

Artigo de revisão

Giovanna Rosa Degasperri¹
Clarissa dos Santos Paschoal¹
Isabella Siste de Almeida Aoki¹
Arthur Manzani Fernandes¹

**Revisitando o Sistema Complemento – Revisão de
Literatura****Revisiting the Complement System – Literature Review****ABSTRACT**

The complement system proteins supports the actions of cells of the immune system. The regulation of this system is performed by its various inhibitors circulating or bound to cell membranes. In this review, we addressed the main pathways of the complement system, its regulation, as well as some therapies that were developed from the knowledge of its functioning through a bibliographical research by scientific productions in online databases PUBMED and Scientific Electronic Library Online (Scielo). The following keywords were used. Complement System, Alternative and Classical Complement Pathways of Complement System, Complement System Regulation. The complement system has been the focus of efforts to develop new drugs in recent years, since its inadequate or uncontrolled activation has been recognized in many diseases. The understanding the behavior of these proteins will introduce new regulatory mechanisms and can provide promising avenues for the development of new therapies

¹. Faculdade de Medicina, Pontifícia
Universidade Católica de Campinas

KEYWORDS

Immunity Innate, Complement System
Proteins, Complement Activation.

PALAVRAS-CHAVE

Imunidade Inata, Proteínas do Sistema
Complemento, Ativação do Complemento

RESUMO

As proteínas do sistema complemento favorecem as ações de células do sistema imune. A regulação deste sistema é realizada por seus vários inibidores circulantes ou ligados a membranas celulares. Nessa revisão, foram abordadas as principais vias do sistema complemento, sua regulação, bem como, algumas terapias que foram desenvolvidas a partir do conhecimento de seu funcionamento, através de uma pesquisa bibliográfica por produções científicas em bancos de dados on-line do PUBMED do Scientific Electronic Library Online (Scielo). Foram utilizadas as palavras-chave: Complement System, Alternative and Classical Complement Pathways of Complement System, Complement System Regulation. O sistema complemento tem sido foco dos esforços para desenvolvimento de novas drogas nos últimos anos, uma vez que sua ativação inadequada ou descontrolada foi reconhecida em muitas doenças. Entender o comportamento dessas proteínas irá introduzir novos mecanismos de regulação e pode fornecer caminhos promissores para o desenvolvimento de novas terapias.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Giovanna Rosa Degasperri
< giovannadegasperi@puc-campinas.edu.br >
Av. John Boyd Dunlop – s/n.º
Jd. Ipaussurama –
CEP: 13060-904 Campinas – SP - BRASIL

INTRODUÇÃO

O sistema complemento é constituído de diversas proteínas séricas, bem como de reguladores de superfície celular que constituem uma parte fundamental da maquinaria de defesa do hospedeiro. É um importante componente efetor da imunidade inata e um modulador vital da resposta imune adaptativa (HEESTBEERCK et al., 2018). O sistema complemento tem a capacidade de reconhecer e eliminar microrganismos, imunocomplexos e até mesmo células apoptóticas (MATHERN; HEEGER, 2015). Considerando que o sistema complemento fornece uma primeira linha de defesa contra microrganismos, a deficiência de uma de suas proteínas pode levar a infecções graves (MCCUSKER; UPTON; WARRINGTON, 2018). O sistema complemento pode ser ativado pelas vias clássica, alternativa ou lectina, sendo que todas elas culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), a fase terminal do sistema complemento (SERNA et al., 2016; HEESTBEERCK et al., 2018).

As vias clássicas e da lectina dividem rotas comuns através das proteínas C1q e lectina ligadora de manose (MBL), cujas estruturas são bastante semelhantes. No entanto, C1q liga-se principalmente a complexos imunes contendo IgG ou IgM e à proteína C-reativa (PCR); enquanto a MBL reconhece padrão de hidratos de carbono das superfícies bacterianas (DA COSTA et al., 2018).

Para evitar a ativação excessiva, o sistema complemento é mantido sob estrito controle pelos diferentes mecanismos inibitórios. Quando esse equilíbrio é interrompido por qualquer motivo, os tecidos próprios podem ser danificados e condições de doença grave podem ocorrer; a exemplo do Angioedema Hereditário e da Síndrome Urêmica Hemolítica Atípica (SHUa). Evidências obtidas, usando vários modelos de doença, sugerem que prevenir ou inibir a ativação patológica do complemento pode ser uma promessa de abordagem terapêutica (RICKLIN et al., 2017).

