

CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII
Material de apoio

UMA VISÃO GERAL DO SISTEMA COMPLEMENTO



Autores: Maria Estela Vidoretti, médica, nefrologista pela UNIFESP
Leandro Favaro, médico, nefrologista pela UNIFESP

Introdução

O sistema complemento é uma rede complexa de proteínas e enzimas que desempenham um papel crítico no sistema imunológico humano, exercendo um papel essencial nas respostas imunes inata e adaptativa, sendo constituído por vários componentes que, juntos, trabalham para identificar e eliminar as células-alvo.

Esse sistema, descoberto em 1890, compreende mais de 20 proteínas séricas que se encontram solúveis no plasma e nas superfícies celulares. Foi identificado pela primeira vez como um componente termolábil, no soro, que “complementava” a ação dos anticorpos na morte de bactérias. São produzidas por uma variedade de células, incluindo hepatócitos, macrófagos e células epiteliais do intestino. A ativação desse sistema ocorre por meio de reações enzimáticas em cascata, com amplificação finamente regulada, complementando a resposta imune. A nomenclatura desse sistema segue a ordem histórica da descoberta das proteínas.

O sistema do complemento é importante por várias razões. Em primeiro lugar, fornece uma resposta rápida aos patógenos invasores, ajudando a neutralizá-los ou eliminá-los antes que possam causar danos. Em segundo lugar, aumenta a capacidade de outras partes do sistema imunológico a fazer o seu trabalho, por meio da liberação de anafilatoxinas pró-inflamatórias e da opsonização de alvos, favorecendo fagocitose. Finalmente, ajuda a limpar os detritos celulares e promove a reparação dos tecidos.

O sistema complemento é regulado por vários mecanismos, incluindo inibidores e reguladores que são expressos na superfície das células. Uma disfunção neste sistema em termos de *upregulation*, *downregulation* ou desregulação pode causar múltiplos efeitos, incluindo respostas imune inata e adaptativa prejudicadas e resposta inflamatória alterada. Os defeitos primários do complemento estão incluídos entre as doenças de imunodeficiência, caracterizadas principalmente por infecções, mas também por doenças autoimunes. A importância do sistema complemento na defesa

contra infecções é corroborada pela observação de que a deficiência dos componentes desse sistema está associada à suscetibilidade a processos infecciosos.

As infecções relacionadas às deficiências primárias do complemento podem ser distribuídas em duas categorias principais: infecções bacterianas encapsuladas recorrentes (com ou sem distúrbios reumáticos) e infecções recorrentes por *Neisseria*. Comumente, os defeitos que comprometem a ativação inicial do complemento estão associados a infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*; ao passo que, se os defeitos afetam componentes finais desse sistema, observa-se mais infecções por bactérias gram-negativas, como *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Portanto, o sistema complemento é um componente crítico para o adequado funcionamento do sistema imunológico humano. Mais pesquisas sobre o sistema complemento têm o potencial de levar ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças associadas à sua desregulação.

