

Sistema del complemento



Leendert A. Trouw

PUNTOS CLAVE

El sistema del complemento es una cascada de activación de proteínas, de delicado equilibrio, que contiene varios reguladores; estos impiden la activación no deseada y desproporcionada del complemento en condiciones fisiológicas.

El complemento se activa en las articulaciones en diversas formas de artritis.

El depósito de autoanticuerpos representa un estímulo importante para la activación del complemento.

La determinación de los niveles del complemento y de los fragmentos activados resulta útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero no se ha validado de la misma manera en muchas otras enfermedades reumáticas.

Las proteínas del complemento probablemente desempeñan otras funciones fuera de las cascadas tradicionales de activación del complemento.

La época en que se contemplaba el complemento ante todo como un mecanismo de defensa antibacteriano a través del complejo de ataque a la membrana, formador de poros, queda muy lejos. Además de los grandes avances en el conocimiento de las funciones moleculares de las proteínas del complemento, se han producido cambios sustanciales en las posibilidades de modulación terapéutica de la activación del complemento de los pacientes. Por eso, el objetivo de este capítulo es proporcionar a los reumatólogos una visión más actual de la función fisiológica y patológica del sistema del complemento en el contexto de las enfermedades reumáticas. Además, hoy disponemos de un amplio abanico de pruebas para vigilar los niveles del complemento y su activación, aunque la interpretación de los resultados no siempre resulte sencilla. Este capítulo proporcionará una guía para interpretar los resultados analíticos del laboratorio en el contexto de diversas enfermedades reumáticas.

FUNCIONES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento se descubrió hace más de un siglo y, hasta hace relativamente poco, se consideraba un mecanismo que participaba únicamente en la defensa frente a las infecciones. Los científicos que experimentaron para identificar el complemento comprendieron que la fracción acelular de la sangre contenía una sustancia con capacidad para destruir bacterias. Esta sustancia tenía propiedades distintas a las de los anticuerpos; era termolábil, inestable y estaba presente en todas las personas, mientras que los anticuerpos eran termoes- tables y requerían, por ejemplo, la exposición previa a ciertas

bacterias o la inmunización con ellas. Al final, el conjunto combinado de experimentos mostró que, para obtener el efecto lítico, se requerían tanto anticuerpos como esta sustancia. Al considerarse que esta sustancia «complementaba» la acción de los anticuerpos en la mediación de la lisis y la protección del huésped, se acuñó el nombre de *complemento*.¹

La identificación del complemento se basó en experimentos de lisis y, durante muchos años, las lecturas de la actividad del complemento en el laboratorio se basaron en ensayos de lisis, por lo que el complemento llevaba implícito un mecanismo efector importante para la lisis. Hoy se sabe que, si bien la lisis mediada por el complemento ocurre *in vivo* y puede contribuir al daño tisular, la defensa contra las infecciones no depende de este mecanismo, es decir, el complemento posee otros mecanismos efectores que, en su conjunto, tienen un impacto mayor que la simple inserción de poros líticos. La opsonización y la activación inmunitaria generalizada a las anafilotoxinas representan mecanismos de mayor relieve utilizados por el complemento para mediar en la protección del huésped, de concierto con el resto del sistema inmunitario innato y adaptativo.¹

En estos momentos, está claro que el complemento desempeña una función en las defensas inmunitarias innatas y la elaboración de las respuestas inmunitarias adaptativas. Además, contribuye a la eliminación de los desechos, como las células apoptóticas y necróticas, y de los inmunocomplejos, priones y agregados de amiloide β . Por último, el complemento participa en otras cascadas y procesos, como la coagulación, la reparación tisular, la angiogenia, la placentación y la supervivencia de las células tumorales. Muchas veces cuesta desvelar la contribución de la activación del complemento a un trastorno clínico concreto, porque el depósito similar de C3b podría igualmente intervenir en el daño tisular o estimular la regeneración. La molécula C1q puede participar en el daño mediado por inmunocomplejos de lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que la carencia de C1q representa el factor de riesgo genético más potente para la aparición de LES. En conjunto, estos ejemplos ilustran que no siempre resulta sencillo interpretar los datos de laboratorio, como los niveles de actividad de las vías, la presencia de fragmentos de activación circulantes o los depósitos tisulares. Pese a que nuestro conocimiento acerca de la función global del complemento de las enfermedades reumáticas dista de ser completo, en este capítulo se repasa la información actual.

TERMINOLOGÍA EMPLEADA PARA DESCRIBIR EL COMPLEMENTO Y SUS FRAGMENTOS DE ACTIVACIÓN

Para los científicos y clínicos que no trabajan cada día con el complemento, la nomenclatura empleada para describir los diferentes factores, en particular las convertasas y los productos

de la activación, puede resultar confusa. Sin embargo, la nomenclatura no está exenta de cierta lógica. Hace poco, un comité permanente dedicado a mejorar el uso de la terminología estandarizada de las proteínas, tanto antiguas como recién descubiertas, elaboró una actualización muy necesaria bajo los auspicios de la International Complement Society (ICS) y de la European Complement Network (ECN).² Las proteínas del complemento se nombran, en su mayoría, con una letra mayúscula seguida de un número y una letra minúscula como sufijo (p. ej., C5a y C5b). La porción molecular designada por la letra «a» indica el fragmento molecular más pequeño, mientras que la «b» denota el fragmento de mayor tamaño. La única excepción a esta norma es C2, cuyo fragmento de escisión grande se denomina con la letra «a» mientras el pequeño lo hace con la letra «b». El Nomenclature Committee for Complement señaló que todavía no se ha alcanzado un consenso para modificar este uso aberrante de «a» y «b» para C2 y, en consecuencia, en este capítulo se mantendrá la nomenclatura original.²

Las tres vías de activación del complemento—esto es, la vía clásica, la vía de la lectina y la vía alternativa—convergen en la escisión y activación del componente central C3 (fig. 23-1). Tras la escisión de C3, las tres vías usan la misma vía terminal que genera el complejo de ataque a la membrana (MAC; v. fig. 23-1).

Las nueve proteínas de la primera vía descubierta, la vía clásica, se nombran con la letra mayúscula C, seguida de un número (p. ej., C2). La mayoría de estos números siguen un orden lógico, con una excepción—C4—, que se rompe junto con C2 y antes que C3. Los componentes de la vía de la lectina se parecen muchos a los de la vía clásica, si bien las proteínas propias de la vía de la lectina no tienen la misma nomenclatura lógica. En cuanto a la vía alternativa, sin embargo, la mayoría de las proteínas implicadas se denominan con el término «factor», seguido de una letra mayúscula (p. ej., factor B). El componente enzimático activo o los complejos proteínicos se suelen nombrar colocando una raya encima del nombre (p. ej., C3Bb). Tras la inactivación por los inhibidores del complemento, algunas proteínas del complemento dejan de participar en la activación posterior del complemento y se

designan con una letra minúscula (prefijo) «i», que significa «inactivado» (p. ej., iC3b).

VÍAS DE ACTIVACIÓN

Tradicionalmente, se distinguen tres vías diferentes de activación del complemento: la clásica, la de la lectina y la alternativa (v. fig. 23-1). Aparte de estas tres vías, existen algunos «atajos» que se conocen de manera global como activación extrínseca del complemento y que se expondrán de forma breve.

La vía clásica se activa cuando la molécula de reconocimiento C1q se une a uno de sus ligandos. Así como, al principio, se creía que la inmunoglobulina (Ig) M de superficie y la IgG, unida en complejo, eran los principales ligandos de C1q, la lista de ligandos se ha ampliado en la actualidad y comprende, entre otros, la proteína C reactiva (CRP), el ADN, componentes microbianos, así como células apoptóticas y necróticas.³ El C1q forma, en principio, parte del complejo C1, que también contiene dos moléculas C1r y dos C1s. Después de la unión de C1q a sus ligandos, ocurre la activación consecutiva de C1r y C1s.⁴ La forma activada de C1s posee entonces la capacidad de desdoblar el C4 en C4a y C4b, exponiendo un residuo tioéter oculto que determina el acoplamiento covalente inmediato de C4b a las superficies próximas al lugar de unión de C1q a sus ligandos. Esta unión covalente y rápida garantiza una opsonización en el lugar correcto.

