

# TEMAS DE REVISIÓN

---

## Importancia del Sistema de Complemento

### Importance of Complement System

LEZAMA ASENCIO, Pedro<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El sistema de complemento es un grupo de proteínas plasmáticas y de la membrana celular que desempeñan un rol clave en el proceso de defensa del huésped. Actualmente se conocen más de 25 proteínas que actúan al menos bajo cuatro formas diferentes; el primero y mejor conocido es desencadenar lisis celular, bacteriano y cubierta de virus, el segundo mediar la opsonización, y el tercero es la generación de fragmentos peptídicos que regulan procesos inmunológicos e inflamatorios, y el cuarto regular la actividad biológica de las células. En esta revisión bibliográfica destacamos no se pretende describir en su totalidad al sistema de complemento, sino tan solo enfatizar la importancia de este sistema en los procesos inmunológicos.

**Palabras clave:** Complemento, Importancia complemento.

#### ABSTRACT

Complement is a collective term used to designate a group of plasma and cell membrane proteins that play a key role in the host defense process. Currently, this complex system, which now numbers more than 25 proteins, acts in at least four major ways. The first and best known function of this system is to cause lysis of cells, bacteria, and enveloped viruses. The second is to mediate the process of opsonization, in which foreign cells, bacteria, viruses, fungi and so forth, are prepared for phagocytosis. The third function of the complement proteins is the generation of peptide fragments that regulate features of the inflammatory and immune responses, and the fourth function is to help regulate the biological activity of cells. In this bibliographic review, we highlight the roles of complement system in immunological process.

**Key Words:** Complement, Complement importance.

---

<sup>1</sup> Docente Universidad Privada Antenor Orrego  
Correspondencia: [revistamedica@ucv.edu.pe](mailto:revistamedica@ucv.edu.pe) Escuela de Medicina  
Universidad César Vallejo. Telf. 485000 anexo 5096. Trujillo, Perú

## INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX Ehrlich usó el término "complemento" (C) para designar la actividad del suero sanguíneo que podía complementar la capacidad de los anticuerpos específicos de lisis bacterias, pero recién por el año 1895 Jules Bordet descubre este componente, caracterizado frente a los anticuerpos por su termolabilidad. En 1907 Ferrata inicia la caracterización de sus componentes utilizando métodos de diálisis. Por razones netamente cronológicas, los componentes que se iban descubriendo iban recibiendo denominaciones a base de números tras la letra "C", razón por la cual, su orden de actuación, en general no guarda relación con su nomenclatura (1).

El sistema de complemento lo conforman más de 25 proteínas plasmáticas y de membrana, (Tabla 1), derivados del hígado, macrófago (2), tejido epitelial intestinal (3), y genitourinario (3, 4), y adipocito (1). Algunas de estas proteínas se unen a las inmunoglobulinas o a componentes de la membrana celular (2), aunque normalmente se encuentran circulando en forma de proenzimas, con una latente actividad de proteasa. Como sabemos, este tipo de proteínas para activarse deben sufrir acción proteolítica o clivaje generando dos segmentos de tamaños diferentes (2, 5), designándose al de mayor tamaño, con la denominación del componente original seguido de la letra "b", y al fragmento de menor tamaño se designa con una "a" tras el nombre del elemento original; por ejemplo la rotura del C3 genera un fragmento grande, denominado C3b y un fragmento pequeño, el C3a, aunque por motivos históricos hay excepciones tal como ocurre con los derivados de C2, donde el fragmento grande se denomina C2a, y el pequeño C2b (1). Este clivaje no es al azar, sino tiene una secuencia definida, y una amplificación en cascada (2).

La activación del complemento, generación de cininas, coagulación sanguínea y fibrinólisis son procesos fisiológicos producidos por activación en

cascada, y aunque cada uno desempeña funciones diferentes, interactúan entre sí y con diversas proteínas de la membrana celular. De esta forma el sistema de complemento y las cininas son elementos críticos del sistema inmune innato, y promueven procesos inflamatorios, y el complemento se constituye en la primera línea de defensa contra las infecciones, y uno de los principales efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos (6).

**Tabla N° 1. Proteínas del Sistema del Complemento**

Vía Clásica	Vía de la Lectina	Vía Alterna	Vía Lítica
Proteínas de Activación: C1 <sub>qrs</sub> , C2, C3, C4	Proteína de unión a manana (MBP), serina	C3, Factores B y D*, Properdina (P)	C5, C6, C7, C8, C9
Proteínas de Control: C1-INH, C4-BP	proteasa asociada a manana (MASP, MASP2)	Factores I* y H, factor acelerador del decaimiento (DAF), receptor del complemento 1 (CR1), etc.	Proteína S
Los componentes subrayados adquieren actividad enzimática cuando son activados. Los componentes marcados con asterisco tienen actividad enzimática en su forma			

Adaptado de: **Kunkel, D. Microbiology & Immunology**

### Activación del Sistema de Complemento

La activación del complemento puede dividirse en cuatro vías (Figura N° 1): la vía clásica, la vía de la lectina, la vía alterna y la vía de ataque a la membrana (vía lítica). Tanto las vías clásica como la alterna conducen a la activación de C5 convertasa y resultan en la producción de C5b que es esencial para la activación de la vía de ataque a la membrana

