

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Ichuta Callisaya Rebeca¹
Loza Quispe Claus²

RESUMEN

El sistema del complemento es uno de los componentes principales de la respuesta inmunitaria, y se encuentra constituido por un conjunto de proteínas que interactúan mediante la activación de enzimas de la superficie celular, las cuales se separan en fragmentos del complemento que están controlados y se activan a través de tres vías: la vía clásica (antígeno-anticuerpo) y la vía alternativa (endotoxinas bacterianas, extractos de la pared de levaduras, células infectadas por virus), y una vía adicional, la vía lecitina, proteína plasmática llamada MBL (lectina que se une a la manosa, hidratos de carbono común en las terminales glucoproteicas o glucolípidos bacterianos).

Estas reacciones culminan con la entrada masiva de iones y agua a la célula, por lo que este sistema está estrictamente regulado.

Las funciones del sistema del complemento son: a) activación en la respuesta humoral adaptativa. b) producción de mediadores que participen en la inflamación. c) la opsonización. d) la eliminación de inmunocomplejos, e) lisis de la célula.

PALABRAS CLAVES

Anafilotoxina. Quimiotáctica. Hidrólisis. Proteasas plasmáticas. Lisis.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento está constituido por una serie de proteínas plasmáticas solubles, que circulan en la sangre, produciendo secuencialmente pequeñas moléculas que incrementan la fagocitosis e incitan a la liberación de los mediadores de la

inflamación como un mecanismo inmunológico de defensa.

Su activación desencadena un fenómeno en cascada de proteólisis. La mayor parte de la síntesis de las proteínas del complemento se realiza en el hígado y en las células fagocíticas.

DEFINICIÓN

El término "*complemento*" cita la capacidad que tienen las proteínas plasmáticas y las enzimas de complementar las reacciones para el sistema inmunitario, produciendo lisis.

El sistema del complemento lo constituyen las proteínas plasmáticas, las cuales están unidas a la superficie celular de la membrana, cuya activación extralimita secuencialmente los componentes del complemento que ocurre a través de tres vías:^{1, 2, 4}

- 1) **La vía clásica** (antígeno-anticuerpo), que presenta los complementos C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, disponiéndose en forma tubular, creando canales o poros, los que favorecerán a producir la lisis celular.^{1, 3, 5, 9}
- 2) **La vía alterna**, se activa por endotoxinas bacterianas, células infectadas por virus, y espontáneamente por factores que provocan hidrólisis del complemento C3, C3a, C3b y C5a, C5b que realizan la actividad de lisis celular.^{1, 3, 5, 9}
- 3) Actualmente surgió el concepto de una tercera vía. La **vía adicional lecitina**, su componente principal es la proteína plasmática MBL, que actúa a través de proteasas de serina de las cuales se reconocen dos: MASP-1 Y MSP-2 y tienen estructura similar a los factores C1q, C1r de la vía clásica, y además tienen la propiedad de activarse sin necesidad de existencia de anticuerpos.^{1, 3, 8, 10}

COMPONENTES

El sistema del complemento está integrado por treinta proteínas, de las cuales trece son del sistema de activación, siete del sistema

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

² Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

de control y diez que son receptoras a las moléculas, todas ellas son originadas durante el proceso de activación.^{3,8}

monocitos hacia los sitios donde se deposita el antígeno.^{1, 2, 3, 4, 6, 7, 10.}

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO

Las funciones más importantes del sistema del complemento son:

- A. Lisis de las células infectadas o por microorganismos. Para la lisis es necesario que se forme el complejo de ataque de la membrana con la unión de las moléculas C9 que forman poros en la membrana celular.
- B. Oponización de microorganismos y de complejos inmunitarios para su eliminación mediante fagocitosis. El C3b es la opsonina principal del complemento, al consolidarse a las membranas de las bacterias y a los inmunocomplejos facilita la fagocitosis y promueve la depuración.
- C. Los complejos inmunes (complejos antígeno-anticuerpo circulantes) pueden ser eliminados de la circulación si el complejo se une a C3b.
- D. Tiene lugar sobre las bacterias, virus hematíes. Los eritrocitos tienen receptores del complemento que interactúan con los complejos inmunes cubiertos por C3b y los llevan al hígado y al bazo para su destrucción.
- E. Induce a la liberación de mediadores de la inflamación en procesos infecciosos, el C3a y C5a (anafilotoxinas) durante el transcurso de su activación. El C3a, C4a y C5a pueden producir un aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso. C3a y C5a también estimulan la liberación de histamina por las células cebadas.
- F. Quimiotaxia. El C5a estimula el movimiento de neutrófilos y