Luego, el C1s activado escinde asimismo el C2 unido a C4b, generando C2a y C2b. El resultado de esta escisión es la formación de la convertasa de C3, C4b2a, de la vía clásica. Como su propio nombre indica, la convertasa de C3 es un complejo proteínico enzimático con capacidad para desdoblar el C3 en sus fragmentos activos C3a (una anafilotoxina) y C3b (una opsonina), que, al igual que C4b, se unen de forma instantánea y covalente a las superficies vecinas. Se considera que el C3 es el componente central de la activación del complemento, porque es el punto donde convergen las tres vías de activación para seguir la misma vía terminal de activación del complemento que lleva a la formación del MAC (v. fig. 23-1).

La vía de la lectina se parece a la vía clásica, salvo por el hecho de que emplea moléculas de reconocimiento diferentes (lectina de unión a manosa [MBL] y ficolinas) y proteasas de serina diferentes (la proteasa de serina asociada a MBL [MASP]; v. fig. 23-1). Aún más importante, los ligandos reconocidos por la vía de la lectina son distintos, y contienen, en esencia, patrones glucídicos. Tras la unión del MBL, la MASP-2 escinde el C4 y el C2, generando exactamente la misma convertasa de C3 que en la vía clásica.

La vía alternativa se diferencia realmente de las otras dos y cumple dos propósitos. Es una vía de activación importante por sí misma, que emplea un mecanismo «al ralentí» y que, además, actúa como enlace de amplificación de las vías clásica y alternativa. Esta activación «al ralentí» de la vía alternativa se refiere al hecho de que una pequeña fracción del C3 circulante se hidroliza hacia C3_{H2O}. Esta forma hidrolizada de C3 expone un sitio de unión para el factor B. Tras la unión, el factor B es escindido por el factor D, generando una convertasa de C3 en fase líquida, C3_{H2O}Bb, que desdobla el C3 nativo en C3a y C3b. Al igual que el C4b, este C3b también se une de manera covalente a la superficie y actúa como punto de partida para la generación de una nueva convertasa de C3, C3bBb. No obstante, en las células huésped, esta

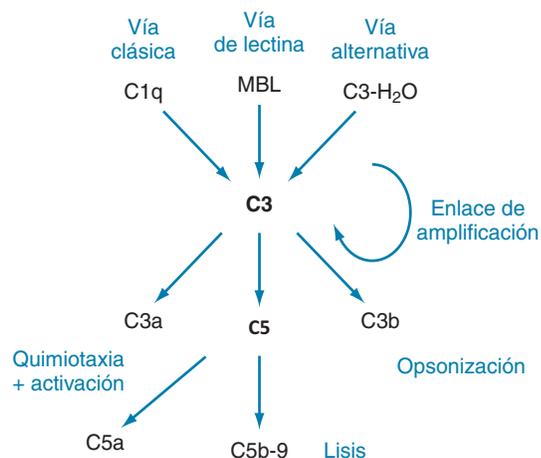


Figura 23-1 Esquema de las diferentes vías de activación del complemento. Se subrayan las moléculas de reconocimiento clave de cada una de las vías y los componentes y productos de activación esencial. MBL, lectina de unión a manosa.

unión inicial de C3b es neutralizada en seguida por la acción de diversos inhibidores del complemento, en particular el factor H, mientras que en la superficie de las células extrañas ocurre una inhibición insuficiente de este comienzo de la vía alternativa, que da lugar a un depósito importante de C3b y convertasas de C3, estableciéndose así una diferencia entre lo propio y lo ajeno.

La properdina es una molécula que estabiliza la convertasa de C3 de la vía alternativa formando un complejo, C3bBbP, con una semivida más larga. Sin embargo, hoy se considera que la properdina actúa como una molécula de reconocimiento de patrones para focalizar la activación del complemento en la superficie de los patógenos o de las células muertas atrayendo el C3b, lo que facilita la formación de la convertasa de C3 de la vía alternativa.⁵ La función amplificadora de la vía alternativa suele despreciarse, pero hasta un 80% del C3 depositado durante la activación del complemento por la vía clásica, o la de la lectina, podría ser consecuencia de este enlace de amplificación de la vía alternativa.⁶ Este enlace se activa simplemente con el depósito de C3b que, con independencia de la vía de generación, sirve de punto de partida para una activación mayor de la vía alternativa, ya que la convertasa de C3 de la vía alternativa se forma a partir de este C3b unido.

La vía terminal de activación del complemento constituye la vía final común empleada por las tres vías de activación del complemento. A medida que se generan más fragmentos C3b por cualquiera de las vías (clásica, lectina o alternativa) o por el enlace de amplificación, las convertasas de C3 comienzan también a adquirir más moléculas C3b, C4b2aC3b y C3bBbC3b. Estos complejos adquieren una propiedad singular: a partir de ese momento, pueden actuar como convertasas de C5, escindiendo el C5 en C5a, una anafilotoxina potentísima, y C5b. El C5b interacciona con C6 y C7, y este complejo se adhiere a la superficie celular; luego, interacciona con C8. Sin embargo, hasta que no se insertan varias moléculas C9 en el complejo, no se forma verdaderamente el poro en la membrana

celular. Este complejo final se denomina MAC o C5b9. La inserción de muchas copias de MAC puede determinar una activación celular, apoptosis o lisis, dependiendo de la dosis y del tipo de células en cuestión.

Como se ha señalado antes, se han descrito otros procesos que dan lugar a la activación del complemento a través de mecanismos diferentes de las vías tradicionales del complemento. La activación extrínseca del complemento hace referencia a situaciones en las que se pueden escindir las proteínas del complemento y, en consecuencia, activarse, a través de proteína ajenas al complemento, como plasmina, trombina, elastasa y calicreína plasmática.^{7,8} Por ejemplo, la escisión de C5 por estas proteasas puede dar C5a bioactiva.^{7,8}

REGULACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es muy agresivo y puede resultar extraordinariamente nocivo, así que no puede extrañar que el cuerpo humano cuente con un elevado número de reguladores e inhibidores del complemento (tabla 23-1). Estas proteínas garantizan una activación del complemento limitada en el tiempo y el espacio para obtener la máxima efectividad en la lucha contra las infecciones y en la eliminación de los residuos, al tiempo que se minimiza el daño colateral del tejido sano del huésped.⁹ Otro aspecto importante para la regulación eficiente es el mantenimiento, fundamental, de niveles suficientes de fragmentos del complemento para combatir las infecciones. Cuando faltan los inhibidores del complemento en fase líquida factor I y factor H, el sistema del complemento se activa por la vía alternativa y no se detiene hasta que se consume todo el complemento, con la carencia secundaria subsiguiente de C3. Los inhibidores del complemento en fase líquida y unidos a la membrana actúan sobre todo a través de un mecanismo similar, frenando la activación no deseada del complemento

