

Complemento y Sistema Nervioso Central

Padilla Docal B,¹ Dorta Contreras AJ,¹ Noris García E¹

RESUMEN

Objetivo: Revisar el papel que desempeña el Sistema de Complemento en las enfermedades neurológicas infecciosas, autoinmunes y degenerativas. **Desarrollo:** Los componentes del Sistema de Complemento pueden arribar al sistema nervioso central por difusión a través de la barrera hematoencefálica, o pueden ser sintetizados en el sistema nervioso central. Éste puede ser activado a partir de la presencia de anticuerpos presentes en el sistema nervioso central en las enfermedades infecciosas, o a partir del vínculo de la proteína C_{1q} con determinadas proteínas, como la proteína β amiloide, la amiloide P o la C reactiva en la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo. En las enfermedades infecciosas puede observarse síntesis intratecal de componentes del Sistema de Complemento como el C_{3c} y el C_4 . En las enfermedades autoinmunes demielinizantes, el Sistema de Complemento puede estar involucrado en la eliminación de los restos de mielina, así como en la remielinización de los axones y en las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson; en la de Alzheimer los factores del complemento desempeñan un rol en la fisiopatología, ya que se reporta su activación por determinadas proteínas. En las enfermedades autoinmunes, como la miastenia grave, la activación del Sistema de Complemento puede traer aparejado empeoramiento del cuadro clínico. **Conclusiones:** El Sistema de Complemento desempeña un papel importante en las enfermedades neurológicas infecciosas, autoinmunes y degenerativas, donde se encuentra involucrado en su fisiopatología. El conocimiento de estos procesos puede ser importante también en la terapéutica a emplear.

Palabras claves: complemento, enfermedades infecciosas, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, miastenia grave, enfermedades demielinizantes.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(4): 310-314

Complement and Central Nervous System

ABSTRACT

Objective: To review the role of the complement system in infectious, autoimmune and degenerative diseases. **Development:** The components of Complement System could arrive to the central nervous system by diffusion throughout the blood-brain barrier or it may be synthesized in the proper central nervous system. It can be activated in the presence of antibodies such in infectious disorders or by links of C_{1q} with β amyloid protein, Amyloid P protein or C-reactive protein in Alzheimer Disease. Intrathecal synthesis of C_{3c} and C_4 can be observed in infectious diseases. The complement system can be involved in the clearing of myelin rest as well as in axon remyelination and in neurodegenerative disease like Parkinson and Alzheimer, complement factors play a roll in the physiopathology of such disorders because its activation was reported by determined proteins. In autoimmune diseases like myasthenia gravis, the activation of the complement system could produce a deterioration of the patient. **Conclusion:** Complement system play an important role in the infectious, autoimmune and degenerative disorders in its physiopathology. The knowledge of this process can be important for therapeutics purposes.

Key words: complement, infectious diseases, Alzheimer disease, Parkinson disease, myasthenia gravis, demyelination disorders

Rev Mex Neuroci 2005; 6(4): 310-314

1. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia:

Dra. Bárbara Padilla Docal

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL).

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez".

Apartado 10049, C.P. 11000. Ciudad de La Habana, Cuba.

E-mail: barbara.padilla@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El Sistema de Complemento constituye el principal mediador humoral de las reacciones inmunes innatas. En la actualidad se han encontrado alrededor de 30 proteínas séricas distintas química e inmunológicamente, que son capaces de interactuar unas con otras con anticuerpos y con las membranas celulares.¹⁻³

Las consecuencias biológicas de la activación de este sistema produce la lisis de un amplio espectro

de diferentes tipos de células, bacterias y virus a través de la mediación directa de los procesos inflamatorios. Además, el Sistema de Complemento es capaz de reclutar e incorporar la participación de otros sistemas efectores humorales y celulares, e introducir la liberación de histamina de los mastocitos; dirige la migración de leucocitos, fagocitos y liberación de constituyentes lisosomales provenientes de los fagocitos.⁴

Los componentes del Sistema de Complemento se nombran numéricamente desde el C₁ al C₉. El C₃ es la proteína más abundante del Sistema de Complemento en suero y resulta de gran utilidad su determinación para el estudio de inflamaciones agudas y crónicas. La mayoría de las funciones biológicas del Sistema de Complemento son derivadas de las proteínas C₃ y C₅. Cuando se encuentran los factores C₃ y C₄ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), puede ser debido a:

