

**CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII**  
**Material de Apoio**

**GLOMERULOPATIA POR C3 E O SISTEMA COMPLEMENTO**



Autora: Ana Laura Fernandes Campolina, médica, nefrologista pela UNIFESP

**A via alternativa do complemento**

As glomerulopatias por C3 são um grupo de doenças diagnosticadas por biópsia renal, sendo caracterizadas pelo depósito predominante de C3 no glomérulo na imunofluorescência e incluindo duas entidades: a doença de depósito denso e a glomerulonefrite por C3.

Esse depósito de C3 reflete a ativação da via alternativa do complemento. O C3 possui uma ligação tioéster lábil que, na fase fluida, sofre hidrólise espontânea, com produção de C3b. Assim, o C3 é clivado em pequena escala continuamente na corrente sanguínea, com consequente ativação da via alternativa também em pequena intensidade. Porém, na presença de um ativador (como em células danificadas), essa via é amplificada.

O C3b tem uma conformação alterada, possibilitando a ligação com o fator B para formar o C3bBb, que é a C3 convertase da via alternativa. Alguns dos C3b gerados pela C3 convertase estabilizada na superfície ativadora se associam com o complexo C3bBb para formar o complexo C3bBbC3b. Essa ligação de um segundo C3b ao complexo modifica a sua especificidade de substrato do C3 para o C5, sendo esse novo complexo a C5 convertase da via alternativa. A geração de C5 convertase é o fim da via alternativa, sendo prosseguida pela via comum e a produção do complexo de ataque à membrana.

Como o complexo C3bBb resultante é uma C3 convertase, a produção de C3b será amplificada, com consequente aumento progressivo de sua geração, o que resultaria no consumo de todo o C3 do soro caso continuasse de forma ininterrupta. Assim, para evitar que a ativação do complemento prossiga na célula hospedeira, existem vários tipos diferentes de proteínas reguladoras. Essas proteínas reguladoras da atividade do complemento estão no plasma ou ligadas às membranas.

**O papel da desregulação do complemento**

A fisiopatologia das glomerulopatias por C3 envolve uma ativação descontrolada da via alternativa do complemento por meio de um aumento da

atividade da C3 convertase, geralmente por meio da presença de autoanticorpos contra convertases ou contra proteínas específicas do complemento com prejuízo à sua função normal, embora mutações nos genes do complemento também possam ser causa.

A presença de fatores nefríticos do complemento (C3NeFs), autoanticorpos que estabilizam a C3 convertase, é comumente encontrada nesse contexto, embora também possam estar presentes em indivíduos saudáveis ou com outras patologias. Também há descrição de fatores nefríticos com capacidade de estabilização da C5 convertase (C5NeF).

A proteína reguladora mais relevante na glomerulopatia por C3 é o fator H, uma proteína linear com duas porções carboxi-terminais que reconhecem e se ligam ao heparan sulfato (HS) da membrana basal glomerular, bem como uma porção amino-terminal que pode ligar-se ao C3b, possibilitando ao fator H regular a atividade do complemento ao nível da C3 convertase por três mecanismos:

- Clivagem de C3b em C3b inativo (iC3b), por meio da atividade com o cofator FI
- Decaimento acelerado da C3 convertase (C3bBb) por deslocamento do Bb
- Inibição da formação de C3 convertase pela competição com o Fator B na ligação ao C3b

Assim, autoanticorpos contra o fator H, por exemplo, podem impedi-lo de manter uma regulação adequada da via alternativa.

Existem também 5 proteínas relacionadas ao fator H (FHR), divididas em FHR do tipo 1 (FHR1, FHR2, e FHR5), que ocorrem como homo e heterodímeros, e FHR do tipo 2 (FHR3, FHR4A, and FHR4B), que são monoméricas no plasma. As FHRs tipo 1, particularmente FHR1 e FHR5, são proeminentemente encontradas nas biópsias de pacientes com glomerulopatia do C3. Rearranjos patológicos do gene FHR tipo 1, que geram novas proteínas FHR, estão implicados em glomerulopatias por C3 de causa genética. Entretanto, como sua função ainda é desconhecida, o seu papel nas doenças mediadas pelo complemento é incerto.

## Referências

1. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:129.
2. SMITH, R. J. H.; APPEL, G. B.; BLOM, A. M.; COOK, T.; D'AGATI, V. D.; FAKHOUR, F.; FREMEAUX-BACCH, V.; JÓZS, M.; et al. C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 March ; 15(3): 129–143. doi:10.1038/s41581-018-0107-2.
3. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82:454.
4. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:265.
5. CARAVACA-FONTÁN, F; LUCIENTES, L.; CAVERO, T.; PRAGA, M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron* 2020 DOI: 10.1159/000507254.
6. MEDJERAL-THOMAS, N. R; O'SHAUGHNESSY, M. M; O'REGAN, J. A; TRAYNOR, C.; FLANAGAN, M.; WONG, L.; et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:46–53.
7. Sibley RK, Kim Y. Dense intramembranous deposit disease: new pathologic features. *Kidney Int* 1984; 25:660.
8. Habib R, Gubler MC, Loirat C, et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975; 7:204.