Dessa forma, revisitar o sistema complemento é de suma importância para elucidar a patogênese de doenças autoimunes: qualquer anormalidade nas concentrações plasmáticas ou no funcionamento das proteínas componentes do sistema complemento já é suficiente para provocar danos em tecidos autólogos. Esse conhecimento se faz importante também no desenvolvimento de terapias que interfiram na cascata do sistema complemento e forneçam maior controle de doenças; a exemplo do Angioedema Hereditário e da Síndrome Hemolítica Urêmica, propiciando melhor qualidade de vida aos pacientes.

DESENVOLVIMENTO

O sistema complemento é caracterizado por um complexo sistema multiproteico com diversos componentes

envolvidos, em sua maioria proteínas plasmáticas, que podem ser ativadas por meio de três diferentes vias denominadas de clássica, alternativa e lectina. A via clássica do sistema complemento exerce importante papel tanto nas respostas imunes inata e adaptativa. Sua ativação ocorre principalmente por complexos antígeno-anticorpo. O primeiro componente da cascata é o complexo C1, o qual se liga através da porção C1q à fração Fc de uma imunoglobulina já ligada a um antígeno (MORTENSEN et al., 2017; THIELENS et al., 2017). Uma vez ativado, o complexo C1 passa a clivar C4 e C2, formando C4b, o qual se adere à membrana celular, e C2a que permanece ligado a C4b e dá origem, então, à C3 convertase da via clássica (C4bC2a), molécula responsável pela clivagem de C3 (MATHERN; HEEGER, 2015).

A cascata tem continuidade com a ligação de C3b, oriundo da quebra de C3, à C3 convertase, dando origem à C5 convertase da via clássica (C4bC2aC3b), que, assim como a C5 convertase da via alternativa, atuará clivando C5 em um fragmento menor C5a e um fragmento maior C5b, de modo a ativar a fase terminal do sistema complemento (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018).

Na via alternativa, ocorre inicialmente hidrólise de C3. A hidrólise é mediada pela atuação de enzimas presentes no sangue sobre a ligação tioéster reativa, encontrada no interior de C3 (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018). A hidrólise de tal ligação culmina na formação de C3(H₂O), cuja conformação é muito semelhante à molécula de C3b (um produto da clivagem de C3). C3(H₂O), na presença de Mg, interage com o fator B sérico (uma betaglobulina termolábil), de modo a formar C3(H₂O) B e atrair fator que cliva fator B em um fragmento menor Ba e um fragmento maior Bb (LACHMANN, 2018).

O componente Bb continua ligado a C3(H₂O), havendo a formação de C3(H₂O)Bb (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018) (também denominado como “C3-convertase de iniciação”), uma enzima cuja ação consiste em clivar moléculas de C3 em C3a e C3b. Durante esse processo, a ligação tioéster reativa, até então oculta no interior de C3, é exteriorizada no componente C3b. Assim, uma certa quantidade dessa molécula liga-se covalentemente à superfície de ativadores da via alternativa (células infectadas por vírus, células tumorais, bactérias, fungos e alguns helmintos), através da reação do tioéster com grupos amino ou hidroxila, presentes nas proteínas da membrana celular ou em polissacarídeos dos microrganismos (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018). O restante das moléculas C3b que não sofrem essa ligação continua na fase fluida e têm a ligação tioéster exposta hidrolisada, o que inativa tal proteína e impede a ativação do complemento (VOLANAKIS, 1990).

Como a C3b depositada na superfície de partículas ativadoras da via alternativa possui um sítio de ligação para fator B, este liga-se a C3b na presença de Mg. O fator D circulante atua na porção B, liberando Ba e Bb, o qual permanece ligado à C3b, originando o complexo C3bBb, que, sendo estabilizado por meio da agregação de uma properdina, passa a funcionar como complexo enzimático denominado C3-convertase (CHEN; CORTES; FERREIRA, 2018; HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018). Tal enzima catalisa a clivagem de novos componentes C3 em C3a e C3b. Esse último fragmento pode se depositar sobre o microrganismo ou se ligar à C3-convertase, para formar o complexo C3bCBb(C3b), a C5-convertase da via alternativa (RAWAL; PANGBURN, 2001).

Os fragmentos menores C3a, formados na via alternativa, assim como aqueles gerados na via clássica, são liberados na corrente sanguínea e atuam como anafilotoxinas, uma vez que se ligam em receptores específicos em fagócitos de maneira a ativá-los e, assim, estimular o processo inflamatório (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018; WOOD et al., 2018).

