

CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII

Material de apoio

Desregulação do complemento na gestação



Autora: Flávia Macedo, médica, nefrologista pela UNIFESP

Em gestantes, a adaptação local do sistema imunológico materno permite a coexistência entre a mãe e o feto. ^{1,2} A resposta imune adaptativa citotóxica é diminuída, enquanto a imunidade adaptativa regulatória é aumentada, evitando dano ao tecido não próprio. ³ Em contraste, a imunidade inata permanece intacta, visando além da defesa do hospedeiro, promover a placentação .

Macrófagos e células natural killer decidual (dNK) parecem desempenhar um papel na atração e invasão do trofoblasto, angiogênese decidual e placentária; propiciando modificações vasculares no útero. ^{4,5} Os trofoblastos fetais misturam-se com células dNK, macrófagos e células dendríticas que representam aproximadamente 70, 20 e 2 por cento, respectivamente, de todas as células na decídua. ^{6,7} Diversos estudos têm demonstrado a participação do sistema complemento nesse processo. O C3 ativado participa da atividade fagocítica normal do trofoblasto de camundongo in vitro, sugerindo que C3 pode auxiliar na invasão trofoblástica da decídua e dos vasos sanguíneos endometriais ⁸, permitindo a remodelação do vaso. Foi demonstrado, que as células endoteliais no tecido decidual secretam C1q durante a gravidez, e estão presentes nos locais de invasão nas artérias espiraladas e deciduais. ^{9, 10,11}

Foi documentada a presença do complexo C5b-9 na decídua e estroma das vilosidades coriônicas, e de C1q, C3d, C4, C6 e C9 dentro das artérias espiraladas em placentas a termo saudáveis, sugerindo ativação da via clássica. ^{12,13,14,15} A ativação do complemento é controlada por proteínas inibitórias em células trofoblásticas, que expressam altos níveis das seguintes proteínas reguladoras do complemento: CD46 (proteína cofator de membrana [MCP]), CD55 (fator de aceleração de decaimento [DAF]) e CD59 (inibidor de membrana de lise reativa [MIRL]). ¹⁶ As proteínas reguladoras do complemento são extremamente importantes para proteger os tecidos extra embrionários dos anticorpos citotóxicos maternos anti-paternais, uma vez que a ativação do complemento leva à opsonização e destruição do alvo imunológico (as células fetais). ¹⁴

Na gravidez, deficiências em reguladores específicos do complemento podem predispor à hiperativação. Além disso, a deficiência também pode ser o resultado final do excesso de ativação (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico (LES)). Os surtos de lúpus na gravidez são frequentemente caracterizados por hipertensão grave e proteinúria, dificultando a distinção entre pré-eclâmpsia. A dosagem de complemento pode ser um fator diferenciador, pois na pré-eclâmpsia a proporção de produtos do complemento (C3a/C3 e C4d/C4) é elevada, com depleção relativa de C3 e C4.¹⁷ Por outro lado, tanto a pré-eclâmpsia grave quanto o lúpus foram associados à hiperativação do complemento terminal, medida por biomarcadores C5a e sC5b-9 plasmáticos e urinários.^{18, 14}

A excreção urinária de sC5b-9 foi acentuadamente aumentada na pré-eclâmpsia grave, mas mínima ou ausente em gestantes com hipertensão ou saudáveis. Além disso, a detecção urinária de sC5b-9 correlacionou-se bem com a condição antiangiogênica, caracterizada por aumento de tirosina quinase 1 fms-like solúvel (sFlt1), que é associado ao desenvolvimento prejudicado da placenta e à pré-eclâmpsia.^{19,20} 18% das pessoas com pré-eclâmpsia apresentaram mutações detectáveis nos genes que codificam proteínas reguladoras do complemento MCP (CD46), fator I ou fator H. O envolvimento dos componentes precoces do complemento na pré-eclâmpsia é sugerido pela deficiência em C4A ou C4B, genes relacionados à produção de C4, duas vezes mais prevalente em pacientes com pré-eclâmpsia em comparação com grávidas normais.²¹ Um estudo entre mulheres com perda gestacional recorrente evidenciou mutações específicas na ligação C4b proteína (C4BP) e CD46.³¹ Em geral, esses estudos apontam para a desregulação da ativação do complemento na placenta pré-eclâmpica em resposta à insuficiência e ao dano placentário.²²