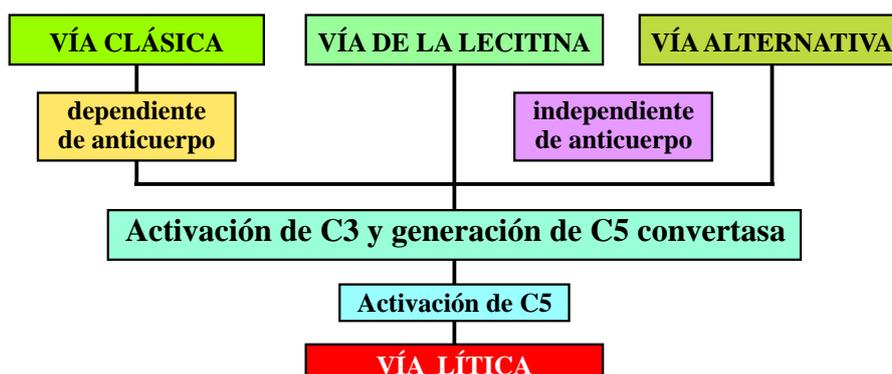


Figura N° 1. Vías de activación de Complemento **Vía clásica**

Fue la primera vía de activación descubierta, y bajo condiciones fisiológicas normales, la activación de esta vía es iniciada por el complejo antígeno-anticuerpo. Una sola molécula de inmunoglobulina M (IgM) sobre una superficie antigénica, o dos moléculas de inmunoglobulina G (IgG) de la subclase apropiada, que han reaccionado con el antígeno, pueden unirse y activar el primer componente de la vía C1, que está compuesta por tres proteínas diferentes (C1q, C1r y C1s) mantenidos juntos por iones calcio (libro inmu). Estas y los demás componentes continúan activándose en cascada poniendo en marcha todo un sistema de reacciones (Figura N° 2 y 3), hasta C9, aunque el orden de los números no corresponde a la secuencia de la reacción (6)

Muchos de los productos de la vía clásica tienen actividades biológicas importantes que contribuyen a las defensas del organismo (Tabla N° 2). Sin embargo, algunos de ellos pueden también tener efectos nocivos si se producen de manera no regulada o en exceso (5), de la misma manera si no producen en las cantidades apropiadas sus consecuencias pueden ser nocivos, lo cual ha quedado demostrado en algunas alteraciones congénitas deficientes de sistema de complemento (Tabla N° 3), por ello su regulación es muy importante (Figura N° 7), y se presentarán algunos ejemplos posteriormente.

**Tabla N° 2.** Actividad biológica de algunos componentes de la vía clásica

Componente	Actividad Biológica
C2b	<b>Procinina;</b> es fragmentada por la plasmina para producir la cinina, lo cual lleva a la formación del edema
C3a	<b>Anafilatoxina;</b> puede activar a los basófilos y a las células cebadas produciendo su degranulación, incrementando la permeabilidad vascular y la contractilidad del músculo liso; todo esto puede producir anafilaxis
C3b	<b>Opsonina;</b> promueve la fagocitosis al unirse a los receptores del complemento Activación de células fagocíticas
C4a	<b>Anafilatoxina;</b> de actividad similar a C3a pero más débil
C4b	<b>Opsonina;</b> promueve la fagocitosis por enlace a receptores de complemento

Algo ha destacar es que existen algunos activadores no inmunológicos de esta vía; por ejemplo ciertas cepas de *E. coli* y *Salmonella*, de baja virulencia, virus tal como el de la parainfluenza o VIH, e incluso algunas células apoptóticas, que interactúan directamente con C1q, dando lugar a la activación de C1, y a su vez la activación del sistema clásico en ausencia de anticuerpo. Esto en la mayoría de casos ayuda a los procesos de defensa naturales del organismo. De la misma manera, otras estructuras como cristales de urato, proteínas básicas mielínicas, endotoxinas bacterianas, DNA desnaturizado, y polianiones como la heparina, también pueden activar directamente esta vía. Por ejemplo, la activación por cristales de urato contribuye a la inflamación asociada a la gota (2).