Além das vias clássicas e alternativas revisitadas nos parágrafos anteriores, a outra via foi caracterizada a partir da descoberta de que lectinas circulantes podem ligar-se a resíduos de manose de polissacarídeos microbianos. Dessa forma, foram caracterizadas como lectinas ligadoras de manose (MBL) ou ficolinas, sendo que essas proteínas assemelham-se na sua estrutura tridimensional à C1q (GARRED et al., 2016).

As MBLs e as ficolinas irão se ligar às chamadas semiproteases, associadas à MBL (MASP). Esses componentes assemelham-se a C1r e C1q. A MASP-2 é responsável pela clivagem de C4 e C2, enquanto a MASP-1 cliva diretamente C3, não gerando o complexo C4b2a, entretanto, ocorre em uma taxa mais lenta. As atividades da MASP-1 e MASP-2 podem ser inibidas pelo C1-INH (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018).

Quando ocorre a formação do complexo MBL-MASP, há uma alteração conformacional que resulta na clivagem de C4 em C4a, que é liberado, e C4b que se liga à membrana. Posteriormente, há clivagem de C2 em C2a e C2b. C2a liga-se à membrana, enquanto C2b é liberado. Essa associação forma a chamada C3 convertase (C4bC2a), comum à via clássica. A C3 convertase cliva C3 em C3a, o qual é liberado, e C3b que se associa com as proteínas anteriores formando a C5 convertase (C4bC2aC3b) (MORTENSEN et al., 2015).

Independentemente das vias clássica, alternativa ou da lectina, a C5-convertase é responsável pela ativação da fase terminal do sistema complemento. A associação do fragmento C5b com as proteínas C6 e C7, forma o complexo C5bC6C7 (HEESTBEERCK et al., 2018;

WEST; KOLEV; KEMPER, 2018). O seu componente C7, altamente hidrofóbico, insere-se na bicamada lipídica da membrana celular, de modo a fixar o complexo C5bC6C7 nessa estrutura (HEESTBEERCK et al., 2018; WEST; KOLEV; KEMPER, 2018). Como a proteína C7 também possui uma grande afinidade à molécula C8 (um trímero com três cadeias distintas) liga-se ao complexo e também insere sua terceira cadeia na bicamada lipídica, de maneira a formar o complexo C5bC6C7 (C5b-8), que, no entanto, possui uma capacidade muito pequena de causar lise celular (WEST; KOLEV; KEMPER, 2018).

Dessa forma, o complexo de ataque à membrana (MAC), que é altamente citolítico, é resultado da ligação de várias proteínas C9 à parte C5b-8, resultando na formação de verdadeiros poros na membrana plasmática. Tais estruturas permitem a livre passagem de íons e água, induzindo um desequilíbrio osmótico, culminando na ruptura da célula ou microrganismo em cuja superfície ocorreu a deposição do MAC (MORGAN; BOYD; BUBECK, 2018).

Uma ativação excessiva da via clássica pode levar à formação do MAC em tecidos próprios e à formação de mediadores inflamatórios em excesso. A regulação da ativação dessa via ocorre, portanto, por moléculas reguladoras, tais como, o fator acelerador da dissociação (DAF), capaz de remover C2a da C3 convertase e a esterase inibidora de C1 (C1 INH), responsável por inativar a ligação do complexo C1 ao complexo antígeno-anticorpo (VERELA; TOMLISON, 2015; SCHMIDT; LAMBRIS; RICKLIN, 2016; CICARDI; ZURAW, 2018). Mutações no gene SERPING1, responsável pela codificação C1-INH, foram encontradas no Angioedema Hereditário (AEH), de modo a causar um AEH com deficiência quantitativa de C1-INH ou um AEH com disfunção de C1-INH. O termo Angioedema Hereditário reflete uma condição autossômica dominante, rara, em que o excesso de bradicinina é principal causa da manifestação dos edemas muco-cutâneos recorrentes (BIANCHI et al., 2017; BELLANTI; SETTIPANE, 2018), os quais ocorrem principalmente em face, extremidades, genitália, laringe e sistema digestório e normalmente são precedidos por episódios de estresse emocional ou físico.

No AEH também foram observadas mutações no gene codificador do fator de coagulação XII (FXII), condição classificada como AEH com níveis de C1-INH normais (NAUDIN et al., 2017).