Tabla 23-1 Esquema de los principales reguladores del complemento

Regulador	Nombre alternativo	Función
C1-INH	SERPIN1	Inhibe C1r/s y MASP
sMAP	MAP19	Se une a MBL, compite con MASP
MAP-1	MAP44	Se une a MBL/ficolinas; inhibe el depósito de C4
C4BP	Proteína de unión a C4b	Acelera la degradación de las convertasas LP/CP; cofactor de fl
Factor H	CFH	Reconoce las superficies propias; acelera la degradación de la convertasa; cofactor de fl
FHL-1	Reconectina, CFHL1	Acelera la degradación de la convertasa; cofactor de fl
MCP	CD46	Cofactor de fl unido a la membrana
DAF	CD55	Acelerador unido a la membrana de la degradación de convertasas
CD59	Protectina	Proteína unida a la membrana; se une a C8 y C9; impide el ensamblado de TCC
CFHR-1	FHR-1	Reconoce las superficies propias y C5; inhibe la escisión de C5 y la formación de TCC
Vitronectina	Proteína S	Se une a C5b-9; impide el ensamblado de TCC
Clusterina	Apolipoproteína J; SP-40,40	Se une a C7-C9; impide el ensamblado de TCC
Carboxipeptidasa N		Degrada C3a y C5a hacia sus formas des-Arg

CFHR-1, proteína 1 del complemento relacionada con el factor H; DAF, factor acelerador de la degradación; FHL-1, proteína 1 similar al factor H; fl, factor I; MAP-1, proteína 1 asociada a MBL/ficolina; MASP, proteasa de serina asociada a MBL; MBL, lectina de unión a manosa; MCP, cofactor proteínico de la membrana; sMAP, proteína pequeña asociada a la lectina de unión a manosa; TCC, complejo terminal del complemento.

Modificado de Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11:785–797, 2010.

en los distintos niveles de las cascadas: iniciación, formación de las convertasas de C3 e inserción de MAC.

Los reguladores en fase líquida circulan junto con las demás proteínas del complemento e impiden que se active el complemento en condiciones fisiológicas (fig. 23-2). La esterasa de C1 (C1-INH) inhibe varias enzimas de las vías clásica y de lectina: C1r, C1s y MASP. Uno de los inhibidores principales de la fase líquida es el factor H, que actúa como acelerador de la degradación (reduce la semivida de las convertasas de C3) y como cofactor en la degradación enzimática de C3b por el factor I.¹⁰ El factor I, una enzima degradante, está presente en la circulación y no se conoce ningún inhibidor, pero solo degrada

el C3b en presencia de un cofactor.¹¹ Una vez que el C3b es ligado, por ejemplo, por el factor H, entonces el factor I entra en acción y escinde el C3b hacia el iC3b. El iC3b –es decir, el C3b inactivado– ya no puede actuar como punto de partida para formar una nueva convertasa de C3, pero, no obstante, es reconocido por los receptores del complemento. Así como el factor H es el principal regulador en fase líquida de la vía alternativa, la proteína de unión a C4b (C4BP) cumple una función parecida, sobre todo en las vías clásica y de la lectina.¹² La vitronectina y la clusterina son reguladores en fase líquida de la inserción del MAC. Por último, la carboxipeptidasa-N convierte en seguida las potentes anafilotoxinas C3a y C5a en sus formas desarginadas menos activas.

Los reguladores unidos a la membrana confieren una protección importante frente al ataque excesivo del complemento contra las células huésped (v. fig. 23-2). La mayoría de los inhibidores unidos a la membrana actúan sobre las convertasas de C3, con excepción de CD59, que inhibe la inserción del MAC en las membranas celulares. El factor acelerador de la degradación (DAF; CD55) y el receptor 1 del complemento (CR1; CD35) inhiben la acción de las convertasas de C3, reduciendo su semivida. La proteína del cofactor de membrana (MCP; CD46) y el CR1 actúan como cofactores de la acción del factor I.

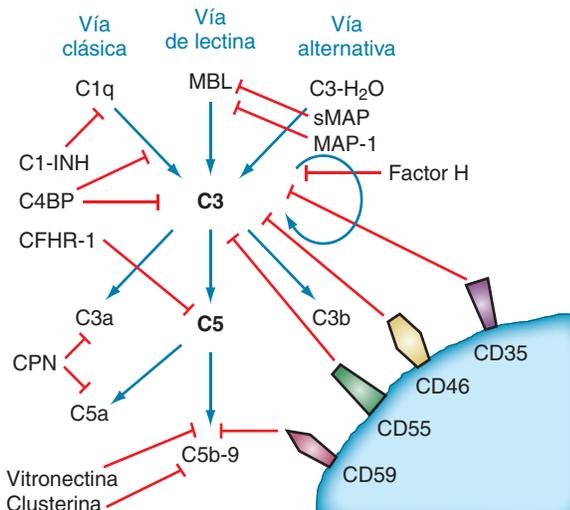


Figura 23-2 Esquema de la acción de los diferentes inhibidores del complemento en la cascada del complemento. Se subrayan los inhibidores esenciales del complemento, junto con las partes de la cascada del complemento que inhiben de manera primaria. Obsérvese que el factor I no está indicado; el factor I es la enzima que, junto con alguno de los inhibidores destacados en el esquema, en realidad escinde e inactiva el C3b y el C4b. CPN, carboxipeptidasa N; MAP-1, proteína 1 asociada a MBL/ficolina; MBL, lectina de unión a manosas; sMAP, proteína pequeña asociada a la lectina de unión a manosas.

RECEPTORES PARA LOS FRAGMENTOS DEL COMPLEMENTO

Aunque el complemento sea conocido, sobre todo, por su capacidad para inducir la lisis a través del MAC, su capacidad de activar células (inmunitarias) a través de los receptores del complemento podría resultar mucho más importante en los estados de salud y enfermedad. Los receptores del complemento (tabla 23-2) están presentes en multitud de células inmunitarias y estromales, y las señales integradas determinan una amplia gama de procesos biológicos, como activación, diferenciación y apoptosis. Se distinguen tres tipos de receptores

Tabla 23-2 Esquema de los principales receptores del complemento

Receptor	Nombre alternativo	Función
CR1	CD35; receptor de C3b/C4b	Se une a C3b/iC3b; induce la fagocitosis: acelera la degradación de las convertasas; cofactor de fl
CR2	CD21; receptor de C3d	Se une a iC3b/C3dg/C3d; reduce el umbral de estimulación de las células B
CR3	CD11b/CD18; Mac-1; integrina αMβ2	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b; modula la familia de IL-12 en las CPA
CR4	CD11c/CD18; integrina αXβ2	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b
C3aR		Se une a C3a; desencadena la señalización pro-/antiinflamatoria
C5aR1	CD88	Se une a C5a; desencadena la señalización proinflamatoria
C5aR2	C5L2, GPR77	Se une a C5a (fuertemente) y a C5adesArg (débilmente); se puede unir a C3a/C3adesArg; su función no está totalmente definida
CR1g	Z931g, VSIG4	Induce la fagocitosis a través de la interacción con iC3b/C3c; efecto regulador en las convertasas de C5
cC1qR	Calreticulina	Reconoce el C1q unido; induce la señalización fagocítica a través de CD91
gC1qR	Proteína de unión a C1q	Reconoce el C1q; posible función en la fagocitosis y señalización; modula la IL-12 en las CPA
C1qRp	CD93 + proteína desconocida	Parte del complejo receptor que se une al C1q y media en la fagocitosis

CPA, célula presentadora de antígenos; fl, factor I; IL, interleucina.

Modificado de Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11:785–797, 2010.

según el ligando: C1q, anafilotoxinas C3a y C5a, y productos de degradación de C3 y C4.

A lo largo de los años, se han propuesto diversos receptores de C1q (la mayoría de estas moléculas en realidad se unen al C1q), pero en ocasiones se ha debatido si constituyen moléculas señalizadoras esenciales del C1q. Está claro que el C1q puede tener efectos en las células, induciendo una migración y fagocitosis, pero la naturaleza o las combinaciones de receptores y proteínas de unión continúan siendo objeto de estudio.

