

el tratamiento de las enfermedades malignas, porque es probable que se pierda la alorreactividad de ICH con una pérdida de los efectos antitumorales.

ESTRATEGIAS PARA EVITAR EL RECHAZO DEL ALOINJERTO

Inmunosupresión inespecífica

Los fármacos inmunosupresores son la piedra angular del trasplante de órganos, y las mejoras de estos fármacos han hecho realidad el trasplante de corazones, pulmones, islotes pancreáticos e hígados. Los mecanismos de acción de estos fármacos se exponen en el capítulo 34. Sin embargo, es notable que, a pesar de estas mejoras y su enorme influencia en la supervivencia temprana del injerto, estos fármacos han sido menos eficaces en la atenuación de las pérdidas tardías del injerto. Como los procesos de rechazo inmunitario crónico y los efectos adversos de los propios fármacos inmunosupresores son responsables de gran parte de esta pérdida tardía del injerto, la mejora de los fármacos inmunosupresores y la inducción de tolerancia inmunitaria (v. exposición más adelante) son objetivos prioritarios de la investigación.

Bloqueo de coestimuladores

Como nuestro conocimiento de las respuestas inmunitarias ha aumentado, los esfuerzos por mejorar la supervivencia de los aloinjertos se han centrado en numerosas sustancias biológicas, como anticuerpos y pequeñas moléculas dirigidas contra receptores del sistema inmunitario, así como en tratamientos celulares. Debido a la función central desempeñada por los linfocitos T en la respuesta inmunitaria, se ha prestado una atención considerable a los bloqueadores de la coestimulación del linfocito T. Cuando un linfocito T virgen reconoce un antígeno a través de su receptor de linfocito T único, son necesarias señales coestimuladoras adicionales para que se produzca su activación, expansión y diferenciación completas. Estas señales las proporcionan a menudo las APC en forma de ligandos (p. ej., B7-1, B7-2) para los receptores coestimuladores (p. ej., CD28) presentes en el linfocito T. La comunicación entre el linfocito T y la APC (p. ej., debido a la activación de CD40 por el aumento del CD154 en el linfocito T activado) amplifica más la actividad coestimuladora de la APC, lo que le permite activar también otros linfocitos T. La interacción entre el CD154 (linfocito T) y el CD40 (linfocito B) también promueve el cambio de clase de la Ig y la actividad de los linfocitos B como APC. El bloqueo de estos procesos (p. ej., mediante CTLA4Ig y anticuerpos monoclonales anti-CD154) ha llevado a una prolongación acentuada de la supervivencia del aloinjerto en modelos de roedores estrictos y animales grandes. Se ha conseguido una tolerancia sistémica sólida a los antígenos del donante en roedores que han recibido un trasplante de médula ósea con un bloqueo coestimulador y con nulo o escaso acondicionamiento adicional. Algunas de estas sustancias se han evaluado o se están evaluando como fármacos inmunosupresores en ensayos clínicos sobre trasplantes y enfermedades autoinmunitarias. Los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a complicaciones tromboembólicas, por lo que su evaluación en los trasplantes se ha suspendido en la actualidad. Se han descrito numerosas vías coestimuladoras adicionales que influyen en las respuestas del linfocito T, y ellas son posibles objetivos para una manipulación adicional de la alorrespuesta.

Tolerancia inmunitaria

El término *tolerancia inmunitaria* denota un estado en el que el sistema inmunitario específicamente no reacciona contra el injerto del donante (o el receptor en el caso de la reactividad ICH), pero sí responde normalmente a otros antígenos. La tolerancia es diferente del estado producido por fármacos inmunosupresores inespecíficos, que lleva a un mayor riesgo de infección y neoplasias malignas. Se han descrito numerosas formas de inducción de tolerancia en modelos murinos, en gran medida debido a la fuerte tolerogenicidad que muestran frente a los corazones, los hígados y los riñones vascularizados cuando les son trasplantados. Dado que tales injertos son menos tolerógenos en los seres humanos, ninguna de estas estrategias se ha aplicado en el marco clínico hasta la fecha. Así, las estrategias de inducción de tolerancia que podrían ser apropiadas para la evaluación clínica deben probarse primero en modelos estrictos, como injertos relativamente no tolerógenos como el modelo de piel con MHC incompatible en roedores y de órganos vascularizados trasplantados en animales grandes. En la mayoría de los modelos, sólo se ha llegado a tener un conocimiento superficial de los mecanismos que conducen a la tolerancia.

Los tres principales mecanismos de tolerancia del linfocito T son la eliminación, la anergia y la supresión (llamada a menudo *regulación*). *Eliminación* denota la destrucción de linfocitos T con receptores que reconocen antígenos del donante; se puede conseguir durante el desarrollo del linfocito T en el timo, por ejemplo, mediante la inducción de quimerismo mixto en un huésped desprovisto de linfocitos T. La eliminación puede aplicarse también a linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógeno combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. *Anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T para responder completamente a antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que el subgrupo de linfocitos T CD4⁺ que expresan de forma constitutiva CD25⁺ tiene actividad supresora que depende de la

expresión del factor de transcripción *forkhead box protein 3* (Foxp3). A éstos y otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT) se les ha implicado en modelos de tolerancia en el trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. Sin embargo, parece probable que sea necesario un número elevado de células reguladoras que reconozcan antígenos relevantes para aplicar este tipo de tratamiento celular en la clínica, y su aplicabilidad final todavía no se ha determinado. No obstante, un mejor conocimiento de este tipo de regulación inmunitaria puede llevar a estrategias eficaces para activar o expandir los linfocitos T in vivo favoreciendo así la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.

Estos avances en los modelos animales y en el conocimiento de los mecanismos inmunitarios han impulsado los esfuerzos por conseguir la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todos los centros de trasplante cuentan con casos anecdóticos de pacientes que han interrumpido por su cuenta la inmunodepresión crónica sin experimentar ningún rechazo de su injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes, hay docenas más que han experimentado episodios de rechazo con las reducciones de las dosis o la interrupción de los fármacos inmunosupresores. Aunque se están realizando ensayos de minimización o de retirada lenta del tratamiento inmunodepresor inespecífico en receptores de trasplantes de órganos, una limitación importante es la carencia de buenos predictores de éxito. Queda por ver si las recientemente identificadas «firmas moleculares de la tolerancia» proporcionarían marcadores con un valor predictivo suficiente para permitir realizar estas interrupciones de forma segura.

