

CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII

Material de apoio

Base genética do sistema complemento



Autora: Luísa Silva de Sousa, médica, nefrologista pela UNIFESP

Base genética do sistema complemento

O sistema complemento consiste em um componente do sistema imune responsável por identificar agentes exógenos ao organismo, ativar a resposta inflamatória e estimular a destruição do corpo estranho¹.

A descoberta desse sistema ocorreu no século XIX, sendo o termo complemento atribuído ao fato de serem substâncias presentes no plasma que complementavam a ação dos anticorpos na destruição dos microrganismos². À medida que eram descobertos, os componentes do complemento recebiam a nomenclatura de números e, posteriormente, com o entendimento das diferentes vias e funções desse sistema, ajustou-se os termos de acordo com a função do componente³.

A dimensão desse sistema correlaciona-se com sua composição por diferentes tipos de moléculas: enzimas, opsoninas, receptores e moléculas de reconhecimento de padrão⁴. Por isso, sua origem genética representa uma área abrangente e complexa, com alicerce em diferentes genes e vias de transcrição. A maioria das proteínas é sintetizada no fígado. Exceções são o C1q, a properdina e C7, que são produzidos por células mielóides, bem como o fator D, produzido por adipócitos⁵.

Organiza-se o sistema complemento dentro de três vias de ativação: clássica, lectina e alternativa. O denominador comum delas é a ativação do C3, com subsequente deposição de C3b no alvo e montagem do complexo de ataque à membrana (MAC). A via clássica depende de anticorpos para ser ativada, correlacionando-se com a imunidade adaptativa. Já as vias da lectina e a via alternativa são componentes apenas do sistema imune inato, por serem iniciados por proteínas de ligação a carboidratos (lectinas) e moléculas de reconhecimento de padrão (MRP).⁶

A via da lectina tem se tornado mais ampla com a descoberta de MRP: as ficolinas e as colectinas que associam-se a serinoproteases (MASP) para ativação do C3. As ficolinas conhecidas são a ficolina-1, ficolina-2 e ficolina-3, sendo codificadas pelos genes *FCN1*, *FCN2* e *FCN3*. Já as colectinas correspondem à lectina de ligação à manose, colectina-10 e colectina-11, codificadas pelos genes *MBL2*, *COLEC10* e *COLEC11*. O gene *MASP1* codifica

as serinoproteases MASP-1 e MASP-3, enquanto o gene MASP2 codifica MASP-2⁴. Com essa codificação, as ficolinas e colectinas ligam-se aos açúcares da superfície dos patógenos, seguidas pela ativação do MASP-2 via MASP-1 e consequente clivagem de C4 e C2⁷.

Além das moléculas das vias do complemento, existem as moléculas que atuam como reguladores, necessários para controle desse sistema com capacidade de destruição celular e inflamação.

Os reguladores do complemento são organizados em reguladores de fase fluida e reguladores ligados à membrana. O inibidor de C1 é um regulador de fase fluida, codificado pelo gene *SERPING1*, cuja função é impedir a autoativação do C1, além de influenciar na cascata de coagulação, inibindo o fator XII e a pré-caliceína⁸.

Outros reguladores de fase fluida a proteína de ligação-C4, codificada pelo gene *C4BPA* e inibe a clivagem de C3⁹. Os fatores I (gene *CFI*) e fator H (gene *CFH*) reguladores da via alternativa e da via clássica por o Fator I inibir o C4b¹⁰. Já os reguladores ligados à membrana são fator de aceleração de decaimento (gene *CD55*), responsável por dissociar o C3 e C5 convertase, a proteína cofator de membrana (gene *CD46*) e o CD59 (gene *CD59*), inibidor do complexo de ataque à membrana¹¹.

A diversidade dessas proteínas que participam e influenciam o sistema complemento torna-o uma via comum para diferentes doenças herdadas e adquiridas. Entre as deficiências herdadas do complemento, a maioria tem padrão autossômico recessivo, sendo importantes exceções a deficiência do inibidor de C1, com padrão autossômico dominante, e a deficiência de properdina, ligada ao X^{12, 13}.

Alterações genéticas nos reguladores do complemento também associam-se a doenças, como, por exemplo, a Glomerulopatia por C3¹⁴. Já a deficiência heterozigótica do inibidor de C1 causa angioedema hereditário, um distúrbio autossômico dominante, enquanto a haploinsuficiência do fator H predispõe à síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) e à degeneração macular relacionada à idade^{15, 16}. A deficiência de CD55 com hiperativação do complemento gera trombose angiopática e a enteropatia perdedora de proteínas¹⁷.