La detección de la anafilotoxina C3a está mediada a través del receptor de C3a (C3aR), presente en los mastocitos, células del músculo liso, células epiteliales y endoteliales y células de la estirpe mieloide. La estimulación de este receptor da lugar a activación, desgranulación y quimiotaxia celulares. La señalización vía C3aR tiene un efecto pro- o antiinflamatorio, según el contexto. La detección de la anafilotoxina C5a está mediada por el receptor de C5a, C5aR1 (CD88). El receptor de C5a también se encuentra en multitud de células inmunitarias y no inmunitarias. Su estimulación determina una poderosa quimiotaxia, activación celular, desgranulación y activación inmunitaria generalizada. Existe también otro receptor de C5a, C5aR2 (conocido asimismo como C5L2), que se une con fuerza a C5a y de manera débil a C5a_{desarg}, y que también interacciona con C3a/C3a_{desarg}.

El reconocimiento celular de los fragmentos de C3 y C4 está mediado por los receptores del complemento CR1, CR2, CR3 y CR4. Pese a la similitud de sus nombres, poseen estructuras, ligandos, perfiles de expresión y funciones diferentes. El CR1 (CD35), expresado por varias células inmunitarias y sobre los eritrocitos, potencia la fagocitosis por la unión a C3b y C4b, y actúa como regulador del complemento degradando sus ligandos a través del factor I.¹³ El CR1 es el único cofactor que permite una segunda escisión del iC3b por el factor I, generando C3dg. El CR1 también cumple una misión esencial transportando los inmunocomplejos opsonizados por el complemento a través de los eritrocitos. Los inmunocomplejos opsonizados por C3b/C4b se unen, a través de CR1, a los eritrocitos (inmunoadherencia), que liberan inmunocomplejos al hígado y el bazo, lugares donde estos inmunocomplejos son eliminados por células macrófagas. Estos macrófagos no escinden los inmunocomplejos, sino que más bien rompen el CR1 liberando los inmunocomplejos de los eritrocitos.¹⁴ Los eritrocitos que vuelven a entrar en la circulación expresan, por tanto, menos CR1 residual en su superficie, fenómeno que se observa a veces en pacientes con lupus, en quienes este transporte y eliminación de los inmunocomplejos constituye un fenómeno importante y frecuente. El CR1 situado sobre granulocitos y monocitos induce el internamiento y la degradación de los inmunocomplejos opsonizados por el complemento, mientras que el CR1 localizado sobre las células dendríticas foliculares da lugar al atrapamiento extracelular y la presentación de los inmunocomplejos y antígenos que contienen estas células.

El CR2 (CD21) es expresado sobre los linfocitos B y las células dendríticas foliculares. Sobre los primeros actúa como correceptor para la señalización a través del receptor de los linfocitos B. La presencia de C3d/C3dg sobre los antígenos reduce de manera significativa el umbral de activación de los linfocitos B y determina la activación y diferenciación de estas células.¹⁵

El CR3 (CD11b-CD18) y el CR4 (CD11c-CD18) son receptores de integrina expresados sobre las células mieloides y ambos se unen al iC3b. Estos dos receptores potencian con intensidad la fagocitosis, y el CR3 modula además las respuestas citocínicas y la activación inmunitaria en general.

FUNCIONES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Respuestas inmunitarias innatas

Como ya se ha indicado, el complemento cumple una misión fundamental en las defensas innatas frente a los microorganismos invasores. Mientras que el MAC se responsabiliza de la lisis mediada por el complemento de miles de dianas, resulta extraño que la carencia de C9, relativamente frecuente en Japón, solo se asocie a infecciones por *Neisseria*. En cambio, la carencia de C3 se asocia a multitud de infecciones recurrentes. En conjunto, estos datos revelan que la destrucción microbiana no depende del MAC, salvo en el caso de *Neisseria*. Al parecer, para todos los demás gérmenes, la defensa inmunitaria innata se sirve de mecanismos, adicionales a los de la lisis mediada por el complemento, para destruir realmente los microbios. Este proceso está mediado, en gran parte, a través de la opsonización con C3b y la captación de las células por la vía de los receptores del complemento más la activación de las células inmunitarias por la vía de C3a y C5a. El complemento interacciona además con otros sistemas de las defensas inmunitarias innatas, como los receptores celulares de tipo Toll (TLR).¹⁶ Entre estos sistemas ocurre una clara interacción bidireccional; así, la estimulación por la vía de C3aR o C5aR/C5L2 puede modificar la respuesta celular a los lipopolisacáridos (LPS) a través de TLR4.

Algunas proteínas del sistema del complemento también interaccionan con la cascada de la coagulación, reforzando, en conjunto, las reacciones locales de coagulación para impedir la diseminación de los posibles patógenos. Esta interacción bidireccional se da, por ejemplo, con el C5a, que refuerza la expresión del factor tisular (TF)¹⁷ y estimula la coagulación, mientras que, en el otro sentido, se sabe que la trombina escinde C5 y genera C5a.⁷

Eliminación de los inmunocomplejos y del material apoptótico

La importante contribución del complemento a la eliminación de los inmunocomplejos y células muertas queda patente en los estudios de personas con carencia del complemento. La carencia de los componentes tempranos de la vía clásica se asocia a la aparición de LES, y el riesgo más alto lo comportan los componentes iniciales de la cascada del complemento (C1q/- > C4/- > C2/-). Cuando se observó una acumulación de células apoptóticas entre ratones con carencia de C1q se propuso la hipótesis de la eliminación de desechos.¹⁸ El C1q se puede unir a las células apoptóticas y necróticas y activar la vía clásica.^{19,20} Cuando faltan los componentes iniciales de la vía clásica, las células apoptóticas no se eliminan de un modo eficiente.²¹ Conviene destacar que, así como los componentes tempranos del complemento se unen a las células apoptóticas para reforzar la opsonización y la fagocitosis, la unión de los inhibidores en fase líquida confiere protección frente al ataque y lisis excesivos mediados por el complemento.²²

La eliminación de los inmunocomplejos a través del complemento depende de dos mecanismos. El primero es la eliminación de los inmunocomplejos para evitar su precipitación tisular,²³ un proceso mediado sobre todo por la vía clásica y el transporte eritrocítico. El segundo mecanismo es la solubilización de los inmunocomplejos ya existentes, mediada, en esencia, por la vía alternativa. Aparte del material apoptótico y de los inmunocomplejos, muchos otros residuos se eliminan

por una vía que implica la activación del complemento, por ejemplo los depósitos de amiloide β , cristales de urato, cristales de colesterol, lípidos oxidados y ADN extracelular.

Regulación de las respuestas inmunitarias adaptativas

El sistema del complemento modula de manera esencial la respuesta inmunitaria adaptativa. Al principio, el foco se centraba, sobre todo, en los linfocitos B y en la respuesta de anticuerpos, pero se ha desplazado a la interfase entre los linfocitos T y las células dendríticas y, en la actualidad, al entorno intracelular de los linfocitos T. El C3dg, un producto de degradación de C3b, actúa como adyuvante natural, proporcionando señales coestimuladoras a los linfocitos B a través de la unión al CR2 en el complejo correceptor de las células B.²⁴ Además de activar los linfocitos B, el CR2 también interviene en la captación y presentación prolongada de antígenos opsonizados por el complemento sobre las células dendríticas foliculares.¹⁵ El complemento también interviene en la rama efectora de anticuerpos, no solo por la vía clásica, sino modificando los niveles de expresión de los receptores celulares de Fc γ . La estimulación de C5aR altera los niveles de expresión de los receptores activadores e inhibidores de Fc γ de modo que las células son más propensas a responder a la formación de anticuerpos.²⁵ Curiosamente, la señalización a través del receptor Fc γ puede potenciar la síntesis de C5,²⁶ reforzando la comunicación cruzada entre C5a y el receptor Fc γ .^{25,26}

Los experimentos con animales carentes de complemento, por ejemplo, en el contexto del rechazo del trasplante, permitieron inferir los efectos directos del complemento sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T.²⁷ La producción local de las anafilotoxinas C3a y C5a en la sinapsis entre los linfocitos T y las células dendríticas prácticamente determina el resultado de estas interacciones afines.²⁸ Los niveles de expresión de las moléculas inhibitoras del complemento, como DAF (CD55), modifican el grado de activación del complemento y, por lo tanto, el grado de activación de las células dendríticas y de los linfocitos T. Además, la estimulación específica de moléculas inhibitoras del complemento, unidas a la membrana, como CD59 y DAF, puede limitar su activación o incluso inclinarla hacia un fenotipo regulador de células T.^{29,30}

Medición de la activación del complemento

Existen muchos análisis diferentes para controlar la actividad y la activación del complemento y los niveles antigénicos de las proteínas del complemento. Los análisis o sus combinaciones dependen del entorno clínico. El depósito de fragmentos de complemento activados en los órganos diana –por ejemplo, los glomérulos renales– aporta una información clínica esencial de la aparición de nefritis lúpica.