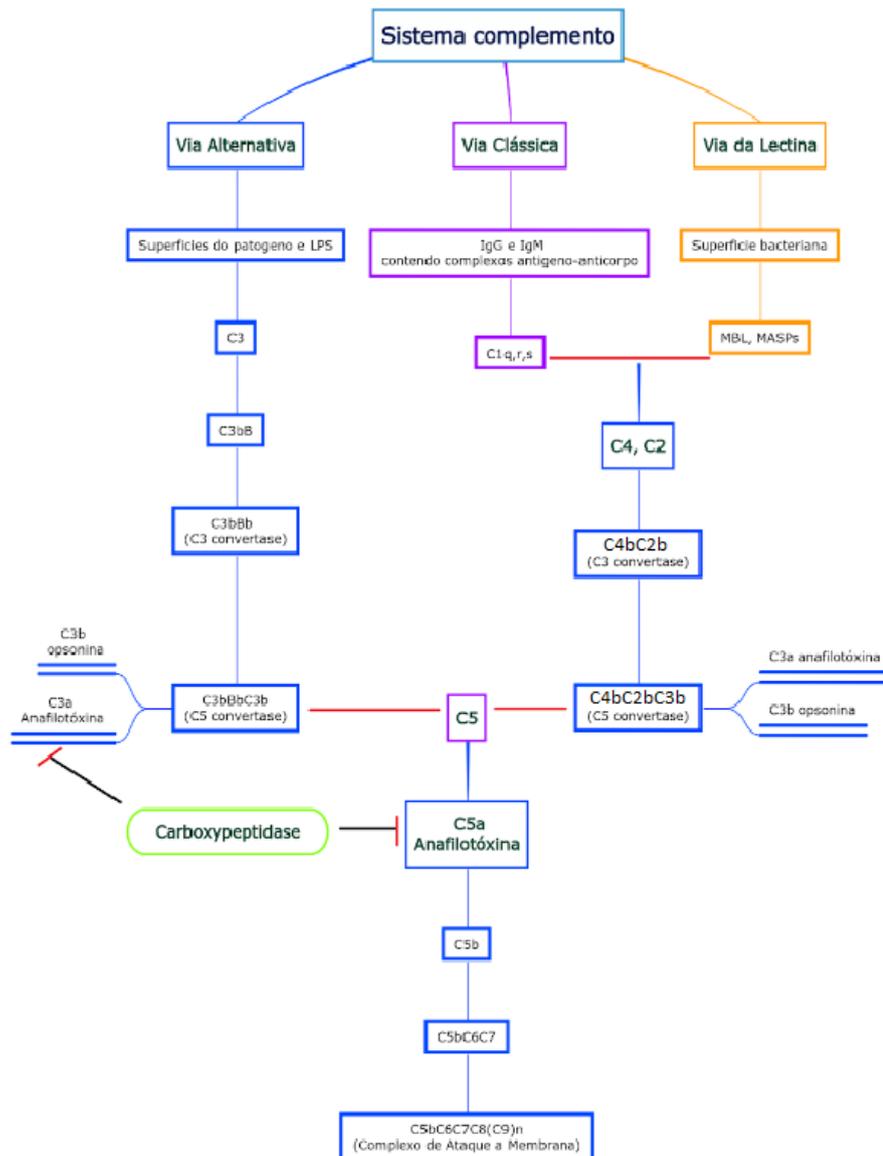
Vias de Ativação

O sistema complemento é constituído por uma série de proteínas solúveis e ligadas às células que são ativadas em um efeito cascata, semelhante às vias da coagulação. Existem diferentes moléculas de reconhecimento de padrões que ativam o sistema complemento em resposta a estímulos ou ameaças, atuando por três vias principais: a via clássica, a via das lectinas e a via alternativa. Todas as três vias de ativação convergem no componente C3 e compartilham a via terminal. Cada via tem gatilhos e funções únicas, mas todas levam à formação de um complexo denominado "complexo de ataque à membrana" (MAC).

O MAC é composto por proteínas do complemento que formam um poro na membrana da célula-alvo, levando à lise e morte celular. A escolha da via de ativação e a eficiência da reação dependem do tipo de célula-alvo e da presença de inibidores e reguladores do sistema complemento.

O processo de ativação pode ser dividido em três fases principais: a primeira é a etapa de reconhecimento, com a ligação de diferentes moléculas de reconhecimento à moléculas de superfície, deflagrando a ativação desse sistema; a segunda fase é a formação de enzimas que clivam as proteínas-chave C3 e C5; e a terceira etapa é a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), levando à lise do microrganismo. O MAC mata especificamente bactérias gram-negativas. Bactérias gram-positivas são protegidas da lise dependente do MAC por sua camada de peptídeoglicano.

As três vias de ativação do complemento convergem para uma via final comum. O componente central do sistema complemento é o C3. A ativação de cada uma das três vias resulta na clivagem de C3, deflagrando a ativação de C5, C6, C7, C8 e C9, resultando no MAC, que se insere fisicamente nas membranas das células-alvo ou bactérias, lisando-as.



