

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



El sistema del Complemento: un mecanismo innato de defensa

Margarita López Trascasa

Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras (CIBERER)

Biografía

Margarita López Trascasa, licenciada en Ciencias Químicas (1975) por la Universidad Complutense de Madrid, inició su formación en Inmunopatología en el Servicio de Nefrología de la Fundación Jiménez Díaz, donde realizó su tesis doctoral en 1979. A través de una estancia posdoctoral en la Unidad 139 del INSERM (Créteil, Francia), inició su formación en el sistema del complemento. A su regreso a España obtuvo la plaza de adjunto de Inmunología del Hospital Universitario La Paz en 1983, responsabilizándose desde entonces de la Sección de Inmunología. Estuvo un año en la Universidad de Harvard (1987-88). Actualmente, desarrolla proyectos financiados como investigador principal y pertenece a CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras). Ha dirigido varias tesis doctorales y su actividad investigadora que compatibiliza con la asistencia, se centra en el diagnóstico y mecanismo de enfermedades asociadas a componentes estructurales o reguladores del sistema del complemento.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El sistema del complemento es un mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos de la circulación. Existen tres vías de activación: clásica, alternativa y de las lectinas. La importancia de este sistema se manifiesta porque la ausencia o anomalías en algún componente pueden causar enfermedades graves e incluso letales.

Summary

The complement system is a defense mechanism whose main function is to eliminate pathogens. There are three activation pathways: the classical, the alternative and the lectin pathways. The importance of this system is highlighted because the absence or abnormalities at any complement component can be involved in severe or lethal diseases.

Un organismo vivo es un milagro de armonía: sus componentes individuales tienen divididas las funciones entre ellos y, a la vez interaccionan entre sí de una forma compleja, pero precisa. Sin embargo, este conjunto de interacciones delicadas puede ser fácilmente alterado por agentes que amenazan su integridad como la existencia de parásitos, los daños a órganos y tejidos (heridas...) o la aparición de procesos tumorales. Para

defenderse los organismos han desarrollado una gran variedad de mecanismos, algunos tan visibles como: la huida del peligro, la lucha física o la ocultación, y otros no tan obvios, que transcurren en su medio interno. En estas reacciones de defensa hay tres fases: el reconocimiento, el procesamiento y la respuesta. En el reconocimiento media una interacción no-covalente entre dos moléculas, antígeno y receptor, y permite distinguir lo propio de lo extraño. En este sentido, un antígeno sería la unidad más pequeña de algún elemento extraño capaz de generar una reacción de defensa. Al reconocimiento sigue el procesamiento, que es la transmisión de la señal desde el receptor a otra molécula. Finalmente, durante la respuesta el organismo actúa para eliminar la amenaza. Este mecanismo puede tener lugar con la participación de células (inmunidad celular) y/o moléculas solubles (inmunidad humoral). Algunos participantes en la defensa son innatos, están presentes desde el nacimiento y no dependen de la presencia de antígenos. Otros son adquiridos y se encuentran en pequeñas cantidades antes de un estímulo antigénico. El sistema del complemento forma parte de esta inmunidad innata y es uno de los sistemas de defensa más antiguos, habiéndose detectado su presencia en vertebrados como la lamprea y en algunos invertebrados. En mamíferos este sistema funciona como uno de los principales mecanismos de