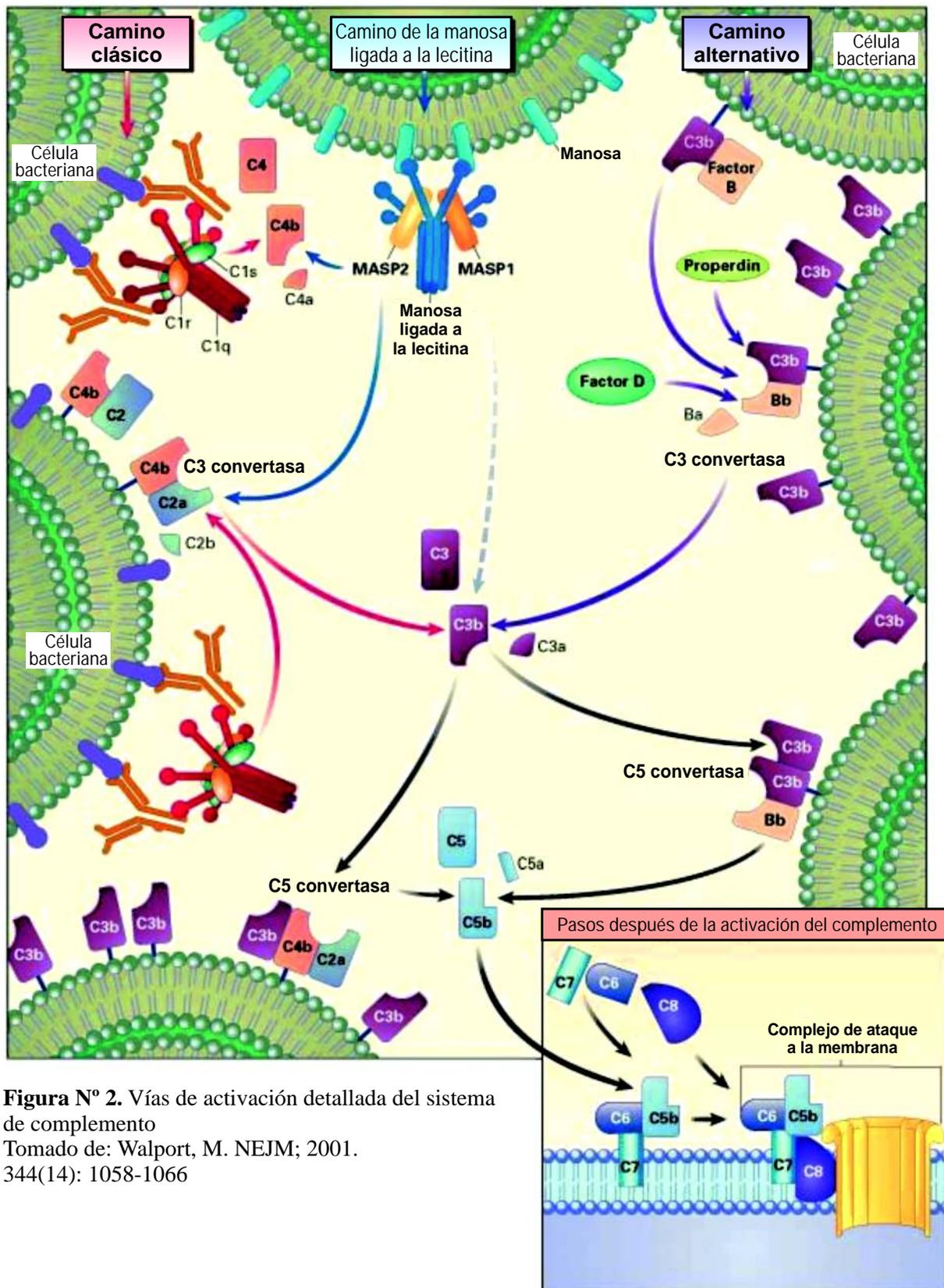
**Vía alternativa**

Llamado así porque fue descubierta posterior a la vía clásica, aunque filogenéticamente es probable que sea la más antigua y para su activación no re-

quiere la presencia del anticuerpo (inmuniolibro), por lo que es un mecanismo de defensa importante en los estadios iniciales de la infección cuando todavía no se han sintetizado cantidades importantes de anticuerpos. Funciona de forma continua a un bajo nivel y solo en presencia de determinados factores se amplifica, esta vía se encuentra en dos estados, de reposo y en activación (7).

En estado de reposo, en condiciones normales, en el plasma, el factor C3 se escinde continuamente y de forma lenta, en un proceso que se denomina marcapasos de C3, dando lugar a C3b y quedando así su enlace tioester interno expuesto. Si no se une a la superficie de algún microorganismo C3b permanece en fase fluida y se combina con una molécula de agua, quedando así su enlace tioester hidrolizado y el C3b inactivo.

Para su activación, C3 requiere de los Factores B y D y del catión Mg<sup>++</sup>, todos presentes en el suero normal, (internet libro), luego de la cual produce hidrólisis espontánea de enlaces tioester, y luego se



**Figura N° 2.** Vías de activación detallada del sistema de complemento  
 Tomado de: Walport, M. NEJM; 2001. 344(14): 1058-1066

desencadenan las demás reacciones (libro inmo), siempre bajo el modelo de activación en cascada (Fig. 2, 3). Cuando C3b se une a las membranas de bacterias, hongos y parásitos, los mecanismos de regulación

que bloquean la amplificación en el estado de reposo no funcionan, desencadenando la respuesta. Se debe destacar que, el fragmento C3a, por su actividad de anafilotoxina, activa mastocitos y basófilos, induciendo la liberación de mediadores

químicos por parte de estas células, lo que potencia la inflamación, y el fragmento C3b generado en la vía clásica, también amplifica la señal, suponiendo este fenómeno un mecanismo de conexión entre ambas vías (3, 7).

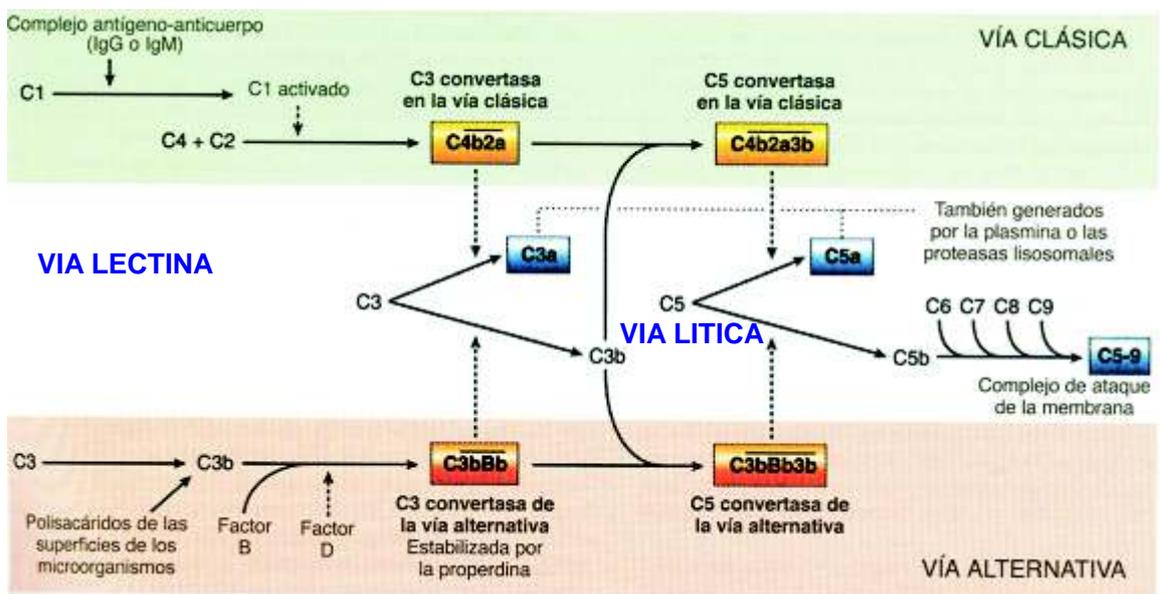
Por muchos años se ha usado el veneno de cobra “cobra venom factor” (CVF), para activar el complemento en laboratorio. Estudios recientes han demostrado que esta proteína es análoga a C3b, entonces cuando se añade CVF a plasma por ejemplo por una mordedura de este reptil, se activa esta vía del complemento, pero como esta proteína CVF, no está sujeta a control regulatorio por otras proteínas plasmáticas, induce una masiva activación del complemento (2).