As mutações de ganho de função nos efetores do complemento foram identificadas em mais de 50% dos pacientes com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa).^{23,24} O aborto espontâneo afeta aproximadamente 15% das gestações. Trofoblastos de abortos associados com hipocomplementemia foram pesquisados e notou-se uma redução significativa na expressão de DAF/CD55 nos trofoblastos, com perda de proteção da ativação do complemento resultando em uma gravidez mal sucedida.²⁵ Estima-se que até 20% dos casos de aborto no primeiro trimestre estão associados com hipocomplementemia. Após aborto espontâneo, verificou-se uma redução significativa nos reguladores do complemento, CD46 e CD55, seguida por aumento na ativação do complemento, reafirmando a importância de limitar a ativação do complemento para garantir uma gravidez bem-sucedida.^{26,35}

A associação entre a ativação do complemento e resultados adversos da gravidez sugere que a regulação do complemento direcionada tem o potencial de reduzir a mortalidade materna e neonatal. Existem poucos dados humanos sobre o uso de bloqueadores de complemento para a prevenção de resultados adversos da gravidez. Estudos em um modelo de anticorpo antifosfolípide em camundongos demonstraram que o controle da ativação do complemento usando um anticorpo neutralizante para C5 ou usando um anti CH2 recombinante pode prevenir perda fetal.²⁷ Potentes inibidores sistêmicos do complemento, muitas vezes derivados dos reguladores naturais da membrana, foram desenvolvidos para controle de doenças mediadas pelo complemento. Uma forma recombinante solúvel do receptor de complemento 1 (sCR1) tem sido mais amplamente estudada.^{28,29, 30, 31}

Em humanos, um único relato de caso descreve o uso bem-sucedido de

eculizumabe para o tratamento da pré-eclâmpsia e de síndrome HELLP. Tratamento com eculizumabe foi iniciado após vacinação meningocócica, visto que a deficiência de complemento terminal tem sido associada a um risco aumentado de infecções por organismos encapsulados.³² O eculizumabe, um anticorpo monoclonal inibidor de C5, reduz a geração dos componentes C5a e C5b-9, bem como seus efeitos terminais.³³ A paciente tolerou o tratamento sem efeitos adversos com resolução transitória da síndrome HELLP, sem necessidade de interrupção da gestação. O nível da droga no cordão umbilical estava baixo (15ug/ml) e provavelmente insuficiente para bloquear o complemento do neonato. Os níveis de sC5b-9, mas não de C5a, no sangue e na urina materna diminuíram após o tratamento. A descrição apoia a crença de que a ativação do complemento é um importante componente da pré-eclâmpsia e da síndrome HELLP³⁴ e que, conseqüentemente, opções de tratamento seguras modulando o sistema complemento podem contribuir para resultados favoráveis na gestação, tanto para a mãe como para o feto.

Referências

1. Robertson SA J Reprod Immunol. 2010;85(1):51. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control?
2. Mor G, Abrahams VM. The immunology of pregnancy. In: Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 7th ed., Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2014. p.80.
3. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Hum Reprod Update. 2009;15(5):517. Epub 2009 Mar 11. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment?
4. Rätsep MT, Felker AM, Kay VR, Tolusso L, Hofmann AP, Croy BA. Reproduction. 2015;149(2):R91. Epub 2014 Oct 23. Uterine natural killer cells: supervisors of vasculature construction in early decidua basalis.
5. Parr EL, Chen HL, Parr MB, Hunt JS. J Reprod Immunol. 1995;28(1):31. Synthesis and granular localization of tumor necrosis factor-alpha in activated NK cells in the pregnant mouse uterus.
6. Bulmer JN, Pace D, Ritson A. Reprod Nutr Dev. 1988;28(6B):1599. Immunoregulatory cells in human decidua: morphology, immunohistochemistry and function.
7. Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. Biol Reprod 2003; 69:1438.
8. Albieri A, Kipnis T, Bevilacqua E. A possible role for activated complement component 3 in phagocytic activity exhibited by the mouse trophoblast. Am J Reprod Immunol. 1999; 41:343-52. [PubMed: 10378030]
9. Bulla R, Agostinis C, Bossi F, Rizzi L, Debeus A, Tripodo C, Radillo O, De Seta F, Ghebrehiwet B, Tedesco F. Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium. Mol Immunol. 2008; 45:2629-40. [PubMed: 18295334]
10. Agostinis C, Bossi F, Masat E, Radillo O, Tonon M, De Seta F, Tedesco F, Bulla R. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. Clinical & developmental immunology. 2012; 2012:484321. [PubMed: 22203857]
11. Tedesco F, Radillo O, Candussi G, Nazzaro A, Mollnes TE, Pecorari D. Immunohistochemical detection of terminal complement complex and S protein in normal

and pre-eclamptic placentae. *Clinical and experimental immunology*. 1990; 80:236–40. [PubMed: 2357851]

12. Faulk WP, Johnson PM. Immunological studies of human placentae: identification and distribution of proteins in mature chorionic villi. *Clinical and experimental immunology*. 1977; 27:365–75. [PubMed: 321168]

13. Wells M, Bennett J, Bulmer JN, Jackson P, Holgate CS. Complement component deposition in uteroplacental (spiral) arteries in normal human pregnancy *J Reprod Immunol*. 1987; 12:125–35. [PubMed: 3430480].

14. Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. *Mol Immunol*. 2015;67(1):56. Epub 2015 Mar 21. The complement system and adverse pregnancy outcomes.

15. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. *Science*. 2000;287(5452):498. A critical role for murine complement regulator *crry* in fetomaternal tolerance.

16. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, Okada N, Wainwright SD, Purcell DF, Houlihan JM. *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1579. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55).

17. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo J Jr, Fust G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010; 47:1500–6. [PubMed: 20181396]

18. Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, Yamamoto HS, Feinberg BB. Urinary excretion of c5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension*. 2013; 62:1040–5. [PubMed: 24060886]

19. Wang W, Irani RA, Zhang Y. Autoantibody-mediated complement C3a receptor activation contributes to the pathogenesis of preeclampsia *Hypertension*. 2012; 60:712–21. [PubMed: 22868393]

20. Guseh SH, Feinberg BB, Dawood HY, Yamamoto HS, Fichorova RN, Burwick RM. Urinary Excretion of C5b-9 is Associated With the Anti-Angiogenic State in Severe Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2014

21. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki ML, Laivuori H, Meri S. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Frontiers in immunology*. 2014; 5:Article 312.

22. Buurma A, Cohen D, Veraar K, Schonkeren D, Claas FH, Bruijn JA, Bloemenkamp KW, Baelde HJ. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension*. 2012; 60:1332–7. [PubMed: 23006730]

23. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011; 6:60. [PubMed: 21902819]

24. Noris M, Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in nephrology*. 2010; 30:395–408. [PubMed: 20807612].

25. Cunningham DS, Tichenor JR Jr. Decay-accelerating factor protects human trophoblast from complement-mediated attack. *Clinical immunology and immunopathology*. 1995; 74:156–61. [PubMed: 7530176] 26. Banadakoppa M, Chauhan MS, Havemann D, Balakrishnan M, Dominic JS, Yallampalli C. Spontaneous abortion is associated with elevated systemic C5a and reduced mRNA of complement inhibitory

- proteins in placenta. *Clinical and experimental immunology*. 2014; 177:743–9. [PubMed: 24802103].
27. Agostinis C, Durigutto P, Sblattero D, Borghi MO, Grossi C, Guida F, Bulla R, Macor P, Pregnolato F, Meroni PL, Tedesco F. A non-complement-fixing antibody to beta2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2014; 123:3478–87. [PubMed: 24642748]
28. Weisman HF, Bartow T, Leppo KM, Marsh HC Jr, Carson GR, Concino MF: Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990, 249:146-151.
29. Piddlesden SJ, Jiang S, Levin JL, Vincent A, Morgan BP: Soluble complement receptor 1 (sCR1) protects against experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1996, 71:173-177
30. Ryan US: Complement inhibitory therapeutics and xenotransplantation. *Nature Med* 1995, 1:967-968.
31. Morgan; B.P, Holmes; C.H.. Immunology of reproduction: Protecting the placenta. *Current Biology* 2000, 10:R381–R383 0960-9822/00/\$ – see front matter © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.
32. Hellerud BC, Aase A, Herstad TK, Naess LM, Kristiansen LH, Troseid AM, Harboe M, Lappegard KT, Brandtzaeg P, Hoiby EA, Mollnes TE. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infect Immun*. 2010; 78:802–9. [PubMed: 19933829]
33. T C Thomas, S A Rollins, R P Rother, M A Giannoni, S L Hartman, E A Elliott, S H Nye, L A Matis, S P Squinto, M J Evans. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol* 1996 Dec;33(17-18):1389-401. doi: 10.1016/s0161-5890(96)00078-8.
34. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the Treatment of Preeclampsia / HELLP Syndrome. *Placenta*. 2013 Feb; 34(2): 201-3.
35. Mohlin FC, Mercier E, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Atkinson JP, Gris JC, Blom AM. Analysis of genes coding for CD46, CD55, and C4b-binding protein in patients with idiopathic, recurrent, spontaneous pregnancy loss. *Eur J Immunol*. 2013; 43:1617–29. [PubMed: 23508668]