As deficiências na quantidade e na função de C1-INH estão ligadas a uma ativação excessiva da via clássica e da lectina. No que tange a via clássica, a clivagem exacerbada de C2 proporciona grande liberação de C2-cinina, um peptídeo vasoativo e, portanto, relacionado à formação do angioedema, mesmo que em menor grau. A via da lectina exageradamente ativada, por sua vez, aumenta a quantidade de MASP-1, que possui a capacidade de clivar diretamente Cininogênio de Alto Peso Molecular (HMWK) em

bradicinina, um polipeptídeo que, ligado a seu receptor em células endoteliais, aumenta a permeabilidade vascular, induzindo a formação do angioedema (BIANCHI et al., 2017; CICARDI; ZURAW, 2018). Como C1-INH também se relaciona ao controle da ativação do sistema de contato, que tem como principal consequência a formação de bradicinina. Uma deficiência desta enzima também causa ativação excessiva do sistema calcireína-cinina, formando bradicinina em abundância (CICARDI; ZURAW, 2018; DE MAAT; HOFMAN; MAAS, 2018).

O tratamento do AEH envolve tanto a profilaxia dos ataques quanto o tratamento da crise propriamente dita (BIANCHI et al., 2017). No primeiro caso, lança-se mão dos andrógenos atenuados, como primeira escolha, além de antifibrinolíticos e concentrado de C1-INH, derivado do plasma (KATELARIS, 2017; LUMRY, 2018).

Para tratamento das crises de AEH, para redução da produção de bradicinina e sua ação nas células endoteliais, estudos mostram o uso de C1-INH, icatibanto (um peptídeo sintético administrado via subcutâneo que, por ter estrutura muito semelhante à bradicinina, atua como um antagonista competitivo de seus receptores B2 nas células endoteliais) e ecallantide (um inibidor seletivo da calcireína, que atua, então, impedindo que esta proteína clive HMWK em bradicinina) (JOHNSON; PHILLIPS, 2018; VAN DEN ELSEN et al., 2018). Avanços recentes no tratamento de AEH incluem técnicas a exemplo da nanofiltração, usadas para purificação do inibidor de C1 (Berinert®, Cinryze®). O inibidor purificado, dessa forma, reduz a duração dos sintomas, sendo necessária a aplicação de única injeção (JOHNSON; PHILLIPS, 2018).

A patogênese envolve ativação contínua da via alternativa, embora em intensidade baixa. A alteração da função ou deficiência de proteínas reguladoras do complemento resulta em formação contínua de C3 e C5 convertases, gerando uma superprodução do complexo de ataque à membrana (MAC). O MAC gera morte das células endoteliais vasculares, edema e crescimento celular. O C5a é uma anafilotoxina que leva à ativação leucocitária e quimiotaxia. Conseqüentemente, o paciente desenvolve um estado pró-trombótico, que leva à microangiopatia trombótica. O diagnóstico, como dito anteriormente, é por exclusão de outras causas de MAT. O anticorpo monoclonal eculizumab tem a capacidade de ligar-se ao C5, impedindo a sua conversão para C5a e C5b, bloqueando, dessa forma, a fase terminal de formação do MAC. O eculizumab foi aprovado pela primeira vez em 2007 para uso em hemoglobinúria paroxística noturna e, posteriormente, em 2011, para síndrome Hemolítico Urêmica (SHUa). (RAINA et al., 2018; TSAI, 2018; WALSH; JOHNSON, 2018).

CONCLUSÃO

Embora o sistema complemento seja um componente essencial da resposta imune contra microrganismos,

também está envolvido na patogênese de algumas doenças como o Angioedema Hereditário e a síndrome Hemolítico Urêmica (SHUa). A compreensão da interação e do funcionamento das diversas proteínas das cascatas de reações desse sistema, nessas doenças, contribui para nova geração de agentes inibidores do complemento.