**Vía de la lectina**

Esta vía se inicia por el enlace de la lectina unida a la manosa (MBL) sobre la superficie de las bacterias que contiene polisacáridos ricos en este carbohidrato. El enlace de la lectina al patógeno produce la asociación de dos serinas proteasas, MASP-1 y MASP-2 (proteasas de serina asociadas a MBL), y de allí las proteínas reguladoras (Fig. 2,3) y las actividades biológicas de esta vía son las mismas que las de la vía clásica (2).

**Vía lítica**

Corresponde a las reacciones finales del sistema de complemento (Figura N° 2,3). Se inicia cuando las enzimas *convertasas de C5* formadas ya sea en la vía clásica, MBL o la alternativa, fijan el factor C5 y lo fragmentan en C5a (anafilotoxina) que pasa al medio fluido y C5b, que se une no covalentemente a C3b. La fracción C5b capta C6 y C7 de la fase fluida, formando un complejo estable C5b67 con actividad quimiotáctica y capacidad de fijación a las membranas, que al unirse a la fracción C8 es citolítico, y adquieren la capacidad de interaccionar con moléculas C9 formando el complejo C5b6789. Las moléculas C9 luego se sufre cambios conformacionales, potencian y aceleran la penetración de este complejo de ataque a la membrana (MAC), dando origen a la formación de canales que permiten el libre intercambio de sodio y agua con el exterior de la célula (Figura N° 4), provocando la consiguiente lisis osmótica de la célula atacada (7), puesto que C9 es estructuralmente homólogo a la perforina, proteína liberada por los linfocitos T citotóxicos y las células NK, y que es también responsable de la formación de poros en la membrana de las células diana (2).



**Figura N° 3. Vías del sistema de complemento**

Para su activación, esta vía generalmente no requiere la participación del anticuerpo, aunque últimamente, se ha encontrado activación adicional mediado por complejo antígeno-anticuerpo y moléculas de IgG carentes de residuo terminal de galactosa, como se observa por ejemplo en pacientes con artritis reumatoidea. Las evidencias preliminares sugieren que MBL puede tener un receptor sobre las células fagocíticas para ayudar en este proceso (2).

El MAC tiene una superficie externa hidrofóbica, el se asocia con la fracción lipídica de la



**Figura N° 4.** Formación del Complejo de ataque a la membrana (MAC)

**FUNCIONES DEL COMPLEMENTO**

Las funciones del complemento son muy diversas (Tabla N° 3), para ello las diversas fracciones del complemento deben estar activas y unidas a los diversos receptores de membrana. De manera general, los fragmentos más grandes formados

durante el clivaje tienden a continuar la cascada del complemento, mientras las fracciones pequeñas median los diversos aspectos de la inflamación. Por ejemplo el clivaje de C3 y C5 generan los fragmentos C3a y C5a respectivamente, con actividad de anafilotoxina, o inmunoreguladora (2, 8).

**Tabla N° 3:** Funciones Básicas del Sistema de Complemento

Ligando	Células que lo expresan	Funciones
C3b iC3b C4b C5b67	Eritrocitos, linfocitos T y B, células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), neutrófilos	Aclaramiento de inmunocomplejos, Fagocitosis, Quimiotaxis
C3b iC3b C3d C3dg C5b-9	linfocitos B, cél.dentríticas foliculares, cel.epiteliales	Citolisis, Atrapamiento de complejos en centros germinales
iC3b	SFM, neutrófilos, NK	Fagocitosis, Anclaje al endotelio, diapedesis
iC3b	SFM, neutrófilos, plaquetas, cel. dendríticas	Como CR3
C3a	Mastocitos, basófilos, cél. Endoteliales, cel.músculo liso	Degranulación, Aumento de la permeabilidad vascular, Contracción músculo liso
C5a	Mastocitos, Basófilos, Cél. Endoteliales, neutrófilos	Quimiotaxis, Oponización
C1q	Leucocitos, plaquetas	Aclaramiento de inmunocomplejos

**Algunas funciones fundamentales del sistema de complemento**

**Acción citolítica**

Una vez puesta en marcha la cascada del complemento, al formarse el complejo de ataque a la membrana se produce la lisis de las células sobre cuyas membranas se ha adosado dicho complejo, puesto que permite la formación de poros. Este efecto se logra por la unión antígeno-anticuerpo (vía clásica) o por la activación de los gérmenes (vía alternativa). Por uno u otro mecanismo se produce la lisis de gran número de bacterias, tales como *salmonella*, *shigella*, *escherichia*, *vibrio*, *treponema* y otras células. Todas estas acciones se agrupan bajo la denominación conocida de citotoxicidad dependiente del complemento (6).