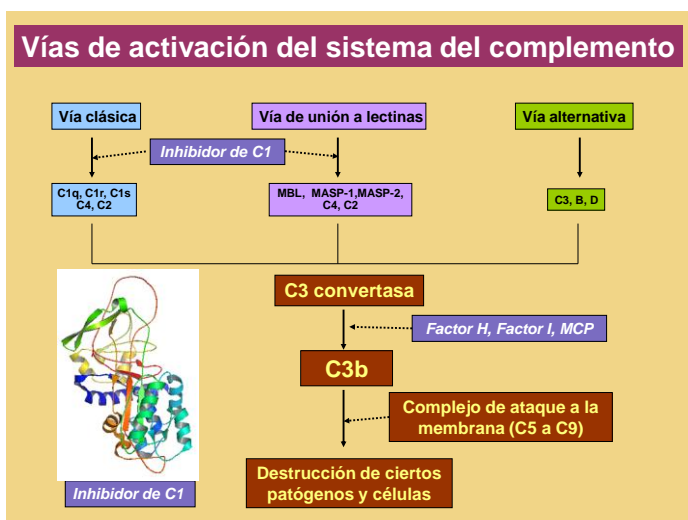
defensa y su principal misión es la eliminación de patógenos. Es también un arma de doble filo, pues su ausencia puede ocasionar una susceptibilidad importante a infecciones, pero su activación en exceso también puede resultar dañina. Pertenece a los sistemas de activación de los que disponen los vertebrados en la circulación sanguínea. Cada uno de ellos consta de una serie de proteínas coordinadas en sus funciones como los miembros de un equipo de una carrera de relevos. Estos sistemas se activan gradualmente, en cascada, y sus diversos integrantes interaccionan entre sí. En condiciones normales, las proteínas están en forma inactiva, pero una señal específica hace que se active la primera de ellas, quien a su vez activa a la segunda, y así sucesivamente. Los últimos miembros del equipo son los que realizan las funciones efectoras, como formar un coágulo, deshacerlo cuando ya no es necesario, ampliar la luz de los vasos e incrementar la permeabilidad capilar, y en el caso del complemento que nos ocupa eliminar patógenos y células infectadas. Se han descrito tres vías de activación del sistema del complemento: la vía clásica, la alternativa, y la de las lectinas (Figura 1), que se diferencian tanto en el mecanismo desencadenante de la activación como en sus componentes iniciales. En general, los integrantes de este sistema se nombran con una C seguida de un

número que indica el orden de participación en la cascada (del 1 al 9). Las tres vías tienen un acontecimiento común que consiste en la formación de la C3 convertasa, enzima capaz de convertir C3 en C3b y C3a. La vía clásica se activa fundamentalmente por complejos antígeno-anticuerpo. Es un proceso espontáneo, que ocurre continuamente en la circulación y es controlado por el principal regulador de esta vía, el inhibidor de C1, una proteína altamente glicosilada que actúa como un inhibidor de distintas proteasas que pertenecen a los diferentes sistemas de activación. La vía de las lectinas se activa por la presencia de ciertos azúcares (mananos) que aparecen en la superficie de las bacterias. La vía alternativa no necesita anticuerpos para activarse, por lo que es un mecanismo innato de defensa muy importante en los estadios iniciales de una infección. Cuando la activación llega hasta el final tiene lugar la lisis celular (destrucción de la célula), proceso en el que intervienen los componentes de C5 hasta C9. Esta fase final de la cascada tiene como resultado la formación de grandes poros en la membrana, alterándose el equilibrio osmótico y destruyendo el agente patógeno o la célula afectada. Toda la activación del sistema del complemento está regulada de forma muy precisa. Además del inhibidor de C1 intervienen también otros reguladores, como diversos factores

(H, I, MCP). La importancia de esta regulación se ha puesto de manifiesto porque mutaciones en los genes de estas proteínas causan graves enfermedades como angioedema hereditario, lupus eritematoso o glomerulonefritis. La vía alternativa ha adquirido un remarcado protagonismo en los diez últimos años, por el hecho de que enfermedades como el síndrome hemolítico urémico, o algunas glomerulonefritis, están asociadas a alteraciones en componentes de esta vía. Finalmente, la ausencia total de alguno de los componentes C5 a C9 puede causar meningitis fulminantes que pueden llegar a ser mortales.

Referencias

1. MJ Walport. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001 344:1058-66. Review
2. MJ Walport. Complement. Second of two parts. N Engl J Med. 2001 344: 1140-4. Review.
3. K. Murphy, P.Travers, M. Walport. The complement system and innate immunity. 2008. In Janeway's Immunobiology. Seven edition. Garland Science. New York and London. Pag 61-81.
4. M. Botto, M. Kirschfink, P. Macor, M.C. Pickering, R. Würzner, F.Tedesco. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. Mol. Immunol.2009, 46, 14, 2774-2783



Esquema de la activación de las tres vías del complemento