1. Flujo incrementado dentro del sistema nervioso central (SNC) debido a una disfunción de la barrera sangre/LCR.
2. Síntesis intratecal.
3. Habilidad disminuida en la producción de inmunocomplejos, con la consecuente disminución del consumo de C₃ y C₄.⁵

La producción endógena del Complemento en el SNC es muy importante, ya que éste lo provee de un nivel de protección contra invasores patógenos. Puede jugar un rol importante en la homeostasis del SNC y mucho más importante resulta la posibilidad de que él mismo pueda actuar como modulador en las funciones neuronales.⁶

Sus funciones, junto con su respuesta inmune adaptativa, están sirviendo como un importante mediador de las interacciones inmunes. Está también provisto de una interfase entre la inmunidad innata y la respuesta inmune adaptativa, contribuyendo al desarrollo de la respuesta inmune contra antígenos específicos.

El Complemento se puede activar por la vía clásica y alternativa, así como por la lectina (Figura 1).⁷

El complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) inicia la activación de la vía clásica, mientras que la vía alternativa y de la lectina son activadas independientemente de anticuerpo a través de la interacción de complemento con grupos de carbohidratos específicos y lipopolisacáridos, presentes en la superficie del agente biológico.^{5,6}

El complemento funciona como una cascada a través de la proteólisis de una serie de proteínas que lleva a la generación de proteínas activas que median varias funciones biológicas. Durante el curso de esta cascada, un número de procesos biológicos son iniciados por varios componentes del complemento, que producen inflamación, migración de leucocitos y fagocitosis de células y partículas opsonizadas por el complemento.

Esto trae como resultado la lisis de las células blanco y de microorganismos, como consecuencia de lesiones en la membrana (poros).

En la actualidad, más de 30 proteínas han sido identificadas y las deficiencias de cualquier componente particular han sido asociadas con una disminución de la capacidad de aclaramiento del inmunocomplejo circulante o de la lucha contra la infección. Esta asociación de las deficiencias del

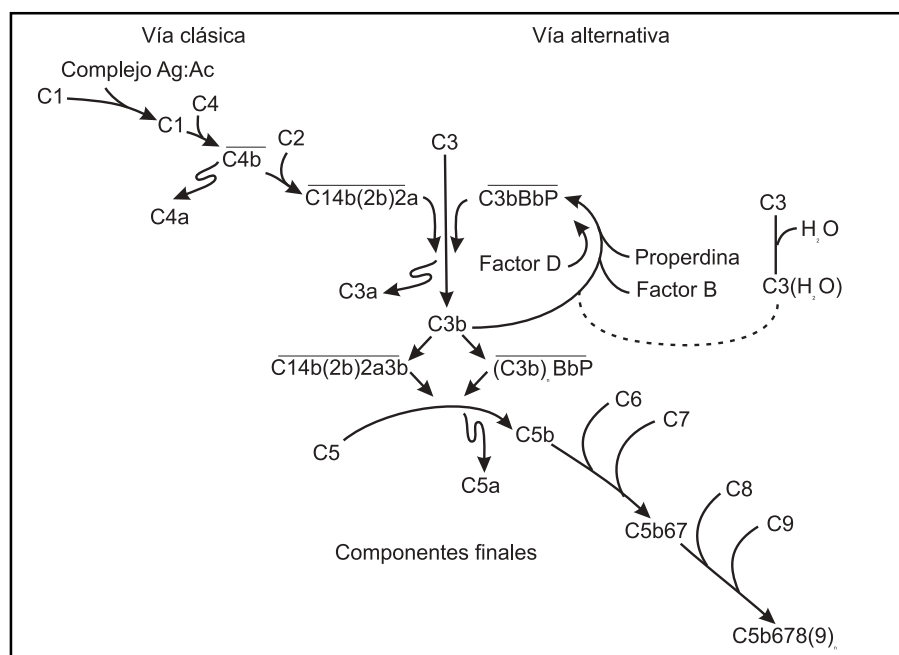


Figura 1. Cascada del complemento.