A via clássica

É a primeira via que foi descrita. Envolve os seguintes componentes do complemento: C1, C2 e C4. Essa via é desencadeada pela ligação de C1 à região Fc de anticorpos das classes IgG e IgM que estão complexados à antígenos e requer íons cálcio e magnésio. A ligação de C1q leva à ativação de C1r e, por conseguinte, de C1s. O resultado é a formação de "C1qrs" ativada, que é uma enzima que cliva C4 em dois fragmentos: C4a e C4b.

- Ativação de C4 e C2 (geração de C3 convertase)

O fragmento C4b se liga à membrana e o fragmento C4a é liberado para o meio. "C1qrs" ativada cliva C2 em C2a e C2b. C2b se liga à membrana em associação com C4b, e C2a é também liberada para o meio. O complexo resultante C4bC2b é uma C3 convertase, que cliva C3 em C3a e C3b. C3a ativa mastócitos, causando a liberação de

mediadores vasoativos (ex.: histamina), e C3b pode se ligar covalentemente à superfície de patógenos e opsonizá-los.

- Ativação de C3 (geração de C5 convertase)

C3b se liga à membrana em associação com C4b e C2b, e C3a é liberada para o meio externo. O C4bC2bC3b resultante é uma C5 convertase. A geração de C5 convertase é o fim da via clássica.

Se a via clássica não for modulada poderá haver produção contínua de C2a, C3a, e C4a. A importância de C1-INH na regulação da via clássica é demonstrada pelo resultado de uma deficiência nesse inibidor, que está associada com o desenvolvimento de angioedema hereditário. A tabela 1 sumariza as maneiras pelas quais a via clássica é modulada.

Componente	Regulação
Todos	C1-INH ; dissocia C1r e C1s de C1q
C3a	C1nativador C3a (C3a-INA; Carboxipeptidase B) ; inativa C3a
C3b	Fatores H e I ; Fator H facilita a degradação de C3b pelo Fator I
C4a	C3-INA
C4b	Proteína ligadora de C4 (C4-BP) e Fator I ; C4-BP facilita a degradação de C4b pelo Fator I; C4-BP também previne a associação de C2b com C4b bloqueando assim a formação da C3 convertase

Tabela 1. Regulação da via clássica do complemento.

A via da lectina

A via das lectinas reconhece moléculas por meio de lectinas ligadoras de manose (MBL), colectinas e ficolinas H, L e M. A região N-terminal de colágeno é semelhante à C1q, mas os domínios C-terminais diferem de C1q. As colectinas possuem domínios de reconhecimento de carboidratos que reconhecem padrões de açúcares. A MBL reconhece monossacarídeos terminais expondo os grupos horizontais 3' e 4'-OH, que são frequentemente expressos em bactérias, vírus e células próximas da morte. As ficolinas possuem domínios semelhantes ao fibrinogênio de reconhecimento C-terminal, que ligam grupos acetil, como N-acetil-glucosamina e superfícies de bactérias. Os MASPs ("MBL associated serine proteases") ou as ficolinas são ativados e resultam na clivagem de C4 e C2 após a ligação. A ligação estável só pode ser alcançada quando os ligantes estão agrupados na superfície, formando um padrão específico, semelhante ao C1q. Este complexo pode envolver simultaneamente vários domínios de reconhecimento de carboidratos ou domínios semelhantes a fibrinogênio para colectinas e ficolinas.

Apesar da notável semelhança entre a arquitetura dos complexos C1 e MBL/MASP, a via de ativação da via das lectinas difere fundamentalmente da via clássica. A principal diferença reside no fato de que, enquanto na via clássica cada complexo C1 contém uma molécula de C1r e uma molécula de C1s, a maioria das

moléculas de MBL presentes no plasma está associada a apenas um homodímero de MASP-1 ou MASP-2 para garantir sua separação.