A ativação do C3 é uma etapa determinante do complemento e os defeitos em proteínas envolvendo esse processo representam alterações genéticas determinantes. A deficiência hereditária mais comum é a de C1q, sendo a apresentação clínica das alterações do C1 dentro do espectro de um lúpus eritematoso sistêmico (LES) e de infecções bacterianas recorrentes, principalmente por germes encapsulados^{18, 19}.

Já o C4, por ser codificado por 2 genes distintos - C4A e C4B, associa-se a diferentes mutações, sendo a deficiência total (4 alelos inativos) rara, mas a deficiência parcial sendo mais comum e também relacionada ao LES²⁰. A deficiência de C2 é a mais comum entre brancos caucasianos e correlaciona-se ao LES com anti-Ro positivo, além de infecções recorrentes²¹.

A deficiência de C3 é incomum e associada a casos com graves infecções, além de também relacionar-se à glomerulonefrite membranoproliferativa em 30% dos casos²². Já a deficiência de um componente do complexo de ataque à membrana (C5-C9) associa-se à infecção por espécies de *Neisseria* e sua detecção é feita pela dosagem do CH50, que será indetectável na deficiência completa dos componentes do MAC, com exceção do C9, que gera baixos títulos²³.

Mutações nos componentes da via alternativa são raras; porém, quando ocorrem, também associam-se à maior incidência e gravidade de infecções por germes encapsulados¹⁹, sendo a dosagem do CH50 também usada como triagem. Valores muito baixos ou indetectáveis levam à avaliação para dosagem de fatores específicos como fator B, fator D e a properdina^{24, 25}.

Os avanços genéticos estão levando a um maior entendimento dessas deficiências, utilizando o sequenciamento genético para identificá-las. A expansão do conhecimento genético nas doenças do sistema complemento resultará na melhoria das terapias desses distúrbios, que, na prática clínica atual, ainda são limitados.

Referências:

- 1- Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479-492.
- 2- Garred P, Tenner AJ, Mollnes TE. Therapeutic Targeting of the Complement System: From Rare Diseases to Pandemics. *Pharmacol Rev.* 2021;73(2):792-827.
- 3- Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. *Mol Immunol.* 2014;61(2):56-58.
- 4- Bohlsón SS, Garred P, Kemper C, Tenner AJ. Complement Nomenclature-Deconvoluted. *Front Immunol.* 2019;10:1308.
- 5- Kathleen E. Sullivan, 10 - Inherited Complement Deficiencies, Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics (Seventh Edition), Academic Press, 2023
- 6- Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1636.
- 7- Bajic G, Degn SE, Thiel S, Andersen GR. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO J* 2015; 34:2735.
- 8- Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Pappalardo E, Cicardi B. C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 27:286e98.
- 9- Helsing M, van TVC, Bouma BN. The binding site of human C4b-binding protein on complement C4 is localized in the alpha'-chain. *J Immunol*, 1990; 144:2632e7
- 10- Kinoshita T, Nussenzweig V. Regulatory proteins for the activated third and fourth components of complement (C3b and C4b) in mice. I. Isolation and characterization of factor H: the serum cofactor for the C3b/ C4b inactivator (factor I). *J Immunol Methods.* 1984;71:247e57
- 11- Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:729.
- 12- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11:785.
- 13- Schejbel L, Rosenfeldt V, Marquart H, Valerius NH, Garred P. Properdin deficiency associated with recurrent otitis media and pneumonia, and identification of male carrier with Klinefelter syndrome. *Clin Immunol.* 2009;131(3):456-462.
- 14- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):494. Epub 2010 Jul 6.
- 15- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-616.
- 16- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):622-33. Epub 2012 Sep 18.
- 17- Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, et al. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(1):52-61.
- 18- Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1601.

- 19- Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:740.
- 20- Boteva L, Morris DL, Cortés-Hernández J, et al. Genetically determined partial complement C4 deficiency states are not independent risk factors for SLE in UK and Spanish populations. *Am J Hum Genet* 2012; 90:445.
- 21- Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:23.
- 22- Paixão-Cavalcante D, López-Trascasa M, Skattum L, et al. Sensitive and specific assays for C3 nephritic factors clarify mechanisms underlying complement dysregulation. *Kidney Int* 2012; 82:1084.
- 23- Kang HJ, Kim HS, Lee YK, Cho HC. High incidence of complement C9 deficiency in Koreans. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35:144.
- 24- Bathum L, Hansen H, Teisner B, et al. Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. *Mol Immunol* 2006; 43:473.
- 25- Slade C, Bosco J, Unglik G, et al. Deficiency in complement factor B. *N Engl J Med* 2013; 369:1667.