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C)

La vía clásica presenta componentes desde C1 hasta C5, cuando llega a C5, la activación incluye el corte proteolítico y hay liberación de pequeños fragmentos derivados de C2 hasta C5. Los fragmentos más pequeños se los designa con una letra a (p. ej., C5a), y los fragmentos más grandes con la letra b (p. ej., C5b). La activación puede ser mediante complejo antígeno-anticuerpo y por diversas moléculas no inmunitarias. Las dos primeras fases son diferentes según la vía de activación del complemento. La tercera fase es común en ambas vías.^{1, 4, 7, 10}

Se pueden distinguir tres fases:

- a. Fase de reconocimiento.
- b. Fase de activación.
- c. Fase de ataque.

FASE DE RECONOCIMIENTO Y ACTIVACIÓN.

1.- VÍA CLÁSICA

Los componentes de la vía clásica se enumeran desde C1 hasta C9, la secuencia de la reacción es: C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9. La unidad de reconocimiento de la vía clásica está constituida por el complejo pentamolecular. La activación del sistema de complemento puede iniciarse mediante el complejo antígeno-anticuerpo (IgM e IgG), que son los principales, o por diversas moléculas no inmunitarias, motivo por el cual interviene en la respuesta inmunitaria específica.

De las IgG, solo las subclases 1, 2, 3 se consolidan al complemento, la IgG4 no se consolida. El C1, se consolida en un sitio de la región Fc (fracciones del complemento) y está compuesto de tres proteínas: C1q, C1r, C1s.

La cascada se inicia cuando C1q, que es un agregado de polipéptidos uniéndose al extremo Fc de las IgG e IgM, sufre una modificación molecular, los cuales transmiten

al complejo C1r-C1s, activándolos. El C1s libera un pequeño péptido con capacidad esterasa, capaz de actuar sobre C4, que se separa en C4a y C4b, y sobre C2, separándolo en C2a y C2b. El C4b y el C2b se unen para formar C4b2a y adquieren una actividad esterasa sobre C3 convertasa activa que libera dos fragmentos C3a que es anafilotóxica y C3b que forma un complejo con C4b2a para producir una nueva enzima C5. El C5 convertasa, que separa en C5a (es una anafilotoxina y quimiotáctica) que libera histamina y C5b que se une a C6, C7 y C8 para formar un complejo de ataque que se inserta en la membrana celular, que permite la unión de la molécula C9, se disponen en forma tubular las que generan un canal o poro en la membrana y producen lisis de la célula al permitir el libre paso de agua a través de la membrana celular.^{1, 8,10}

2.- VÍA ALTERNATIVA

Su activación puede llevarse a cabo por endotoxinas bacterianas, extractos de la pared de levaduras (zymoran), células infectadas por virus (Epstein Barr), etc.

Comienza cuando se activa de forma espontánea por diferentes factores que estimulan o provocan la hidrólisis de la molécula de C3 convertasa, mediante la acción de los factores B, D y properdina. La C3 convertasa sufre un lento y constante proceso de hidrólisis que la transforma en C3(H₂O), la cual, en presencia de Mg⁺⁺ se une al factor B para formar el complejo C3(H₂O)B hidrolizándolo y generando dos fracciones: Ba que se libera y Bb que continua fijado. El factor D, que se encuentra activo en el plasma, actúa sobre C3(H₂O)B, produciendo la liberación de un pequeño fragmento de B, el Ba, y transformándolo en C3(H₂O)Bb, que con actividad enterasa actúa sobre C3 convertasa y originará los fragmentos; C3a y C3b activos. En condiciones normales C3b se une a un factor llamado H, que permite la degradación de C3b por el factor I, impidiendo así la activación natural del complemento.