Los análisis más frecuentes empleados para medir la actividad funcional del complemento se basan en la hemólisis, que mide la actividad de las vías clásica y alternativa (CH50 y AP50). El análisis de la vía clásica, CH50, indica la capacidad del suero para lisar eritrocitos ovinos opsonizados por anticuerpos IgG de conejo. El análisis de la vía alternativa, AP50, registra la capacidad para lisar la mitad de los eritrocitos de conejo en un tampón que no permite que se active la vía clásica. El CH50 y el AP50 determinan la dilución del suero que se requiere para el 50% de la lisis y, como tales, estos análisis cuantifican la actividad global desde el comienzo de

la vía hasta la inserción del MAC. Estos análisis sirven para cribar carencias, pero también para evaluar la actividad de la enfermedad y el consumo del complemento, por ejemplo, en el contexto de un brote de pacientes con LES. Algunas pruebas más modernas son variantes unidas a una placa de modo que se criba la actividad de las vías clásica, alternativa y de lectina.³¹ Se trata de análisis bastante más sencillos, pero no suelen proporcionar información cuantitativa, sino cualitativa, y, por eso, resultan más adecuados para detectar carencias que para supervisar la actividad de la enfermedad.

La activación momentánea del complemento se infiere de la medición de los productos de activación del complemento, es decir, C3a, C5a, C4d, C3d y C5b-9. La vigilancia de los niveles de estos marcadores a lo largo del tiempo facilita una evaluación de la actividad de la enfermedad de base. Sin embargo, en la práctica cotidiana se usan poco debido al precio, la disponibilidad de los laboratorios de rutina y las dificultades de interpretación. Como sucede con los análisis del complemento en general, la calidad de la muestra determina en gran medida la fiabilidad de la prueba. El complemento es un sistema termosensible, en el que ciertas enzimas pierden con bastante rapidez su actividad y, si no se manipulan correctamente las muestras, a veces se generan fragmentos de activación del complemento.

El cribado antigénico de las proteínas del complemento C3 y C4 es aplicado de forma periódica por la mayoría de los laboratorios de todo el mundo que realizan pruebas sistemáticas, basándose casi siempre en análisis nefelométricos o turbidimétricos. Estos análisis robustos suelen aplicarse al diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con LES en concreto.

Se han descrito diversos autoanticuerpos que reaccionan con proteínas del complemento.³² En reumatología, se han descrito varios autoanticuerpos, como anti-C1-INH, anti-CR1 y anti-factor H, pero la mayoría de los laboratorios que realizan pruebas diagnósticas sistemáticas solo ofrecen la detección de los autoanticuerpos anti-C1q. Estos autoanticuerpos anti-C1q, de particular interés en el contexto de la nefritis lúpica,³³ se comentarán más adelante en el apartado sobre el LES.

CARENCIA DEL COMPLEMENTO

Carencia primaria del complemento

Las carencias primarias se han descrito para casi todas las proteínas del complemento. Las más habituales se indican en la [tabla 23-3](#). La mayoría se heredan como un rasgo autosómico recesivo, salvo las de los genes de la properdina y del factor D ligados al cromosoma X, que presentan un patrón autosómico dominante. Casi todas las carencias conllevan un mayor riesgo de infección bacteriana, pero, en algunos casos, la asociación solo se manifiesta si el huésped presenta inmunodepresión. En su momento, constituyó una sorpresa que la carencia de los componentes tempranos de la vía clásica –C1q, C4 y C2– se acompañara, con elevada frecuencia, de autoinmunidad clínica (síndromes parecidos al LES).³⁴ Curiosamente, este fenómeno se restringe al LES, porque estas carencias no se han manifestado en forma de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide (AR) o vasculitis. Aunque el LES aparece en un alto porcentaje de personas con carencia de los componentes tempranos de la vía clásica, solo una fracción mínima de todos los pacientes con LES muestran una carencia genética de alguno de estos componentes iniciales de la vía clásica. Durante los brotes de la enfermedad, muchos pacientes con LES presentan niveles bajísimos

Tabla 23-3 Esquema de las principales carencias del complemento

Proteína	Frecuencia	Asociación con enfermedad
C1q	Rara; < 100 casos	LES; glomerulonefritis; infecciones
C1r o C1s	Rara; < 50 casos	LES; glomerulonefritis
C2	1:20.000	LES; infecciones
C4	Rara; < 50 casos	LES; glomerulonefritis; infecciones
C3	Rara; < 50 casos	Infecciones recurrentes; LES; glomerulonefritis
MBL	Frecuente; 1:10	Riesgo de infecciones
Factor D	Rara; < 20 casos	Infecciones por <i>Neisseria</i>
Properdina	Rara; < 100 casos	Enfermedad meningocócica
C5/6/7/8	Rara; < 100 casos	Habitualmente, sujeto sano; algunas infecciones por <i>Neisseria</i>
C9	1:1.000 en Japón	Habitualmente, sujeto sano; algunas infecciones por <i>Neisseria</i>
C1-INH	1:50.000	Angioedema hereditario

LES, lupus eritematoso sistémico; MBL, lectina de unión a manosa.

*Frecuencia estimada en la población caucásica (con excepción de la proteína C9).

Modificado de Sturfelt G, Truedsson L: Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 8:458-468, 2012.

de estos componentes de la vía clásica, pero este fenómeno se relaciona con la activación y la disminución mediada por los inmunocomplejos y, en consecuencia, la carencia es secundaria, como se describe en el apartado siguiente. La carencia de C1q se asocia sobre todo a LES (90%), seguida de las carencias de C4 (70%) y C2 (15%). La carencia de C1q es rara y, en este momento, se conocen cerca de 70 casos;³⁵ las carencias de C1r y C1s también resultan raras.³⁶ Además del mayor riesgo de infecciones, estos enfermos muestran una frecuencia del LES superior al 90%.

Los genes que codifican el C4 son polimorfos y han sufrido duplicaciones y mutaciones ancestrales que originaron los dos genes designados C4A (codifica el C4A ácido) y C4B (codifica el C4B básico), que no deben confundirse con los productos de escisión C4a y C4b. Se ha propuesto que las diferencias funcionales entre C4A y C4B influyen en el riesgo de aparición del LES y en la gravedad de la enfermedad. La carencia homocigótica de C4A, la forma de C4 que más interacciona con los inmunocomplejos, constituye un factor de riesgo para LES.³⁷ Además de la carencia genética completa, la variante con un bajo número de copias también comporta un riesgo elevado de LES,³⁸ pero esta asociación todavía no está bien establecida.