**Acción anafilotóxica**

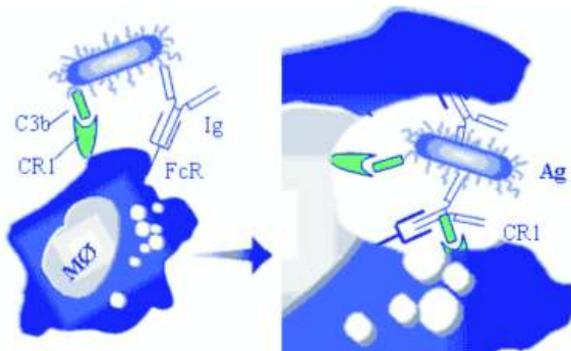
Básicamente ejercida por las fracciones C3a y C5a, unido con receptores de membrana sobre todo esta última, ocasionando contracción de la musculatura lisa y degranulación de mastocitos y basófilos, con la consiguiente liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas, las mismas que incrementan al permeabilidad vascular, lo cual facilita la afluencia de leucocitos y moléculas al foco inflamatorio (2, 9)

**Acción quimiotáctica**

Las fracción C5a posee una potente actividad quimiotáctica, que determina la atracción de leucocitos al foco inflamatorio (5)

**Oponización**

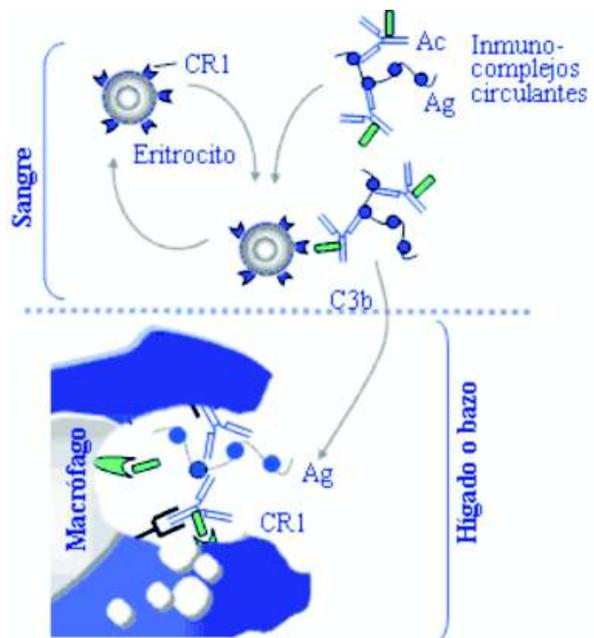
Es la acción facilitadora de la fagocitosis, para ello los macrófagos y neutrófilos presentan en sus membranas receptores capaces de unir la molécula C3b y sus derivados resultantes de la activación del complemento (2). La fagocitosis de microorganismos dependiente de C3b y iC3b es probablemente el mayor mecanismo de defensa frente a las infecciones bacterianas (Fig. 5)



**Figura N° 5.** Función facilitadora de la fagocitosis

**Aclaramiento de inmunocomplejos**

Bajo condiciones normales, se detectan inmunocomplejos solubles circulando en plasma. Estos inmunocomplejos son potencialmente peligrosos, puesto que podrían precipitar en algún tejido y por ende activarían el complemento e iniciarían un foco inflamatorio. Sin embargo, existe un mecanismo fisiológico de aclaramiento de estos inmunocomplejos. Los eritrocitos presentan CR1 en su membrana y mediante este receptor captan a los inmunocomplejos circulantes a través del factor C3b. Cuando estos eritrocitos atraviesan el hígado o el bazo, los macrófagos de estos órganos, mediante sus receptores CR1, CR3 o CR4, unen los inmunocomplejos a través de C3b, o mediante receptores para Fc a través de IgG y los fagocitan (Fig. 6). Los eritrocitos quedan libres para captar nuevos inmunocomplejos (8)



**Figura N° 6.** Aclaramiento de inmunocomplejos

**Acción reguladora de la respuesta inmune**

El sistema de complemento tiene también efectos importantes en la inmunoregulación sobre la función de las células T, ya sea estimulando (C5a), o inhibiendo (C3a) aspectos de la inmunidad mediada por células (2)

Así mismo, el factor C3b o sus derivados unido a membranas facilita la cooperación entre las células inmunes y actúa en la estimulación de las células T y B probablemente debido a su capacidad de promover la adhesión célula-célula (8)

Las células presentadoras del antígeno tienen receptores para el complemento, lo que permite su conexión con el antígeno para su posterior presentación.

### **Complemento en la respuesta inmune adquirida**

Muchas células esenciales en la respuesta inmune adquirida tienen receptores de complemento. Estos incluyen macrófagos y células dendríticas, todas las células maduras de linfocitos B, y el subconjunto de células T. Se estima que el complemento se une a los antígenos como aquellas sobre la superficie de los microorganismos, facilitando la unión de los antígenos a las células presentadoras de antígeno, incrementando por lo tanto su antigenicidad. Se ha reportado por ejemplo que, en ratones carentes de C4 o CR1/CR2 se incrementan las enfermedades autoinmunes, concluyendo que el sistema de complemento es importante en la selección negativa de células T autoreactivas (2,5)

### **Mimetismo de proteínas del sistema de complemento**

Dado la estabilidad de las proteínas del sistema de complemento y sus receptores, así como su importancia en la defensa del huésped, los microorganismos han desarrollado mecanismos para inhibir la actividad de las proteínas o usando para su propio beneficio. De manera general los microorganismos patógenos tienen mecanismos para disminuir la efectividad del complemento. Estos varían desde la presencia de cápsulas alrededor de la membrana externa que dificultan o impiden la interacción del sistema de complemento con los receptores fagocíticos, hasta la síntesis de proteínas que degranulan a las proteínas del complemento. Otros usan a los péptidos del complemento para su beneficio tal como sucede con el virus Epstein Barr (EBV), que produce una proteína superficial análoga al C3, fragmento C3d logrando con ello su entrada a las células B uniéndose a CR2 (2)