Un método ideado en los modelos animales se ha aplicado con éxito en la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que había recibido aloinjertos renales. Este método implica el trasplante de médula ósea tras un acondicionamiento que no eliminó la médula, que es mucho menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el TCH. Se mostró eficaz en la mayoría de los modelos de roedores estrictos y animales grandes antes de su evaluación clínica. El éxito inicial con el trasplante combinado de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debido al mieloma múltiple llevó a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal y sin enfermedad maligna, con resultados preliminares alentadores. Este método y otros que han surgido de investigaciones en marcha dan la esperanza de que en el futuro los receptores de trasplantes pudieran no necesitar un tratamiento inmunodepresor continuo, con sus complicaciones acompañantes y su capacidad limitada de controlar el rechazo crónico. Como las enfermedades autoinmunitarias contribuyen de manera importante a la enfermedad renal terminal, la diabetes y otros tipos de fracaso orgánico, la posibilidad de que las estrategias de tolerancia revertan la autoinmunidad, a la vez que inducen la tolerancia al aloinjerto, es una fuente de esperanza también para estos pacientes. Todas estas modalidades deben acometerse, sin embargo, con precaución ya que los regímenes eficaces también podrían conducir a que el sistema inmunitario tolerara microorganismos infecciosos activos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363:2091-2101. *La mortalidad debida al trasplante alogénico de célula madre hematopoyética disminuyó del 63% en 1993-1997 al 47% en 2003-2007, pero el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad subyacente no varió.*
- Locascio SA, Morokata T, Chittenden M, et al. Mixed chimerism, lymphocyte recovery, and evidence for early donor-specific unresponsiveness in patients receiving combined kidney and bone marrow transplantation to induce tolerance. *Transplantation*. 2010;90:1607-1615. *Papel potencial de las conformaciones quiméricas para inducir tolerancia.*
- Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011;140:51-64. *Revisión*
- Sarwal MM. Deconvoluting the "omics" for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:544-551. *Una panorámica del papel de la genómica, la proteómica y otras ómicas en la medicina del trasplante.*
- Sykes M. Hematopoietic cell transplantation for tolerance induction: animal models to clinical trials. *Transplantation*. 2009;87:309-316. *Una revisión de los estudios en animales y los estudios clínicos recientes sobre inducción de tolerancia empleando el trasplante de célula hematopoyética.*

49

EL COMPLEMENTO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

DAVID R. KARP Y V. MICHAEL HOLERS

El sistema del complemento consta de más de 30 proteínas séricas y membranarias que participan en la defensa del huésped y en una amplia variedad de trastornos. Este sistema sirve a muchas funciones protectoras adscritas al sistema inmunitario innato (cap. 44). Ayuda a mantener la esterilidad de la sangre al depositar el complejo de ataque de la membrana (MAC, del inglés *membrane attack complex*) en las

paredes bacterianas y provocar su lisis. También participa en la opsonización de los microorganismos patógenos para que sean retirados por los fagocitos. Los péptidos *anafilatoxinas* producidos durante la activación del complemento promueven las respuestas inflamatorias con efectos microbicidas. El depósito del complemento en los inmunocomplejos ayuda a mantenerlos solubles y a eliminarlos de la circulación.

También hay cada vez más pruebas de que el complemento puede modelar la respuesta inmunitaria adaptativa (cap. 44). Los antígenos marcados con proteínas del complemento son captados por los linfocitos B y otras células presentadoras de antígeno, lo que activa los linfocitos T. Es necesaria la activación del complemento para una producción óptima de anticuerpos por los linfocitos B. Finalmente, los seres humanos y los animales de experimentación que carecen de los primeros componentes del complemento están predispuestos a menudo a enfermedades autoinmunitarias, en particular al lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 274). Esta observación señala que el complemento es necesario de alguna forma para identificar antígenos solubles propios y eliminar linfocitos B autorreactivos.

El complemento se activa de inmediato al exponerse a complejos inmunitarios, pero carece de la memoria inmunitaria de los linfocitos B o T con sus receptores clonotípicos que discriminan entre lo propio y lo ajeno. El complemento activado puede depositarse en las superficies del huésped y en los microorganismos patógenos. Esta situación potencialmente peligrosa la controla una serie de proteínas similares desde una perspectiva génica, estructural y funcional denominadas *reguladores de la activación del complemento* (RCA). Estas proteínas reducen la activación del complemento sobre los tejidos del huésped de una forma específica de especie.

Se produce una acción inadecuada del complemento cuando las proteínas activadoras que no discriminan actúan más que las proteínas reguladoras que limitan el daño de los tejidos propios. Esto puede verse en casi cualquier enfermedad inflamatoria. Algunos trastornos son obvios, como las anemias hemolíticas autoinmunitarias, la nefritis lúpica y las vasculitis por inmunocomplejos. En otras circunstancias, el papel del complemento es menos claro. Entre ellas están el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular, la circulación extracorpórea y la hemodiálisis. La tabla 49-1 enumera los trastornos en los que la activación del complemento se asocia a enfermedad en lugar de a protección.

En cada una de estas situaciones, la inhibición de la activación del complemento podría limitar en teoría la lesión tisular. Se han ideado muchas estrategias para descubrir inhibidores que puedan actuar en varios lugares de la cascada de activación del complemento para usarlos como posibles tratamientos de enfermedades humanas. Estos posibles inhibidores del complemento son las moléculas pequeñas diseñadas de una forma parecida a los fármacos tradicionales y las nuevas sustancias biológicas, en concreto anticuerpos que inhiben la activación del complemento.

Aunque el sistema del complemento desempeña funciones importantes en las respuestas frente a la infección e inflamatorias, puede tener también muchos efectos perjudiciales que deben controlarse en trastornos que van desde la lesión por inmunocomplejos hasta la reproducción. La manifestación fundamental de las enfermedades mediadas por el complemento es el asa de amplificación de la vía alternativa. Como se muestra en la figura 49-1, no controlar esta respuesta da lugar a la generación de señales inflamatorias potentes y al reclutamiento de neutrófilos, monocitos y mastocitos que dañan los tejidos. Como más de la mitad de las proteínas asociadas al sistema del complemento está dedicada al control de la activación o a

funciones efectoras, está claro que debe haber una discriminación entre lo «propio» y lo «ajeno» incluso en el sistema inmunitario innato.

El conocimiento de cómo se activa y se controla el complemento ofrece nuevas oportunidades para obtener sustancias terapéuticas para las enfermedades humanas. Recientemente, se ha aprobado el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-C5 para la hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 163) y se prevé que en los próximos años se aprobará el uso clínico de muchos fármacos dirigidos al complemento. Las enfermedades con más posibilidades de mejorar mediante la inhibición del complemento son las lesiones autoinmunitarias e inflamatorias de la retina y el riñón.

● ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Como componente fundamental del sistema inmunitario innato, el complemento cuenta con vías de activación redundantes y muy bien controladas. Los acontecimientos moleculares que se producen durante la activación no sólo son responsables de las alteraciones de las enfermedades asociadas al complemento, sino que también ofrecen oportunidades para el diseño racional de inhibidores. En aras de la sencillez, es práctico considerar las diferentes partes de la activación del complemento como mecanismos de *reconocimiento*, *convertasa/amplificación* y *efectores*.

Vía clásica

Aunque tradicionalmente se ha considerado activada sólo por inmunocomplejos que contienen inmunoglobulina M (IgM) o IgG, se ha visto que la vía clásica se activa por objetivos diferentes a los inmunocomplejos (fig. 49-2). Merece la pena resaltar que

TABLA 49-1 AFECCIONES PATOLÓGICAS ASOCIADAS PRIMARIAMENTE CON LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Aborto espontáneo recurrente	Lupus eritematoso sistémico
Alotrasplante	Miastenia grave
Anemia hemolítica	Neumonitis por meconio
Angioedema hereditario	Penfigoide ampoloso
Artritis reumatoide	Posderivación cardiopulmonar
Asma	Psoriasis
Degeneración macular	Quemaduras
Enfermedad de Alzheimer	Reacción de Arthus
Enfermedad de Crohn	SDRA
Esclerosis múltiple	Shock séptico
Glomerulonefritis (muchas causas)	Traumatismo cerebral
Hemodiálisis	Trombosis
Insuficiencia orgánica multisistémica	Vasculitis por inmunocomplejos
Lesión de isquemia-reperfusión	Xenotrasplante

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

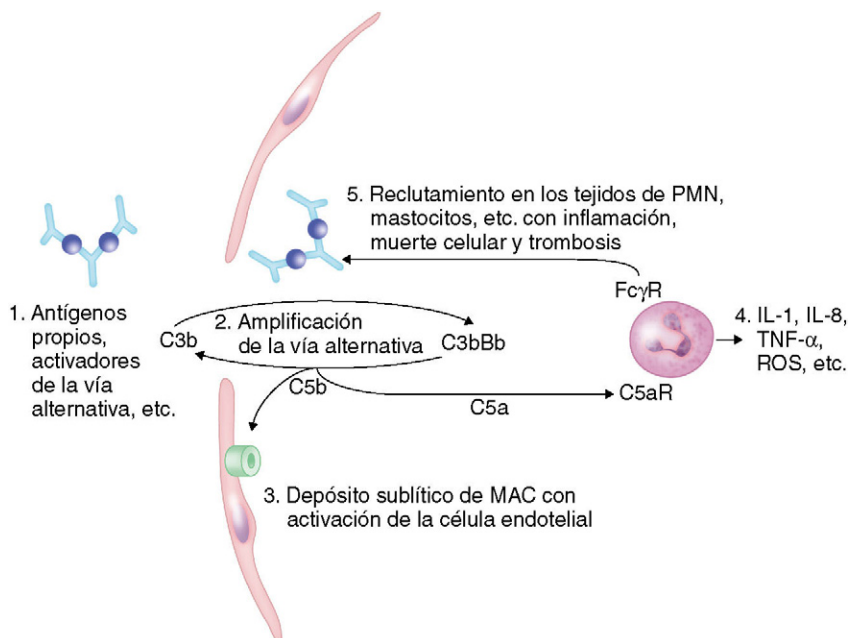


FIGURA 49-1. Efecto patológico del complemento. 1, El complemento está activado por los inmunocomplejos o por la exposición a superficies que carecen de proteínas reguladoras. 2, En ausencia de una regulación efectiva, el circuito de activación de la vía alternativa produce grandes cantidades de C5a y C5b. 3, El C5b inicia el depósito de cantidades sublíticas del complejo de ataque de membrana (MAC), lo que conlleva la activación y proliferación celulares. 4, El C5a es un quimioatrayente potente y un activador de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), los mastocitos y los leucocitos, lo que conlleva la producción de citocinas y quimioquinas inflamatorias. 5, Los leucocitos también expresan receptores del Fc (p. ej., el FcγR) que interactúan con la inmunoglobulina G unida al tejido lesionado, amplificando aún más la generación de mediadores inflamatorios y vías de activación de la coagulación. IL = interleucina; ROS = especies de oxígeno reactivo; TNF-α = factor de necrosis tumoral α.

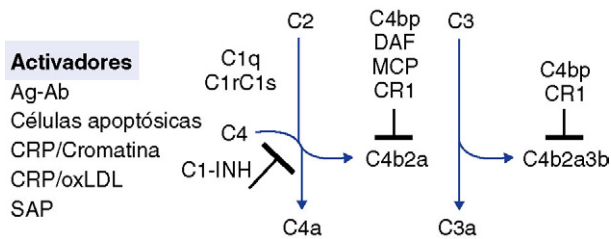


FIGURA 49-2. Esquema de la activación de la vía clásica y generación de su C3 convertasa. Se incluyen reguladores (inhibidores) de esta vía que ocurren naturalmente. Ag-Ab = complejo antígeno-anticuerpo; C1-INH = inhibidor del C1; C4bp = proteína de unión al C4; CR = receptor del complemento; CRP = proteína C reactiva; DAF = factor acelerador de la degradación; MCP = proteína membrana cofactor; oxLDL = proteína oxidada de densidad baja; SAP = proteína amiloide sérica.

Activadores

- Hidratos de carbono repetidos
- Agalactosil IgG

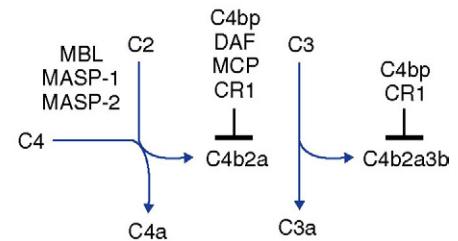


FIGURA 49-3. Esquema de la activación y generación de una C3 convertasa por la vía de la lectina en concierto con la vía clásica. Se incluyen reguladores (inhibidores) de esta vía que ocurren naturalmente. CR = receptor del complemento; C4bp = proteína de unión al C4; DAF = factor acelerador de la degradación; IgG = inmunoglobulina G; MASP = serina proteasa asociada al MBL; MBL = lectina de unión a la manosa; MCP = proteína membrana cofactor.

las células apoptóticas ligan C1q y activan las C1-proteasas. Al C1 también le activa la proteína Aβ acumulada en las placas neuríticas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La proteína C reactiva (CRP) y el amiloide sérico se unen a la cromatina y otros complejos ribonucleoproteínicos liberados de las células apoptóticas. El complejo CRP-antígeno nuclear se une al C1 y lo activa. El C1q y la vía clásica parecen intervenir en la opsonización y retirada de materiales nucleares que con frecuencia contienen autoantígenos. Los pocos pacientes con déficit hereditario de C1q sufren finalmente un LES. La adición de CRP y de lipoproteína de densidad baja modificada con enzimas al suero humano causa la activación del complemento, como determina la conversión casi cuantitativa del C3 en C3b. Finalmente se han demostrado depósitos de CRP y C1 activado en miocardio humano infartado. Juntas, estas observaciones indican que la activación de la vía clásica independiente de los anticuerpos es importante en las respuestas protectoras inmunitarias y en las reacciones inflamatorias patológicas.