La carencia de C2 es bastante más común y la frecuencia estimada en las poblaciones blancas alcanza 1:20.000.³⁹ La frecuencia del LES entre personas con carencia de C2 se aproxima al 15% y la presentación clínica parece diferir de la del LES asociado a una carencia C1q o C4.³⁹

Las carencias de otros factores del complemento, como C3, factor B, factor D y properdina se asocian de manera especial a infecciones graves.⁴⁰ Las carencias de otros factores, como MBL, cuya frecuencia se estima en 1 de cada 10 personas caucásicas, se acompaña sobre todo de infecciones de sujetos, por otra parte, inmunodeprimidos.⁴⁰ Se sigue debatiendo si la carencia de MBL comporta más riesgo de LES y AR, pero,

en caso de existir algún efecto, probablemente sea pequeño. Curiosamente, las carencias de componentes del MAC, como C9, con una frecuencia estimada de 1 por cada 1.000 japoneses, no aumentan el riesgo general de infecciones, sino solo de infecciones por *Neisseria*.⁴⁰

Carencia secundaria del complemento

La carencia secundaria adquirida del complemento es, sobre todo, la consecuencia de un mayor consumo a través de la activación, más que de una menor producción. La carencia secundaria puede obedecer a la falta de inhibición, por ejemplo en ausencia del factor I o del factor H, lo que determina una anomalía en la regulación de la activación y un descenso de los componentes de la vía alternativa, lo cual produce una carencia secundaria de C3 con mayor riesgo de infección.⁴¹ Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, la carencia secundaria (parcial) se debe a una activación del complemento que consume más proteínas de las que el hígado y otros tejidos pueden sintetizar. En concreto, en el LES se observa un descenso de CH50 y AP50 proporcional a la disminución de los niveles circulantes de C1q, C3 y C4.⁴² La hipocomplementemia constituye un signo desfavorable en el LES, porque se relaciona con el consumo del complemento a través de su activación en tejidos afectados, como los riñones.⁴² Los niveles disminuidos de las proteínas de la vía clásica se dan también en subgrupos de pacientes con enfermedades del tipo de la crioglobulinemia mixta o el síndrome de Sjögren. En este último caso, la disminución de los niveles de C3 y de C4 se ha identificado de manera reiterada como marcadores de evolución desfavorable, por ejemplo, linfoma, manifestaciones graves de la enfermedad y muerte prematura.⁴³

TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA EL COMPLEMENTO

En las enfermedades reumáticas, la intervención terapéutica centrada en el complemento tiene como objetivo: 1) restablecer la función normal del complemento, reponiendo los componentes deficitarios, o 2) inhibir la activación del complemento.

Reponer la carencia primaria es un método que se ha utilizado a lo largo de muchos años. Se infunden proteínas del complemento purificadas, del tipo de MBL y C1-INH, o plasma fresco congelado para corregir el factor deficitario. El hígado produce muchos factores del complemento; conviene señalar que el trasplante de hígado puede revertir ciertos estados carenciales, como el de MBL,⁴⁴ aunque desde luego no constituye ninguna opción terapéutica. No obstante, en el caso del C1q, producido fundamentalmente por células de origen hematopoyético, como macrófagos o células dendríticas,⁴⁵ se puede revertir por completo el fenotipo deficitario mediante el trasplante de células hematopoyéticas precursoras. Esta técnica se ha aplicado con éxito y restablece los niveles circulantes de C1q, además de reducir los síntomas del lupus.⁴⁶

A pesar de la importante información científica que supone la asociación entre la carencia del complemento y las enfermedades reumáticas, conviene recordar que esta asociación representa una fracción diminuta de los casos. En consonancia con la denominada *paradoja lúpica*, la carencia del complemento produce LES, pero el complemento de la mayoría de los pacientes con LES contribuye al daño tisular y, en consecuencia, la inhibición del complemento podría resultar la intervención más

adecuada. En la actualidad, se conocen diversas intervenciones clínicas autorizadas (se revisan en detalle en otro lugar).⁴⁷ Un ejemplo es el CR1 soluble (sCR1). El CR1, expresado en particular sobre los eritrocitos, media en la inhibición del complemento al actuar como cofactor de la inactivación de C3b y C4b mediada por el factor I y como acelerador de la degradación de las convertasas de C3.¹³ Curiosamente, la versión soluble de CR1 también conserva estas actividades y se ha demostrado la eficacia de formas modificadas de sCR1 para tratar el infarto de miocardio.⁴⁸ Otra diana terapéutica esencial es C5, bien la propia molécula C5, o la interacción de C5a con el receptor de C5a a través del uso de anticuerpos o péptidos bloqueadores. Se ha desarrollado un anticuerpo humanizado contra C5, empleado con éxito para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa); en la actualidad, se ensaya en algunos otros trastornos.⁴⁷ Los péptidos que impiden la interacción entre el C5a y su receptor C5a se han examinado en un pequeño estudio sobre personas aquejadas de AR sin que se apreciaran grandes efectos.⁴⁹ En este momento, los anticuerpos bloqueadores del receptor de C5a se están estudiando en ensayos clínicos. Más adelante, se comentarán con mayor detalle las intervenciones terapéuticas frente al complemento en el contexto de la AR.

COMPLEMENTO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Lupus eritematoso sistémico

La activación del complemento en el LES resulta fácil de reconocer; no solo existen tejidos afectados «decorados» con fragmentos del complemento activado, sino que los niveles séricos de algunos componentes esenciales del complemento disminuyen debido a su consumo.⁴² Como ya se ha señalado, la paradoja lúpica dificulta saber si el complemento desempeña una misión esencial en el LES humano. De acuerdo con el depósito tisular de C1q y la extraordinaria disminución del C1q circulante durante los brotes, cabría suponer que el C1q contribuye de manera esencial uniéndose a los inmunocomplejos depositados y activando la vía clásica. Sin embargo, los pacientes con carencia de C1q no están protegidos frente al lupus, sino que, por el contrario, tienen una probabilidad muy alta de sufrir una enfermedad parecida al LES, lo que claramente indica que el C1q interviene en dos procesos diferentes. Uno se relaciona con el inicio/desarrollo del LES y el otro con las vías finales de destrucción tisular, en las que, como se sabe, interviene la activación del complemento aunque no dependen completamente de esta.

El LES se caracteriza, en esencia, por el quebrantamiento de la tolerancia de los componentes nucleares, como el ADN de doble hebra. Se forman inmunocomplejos entre estos anticuerpos antinucleares y sus antígenos, que son liberados por las células muertas. Estos inmunocomplejos se depositan en los tejidos, donde la activación del complemento contribuye al daño tisular a través de la formación del MAC y la liberación de mediadores proinflamatorios como C5a. Además, los inmunocomplejos alientan a las células dendríticas plasmocitoides (DCp) a producir interferones de tipo I, que estimulan a su vez el proceso morboso.⁵⁰ La nefritis lúpica es un proceso complicado que se revisa con detalle en otro lugar.⁵¹ Existe abundante información clínica sobre la nefritis lúpica y su relación con el depósito tisular de complemento, el descenso de los niveles circulantes de este y los brotes clínicos de nefritis.

Los niveles circulantes de C3 y de C4 se incluyen dentro del índice de actividad de la enfermedad SLEDAI.⁵² La medición de los fragmentos de activación del complemento unidos a las células, más que el descenso de los niveles circulantes del complemento, es una vía más sensible propuesta para analizar la activación del complemento en el LES,⁴² pero de momento este método no ha reemplazado a los análisis ya establecidos en los laboratorios de todo el mundo que realizan pruebas sistemáticas.