### **Control de la activación del complemento por células cancerígenas y sus implicancias en inmunoterapia**

Hemos resaltado que el complemento es una parte esencial del sistema inmune innato que participa en la eliminación de células extrañas al organismo. Debido al gran número de alteraciones genéticas y epigenéticas asociadas a la carcinogénesis, la transformación neoplásica puede incrementar la capacidad de la célula maligna para activar el complemento. Este hecho está sustentado por estudios clínicos que demuestran una activación del complemento en pacientes con cáncer. Sin embargo, las células malignas suelen desarrollar mecanismos de protección que les hacen resistentes al complemento. A la luz de recientes investigaciones sobre los mecanismos de

regulación de la actividad del complemento, el papel de las proteínas inhibitoras, tanto de membrana como solubles, en la protección de las células neoplásicas es cada vez más evidente. Esto podría limitar la eficacia de la inmunoterapia antitumoral basada en anticuerpos monoclonales que, entre otros mecanismos, pueden activar el sistema del complemento. Se han sugerido y probado distintas estrategias para la supresión de los mecanismos de control de la activación del complemento. En estudios *in vitro* e *in vivo*, la protección mediada por proteínas reguladoras ha podido ser bloqueada mediante la inhibición de su actividad o de su expresión por parte de la célula tumoral. También se han evaluado estrategias dirigidas a incrementar la capacidad de los anticuerpos para fijar el complemento o los mecanismos efectores asociados a su activación. Indudablemente, un mejor conocimiento del papel del sistema de complemento y de sus mecanismos de control en cáncer ayudará al diseño de inmunoterapias antitumorales más eficaces (9)

### **Enfermedades y sistema de complemento**

#### **Activación de C3**

Las vías clásica, alterna y de la lectina convergen en la generación de C3 convertasa, una enzima que cliva a C3. Esta proteína es el núcleo del sistema de complemento y por ello la regulación de su clivaje a C3b (Figura N° 7) juega roles muy importantes, puesto que, a partir de ella se desencadena la acción del sistema dependiendo si el clivaje fue hecho por factor H o I (10)

Los mecanismos reguladores del sistema de complemento están por lo tanto finamente regulados (10). Por un lado tenemos la activación del complemento centrado sobre la superficie de invasión de los microorganismos, y por otro lado el depósito del complemento sobre células y tejidos normales se encuentra limitado. Cuando existe desbalance en estos mecanismos, el sistema de complemento puede causar daño y generar algunas enfermedades (Tabla N° 4). Estas pueden deberse a: deficiencia del complemento y consiguiente susceptibilidad a la infección o anomalías en la regulación,

Deficiencias en todos las vías del complemento pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones piogénicas, tal como ocurre por ejemplo con *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en pacientes con defectos en la producción de anticuerpo, proteínas de la vía clásica, o fagocitosis, lo cual genera deficiencias en la opsonización. En este caso, las opsoninas más importantes son C3b and iC3b, productos del clivaje de C3 (10).