Así los activadores de esta vía alternativa actúan uniéndose a C3b, impidiendo que éste se una con el factor H, por lo cual, no se inactivará.

C3b en presencia de Mg⁺⁺ se une al factor B, formando el complejo C3bB. Sobre el cual actuará el factor D, liberando el péptido Ba y transformando el complejo C3bB en C3bBb con actividad C3/C5 convertasa. El complejo C3bBb, es inestable, disociándose rápidamente y de forma irreversible; liberando C3b, que puede unirse rápidamente a una nueva molécula B e iniciar un nuevo ciclo de activación. El complejo C3bBb uniéndose a la properdina (P), se estabiliza y adquiere la actividad de esterasa sobre C5 convertasa que los separa a C5a con las propiedades ya mencionadas y C5b que dará origen al complejo de ataque de la membrana como se describió en la vía clásica.^{1-8,10}

3.- LA VÍA DE LAS LECTINAS

Es una vía adicional del sistema del complemento. Su constituyente principal es una proteína plasmática llamada MBL (lectina que se une a la manosa, hidratos de carbono común en las terminales glucoproteicas o glucolípidos bacterianos), provocando la activación de las proteasas plasmáticas MASP-1 y MASP-2 (similares a los factores C1q y C1r de la vía clásica). Al activarse MASP-2 escinde separa a los complejos C4 y C2, dando formación a la convertasa C3, donde no hay participación del C1. Esta vía es parte de la inmunidad innata que se activa sin anticuerpos.^{1, 3, 8,10}

COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA (CAM)

La acción convertasa del complejo C5, los cuales son originados tanto en la vía clásica como en la vía alternativa; determinan la formación de C5a y C5b. El C5a con actividad anafilotoxina. El C5b es un péptido que se une sucesivamente a C6, C7, C8 y C9; originando el CAM, formando canales que conducen a su lisis.²

RECEPTORES PARA EL COMPLEMENTO

Los receptores para los distintos factores del complemento están presentes en la membrana de las células del organismo, en especial del sistema inmunitario, la unión de los receptores de membrana produce diferentes efectos biológicos.^{2,3}

- **RECEPTOR CR1:** Actualmente en la nomenclatura del sistema inmunitario se denomina como CD35. Es una molécula que se encuentra en la superficie de la membrana de los eritrocitos, fagocitos, linfocitos B, células dendríticas, en tejidos del glomérulo renal y algunos linfocitos T.

Este receptor reacciona con las fracciones C3b, C4b y con la Ig G. Tiene como funciones impulsar la adherencia de células que lo poseen en sus membranas, cuando es activado el complemento. En los hematíes el C3b funciona como inactivador y esto hace que se comporte como transportador de complejos inmunes hacia el sistema retículo endotelial. La carencia congénita del CR1 se responsabiliza en la disminución de la desactivación de los complejos inmunes y predispone a enfermedades autoinmunes.^{2, 3, 10}

- **RECEPTOR CR2:** También llamado CD21, tiene la reacción con el C3d, C3dG y iC3b y está presente en los linfocitos B, en las células de los ganglios linfáticos. Es también un receptor para el virus del Epstein-Barr.^{2, 3, 10}
- **RECEPTOR CR3:** También llamado CD11/CD18. Se encuentra en las células mononucleares fagocíticas, polimorfo nucleares, neutrófilos y células citolíticas naturales (NK). Reaccionan con el iC3b se manifiesta con la adhesividad celular. Su carencia es relacionada por el desprendimiento tardío del cordón umbilical. Presenta susceptibilidad a infecciones, periodontitis progresiva; y es conocido como el síndrome de deficiencia de adhesividad de leucocitos. Participa en procesos de fagocitosis, uniéndose a opsoninas y con fragmentos de iC3b en ausencia de la Ig G. 2,3
- **RECEPTOR CR4:** Llamado también CD11c/CD18. Se encuentran al igual que C3 en la superficie de las células fagocitarias, por este medio tiene proceso de fagocitosis, y es capaz de unir opsonina con iC3b. 2, 3, 10