La regulación de la activación de la vía clásica tiene lugar en varios niveles. Primero está el inhibidor de la serina-proteasa (serpina), o C1-inhibidor (C1-INH). El C1-INH bloquea la actividad de muchas proteasas, como el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa del sistema de la coagulación y el C1r y el C1s del sistema del complemento. La importancia del C1-INH se ve en el angioedema hereditario (cap. 260). En este caso, el déficit heterocigótico de C1-INH permite una proteólisis incontrolada de C2 y C4 tras un traumatismo ligero. Se libera un péptido vasoactivo de C2 que provoca una tumefacción indolora (aunque en ocasiones peligrosa para la vida) de las partes blandas. El tratamiento de las crisis agudas de angioedema hereditario comprende C1-INH purificado y fármacos antifibrinolíticos como el ácido ε-aminocaproico.

La vía clásica de activación también está regulada por proteínas RCA. Estas proteínas forman la base de la capacidad del sistema del complemento de discriminar lo propio de lo ajeno. Se exponen con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo. Las proteínas RCA proteína ligadora de C4 (C4bp) y receptor del complemento 1 (CR1) confieren la regulación de la vía clásica.

Vía de la lectina

La vía de la lectina es la ruta de reconocimiento y activación del complemento que se ha descrito más recientemente (fig. 49-3). La proteína lectina fijadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*) es un miembro de la familia colectina que comprende los surfactantes pulmonares A y D. La MBL tiene una estructura similar a la del C1q puesto que contiene varias subunidades, cada una de ellas con dominio de reconocimiento globular y una porción de tipo colágeno que interacciona con las proteasas serinas. En el caso de la MBL, el dominio globular es una lectina que se une a los hidratos de carbono repetidos (manosa y N-acetilglucosamina) en la superficie de los patógenos. La MBL reconoce muchos microorganismos, incluidas bacterias grampositivas y gramnegativas, micobacterias, hongos, parásitos y virus, entre ellos el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). Por lo general, la MBL no reconoce las glucoproteínas y los glucolípidos de mamíferos. Es excepción notoria la IgG agalactosil. Las concentraciones de esta inmunoglobulina modificada aumentan en las afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide, lo que sugiere la posibilidad de que la activación excesiva de la vía de la lectina puede tener relevancia clínica.

Tres serina proteasas, MASP-1, MASP-2 y MASP-3, se asocian con la MBL, probablemente mediante el dominio de tipo colágeno. Aunque no se ha probado formalmente, esto es análogo a la asociación del C1r y el C1s con el C1q. La activación de la MASP-1 y la MASP-2 produce la escisión del C2 y el C4, con la consiguiente formación de la vía clásica de la C3 convertasa (C4b2a).

La variación de las porciones estructural y reguladora del gen de la MBL conlleva unas diferencias individuales amplias en las concentraciones séricas. Las concentraciones bajas de MBL se han asociado con infecciones recurrentes en niños y adultos y se ha demostrado que son un factor de riesgo menor para el desarrollo del LES. Más

Activadores

- Espontáneo
- Polisacáridos
- Endotoxina
- IgA-antígeno
- Autoanticuerpos (C3Nef)

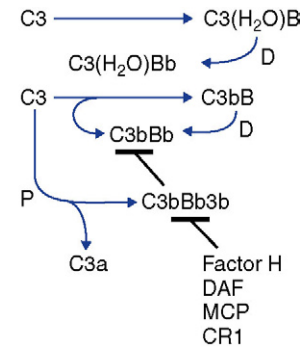


FIGURA 49-4. Esquema de la activación de la vía alternativa y generación de su C3 convertasa. Se incluyen reguladores (inhibidores) de esta vía que ocurren naturalmente. C3Nef = factor nefrítico C3; CR = receptor del complemento; DAF = factor acelerador de la degradación; IgA = inmunoglobulina A; MCP = proteína membrana cofactor.

sorprendente es la asociación de las concentraciones bajas de MBL con la infección y el LES. En un estudio danés en pacientes con lupus, la deficiencia heterocigótica de MBL se asoció con un aumento cuádruple del riesgo de neumonía bacteriana y la deficiencia homocigota con un aumento de más de 100 veces.

Vía alternativa

La vía alternativa es mucho menos exigente en sus condiciones de reconocimiento. Aprovecha la ventaja del hecho de que el C3 sufre una activación espontánea de grado bajo en la fase líquida (fig. 49-4). Esto permite la unión covalente del C3 a los polisacáridos de los hongos y las bacterias y a otros objetivos con la carga adecuada, como la endotoxina y las células infectadas por virus. Otros activadores alternativos de la vía son los inmunocomplejos que contienen IgA y los materiales biológicos, como las membranas de la circulación extracorpórea y de la hemodiálisis.

Durante la activación espontánea, denominada *ralentí*, el C3 adquiere una conformación parecida al C3b y se une al factor B, que es escindido por la serina-proteasa factor D para formar la C3-conversata de la vía alternativa C3 C3bBb. Este complejo tiene una semivida corta. Lo estabiliza la properdina (factor P) durante la activación fisiológica del complemento. Esta conversata escinde más C3, lo que conlleva una producción adicional de C3Bb. De hecho, el C3b también puede proceder de la vía clásica o de la alternativa. Por tanto, la activación del complemento por cualquiera de las tres vías está muy amplificada. La C3-conversata de la vía alternativa está inhibida por las proteínas RCA factor H, el factor acelerador de la degradación (DAF) y el CR1.

El papel central de la vía alternativa como amplificador esencial de la activación del complemento queda confirmado por su asociación con una serie de estados clinicopatológicos. Por ejemplo, la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (cap. 123) se asocia con un depósito excesivo de C3 en el riñón, bien por la presencia de autoanticuerpos (factor nefrítico C3) que estabiliza la C3 convertasa alternativa o bien por deficiencias genéticas en las proteínas reguladoras del complemento factor H y factor I. De la misma manera, la forma atípica del síndrome hemolítico-urémico (es decir, no asociada con la toxina de tipo shiga) (cap. 175) se encuentra en familias que comportan las mutaciones heterocigóticas en el factor H o I o tienen mutaciones activadoras en el factor B o el C3. Fuertes asociaciones genéticas han relacionado la degeneración macular relacionada con la edad (cap. 431) con mutaciones funcionales en el factor H así como en el factor B y el C3. Finalmente, los modelos en roedores

de muchas de las enfermedades relacionadas con el complemento mencionadas en la tabla 49-1 mejoran cuando la vía alternativa se altera genéticamente.