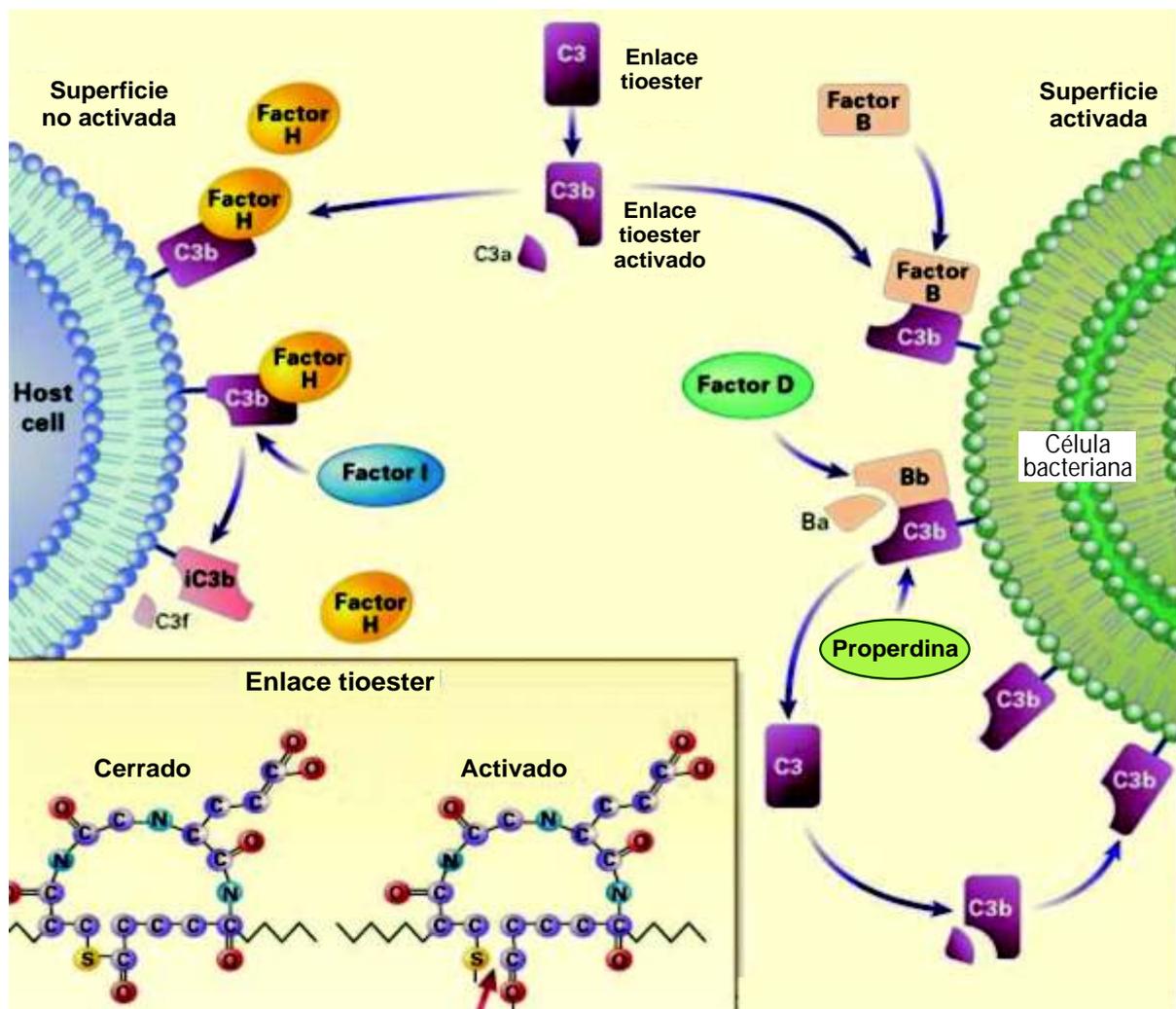


Figura N° 7. Regulación del clivaje de C3 por factor H e I

La asociación entre deficiencia hereditaria de los componentes del complejo de ataque a la membrana e infección se observa en infecciones causadas por *Neisseria*, de manera particular por *Neisseria meningitidis* (11), ya que este complejo es necesario para que se genere el canal lítico en *Neisseria* (10).

La lisis extracelular es el principal mecanismo de eliminación de estas bacterias, ya que son capaces de sobrevivir de manera intracelular. En ciertos lugares las infecciones meningocócicas son altamente endémicas y parece que hay una alta prevalencia de deficiencias de proteínas de ataque a la membrana (12)

Bajos niveles de lectina asociada a manosa en niños con infecciones recurrentes indica que esta vía es importante durante el intervalo entre la pérdida de anticuerpos maternos adquirido pasivamente y el logro de la madurez inmunológica (13).

### Complemento e inflamación

El complemento activado en lugares de injuria tisular puede desencadenar daño por depósito de

complejo de ataque a la membrana, y ligandos de unión celular, incluyendo C4b y C3b, que activan a los leucocitos con receptores de complemento, o amplificar la lesión por las anafilotoxinas C5a y C3a. En este caso, se activa la vía clásica y a través de isquemia tisular y reperfusión, expone los fosfolípidos de la membrana y proteínas mitocondriales, pudiendo generar necrosis tal como ocurre por ejemplo en infarto al miocardio (14)

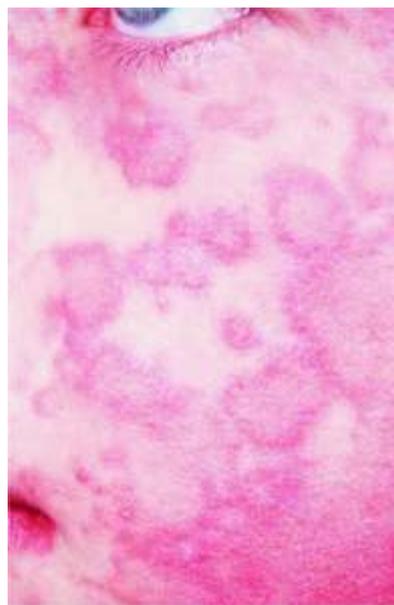
### Sistema de Complemento y Lupus Eritematoso Sistémico

De manera particular, se ha estudiado la asociación entre el sistema de complemento y Lupus eritematoso Sistémico (LES), determinándose que la activación del complemento por inmunocomplejos contribuye al daño tisular en estos pacientes (Walport2). Además, pacientes con deficiencias hereditarias de algunas proteínas de la vía clásica, tienen mayor riesgo de presentar LES (15)

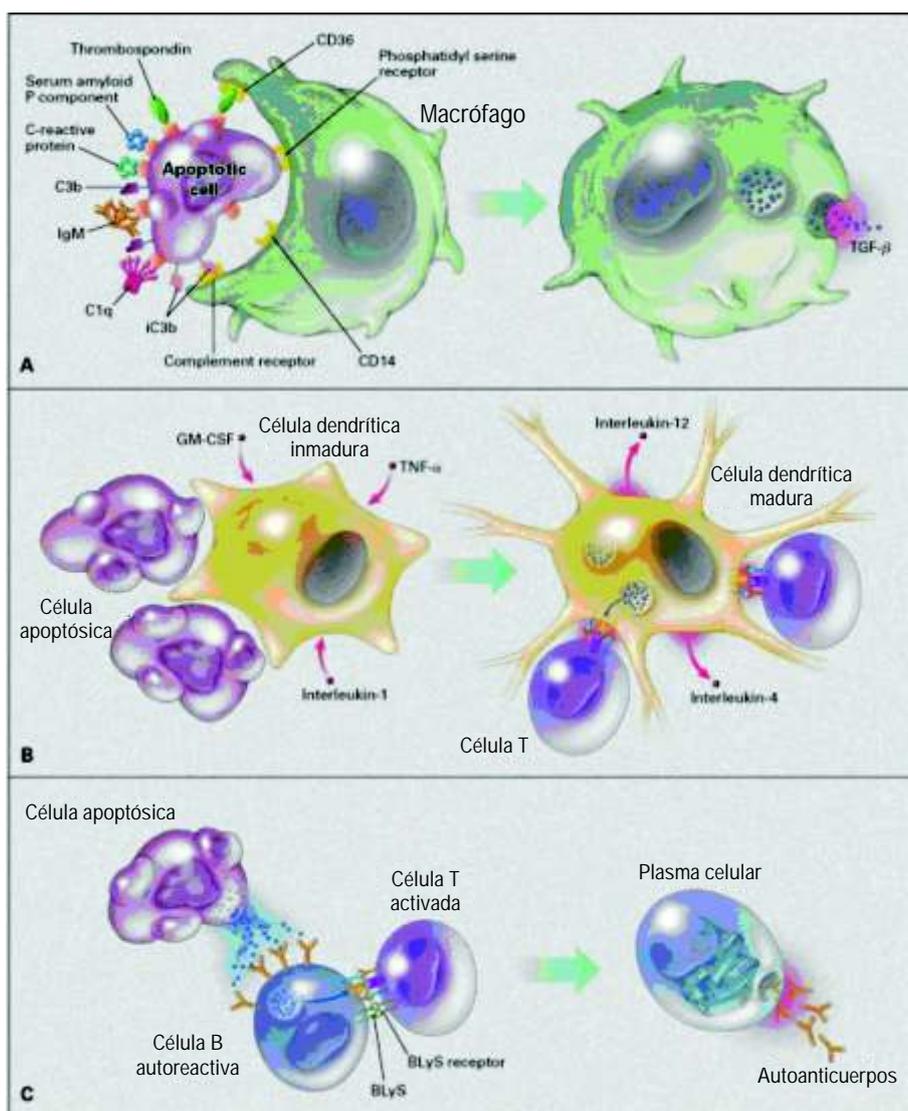
La estrecha asociación entre deficiencias del sistema de complemento y LES y la severidad de la misma tiene una correlación inversa con la posición de la proteína deficitaria en la secuencia de activación de la vía clásica. Así, la deficiencia homocigótica de C1q, C1r y C1s, y C4 están fuertemente asociadas a LES, con prevalencias de 93 %, 57% (ya que las deficiencias de C1r y C1s son usualmente heredadas juntas), y 75 percent respectivamente; en cambio la prevalencia en personas con deficiencias de C2 es alrededor del 10% (10).