Em condições fisiológicas, o MASP-1 é necessário para a ativação do MASP-2 e ambas as proteases ativadas podem clivar C2, enquanto o MASP-2 também pode clivar C4. É importante destacar que as propriedades de autoativação conferem ao MASP-1 um estado flutuante entre inativo e semelhante ao ativo, dando-lhe um papel fundamental na ativação da via das lectinas. Por sua vez, a autoativação do MASP-2 fornece uma capacidade residual para clivar seu substrato natural C4 na forma de zimogênio.

Uma vez que MASP-1 e MASP-2 estão associados a diferentes MBL ou moléculas de ficolina, eles são obrigados a justapor suas moléculas de reconhecimento em superfícies de ligantes para facilitar a ativação de diferentes MASPs. Portanto, o MASP-1 de um complexo ativará o MASP-2 do complexo adjacente, permitindo a clivagem de C4. É importante ressaltar que MASP-3, apesar de ainda ser pouco compreendido, tem sido apontado como um modulador da ativação da via da lectina, o que reforça a complexidade e a importância dessa via de ativação imune.

Os mecanismos de ativação das vias clássica e da lectina, da cascata do complemento, ilustram duas das principais características desse complexo sistema de defesa do organismo. A ativação do complemento é dependente da versatilidade das moléculas de reconhecimento de padrões alvo, como C1q, MBL e ficolinas, as quais possuem a capacidade de distinguir entre componentes próprios e não próprios, ligando-se especificamente a moléculas associadas a patógenos ou perigos. Esses padrões moleculares geralmente são gerados por meio de alterações conformacionais específicas, tais como as observadas em anticorpos IgM ou em ligação específica, como no caso de IgG ou carboidratos associados a patógenos. O complemento é acionado por meio dessas mudanças conformacionais que, por sua vez, transmitem um sinal para os componentes subsequentes do sistema, ativando-os ou modulando sua função. Cumpre ressaltar que esse processo é altamente regulado e pode ser controlado por proteínas reguladoras do complemento, como o fator H.

A via alternativa

É a via mais antiga. Está constantemente ativa, com baixos níveis de proteínas do complemento circulando na corrente sanguínea. Quando patógenos estão presentes, as proteínas do complemento ligam-se à sua superfície e iniciam uma série de reações que resultam na ativação de C3. O então C3 ativado participa da formação do MAC.

Essa via é ativada independentemente da presença de anticorpos ou de proteínas de reconhecimento de padrões e é importante para a defesa do hospedeiro contra patógenos. A via alternativa pode ser ativada pela hidrólise espontânea de uma ligação tioéster lábil em C3, que leva à formação de C3(H₂O), uma forma bioativa de C3. A ligação de C3(H₂O) com o fator B (FB) leva à clivagem do FB pelo fator D (FD), formando uma C3 convertase de fase fluida C3(H₂O)Bb, que é capaz de clivar moléculas nativas de C3 em C3a e C3b.

A formação de pequenas quantidades de C3b é contínua em condições fisiológicas e é mediada por C3 convertases de fase fluida. O C3b pode se ligar covalentemente a qualquer superfície adjacente contendo grupos hidroxila, mas nem todos os grupos hidroxila atraem igualmente o C3b. A composição particular de açúcares da superfície do patógeno determinará a eficácia da ativação do complemento.

Nas células hospedeiras, as moléculas de C3b ligadas são rapidamente inativadas por reguladores do complemento expressos na membrana ou presentes no plasma. Esses reguladores incluem proteínas como fator H, fator I e proteína de membrana CD59, que impedem a formação e promovem a dissociação da C3 convertase, além de proteínas como clusterina, vitronectina e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que inativam o C3b. A regulação estrita da ativação do complemento pela via alternativa é crucial para a defesa do hospedeiro contra patógenos, evitando, ao mesmo tempo, a autodestruição do hospedeiro.

Via comum: via de ataque à membrana

A C5 convertase das vias clássica (C4b2a3b), da lectina (C4b2a3b) ou alternativa (C3bBb3b) cliva C5 em C5a e C5b. C5a permanece na fase fluida e C5b se associa rapidamente com C6 e C7 e se insere na membrana. Subsequentemente C8 e C9 se ligam. As moléculas C9 formam um poro na membrana através do qual os conteúdos celulares extravasam e ocorre a lise. A lise não é um processo enzimático; acredita-se que seja devido ao dano físico à membrana, que gera desequilíbrio iônico e osmótico. O complexo consistindo em C5bC6C7C8C9 é referido como complexo de ataque à membrana (MAC).