Los autoanticuerpos anti-C1q se pueden detectar en el LES; su presencia se asocia a la nefritis lúpica.⁵³ En concreto, la ausencia de autoanticuerpos anti-C1q se asocia estrechamente a ausencia de daño renal.⁵⁴ Los autoanticuerpos anti-C1q pueden aparecer también en personas sanas sin patología renal y, por eso, durante muchos años no se sabía cómo estos anticuerpos anti-C1q podían contribuir al daño renal de los enfermos con lupus.³³ No obstante, los estudios con ratones han revelado que los anticuerpos anti-C1q solo contribuyen al daño renal si los glomérulos contienen suficientes inmunocomplejos con C1q.⁵⁵

Como el complemento parece intervenir de manera decisiva en la nefritis lúpica, se han efectuado estudios clínicos para averiguar si el bloqueo del complemento resulta beneficioso.⁵⁶ No obstante, el primer estudio de pequeñas dimensiones sobre el tema no reveló ningún efecto después de un período relativamente breve de seguimiento.⁵⁶

Artritis reumatoide

Del depósito de complemento observado en los tejidos⁵⁷ se infiere su contribución a la patogenia de la artritis reumatoide, al igual que del descenso de los componentes del complemento en el líquido sinovial⁵⁸ y de la presencia de los fragmentos de activación del complemento,^{59,60} como ya se ha señalado.⁶¹ Sin embargo, la acusada hipocomplementemia detectada en los brotes de LES no ocurre en la AR. Además, las carencias de los componentes del complemento de la vía clásica que se asocian al LES pueden conllevar un cierto grado de artritis, pero no predisponen a la AR. A lo largo de los años, se han formulado diferentes teorías sobre la contribución de los autoanticuerpos, los linfocitos B, los linfocitos T y otros agentes inmunitarios, pero actualmente el énfasis se ha puesto en los linfocitos B y los autoanticuerpos producidos por estas células.⁶² Además del sabido factor reumatoide (RF), se cree que en este proceso intervienen los anticuerpos contra la proteína citrulinada (ACPA)⁶³ y los anticuerpos recién detectados contra las proteínas carbohidratadas (autoanticuerpos anti-CarP).⁶⁴

Curiosamente, estos anticuerpos se pueden detectar en el suero mucho antes de que se diagnostique la AR.^{65,66} Además, un subgrupo de pacientes presentan autoanticuerpos histoespecíficos, como los dirigidos contra el colágeno de tipo II.⁶⁷ El papel de estos autoanticuerpos como factores contribuyentes se infiere de la asociación clínica entre su presencia y un mayor grado de lesión articular.^{64,67,68} No obstante, actualmente no se dispone de evidencia empírica robusta que confirme la función patógena directa de estos autoanticuerpos.

Se ha comprobado *in vitro* que los ACPA desencadenan una activación del complemento.⁶⁹ Es curioso que esta acción no esté mediada solo a través de la vía clásica esperada, sino también de la vía alternativa de activación del complemento.⁶⁹ En realidad, en los modelos murinos de artritis, solo la vía alternativa parece esencial para que aparezca una artritis mediada por anticuerpos sin que la vía clásica aporte nada esencial.⁷⁰

Los fragmentos de activación del complemento se detectan entre personas con AR, pero su concentración es mucho más

alta en el líquido sinovial que en el suero.^{59,60,71-73} Estos datos indican que el complemento no se activa de forma generalizada, sino sobre todo de manera local en las articulaciones dañadas. La causa de esta activación local del complemento se desconoce, pero probablemente existen varias fuentes que no se excluyen de forma recíproca. Los inmunocomplejos formados por los autoanticuerpos que se unen a antígenos articulares específicos, las células muertas acumuladas durante las reacciones inflamatorias crónicas en la articulación o los componentes matriciales liberados por el cartílago dañado podrían contribuir, todos ellos, a la activación observada del complemento.^{67,69,74,75} La liberación de C3a y C5a y la inserción subclítica del MAC también activarían las células inmunitarias y los sinoviocitos. Además, la inserción de MAC podría contribuir a la producción de antígenos citrulinados en la articulación,⁷⁶ probablemente aportando los antígenos a los que se unen los ACPA y con los que después forman inmunocomplejos.

De los modelos animales de artritis, se infiere que el complemento participa de manera esencial en la aparición de una artritis florida.⁶¹ Sin embargo, en este momento se ignora si la activación del complemento desempeña un papel determinante en la artritis humana. En estos momentos, se han realizado o se encuentran en marcha diversos estudios de intervención clínica, dirigidos a bloquear la activación del complemento o a inhibir la señalización a través de los receptores del complemento. Hasta la fecha, la inhibición peptídica de la señalización por los receptores C5a-C5a no ha dado fruto.⁴⁹ Se ha comprobado en un estudio de fase I que los anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra C5 se toleran bien y, además, en un estudio de fase II surtieron efectos beneficiosos.⁵⁶ Sin embargo, de momento, este preparado biológico no ha alcanzado el ámbito clínico, probablemente por razones económicas. Ahora mismo se están realizando otros estudios con un anticuerpo que bloquea el receptor de C5a. En modelos preclínicos, se examinan multitud de tratamientos empíricos basados en distintos mecanismos de acción, como la vacunación activa frente a C5,⁷⁷ minicórpúsculos bloqueadores de producción local⁷⁸ o la inhibición selectiva de constructos compuestos por CR2 para su unión a fragmentos activadores del complemento, así como el uso de dominio del factor H para inhibir el complemento.^{79,80}

El volumen de evidencia a favor de la intervención del complemento en otros tipos de artritis es escaso.⁸¹ Por ejemplo, en la artritis psoriásica se ha descrito una elevación de C3 sin ningún signo de activación, probablemente como consecuencia de una reacción de fase aguda.⁸² Los autores de algunos estudios señalaron que, en la artrosis y en la espondiloartritis, la activación del complemento no se produce o bien es muy limitada y que, en la artritis reactiva, los niveles de activación resultan bastante bajos.^{57,82,83} Más recientemente se publicó un artículo que describía la activación del complemento en la artrosis.⁸⁴ Sin embargo, en conjunto, está claro que se requieren más estudios para determinar la aportación relativa de la activación del complemento a estos procesos, sobre todo con pacientes.

Otras enfermedades reumáticas sistémicas

La intervención del complemento en muchas enfermedades reumáticas sistémicas, y quizá en todas, se puede inferir por la modificación de los niveles séricos o el depósito tisular de componentes activados del complemento.⁸¹ Dentro de los criterios e índices de actividad de algunos trastornos se ha incluido

la hipocomplementemia —es decir, C3 y/o C4 bajos—.³⁴ Sin embargo, todavía no se ha establecido el mecanismo que justifica los efectos observados sobre el complemento y de qué manera contribuye a la enfermedad reumática sistémica.

CONCLUSIÓN

En este capítulo se repasan los conocimientos actuales sobre el papel desempeñado por el sistema del complemento en el estado de salud y en las enfermedades reumáticas. Durante muchos años, la función del complemento en las enfermedades reumáticas se limitaba, en esencia, a determinar el consumo del complemento como biomarcador de la actividad. Hoy, a medida que se dispone de los primeros medicamentos cuya diana es la activación del complemento, se inaugura una era en la que se empieza a entender hasta dónde la activación del complemento interviene de manera determinante en las enfermedades reumáticas. En virtud de todos los efectos positivos del complemento sobre el organismo, habrá que averiguar si la inhibición prolongada del complemento en las enfermedades reumáticas se erigirá como terapia de referencia o si se limitará a algunas situaciones clínicas concretas, como los brotes de nefritis lúpica. Además, el campo de los biomarcadores del complemento está avanzando a gran velocidad, y uno de los retos más interesantes del futuro será elegir el biomarcador adecuado para cada problema clínico específico.



La bibliografía de este capítulo también puede consultarse en [ExpertConsult.com](https://www.expertconsult.com).

