
12. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):539-551.
13. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaiër M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesář V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2756-2767.
14. Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P. Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil

Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. JMIR Res Protoc. 2020 Apr 7;9(4):e16664.