C3-convertasa y C5-convertasa

Las tres vías de activación convergen en C3. El C3 (y el C4) contienen un ácido glutámico reactivo enterrado dentro de la estructura tridimensional de la proteína. Normalmente el grupo carboxilo y del ácido glutámico reactivo en C3 (y C4) está unido a una cisteína cercana en un «tioéster interno». Al activarse, el tioéster se expone en la superficie de la proteína, donde puede reaccionar con grupos amino o hidroxilo. La mayoría de los tioésteres son hidrolizados por el agua para formar C3 o C4 inactivos. Algunos de los tioésteres forman enlaces amida o éster con proteínas o hidratos de carbono, lo que une mediante enlaces covalentes el C3b (y el C4b) a las superficies diana. Esto hace posible que las células que expresan CR1 se unan a estas dianas y las opsonicen, lo que es uno de los mecanismos efectores del complemento.

El C3b unido mediante enlace covalente se asocia al C4b2a (vía clásica o de la lectina) o al C3bBb (vía alternativa) para formar la convertasa del C5. El C3b es parte de la C3-convertasa de la vía alternativa y su producto genera un asa de amplificación que puede depositar miles de moléculas del C3b en un objetivo, independientemente del paso de activación inicial.

Reguladores de la activación del complemento

La función principal de las proteínas reguladoras de la activación del complemento (RCA) (e-Fig. 49-1) como grupo es limitar la producción de C3b por las C3-convertasas de las vías clásica o alternativa. Como la adición de C3b a la C3-convertasa forma la C5-convertasa, la regulación de los dos complejos enzimáticos está ligada. La modulación de su actividad sobre las células del huésped limita la destrucción tisular y la producción de mediadores inflamatorios.

Hay seis proteínas RCA que controlan las C3/C5-convertasas, relacionadas en la tabla 49-2. Los genes de todas estas proteínas se encuentran agrupados en el cromosoma humano 1.q32. Se componen de subunidades que se repiten denominadas *repeticiones de consenso cortas* (SCR, del inglés *short consensus repeats*), llamadas a veces *módulos proteínicos de control del complemento*. Cada SCR tiene unos 60 aminoácidos con cuatro residuos cisteína invariables. La pareja de enlaces disulfuro lleva a una estructura de cuatro a cinco láminas plegadas β , lo que hace que las SCR parezcan cuentas sobre una cuerda.

Aunque las SCR tienen una relación estructural, cada proteína RCA puede reconocer partes diferentes de la molécula de C3. Lo hacen así usando combinaciones específicas de SCR. Las proteínas RCA actúan controlando la activación del complemento mediante dos procesos. El primero es la *aceleración de la degradación*. Esto se refiere al proceso por el que la proteína RCA se une al C3b o el C4b en la convertasa y lo disocia de los otros miembros del complejo, lo que inactiva su acción enzimática. El segundo efecto es la actividad de *cofactor*. Algunas proteínas RCA facilitan el reconocimiento de C3b o C4b por una proteasa sérica, el factor I. La escisión de C3b o C4b por el factor I inactiva de forma irreversible a la convertasa.

A pesar de su relación, las proteínas RCA exhiben diferencias en su estructura general, distribución y función (v. tabla 49-2). Todas las proteínas RCA excepto MCP

y CR2 tienen actividad aceleradora de la degradación; ésta es la única función del DAF. Esta proteína ligada a glucosilo fosfatidilinositol se expresa ampliamente y causa la eliminación del C2a o el Bb de las convertasas del C3 y del C5. El DAF carece de la actividad de cofactor vista con las otras proteínas RCA (excepto CR2). El factor H y C4bp son proteínas séricas. El MCP y el DAF son proteínas membranas que se expresan de forma ubicua. El CR1 y el CR2 son proteínas membranas que se expresan sobre todo en las células hematopoyéticas.

Las proteínas RCA se han ligado a varias enfermedades. El DAF falta en los eritrocitos anormales de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 163). Aunque la hemólisis de estas células se debe finalmente al hecho de que las células también carecen de CD59 (v. exposición más adelante), el déficit de DAF promueve la activación del complemento sobre estas células. Se ha notificado la asociación entre el déficit génico del factor H y la glomerulonefritis membrano-proliferativa del tipo II y el síndrome hemolítico urémico familiar. Finalmente se han observado concentraciones bajas de CR1, CR2 o ambos en pacientes con LES. El CR1 tiene actividad de cofactor y de aceleración de la degradación y su principal función es la eliminación de inmunocomplejos de la circulación. El CR2 es necesario para la regulación óptima del linfocito B, como la inhibición de los linfocitos B autorreactivos.

Complejo de ataque de la membrana

La escisión del C5 por cualquiera de las convertasas genera C5a, la más potente de las anafilatoxinas del complemento, y C5b. El C5b se asocia al C6 y el C7 para crear un trímero lipofílico como parte del MAC (e-Fig. 49-2). En la superficie de una célula diana, menos del 1% de los trímeros C5b67 que se forman se insertan en la bicapa lipídica y sirven de lugares de unión para el C8. Esto atrae el C9 a la membrana y el C9 tiene la capacidad de polimerizarse a sí mismo. Un total de 12 a 18 moléculas de C9 forman una estructura anular, que completa el MAC. En su forma completa, el MAC parece una rosquilla con un poro de 10 nm que discurre a través del centro. Este poro puede permitir la entrada de agua e iones en las células, lo que conduce finalmente a la lisis celular. Pero un MAC con sólo una o dos moléculas de C9 también produce la lisis, lo que hace pensar que el MAC rompe la integridad lipídica en su vecindad en lugar de crear agujeros en la membrana.

El propio MAC parece muy redundante en términos de protección contra la infección. Parece fundamental sólo para la eliminación eficiente de especies de *Neisseria*. Los sujetos con un déficit homocigótico de C6, C7 o C8 tienen riesgo de infecciones meningocócicas y gonocócicas (cap. 306 y 307). El déficit de C9 es la inmunodeficiencia más frecuente en Japón, con una frecuencia heterocigótica del 3% al 5%, que de forma notable no se asocia con un mayor riesgo de infección por *Neisseria*. La falta de un MAC eficiente no es perjudicial para la población en general y puede conllevar cierta ventaja selectiva.