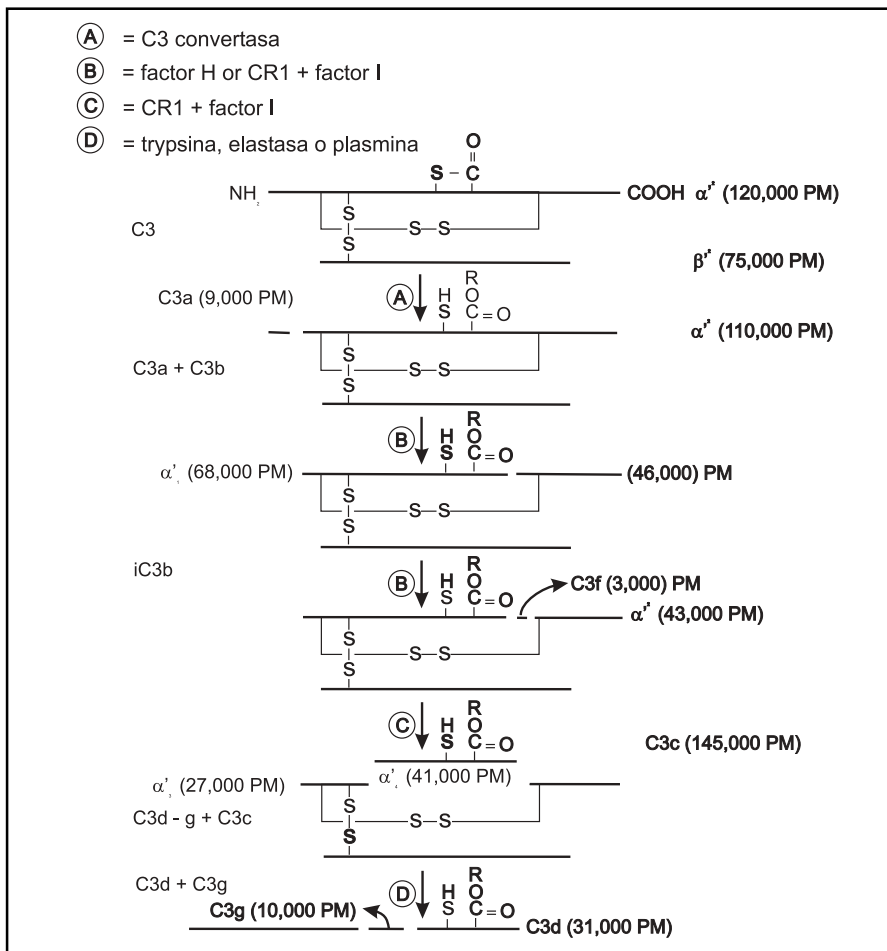


Figura 2. Vía de la degradación del C₃. Existen receptores celulares específicos para cada uno de estos fragmentos.

complemento con enfermedades enfatiza la importancia del rol fisiológico del complemento en la defensa contra infecciones.

Entre las proteínas del complemento, el C₃ es la molécula más versátil y multifuncional que interactúa con casi 20 proteínas diferentes.^{5,6} El C₃ es el componente fundamental del sistema de complemento porque puede ser activado a través de las tres vías. Cuando el C₃ reacciona con la enzima C₃ convertasa, se genera el C_{3a} y el C_{3b}.

El C_{3b} modula la activación del Complemento, permitiendo tanto la amplificación de la vía alternativa o la inactivación del propio C_{3b}. Además, la degradación de C_{3b} genera fragmentos activos que interactúan con varios receptores del complemento y media funciones monorregulatorias y no inflamatorias.

El C_{3a} puede unirse a receptores de basófilos y mastocitos, llevando a la liberación de sustancias vasoactivas, por lo que es considerado una anafilotoxina.

La ruptura del C_{3b} genera el C_{3d}, que se une al antígeno aumentando su captura por las células dendríticas o linfocitos B y el C_{3c} (Figura 2).

En años recientes, estudios procedentes de un gran número de laboratorios han demostrado que la síntesis de proteínas del Complemento y la inducción de la expresión genética del complemento en células gliales y neuronas, rivaliza con todos los tipos celulares con la posible excepción de los hepatocitos.⁷

Complemento y enfermedades neurológicas

El hallazgo de valores elevados de C₃ y C₄ en el LCR puede indicar síntesis intratecal.

La incidencia de los componentes del Complemento dentro del LCR está influenciada por el método (moléculas nativas, productos de activación y complejos, inhibidores), así como el modo de interpretación de los resultados acorde con el funcionamiento de la barrera sangre/LCR.⁸ El cálculo de los índices y el método de reibergrama son métodos válidos para la detección del Complemento.