C5a gerado nesta via tem várias e potentes atividades biológicas. É a mais potente anafilotoxina. É também um fator quimiotático para neutrófilos e estimula a produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos. Sua atividade é inibida pela carboxipeptidase B (C3-INa), de modo a evitar respostas inflamatórias muito intensas (ex.: reações anafiláticas).

Modulação do sistema complemento e implicações em doenças

O sistema complemento é regulado por vários mecanismos que impedem a ativação excessiva e evitam danos aos tecidos do hospedeiro. Estes incluem inibidores celulares e solúveis, bem como proteínas reguladoras que modulam a ativação do complemento.

Inibidores celulares: algumas células, como glóbulos vermelhos e certas células imunes expressam inibidores do complemento em sua superfície. Esses inibidores impedem a formação do MAC e a lise celular.

Inibidores solúveis: os inibidores solúveis, como o inibidor de C1, agem para inibir a ativação do complemento ligando-se e inativando proteínas específicas do complemento.

Proteínas reguladoras: Certas proteínas, como CD55 e CD59, agem para regular a ativação do complemento ligando-se e inativando o MAC, impedindo-o de lisar as células-alvo. Além desses mecanismos, o sistema do complemento também é regulado pela remoção de suas proteínas ativadas por células do fígado e do baço.

A desregulação do sistema complemento pode levar ao desenvolvimento de várias doenças, incluindo doenças autoimunes, doenças inflamatórias e distúrbios do próprio sistema complemento. Nas doenças autoimunes, o sistema complemento é ativado contra autoantígenos, levando a inflamação e dano tecidual. Exemplos de doenças autoimunes que envolvem ativação do complemento incluem lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide. Doenças inflamatórias, como glomerulonefrite e degeneração macular relacionada à idade, estão associadas à ativação do complemento e à formação do MAC. Nessas situações, o MAC causa danos aos tecidos do hospedeiro e contribui para a progressão da doença.

Há também vários distúrbios genéticos que afetam o próprio sistema complemento, como o angioedema hereditário e a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), levando a deficiências em proteínas específicas e redução da capacidade de combater infecções.

Desta forma, é possível compreender que o sistema complemento desempenha um papel fundamental em várias doenças, e que assimilar o seu papel e desenvolver terapias direcionadas para regular a sua atividade têm um potencial significativo para melhorar os resultados terapêuticos obtidos.

Terapias direcionadas ao complemento

Nos últimos anos, os avanços no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na cascata do complemento permitiram uma melhor compreensão das doenças relacionadas a essa via imune. Esse conhecimento também trouxe a possibilidade de desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas com potencial para controlar etapas da cascata e, conseqüentemente, modular a resposta imune do hospedeiro.

Entre as possibilidades de intervenção, destaca-se o uso do anticorpo bloqueador anti-C5, Eculizumab. Estudos clínicos têm demonstrado que o uso desse anticorpo pode revolucionar o tratamento de pacientes com doenças mediadas pelo complemento, uma vez que ele interfere na ativação da cascata (via comum), reduzindo os danos ao tecido e a inflamação.

Esses avanços abrem caminho para uma abordagem mais precisa e personalizada no tratamento de doenças autoimunes, inflamatórias e infecciosas.