La activación extensa del complemento durante una respuesta inflamatoria puede dar lugar a un depósito suficiente de MAC como para causar la lisis de la célula del huésped. Pero la mayoría de las células nucleadas tiene mecanismos para resistir los cambios osmóticos causados por el MAC, y puede «desensamblar» el MAC a medida que se forma. En su lugar, es más probable que contribuyan a la enfermedad los efectos no mortales del depósito sublítico de MAC. En la mayoría de las células esto ocurre a través de una activación general de múltiples vías de transmisión de señales. El calcio entra en la célula, activando cinasas de proteínas y la fosfolipasa C, y aumenta la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Las proteínas G y sus factores asociados se concentran en la membrana celular, quizás localizados junto al C9 directamente. Se activan las vías de la proteína-cinasa activada por el mitógeno (cinasa regulada por la señal extracelular [ERK], cinasa N terminal de c-jun [JNK] y p38), lo que provoca la inducción de factores de transcripción como c-jun y c-fos, la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis.

La respuesta al depósito de MAC depende del tipo de célula (e-Tabla 49-1). En las células fagocitarias, como los neutrófilos polimorfonucleares o los macrófagos, la activación sublítica del MAC conduce a la producción de especies reactivas del oxígeno (p. ej., superóxido, peróxido de hidrógeno), así como de prostaglandinas y leucotrienos. Las plaquetas exponen en su membrana fosfatidilserina, lo que facilita una mayor formación de complejos enzimáticos de la coagulación de la sangre con un efecto potencialmente procoagulante. En las células endoteliales, el depósito de MAC induce la síntesis de interleucina 1α (IL- 1α), lo que produce una mayor activación autocrina y paracrina de la célula endotelial; estimula un estado procoagulante al alterar la composición fosfolipídica de la membrana endotelial, lo que induce la síntesis del factor tisular y aumenta la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno; induce la expresión de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la selectina E; y estimula a las células endoteliales para que proliferen por medio de la producción de factor de crecimiento. A pesar del hecho de que la célula no muere, el depósito de cifras sublíticas de MAC lleva a una situación potencialmente más peligrosa, con un aumento de la inflamación, la coagulación y la proliferación celular.

La regulación de la formación del MAC es importante en la clínica y se ha convertido en un área de investigación terapéutica. Dos proteínas de la fase líquida, la

TABLA 49-2 DISTRIBUCIÓN Y FUNCIÓN DE LOS REGULADORES DE LAS PROTEÍNAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO (RCA)

PROTEÍNA RCA	DISTRIBUCIÓN	FUNCIÓN
Proteína de unión al C4	Sérica	Cofactor para el C4b; degradación de las convertasas clásicas C3/C5
Factor H	Sérica	Cofactor del C3b; degradación de las convertasas alternativas C3/C5
Factor acelerador de la degradación	Ampliamente distribuida en muchos tipos celulares	Degradación de las convertasas clásicas y alternativas C3/C5
Proteína membrana cofactor	Ampliamente distribuida en muchos tipos celulares	Cofactor del C3b y del C4b (no en los hematíes)
Receptor 1 del complemento	La mayoría de las células sanguíneas; mastocitos	Cofactor del C3b y C4b; degradación de las convertasas C3/C5; receptor del C3b/C4b
Receptor 2 del complemento	Linfocitos B; células dendríticas foliculares	Receptor de los fragmentos C3b; regulación de los linfocitos B

clusterina y la proteína S (vitronectina), se unen al complejo C5b-7 y evitan que se asocie a la membrana lipídica. El C8 y habitualmente de dos a cuatro moléculas de C9 se unen a este complejo soluble, denominado sC5b-9, que no tiene acción lítica. El CDS9 es un inhibidor membranario de la formación del MAC. Esta pequeña glucoproteína se une a la membrana celular a través de la cola glucosilo fosfatidilinositol. Se une fuertemente al C5b-8, evitando la unión y polimerización del C9. El CDS9 muestra una fuerte restricción por la especie, inhibiendo mejor la formación del MAC en la misma especie o una muy relacionada. La expresión de CDS9 es defectuosa en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, debido a que no se sintetiza la cola de glucosilo fosfatidilinositol en ésta y otras muchas proteínas de la superficie celular, como el DAF. Las manifestaciones clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna son variadas. Se cree que la hemólisis está causada por una activación de grado bajo del complemento en los hematíes por la falta de DAF; así, sin CDS9, la formación del MAC procede y permite la hemólisis (cap. 163).

Anafilatoxinas

Además del MAC, las otras principales fuentes de daño patológico debidas a la activación del complemento proceden de la acción de las anafilatoxinas. Éstas son los péptidos C3a, C4a y C5a, que son escindidos de sus respectivas proteínas durante la activación. Las nombró Friedberger en 1910 para describir los efectos tóxicos tras la transferencia de suero activado con el complemento a animales de laboratorio. Tienen 77 (C3a y C4a) o 74 (C5a) aminoácidos de longitud y contienen una arginina carboxilo (C) terminal. Las estructuras de C3a y C5a se han determinado por cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear; muestran una región amino (N) terminal compacta que se mantiene unida por enlaces disulfuro conservados. Esta parte de la molécula contiene aminoácidos catiónicos que se cree interactúan con los receptores de las anafilatoxinas. Las regiones C terminales de las anafilatoxinas son secuencias extendidas. Sólo los últimos cinco aminoácidos son necesarios para la actividad. En el plasma, la arginina C terminal es eliminada rápidamente por la carboxipeptidasa N de las anafilatoxinas no unidas a sus receptores. Dependiendo de las respuestas estudiadas, esta eliminación inactiva totalmente la anafilatoxina o reduce su potencia en 1.000 veces.

El receptor para el C5a (C5aR [CD88]) fue el primer receptor de anafilatoxina caracterizado. Es una proteína que atraviesa siete veces la membrana y que acopla la unión del ligando a la transmisión de señales por la proteína G. Expresado en las células mielocíticas, en particular en los neutrófilos y los eosinófilos, media en la potente propiedad quimiotáctica del C5a por estos dos tipos de células. La transmisión de señales a través del CD88 lleva a la secreción rápida de todo el contenido del gránulo. Esto comprende proteasas, peroxidasas y lactoferrina de los neutrófilos, y peroxidasa, proteína principal básica y proteína catiónica del eosinófilo de los eosinófilos. El C5a también induce la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1, la IL-6 y la IL-8, y moléculas de adhesión, lo que promueve la respuesta inflamatoria. El C5aR también se ha encontrado en otros muchos tejidos (e-Tabla 49-2). Entre ellos están los hepatocitos, el epitelio bronquial y alveolar, el endotelio vascular, las células mesangiales y tubulares renales, y las células neuronales cerebrales. La función del C5a en estos tejidos no está clara. Los experimentos de laboratorio han demostrado que estas células se activan al exponerse a las anafilatoxinas, lo que lleva a la producción de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas y a la proliferación de la célula.