En el caso de deficiencia de C3, el cuadro clínico es diferente, caracterizándose por infecciones piogénicas recurrentes, glomerulonefritis membranoproliferativa y rashes (Figura N° 8).

El Sistema de Complemento tiene acciones inflamatorias y antiinflamatorias (10), y probablemente cuando esta última falla contribuiría a desencadenar LES (Figura N° 9).



**Figura N° 8.** Rash facial en pacientes con LES con deficiencia hereditaria de C3  
Tomado de Walport, M. NEJM. 344(15): 1140-1144



**Figura N° 9.** Hipótesis para desencadenar LES  
Tomado de Walport, M. NEJM. 344(15): 1140-1144

En la figura 9, panel A, un macrófago está fagocitando a una célula apoptótica, la cual presenta una serie de ligandos y receptores sobre los macrófagos garantizando con ello su eficiencia. La unión de C1q, proteína C reactiva e IgM a las células apoptóticas puede promover la activación del complemento. Una vez que los macrófagos han fagocitado a estas células, secreta una citoquina antiinflamatoria denominada factor de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Cuando hay un exceso de células apoptóticas, como se aprecia en el panel B, puede fallar uno o más sistemas de reconocimiento ligando-receptor para captar a dichas células, entonces las células dendríticas pueden captarlas; si esto ocurre en presencia de citoquinas inflamatorias como el Factor estimulador de colonia de granulocitos macrófagos (GM-

CSF), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), e interleukina 1 (IL 1), las células dendríticas maduran en células presentadoras de autoantígeno. El Panel C muestra células B autorreactivas que han captado los autoantígenos de las células apoptóticas a través de sus receptores de anticuerpos, las células B reciben ayuda de las células T activadas la que está expresando moléculas coestimuladoras y citoquinas involucradas en la maduración de células B incluyendo un importante miembro de la familia de necrosis tumoral, el estimulador de linfocitos B (BLyS), llamado también zTNF-4. Es probable que en la mayoría de pacientes que presentan LES exista anomalías en más de una etapa señalada (10).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iáñez, E. Curso de Inmunología General. Universidad de Granada. 2000. Disponible en URL: <http://www.ugr.es/local/eianez>
2. Cunnion, K; Wagner, E. & Frank Michael. Complement & kinin. *En* Parslow, T., Stites, D.; Terr, A., Imboden, J. Medical Immunology. 10<sup>th</sup> Ed. Lange Medical Book. Chicago, USA. 2001: 175-188
3. Carroll, M. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2004, 5: 981-6.
4. Carroll MC. The complement system in B cell regulation. *Mol Immunol.* 2004, 41: 141-146.
5. Kunkel, D. Microbiology and immunology. 7<sup>th</sup> ed. South Carolina School of Medicine. 2006. 54-63 Disponible en URL: <http://pathmicro.med.sc.edu/book/immunol-sta.htm>
6. Walport, M. Complement. First of Two. Parts. *NEJM*; 2001. 344(14): 1058-1066
7. Fujita T, Endo Y, Nonaka M. Primitive complement system--recognition and activation. *Mol Immunol.* 2004, 41: 103-111.
8. García, A., Alonso, M. & Peña, J. Sistema del Complemento. *En*. Inmunologíaonline. Universidad de Córdoba & Sweden Diagnostics. Disponible en URL: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular.htm>
9. Pío, R. Control of complement activation by cancer cells and its implications in antibody-mediated cancer immunotherapy. *Inmunología.* 2006. 25 (3): 173-187
10. Walport, M. Complement. Second of Two. Parts. *NEJM*; 2001. 344(15): 1140-1144
11. Ross, S & Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984. 63:243-273
12. Schlesinger, M.; Nave Z., Levy, Y., Slater, P. & Fishelson Z. Prevalence of hereditary properdin, C7 and C8 deficiencies in patients with meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* 1990. 81:423-427
13. Summerfield, J., Sumiya, M., Levin, M. & Turner, M. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ* 1997. 314:1229-1232
14. Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, et al. **Complement** activation after oxidative stress: role of the lectin **complement** pathway. *Am J Pathol* 2000;156:1549-1556.
15. Pickering, M., Botto, M., Taylor, P. Lachmann, P. & Walport M.. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000. 76:227-324

RECIBIDO: 20.02.2007 ■ ACEPTADO: 31.03.2007