La activación del complemento dentro del SNC se ha encontrado en pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios, sus complicaciones en enfer-

medades de la neurona motora con compresión de la médula espinal, y sus secuelas en pacientes con enfermedades neoplásicas y cerebrovasculares.⁸

El C_{3a} y C_{5a} se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema límbico cerebral, en el sensorial y el motor, lo que sugiere un posible rol en el funcionamiento de las neuronas. Estudios han demostrado que estos pueden inducir señales para el calcio en microglías y neuronas, y el C_5 induce salida de potasio en las microglías.^{9,10}

Complemento e infecciones del SNC

En pacientes con meningitis bacterianas y virales se han encontrado concentraciones elevadas de C_4 , debido al incremento de la difusión a través de la barrera hematoencefálica, puesto que se ha observado correlación entre C_4 y la concentración de proteínas totales en LCR.^{11,12}

También se ha interpretado que la concentración elevada de C_4 en LCR en un paciente con meningitis viral, puede reflejar una barrera hematoencefálica alterada o la síntesis intratecal.^{11,12}

El factor C_3 del complemento se degrada como resultado de la activación del sistema del complemento, tanto por la vía clásica como por la vía alternativa.

En algunas de las enfermedades neurológicas infecciosas existe un déficit de alguno de los componentes del complemento.¹¹

Se ha señalado que pacientes con déficit de complemento estaban más expuestos a infecciones por *Neisseria meningitidis* y otros microorganismos de la misma familia, lo que constituye una importante evidencia que implica a la actividad bactericida del suero en la defensa del huésped contra esos organismos.¹¹

La síntesis intratecal de Complemento señala la activación del sistema dentro del SNC. La activación de sistema de complemento, como es conocido, desata una serie de reacciones inflamatorias, como la quimiotaxis, e incrementa la permeabilidad con un edema resultante.⁸ Esta reacción podría ser responsable de los síntomas clínicos en las meningoencefalitis, tanto virales como bacterianas, de la misma manera que un virus puede desencadenar la coriomeningitis linfocítica como resultado de la respuesta inmune.⁸

Por todo lo anteriormente expuesto, debemos analizar de forma individual a cada paciente para valorar la intensidad de la respuesta de fase aguda que, en este caso, se trata del sistema del complemento, dado que esta proteína es probablemente una de las moléculas más versátiles y multifuncionales conocidas que interactúan con numerosas proteínas séricas, de la superficie celular y extrañas.

En infecciones virales del SNC, todo esto corresponde con el largo periodo de incubación del virus, donde se desarrolla la actividad inmunológica y donde éste, en ocasiones, incluso no puede ser aislado del LCR.

El C_3 , como toda proteína clásica de fase aguda de mecanismo positivo, registra un incremento por encima de los valores normales en la fase hemática de la meningoencefalitis. Este incremento, primero en suero, se traduce con una posible disminución de C_{3c} en LCR posteriormente, ya que las moléculas de C_{3c} reaccionan específicamente con células dendríticas y con los linfocitos B y algunos T, así como los eosinófilos, monocitos y neutrófilos.¹¹

El incremento de la expresión de C_{3a} por células residentes en el SNC, ha sido demostrado en modelos de meningitis bacteriana, isquemia focal, enfermedad de Alzheimer y en enfermedades desmielinizantes.¹² El C_{3a} está aumentado en la encefalitis experimental y esclerosis múltiple.¹²

Complemento y enfermedades desmielinizantes

El complemento contribuye a la destrucción de los tejidos, la inflamación y eliminación de los restos de mielina, así como a la remielinización de los axones.¹⁰

Las anafilotoxinas son capaces de alterar el funcionamiento de las neuronas; sin embargo, el rol terapéutico de las proteínas del complemento todavía no se conoce, por lo que aún se encuentran en estudio en modelos animales.¹⁰

La inhibición del complemento puede retardar la encefalomiелitis alérgica experimental.¹⁰

El componente C_{3c} puede ser detectado en el SNC y está incrementado en las células gliales durante la inflamación del SNC. El componente C_{3a} puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad desmielinizante, ya sea de forma directa o indirectamente.¹⁰

Complemento y enfermedades neurodegenerativas

Los factores del complemento han sido reportados en la sustancia negra de la enfermedad del Parkinson.^{13,14} En las placas de Alzheimer se han encontrado C_{3c} , C_{3d} , C_{1q} y el complejo C_{5-9} . La actividad del complemento probablemente resulte de la unión directa entre la activación de C_1 y el péptido amiloide.¹⁵

El descubrimiento de complemento activado dentro del cerebro hace que emerjan dos importantes preguntas. Primero, ¿cómo el complemento se activa en ausencia de anticuerpo en la enfermedad de Alzheimer? Y segundo, ¿de dónde provienen las proteínas del complemento?