El receptor para el C3a es una proteína con siete dominios transmembranarios. Se expresa en casi todas las células mielocíticas, como los mastocitos, donde media la liberación de mediadores de la alergia. El C3aR también se ha detectado en muchos tejidos, incluso en el cerebro.

Las anafilatoxinas tienen muchos efectos biológicos. En general, producen la contracción del músculo liso y el reclutamiento de granulocitos, monocitos y mastocitos. En teoría pueden contribuir a la secuencia fisiopatológica de cualquier trastorno inflamatorio. Se ha visto que el C3a y el C5a intervienen en enfermedades como el síndrome de la dificultad respiratoria del adulto, el fracaso orgánico multisistémico, el choque séptico, la lesión miocárdica por isquemia y reperfusión, el asma, la artritis reumatoide, el LES y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los péptidos anafilatoxina también son responsables del síndrome de «salida de bomba» que se ve en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea o hemodiálisis. La exposición de la sangre a las membranas de diálisis o de perfusión lleva a la activación del complemento. A los pocos minutos de empezar la circulación extracorpórea se produce un aumento brusco de la concentración de C3a y C5a en el circuito extracorpóreo que vuelve al paciente. Este incremento puede asociarse a dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. Se ha demostrado que la duración de la estancia de los pacientes en el respirador tras la cirugía de derivación depende de la concentración de C3a generada durante la reperfusión.

Al C3a y el C5a se les ha implicado en la iniciación y prolongación del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (cap. 104) y en el fracaso orgánico multisistémico (cap. 106). Tras un traumatismo grave (cap. 112) se han medido concentraciones de C3a que indican una activación de toda la reserva circulante de C3. Esta activación

lleva a la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular y la formación de tapones vasculares de leucocitos. La activación de los leucocitos sanguíneos continúa el ciclo de lesión tisular con mayor activación del complemento. La elevación continua del C3a en el choque o el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es un signo pronóstico ominoso. Parece que el C3a también desempeña un papel principal en la patogenia del asma (cap. 87).

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Dadas las muchas enfermedades en que el complemento es uno de los mediadores centrales del trastorno, no es sorprendente que varios inhibidores del complemento estén en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de las enfermedades humanas. Estos inhibidores toman formas diferentes. Algunas son variaciones de inhibidores fisiológicos, mientras que otras son producto de estudios de biología molecular sobre compuestos nuevos.

Es importante considerar dónde actuar en la vía del complemento para diseñar un inhibidor que funcione. La inhibición de las vías de activación limita la producción de péptidos con actividad biológica. Pero es necesario inhibir las tres vías para que este método sea eficaz. La inhibición de la activación del C3 no sólo evita la generación de la anafilatoxina C3a, sino que también puede dejar al paciente sensible a la infección al limitar el depósito de C3b en los objetivos como opsonina. La inhibición del depósito de C3b también podría reducir en teoría la capacidad del paciente de eliminar los inmunocomplejos, lo que daría lugar a una lesión renal, pulmonar y vascular. También podría promover el desarrollo de anticuerpos frente a antígenos propios.

La inhibición de la C5-convertasa es un objetivo atractivo porque evitaría la generación de la anafilatoxina C5a y del MAC. Esta estrategia inhibiría la activación del complemento por cualquier causa sin los posibles efectos inmunosupresores de la limitación del depósito de C3b. Los inhibidores basados en este concepto son los que están más alejados en el tratamiento clínico.

Otras preocupaciones sobre la inhibición del complemento comprenden cuestiones sobre si debe ser corta o larga y sistémica o localizada. La inhibición prolongada del complemento, en particular en los primeros pasos, es probable que predisponga al paciente a la infección. En cualquier paso es improbable que la inhibición corta (de horas a días) provoque problemas. Dado que la inflamación suele ser un fenómeno local, hay varios mecanismos que hay que estudiar para dirigir los inhibidores del complemento a estas zonas. En este camino pueden conseguirse niveles altos de inhibición allí donde son necesarios con dosis menores del inhibidor.

Inhibidores naturales del complemento

Los compuestos naturales que controlan la activación del complemento incluyen los productos o extractos de plantas, hongos, insectos, venenos y líneas celulares. Se conocen los mecanismos de inhibición del complemento de algunos de estos productos naturales y tienen importancia clínica y experimental. El factor del veneno de cobra aislado de *Naja naja* es una glucoproteína de 144.000 D que forma una convertasa de la vía alternativa asociada al Bb; esto lleva a la activación masiva del complemento que causa una lesión pulmonar microvascular en animales experimentales. Quizá el inhibidor natural más usado de la activación del complemento es la heparina. Reduce la activación de las vías clásica y alternativa. En la práctica clínica, el efecto contra el complemento de la heparina se ha usado para evitar la activación del complemento durante la circulación extracorpórea. La medida de los productos de la activación del complemento como el C3a o el C5b-9 soluble tras la circulación extracorpórea demostró una reducción del 35% al 70% en pacientes adultos y pediátricos cuando se utilizaron circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina (p. ej., Duraflo II). Aunque numerosos estudios han estudiado la reducción de la activación del complemento por los circuitos cubiertos de heparina, se han hecho pocos intentos de correlacionarlo con el resultado clínico.

Anti-C5

El inhibidor del complemento al que se ha prestado más atención como agente terapéutico es el anticuerpo monoclonal frente al C5. La ventaja de esta estrategia es que evita la generación de C5a, la anafilatoxina más potente, y del MAC. La generación de las opsoninas C3b y C4b seguiría ocurriendo, lo que permitiría una eliminación apropiada de los patógenos y de los inmunocomplejos incluso si se inhibiese de forma crónica la conversión del C5. Puesto que existen pruebas de que la activación de los componentes iniciales del complemento es importante en el mantenimiento de la tolerancia a los autoantígenos, la inhibición de la activación del C5 puede ser menos preocupante que la inhibición de la activación del C3. Al final, parece que el efecto deletéreo de la deficiencia genética del C5 es pequeño. La única consecuencia de la deficiencia de C5 en los humanos parece ser un mayor riesgo de infección por *Neisseria*.

El anticuerpo monoclonal anti-C5, eculizumab, se ha aprobado para el uso en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna para bloquear la hemólisis intravascular y estabilizar las concentraciones de hemoglobina¹. Varios grupos también han notificado el uso favorable del anticuerpo monoclonal anti-C5 en sistemas de modelos animales de artritis y nefritis lúpica.