- **RECEPTOR C5a:** También llamados C3a/C4R, C5aR. Es un receptor que capta las moléculas C5a, que forma parte de la activación del complemento. Se encuentran en las células fagocíticas, mastocitos y basófilos tienen como función unir los fragmentos de C3a, C4a y C5a, los cuales son denominados anafilotoxinas que interactúan induciendo la degranulación y liberación de las aminas vasoactivas.^{2, 3, 10}

REGULACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento debe ser regulado para evitar los efectos biológicos dañinos para el hospedador. Las proteínas plasmáticas regulan al sistema de complemento en diferentes etapas:

- a. El inhibidor C1 se une e inactiva a la serina proteasa de C1r y Cs, los separa de C1q y forma con ellos un complejo que bloquea su actividad de forma irreversible.
- b. El factor I separa C3b y C4b, por consiguiente, reduce la cantidad disponible de la C5 convertasa.
- c. El factor H intensifica el efecto del factor I sobre la C3b.
- d. El factor P (properdina) protege a la C3b y estabiliza la C3 convertasa de la vía alternativa.^{1, 2}

CIFRAS BAJAS DEL COMPLEMENTO EN EL SUERO

Se encuentran bajas las cifras del componente C3 en aquellas enfermedades por complejos Ag-Ab como la glomerulonefritis aguda.⁴

En caso de estar en presencia de colagenopatías o en enfermedades en las que hay consumo de complemento se agrega el dosaje de C4. Los valores normales de C3: 70 a 180mg/dl, de C4: 20 a 60 mg/dl. C5: 80 a 100 mg/dl.^{4, 5, 7}

ALTERACIONES CLÍNICAS POR DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO

- A. Las deficiencias genéticas del C1, C2 y C4 son clínicamente similares, pero fundamentalmente la C2 y C4 se

- asocian al lupus eritematoso sistémico (LES).
- B. La deficiencia de factor D y properdina (P) facilita la infección por Neisseria.
 - C. La deficiencia de la properdina (P) se relaciona con mayor susceptibilidad a la infección por meningococo.
 - D. La deficiencia de C1 inhibidor origina el angioedema hereditario, su suero tiene en forma intermitente elevación de la actividad de C1, el cual libera una cinina vasoactiva de C2. Esta cinina produce la acumulación transitoria de líquido de edema. La activación del C1 puede ser prevenida por el ácido aminocaproico o por un esteroide especial; el danazol.^{1, 7, 10}
- 9. Carnong F. W. Fisiología Médica. Edición 10ma. Editorial Manual Moderno. 1986:440
 - 10. Fainboin L., Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. Edición 5ta. Editorial Médica Panamericana S.A. 2005: 28-50

BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks F. Geo, S. Janet, S. Butel. Morse. A. Stephen. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick, Adelberg. Microbiología Médica. Edición 18va. Editorial Manual Moderno. 2005: 131-132
2. Liebana U. J. Microbiología Oral. Editorial Mc.Graw Hill Interamericana. Mayo 2000: 143-148
3. Rojas W. M, Inmunología. Edición 13va. 2004:96-108
4. Fauci S. Anthony, Braunwald E., Isselbacher J. Kurt, Wilson D. Jean, Martín B. J, Kasper L. Denis, Hauser L. Stephen, Longo L. Dan. Harrinson Principios de Medicina Interna. Edición 14ª. Editorial Mc.Graw Hill Interamericana. Vol II. 1998: 164-168
5. Burnet W. G., Schuster S. G. Microbiología Oral y Enfermedad Infecciosa. Editorial Médica Panamericana. 1982: 146-149
6. Jawetz E., Melnick J., Adelberg A. Edward. Manual de Microbiología Médica. Editorial Manual Moderno. 1981: 164-168
7. Negroni M. Microbiología Estomatológica, Fundamentos y Guía. Edición 2da. Editorial Médica Panamericana. 2009: 158-159.
8. Lucas, RB, Kramer, IRH, Coaut. Bacteriología Aplicada en Odontología. Editorial Mundi. 1962: 164-168