Para responder a la primera pregunta, muchos investigadores han demostrado que tres componentes de las placas seniles, como la proteína β amiloide, el amiloide P y la proteína C reactiva, pueden enlazarse a C_{1q} para activar el sistema de complemento, y de esta forma reemplazar el clásico requisito de anticuerpo.

Más intrínsecamente, la proteína β amiloide, la proteína P y la proteína C reactiva se unen con una cadena similar al colágeno, que posee la proteína C_{1q} , mientras que el anticuerpo se une a la cabeza globular de C_{1q} . El modo distintivo de activación desarrollado por las proteínas de la placa senil resulta, en extremo, excitante desde el punto de vista terapéutico.

Complemento y miastenia grave

Los niveles de C_{3c} pueden ser benéficos para diferenciar las enfermedades neurológicas mediadas por el sistema inmune de las no inmunológicas, y puede también ser útil para monitorear la severidad de la enfermedad.¹⁶

La infusión de plasma fresco-congelado en pacientes con esta enfermedad debe ser eliminada, porque puede inducir a la activación del complemento y a reacciones alérgicas.

CONCLUSIONES

El sistema de Complemento en las enfermedades neurológicas desempeña un papel importante, sobretodo en los procesos inflamatorios y en aquellas que involucran un agente biológico.

También en las enfermedades neurodegenerativas se ha encontrado que el Sistema de Complemento puede estar involucrado.

Todo esto tiene especial interés para el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, y abren un camino de interés en la terapéutica, sobre todo a partir del desarrollo de los medicamentos "hechos a la medida" y que parecen ser promisorios en estas enfermedades crónicas sin una curación total por el momento.

REFERENCIAS

1. Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 545-68.
2. Song WC, Sarrias MR, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharmacology* 2000; 49: 187-98.

3. Sunyer JO, Lambris JD. Evolution and diversity of the complement system of poikilothermic vertebrates. *Immunol Rev* 1998; 166: 39-57.
4. Lambris JD. The third component of complement: chemistry and biology. *Curr Topics Microb Immunol* 1990; 153:45-72.
5. Perkins SJ, Sim RB. Molecular modeling of human complement component C_3 and its fragments by solution scattering. *Eur J Biochem* 1986; 157: 155-68.
6. Dimitrios M, Dimitrios M, Stuart NI, Holland MC, Lambris JD. Complement. Structure, functions, evolution, and viral molecular mimicry. *Immunologic Research* 2003; 27: 367-85.
7. Yasojima K, McGeer PL. Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol* 1999; 154: 927-36.
8. Trbojevic-Cepe M, Brinar V, Pauro M, Vogrinc Z, Stambuk N. Cerebrospinal fluid complement activation in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1998; 54: 173-81.
9. Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology* 2000; 49: 171-86.
10. Barnum SR. The complement system in demyelinating disease. *Mol Chem Neuropathol* 1997; 31: 289-300.
11. Tatomirovic Z, Bokun R, Bokunovic D. Intrathecal synthesis of complement components C_{3c} and C_4 in the central nervous system infections with signs of the acute serous meningitis syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2000; 59: 265-70.
12. Boos LA, Szalai AJ, Barnum S. Murine Complement C_4 is not required for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2004; 49: 158-60.
13. Muñoz DG, Erkinjuntti T, Gaytán García S, Hachinski V. Serum protein leakage in Alzheimer's disease revisited. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 173-89.
14. Veerhuis R, Janssen I, De Groot CJ, Van Muiswinkel FL, Hack CE, Eikelenboom P. Cytokines associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease brain stimulate human glial and neuronal cell cultures to secrete early complement proteins, but not C_1 -inhibitor. *Exp Neurol* 1999; 160: 289-99.
15. Rozemuller AJ, Eikelenboom P, Theeuwes JW, Jansen Steur EN, de Vos RA. Activated microglial cells and complement factors are unrelated to cortical Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 701-8.
16. Thorlacius S, Mollnes TE, Garred P, Aarli JA, Matre R, Tonder O, et al. Plasma exchange in myasthenia gravis: changes in serum complement and immunoglobulins. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 221-7.