CR1 soluble

El CR1 soluble (sCR1) fue el primer inhibidor del complemento diseñado de forma racional que se ha sometido a pruebas en profundidad. La idea que subyace al uso de esta proteína RCA fue que tiene múltiples mecanismos de acción. Tiene dos lugares separados para el C3b y uno para el C4b. No sólo sirve como cofactor para la degradación enzimática del C3b y del C4b, sino que también puede disociar las convertasas del C5 de las vías clásica (C3b4b) y alternativa (C3b2). Se produce por metodología recombinante en células de animales. Una versión modificada de una forma que marca la proteína con el hidrato de carbono sialil Lewis^x, el ligando de la selectina P y la selectina E, dirige directamente el sCR1 al endotelio activado (inflamado). Otra forma modificada de sCR1 se dirige a la membrana lipídica de las células. Se ha visto que esta técnica es eficaz experimentalmente en situaciones en que los sCR1 pueden administrarse en la zona local, como las inyecciones intraarticulares o la perfusión de órganos del donante antes del trasplante.

El sCR1 bloquea la activación del complemento en muchos modelos experimentales de enfermedad, incluida la lesión miocárdica por isquemia y reperfusión, la isquemia intestinal y la ligadura de la arteria cerebral media en los ratones. En cada caso, la administración de sCR1 se asoció a una menor lesión tisular, una menor acumulación de neutrófilos y una menor concentración de mediadores inflamatorios, como el leucotrieno B₄. En el trasplante de aloinjertos, el órgano del donante sufre una lesión significativa por isquemia y reperfusión. Los modelos animales de trasplante de injerto renal y pulmonar alógeno han demostrado que sCR1 prolonga la supervivencia del injerto, lo que puede evitar los episodios tempranos de rechazo. En el xenotrasplante cardíaco de cerdo a primate, sCR1 prolongó la supervivencia del injerto de forma notable. En un estudio de trasplante de pulmón humano, se asignó de forma aleatoria a los pacientes a recibir o no una infusión única de 10 mg/kg de sCR1 antes de la restauración del flujo sanguíneo en el injerto. La activación del complemento se suprimió durante 2 días tras la intervención quirúrgica. Todos los pacientes tendieron a requerir menos tiempo en el respirador y en la unidad de cuidados intensivos, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Pero en los pacientes que habían recibido circulación extracorpórea durante la intervención quirúrgica (y puede haber habido más activación del complemento), hubo una reducción del 56% del tiempo pasado en el respirador tras la operación si habían sido tratados con sCR1.

También se ha encontrado que el sCR1 tiene efectos beneficiosos en modelos animales de enfermedades autoinmunitarias, incluida la artritis inducida por el colágeno, la neuritis experimental autoinmunitaria, un modelo del síndrome de Guillain-Barré y modelos de miastenia grave, esclerosis múltiple y glomerulonefritis.

Animales transgénicos

El xenotrasplante ofrece una solución a la falta continua de órganos sólidos para el trasplante. El animal donante más estudiado es el cerdo, porque tiene muchas características experimentales y prácticas muy deseables, como el tamaño y la facilidad de producción. Aunque la inmunosupresión y otras estrategias pueden ser capaces de superar las barreras inmunitarias, el problema actual más urgente al que se enfrenta el xenotrasplante es el rechazo hiperagudo. Consiste en el cese inmediato (en minutos) de la función del injerto debido a anticuerpos IgM espontáneos que reaccionan con el endotelio vascular del xenoinjerto. El objetivo de estos anticuerpos es sobre todo el hidrato de carbono galactosa-(α 1,3)-galactosa presente en el injerto. Estos anticuerpos activan con rapidez el complemento, lo que lleva a una coagulación intravascular, un edema tisular, una hemorragia y una activación endotelial. La prevención del rechazo hiperagudo exigiría reducir las concentraciones de anticuerpos o de sus antígenos, inhibir la activación del complemento o una combinación de las tres. Como las proteínas reguladoras del complemento muestran una especificidad de especie, se ha intentado limitar la activación del complemento en xenoinjertos haciendo que cerdos transgénicos expresen una o más proteínas membranas de

origen humano. En un estudio, trasplantaron riñones de cerdos que expresan tres proteínas humanas en babuinos con una nefrectomía bilateral. No se administró ningún tipo de inmunosupresión ni tratamiento previo a los receptores. En estas circunstancias, la función de un riñón de cerdo no transgénico cesa en menos de 3 minutos y el injerto pierde rápidamente su viabilidad. La función de los riñones transgénicos se mantuvo con una buena diuresis durante 3-5 días en los seis babuinos que recibieron estos injertos.

Antagonistas de los receptores C3a y C5a

Los profundos efectos biológicos de las anafilatoxinas y los muchos trastornos en que se cree que el C3a y el C5a desempeñan alguna función biológica atrajeron el desarrollo de inhibidores específicos de estas proteínas. Como la porción activa de las anafilatoxinas está dentro de la parte C terminal de la proteína, es posible que pudieran obtenerse moléculas antagonistas pequeñas que pudieran administrarse por vía oral y fueran fáciles de sintetizar y baratas. Todas estas ventajas sobre el uso de los productos biológicos como los anticuerpos monoclonales o las proteínas RCA biotecnológicas. Hasta la fecha se han descrito varios antagonistas sintéticos del C5a. Hay inhibidores del C5a en ensayos clínicos iniciales en seres humanos. Finalmente, se ha visto que una molécula pequeña muy inhibidora del C3a es activa en el laboratorio como inhibidor de la activación celular, la quimiotaxis y la contracción del músculo liso mediadas por C3a.

Anti-factor B

La inactivación del gen del factor B en los ratones impide varias enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias. Probablemente esto se deba a la necesidad de una vía alternativa intacta para amplificar la activación subclínica del complemento. La inhibición del asa de activación de la vía alternativa es una diana atractiva para el tratamiento, porque permitiría la inmunidad protectora contra los microorganismos patógenos a través de la vía clásica. La eficacia de este método se ha demostrado con un anticuerpo monoclonal frente al factor B que inhibe su función. Este anticuerpo bloquea la activación de la vía alternativa en el suero de varias especies, como los ratones, las ratas, los primates no humanos y los seres humanos. En un modelo de ratón de pérdida del embarazo mediada por el complemento, la administración del anticuerpo contra el factor B consiguió una reducción del 50% de muertes fetales. En los modelos de asma y lesión renal por isquemia y reperfusión, este anticuerpo redujo la enfermedad. Esta estrategia podría tener una aplicación amplia en varias enfermedades.



1. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233-1243.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010;20:34-50. *Revisión.*
- Lynch AM, Gibbs RS, Murphy JR, et al. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117:75-83. *La elevación del C3a ya en el primer trimestre del embarazo es un factor predictivo independiente de un pronóstico malo del embarazo.*
- Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2008;23:740-780. *Revisión práctica.*
- Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, et al. Cancer and the complement cascade. *Mol Cancer Res.* 2010;8:1453-1465. *Las proteínas del complemento pueden favorecer la carcinogénesis por una diversidad de mecanismos, mediante la desregulación de las vías de señalización mitógenas.*