BIBLIOGRAFÍA

- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785-97.
- Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. *Mol Immunol* 2014;61:56-8.
- Nayak A, Pednekar L, Reid KB, et al. Complement and non-complement activating functions of C1q: a prototypical innate immune molecule. *Innate Immun* 2012;18:350-63.
- Gaboriaud C, Thielens NM, Gregory LA, et al. Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle. *Trends Immunol* 2004;25:368-73.
- Spitzer D, Mitchell LM, Atkinson JP, et al. Properdin can initiate complement activation by binding specific target surfaces and providing a platform for de novo convertase assembly. *J Immunol* 2007;179:2600-8.
- Harboe M, Mollnes TE. The alternative complement pathway revisited. *J Cell Mol Med* 2008;12:1074-84.
- Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006;12:682-7.
- Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, et al. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends Immunol* 2007;28:184-92.
- Sjoberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol* 2009;30:83-90.
- Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009;9:729-40.
- Nilsson SC, Sim RB, Lea SM, et al. Complement factor I in health and disease. *Mol Immunol* 2011;48:1611-20.
- Blom AM, Villoutreix BO, Dahlback B. Complement inhibitor C4b-binding protein—friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol* 2004;40:1333-46.
- Krych-Goldberg M, Atkinson JP. Structure-function relationships of complement receptor type 1. *Immunol Rev* 2001;180:112-22.
- Craig ML, Bankovich AJ, Taylor RP. Visualization of the transfer reaction: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages. *Clin Immunol* 2002;105:36-47.
- Roozendaal R, Carroll MC. Complement receptors CD21 and CD35 in humoral immunity. *Immunol Rev* 2007;219:157-66.

16. Hajishengallis G, Lambris JD. Crosstalk pathways between toll-like receptors and the complement system. *Trends Immunol* 2010;31:154-63.
17. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol* 2006;177:4794-802.
18. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004;22:431-56.
19. Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur J Immunol* 2002;32:1726-36.
20. Navratil JS, Watkins SC, Wisnieski JJ, et al. The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells. *J Immunol* 2001;166:3231-9.
21. Gullstrand B, Martensson U, Sturfelt G, et al. Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells. *Clin Exp Immunol* 2009;156:303-11.
22. Trouw LA, Bengtsson AA, Gelderman KA, et al. C4b-binding protein and factor H compensate for the loss of membrane bound complement inhibitors to protect apoptotic cells against excessive complement attack. *J Biol Chem* 2007;282:28540-8.
23. Arason GJ, Steinsson K, Kolka R, et al. Patients with systemic lupus erythematosus are deficient in complement-dependent prevention of immune precipitation. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:783-9.
24. Dempsey PW, Allison ME, Akkaraju S, et al. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity. *Science* 1996;271:348-50.
25. Shushakova N, Skokowa J, Schulman J, et al. C5a anaphylatoxin is a major regulator of activating versus inhibitory FcγR3s in immune complex-induced lung disease. *J Clin Invest* 2002;110:1823-30.
26. Kumar V, Ali SR, Konrad S, et al. Cell-derived anaphylatoxins as key mediators of antibody-dependent type II autoimmunity in mice. *J Clin Invest* 2006;116:512-20.
27. Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med* 2002;8:582-7.
28. Strainic MG, Liu J, Huang D, et al. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity* 2008;28:425-35.
29. Kemper C, Chan AC, Green JM, et al. Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature* 2003;421:388-92.
30. Longhi MP, Sivasankar B, Omidvar N, et al. Cutting edge: murine CD59a modulates antiviral CD4+ T cell activity in a complement-independent manner. *J Immunol* 2005;175:7098-102.
31. Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods* 2005;296:187-98.
32. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marinozzi MC, et al. Autoantibodies against complement components and functional consequences. *Mol Immunol* 2013;56:213-21.
33. Mahler M, van Schaarenburg RA, Trouw LA. Anti-C1q autoantibodies, novel tests, and clinical consequences. *Front Immunol* 2013;4:117.
34. Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:458-68.
35. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency—revisited: identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun* 2011;12:626-34.
36. Wu YL, Brookshire BP, Verani RR, et al. Clinical presentations and molecular basis of complement C1r deficiency in a male African-American patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:1126-34.
37. Sturfelt G, Truedsson L, Johansen P, et al. Homozygous C4A deficiency in systemic lupus erythematosus: analysis of patients from a defined population. *Clin Genet* 1990;38:427-33.
38. Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet* 2007;80:1037-54.
39. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227-324.
40. Skattum L, van DM, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48:1643-55.
41. Nilsson SC, Trouw LA, Renault N, et al. Genetic, molecular and functional analyses of complement factor I deficiency. *Eur J Immunol* 2009;39:310-23.
42. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1601-6.
43. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262-9.
44. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology* 2005;129:408-14.
45. Castellano G, Woltman AM, Nauta AJ, et al. Maturation of dendritic cells abrogates C1q production in vivo and in vitro. *Blood* 2004;103:3813-20.
46. Arkwright PD, Riley P, Hughes SM, et al. Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:265-7.
47. Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: therapeutic interventions. *J Immunol* 2013;190:3839-47.
48. Rioux P. TP-10 (AVANT Immunotherapeutics). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:364-71.
49. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, et al. Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1773-8.
50. Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum* 2004;50:1861-72.
51. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1357-66.
52. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
53. Siegert C, Daha M, Westedt ML, et al. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:230-4.
54. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:187-8.
55. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114:679-88.
56. Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol* 2013;148:313-21.
57. Kontinen YT, Ceponis A, Meri S, et al. Complement in acute and chronic arthritides: assessment of C3c, C9, and protectin (CD59) in synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1996;55:888-94.
58. Swaak AJ, van Rooyen A, Planten O, et al. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 1987;6:350-7.
59. Jose PJ, Moss IK, Maini RN, et al. Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in the rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase. *Ann Rheum Dis* 1990;49:747-52.
60. Moxley G, Ruddy S. Elevated C3 anaphylatoxin levels in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:1089-95.
61. Okroj M, Heinegard D, Holmdahl R, et al. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann Med* 2007;39:517-30.
62. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
63. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
64. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17372-7.
65. Nielen MM, van SD, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
66. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:780-3.
67. Mullaehi M, Wick MC, Klareskog L, et al. Anti-type II collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R100.

68. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.
69. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009;60:1923-31.
70. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. *Immunity* 2002;16:157-68.
71. Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, et al. Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1531-7.
72. Mollnes TE, Paus A. Complement activation in synovial fluid and tissue from patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1359-64.
73. Morgan BP, Daniels RH, Williams BD. Measurement of terminal complement complexes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1988;73:473-8.
74. Happonen KE, Heinegard D, Saxne T, et al. Interactions of the complement system with molecules of extracellular matrix: relevance for joint diseases. *Immunobiology* 2012;217:1088-96.
75. Trouw LA, Blom AM, Gasque P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol Immunol* 2008;45:199-207.
76. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra150.
77. Nandakumar KS, Jansson A, Xu B, et al. A recombinant vaccine effectively induces c5a-specific neutralizing antibodies and prevents arthritis. *PLoS ONE* 2010;5:e13511.
78. Durigutto P, Macor P, Ziller F, et al. Prevention of arthritis by locally synthesized recombinant antibody neutralizing complement component C5. *PLoS ONE* 2013;8:e58696.
79. Banda NK, Levitt B, Glogowska MJ, et al. Targeted inhibition of the complement alternative pathway with complement receptor 2 and factor H attenuates collagen antibody-induced arthritis in mice. *J Immunol* 2009;183:5928-37.
80. Holers VM, Rohrer B, Tomlinson S. CR2-mediated targeting of complement inhibitors: bench-to bedside using a novel strategy for site-specific complement modulation. *Adv Exp Med Biol* 2013;735:137-54.
81. Ballanti E, Perricone C, Greco E, et al. Complement and autoimmunity. *Immunol Res* 2013;56:477-91.
82. Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, et al. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:23-30.
83. Sjöholm AG, Berglund K, Johnson U, et al. C1 activation, with C1q in excess of functional C1 in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;79:113-9.
84. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011;17:1674-9.