REFERÊNCIAS

- BELLANTI, J. A.; SETTIPANE, R. A. Hereditary angioedema revisited. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 39, n. 5, p. 329-331, 2018.
- BIANCHI, P. G. et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário - 2017. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 1, n. 1, p. 23-48, 2017.
- CICARDI, M.; ZURAW, B. L. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 6, n. 4, p. 1132-1141, 2018.
- CHEN, J. Y.; CORTES, C.; FERREIRA, V. P. Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases. *Molecular Immunology*, v. 102, n. 5, p. 58-72, 2018.
- COSTA, M. G.; POPPELAARS, F.; BERGER, S. P.; DAHA, M. R.; SEELEN, M. A. The lectin pathway in renal disease: Old concept and new insights. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 33, n. 12, p. 2073-2079, 2018.
- GARRED, P. et al. A journey through the lectin pathway of complement—MBL and beyond. *Immunological Reviews*, v. 274, n. 1, p. 74-97, 2016.
- HEESTERBEEK, D. A. C.; ANGELIER, M. L.; HARRISON, R. A.; ROOIJAKKERS, S. H. M. Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Journal of Innate Immunity*, v. 10, n. 5-6, p. 455-464, 2018.
- JOHNSON, N. M.; PHILLIPS, M. A. New Treatments for Hereditary Angioedema. *Skin Therapy Letter*, v. 23, n. 1, p. 6-8, 2018.
- LACHMANN, P. J. Looking back on the alternative complement pathway. *Immunobiology*, v. 223, n. 8-9, p. 519-523, 2018.
- LUMRY, W. R. Current and Emerging Therapies to Prevent Hereditary Angioedema Attacks. *The American Journal of Managed Care*, v. 24, n. 14, p. S299-S307, 2018.
- MAAT, S.; HOFMAN, Z. L. M.; MAAS, C. Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, n. 16, v. 16, p. 1674-1685, 2018.
- MATHERN, D. R.; HEEGER, P. S. Molecules great and small: The complement system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, n. 9, p. 1636-1650, 2015.
- MCCUSKER, C.; UPTON, J.; WARRINGTON, R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, v. 14, n. S2, p. 61, 2018.
- MORTENSEN, S. et al. Structural Basis for the Function of Complement Component C4 within the Classical and Lectin Pathways of Complement. *The Journal of Immunology*, v. 194, n. 11, p. 5488-5496, 2015.

MORGAN, B.P.; BOYD, C.; BUBECK, D. Molecular cell biology of complement membrane attack. **Seminars in Cell & Development Biology**, n. 72, p.124-132, 2017.

MORTENSEN, S. A. et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 5, p. 986–991, 2017.

NAUDIN, C.; BURILLO, E.; BLANKENBERG, S.; BUTLER, L.; RENNÉ, T. Factor XII Contact Activation. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 43, n. 8, p. 814-826, 2017.

RAINA, R. et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 23, n.1, p.4–21, 2019.

RAWAL, N.; PANGBURN, M. K. Structure/function of C5 convertases of complement. **International Immunopharmacology**, v. 1, n. 3, p. 415–422, 2001.

RICKLIN, D.; MASTELLOS, D. C.; REIS, E. S.; LAMBRIS, J. D. The renaissance of complement therapeutics. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 26–47, 2017.

SERNA, M.; GILES, J. L.; MORGAN, B. P.; BUBECK, D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. **Nature Communications**, v. 7, p. 1–7, 2016.

SCHMIDT, C. Q.; LAMBRIS, J.D.; RICKLIN, D. Protection of host cells by complement regulators. **Immunological Reviews**, v. 274, n. 1, p. 152-171, 2016.

THIELENS, N. M.; TEDESCO, F.; BOHLSON, S. S.; GABORIAUD, C.; TENNER, A. J. C1q: A fresh look upon an old molecule. **Molecular Immunology**, v. 89, n. may, p. 73–83, 2017.

TSAI, H. M. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 28, n. 4, p. 187–197, 2014.

VAN DEN ELZEN, M.; GO, M. F. C. L.; KNULST, A. C.; BLANKESTIJN, M. A.; VAN OS-MEDEMORP, H.; OTTEN, H. G. Efficacy of Treatment of Non-hereditary Angioedema. **Clinical Reviews of Allergy & Immunology**, v. 54, n.3, p. 421-431, 2018.

VARELA, J. C.; TOMLINSON, S. Complement. An Overview for the Clinician. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 29, n. 3, p. 409–427, 2015.

VOLANAKIS, J. E. Participation of C3 and its ligands in complement activation. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 153, p. 1-21, 1990.

WALSH, P. R.; JOHNSON, S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 103, n. 3, p. 285–291, 2018.

WEST, E. E.; KOLEV, M.; KEMPER, C. Complement and the Regulation of T Cell Responses. **Annual Review of Immunology**, v. 36, n. 1, p. 309–338, 2018.

WOOD, A. J. T.; VASSALLO, A.; SUMMERS, C.; CHILVERS, E. R.; CONWAY-MORRIS, A. C5a anaphylatoxin and its role in critical illness-induced organ dysfunction. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 48, n. 12, p. 1–11, 2018.