Conclusão

Atualmente, o sistema do complemento não é mais considerado apenas um simples sistema lítico, mas sim uma ferramenta poderosa da vigilância imune inata. Ele atua como uma sentinela contra patógenos, modulador da resposta imune adaptativa e regulador da homeostase do hospedeiro. A ativação do complemento é uma cascata de reações enzimáticas altamente específicas e seletivas, impulsionadas por alterações conformacionais induzidas após o evento de reconhecimento, garantindo que o complemento seja ativado somente quando e onde necessário. As enzimas envolvidas clivam apenas um único substrato e possuem um único sítio de ligação ao ligante, o que garante o controle especial e temporal da ativação do complemento. As três vias do complemento levam à geração de C3b, que interage com uma grande variedade de ligantes e receptores com múltiplos sítios de ligação distintos. O equilíbrio dessas interações determina se a ativação total ocorrerá pelo loop de amplificação das vias do complemento, com geração de um dos mais potentes mediadores inflamatórios, C5a, ou se o efeito será atenuado pelo ciclo de degradação do C3b.

A atenuação depende principalmente da capacidade da molécula de reconhecimento versátil, Fator H, de discriminar entre o próprio e o não próprio e interromper a amplificação. O conhecimento desses mecanismos moleculares permitiu uma melhor compreensão das doenças relacionadas ao complemento e abre a possibilidade de um desenho racional de novas moléculas com potencial terapêutico para controlar as etapas da cascata do complemento. A aplicação clínica do anticorpo bloqueador anti-C5, Eculizumab, já demonstrou que o controle do complemento pode revolucionar o tratamento de pacientes com doenças mediadas pelo complemento.

Além disso, as anafilatoxinas aumentam em quantidade e contribuem para um feedback positivo de ativação do complemento, aumentando a inflamação local, trombose e dano tecidual. Em resumo, o sistema do complemento é um processo complexo e altamente regulado que desempenha um papel crítico na resposta imune do hospedeiro e representa uma área de grande interesse para o desenvolvimento de novas terapias para doenças mediadas pelo complemento.

Mais pesquisas sobre as terapias direcionadas ao complemento e seus mecanismos de ação serão fundamentais para o estabelecimento de estratégias terapêuticas mais assertivas às doenças envolvidas.

Referências bibliográficas

Plesko V, et al. Complement in ischemic heart disease: protective or damaging. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2016; 9: 214-222.

Nilsson BO, et al. Complement in infection and inflammation. *Mol. Immunol.* 2015; 68: 1-10.

Han Y, et al. Complement and its role in autoimmune diseases *Mol. Immunol.* 2015; 68: 11-22.

Zhang H, et al. Complement and Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to therapeutic targets. *Mol. Neurodegener.* 2015; 10: 56.

Chen X, et al. The role of complement in diabetic retinopathy. *Mol. Immunol. Mol. Immunol.* 2015; 68: 67-74.

He Q, et al. Role of the complement system in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Front. Immunol.* 2015; 6: 539.

Lachmann HJ, et al. The role of complement in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13: 201-210.

Raviraj V, et al. Complement and cancer: implications for diagnosis and treatment. *Cancer Lett.* 2015; 360: 38-45.

Rodríguez de Córdoba S, et al. Complement: molecular mechanisms of activation and regulation. *Annu. Rev. Biochem.* 2003; 72: 637-669.

Arlaud GJ, et al. Complement activation pathways. *Front. Immunol.* 2015; 6: 617.

Harris N.L., et al. The complement system. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 607-647.

Merle NS, et al. Complement and Complement Disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 10, p. 93, 2015.

Pickering MC, et al. The complement system and its regulation. *Frontiers in Immunology*, v. 3, p. 166, 2012.

Zipfel PF, et al. The complement system: an overview. *Molecular Immunology*, v. 46, p. 2223-2233, 2009.

Ricklin D, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, v. 11, p. 785-797, 2010.

Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimenti MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Sep;31(5):532-541. doi: 10.1097/BOR.0000000000000633. PMID: 31192812.

WALPORT, Mark J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, v. 344, p. 1058, 2001.

MERLE, Nicolas S. et al. Complement system part I—molecular mechanisms of activation and regulation. *Frontiers in immunology*, v. 6, p. 262, 2015.

REIS, Edimara S. et al. New insights into the immune functions of complement. *Nature Reviews Immunology*, v. 19, n. 8, p. 503-516, 2019.

SARMA, J. Vidya; WARD, Peter A. The complement system. *Cell and tissue research*, v. 343, n. 1, p. 227-235, 2011.