

C3 and C4 complement system components as biomarkers in the intermittent atopic asthma diagnosis

Componentes C3 e C4 do sistema complemento como biomarcadores no diagnóstico de asma atópica intermitente

Tainá Mosca¹, Maria C. S. de Menezes², Patrícia C. L. Dionigi², Roberto Stirbulov³, Wilma C. N. Forte⁴

Resumo

Objetivo: Analisar os componentes séricos C3 e C4 do sistema complemento como possíveis biomarcadores de asma atópica intermitente.

Métodos: Determinação dos níveis séricos dos componentes C3 e C4 do complemento em 70 crianças com história de "chiado no peito" entre 3 e 14 anos. Após 2 anos de acompanhamento ambulatorial, seguindo-se critérios de inclusão e exclusão, as crianças foram divididas em 2 grupos: 40 crianças com asma atópica intermitente e 30 crianças sem asma. Não houve uso de corticosteroides inalatórios ou sistêmicos ou de broncodilatadores de ação prolongada em nenhum dos grupos. Os dois grupos apresentaram faixas etárias semelhantes, comparadas pelo teste *t* de Student. Os resultados dos componentes C3 e C4 mostraram distribuição normal e foram então comparados utilizando-se o teste *t* de Student, considerando-se significante quando $p < 0,05$.

Resultados: Os valores observados no grupo de crianças portadoras de asma atópica intermitente mostraram aumentos significativos para: C3 em 85,0% das crianças; C4 em 87,5%; C3 e C4 em 72,5%; C3 ou C4 em 97,5%, quando comparados aos valores observados das crianças sem asma e da mesma faixa etária.

Conclusão: Observamos um aumento dos valores séricos dos componentes C3 e/ou C4 do sistema complemento na maioria das crianças estudadas portadoras de asma atópica intermitente, em comparação aos valores de crianças sem asma, da mesma faixa etária. Concluímos que a presença de valores aumentados dos componentes C3 e/ou C4 do complemento possa representar um biomarcador no diagnóstico de asma atópica intermitente.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):512-6: Asma, sistema complemento e biomarcador.

Abstract

Objective: To analyze serum C3 and C4 complement system components with a view to their possible utility as biomarkers of intermittent atopic asthma.

Methods: Serum levels of the C3 and C4 complement components were assayed in 70 children aged from 3 to 14 years and with a history of "wheezy chest." After 2 years' outpatients follow-up and after application of inclusion and exclusion criteria, the children were divided into two groups: 40 children with intermittent atopic asthma and 30 children without asthma. None of the children in either group were treated with inhaled or systemic corticosteroids or long-acting bronchodilators. The two groups had similar ages according to Student's *t* test. The C3 and C4 component test results followed a normal distribution and were therefore compared using Student's *t* test with significance set at $p < 0.05$.

Results: The results for the group with intermittent atopic asthma were significantly elevated for C3 in 85.0% of the children, for C4 in 87.5% of the children, for both C3 and C4 in 72.5% of the children, and for either C3 or C4 in 97.5% of the children, when compared with the results for the children without asthma from the same age group.

Conclusions: We observed an increase in the serum levels of the C3 and/or C4 components of the complement system in the majority of the patients with intermittent atopic asthma studied here, when compared with the results for children in the same age group without asthma. We conclude that the presence of elevated C3 and/or C4 complement components could represent a biomarker for diagnosis of intermittent atopic asthma.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):512-6: Asthma, complement system, biomarker.

1. MSc. Professora instrutora, Disciplina de Imunologia, Departamento de Ciências Patológicas, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP.
2. MSc. Médicas assistentes, Setor de Alergia e Imunodeficiências, Departamento de Pediatria, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP.
3. PhD. Chefe, Clínica de Pneumologia, Departamento de Medicina, ISCMSp, São Paulo, SP. Professor adjunto, FCMSCSP, São Paulo, SP.
4. PhD. Professora titular, Disciplina de Imunologia, Departamento de Ciências Patológicas, FCMSCSP, São Paulo, SP. Responsável, Setor de Alergia e Imunodeficiência, Departamento de Pediatria, ISCMSp, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Mosca T, Menezes MC, Dionigi PC, Stirbulov R, Forte WC. C3 and C4 complement system components as biomarkers in the intermittent atopic asthma diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):512-6.

Artigo submetido em 23.03.11, aceito em 10.08.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2135>

Introdução

A asma acomete mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo¹, sendo a doença crônica mais comum da infância. Segundo as informações do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS), foram internadas aproximadamente 200 mil crianças de até 14 anos de idade com diagnóstico de asma no ano de 2004, sendo a quarta causa de internação pelo sistema².

Os diferentes serviços de emergência, ao atender os pacientes em crises de broncoespasmo, orientam o acompanhamento ambulatorial por serviços especializados. Tal orientação tem sido cada vez mais realizada por profissionais de saúde e aceita pelos pacientes. No intervalo entre as crises agudas, entretanto, nem sempre é possível distinguir se o paciente é portador ou não de asma, em especial se esta se apresenta de forma intermitente. Por tal motivo, nos questionamos sobre a possibilidade de novos marcadores para a asma intermitente.

A asma é definida como doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios repetidos de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, em particular à noite e pela manhã ao despertar².

O sistema complemento, constituído por mais de 30 proteínas plasmáticas e de superfície celular, com interação entre si e com outros componentes do sistema imunológico, atua de forma altamente regulada, gerando produtos que destroem células infectadas ou microrganismos. Os produtos da ativação de proteínas do sistema complemento têm diferentes efeitos biológicos. Assim, anafilatoxinas e componentes quimioatraentes C3a, C4a e C5a podem contribuir para processos inflamatórios, recrutando leucócitos, aumentando a permeabilidade vascular, estimulando a broncoconstrição e causando degranulação de mastócitos³⁻⁷.

Pesquisas no lavado broncoalveolar de pacientes com asma evidenciaram valores elevados das anafilatoxinas C3a e C5a⁸. Foram descritas, na asma, variações nas regiões gênicas que codificam as moléculas de C3⁹ e do receptor para C3¹⁰. Estes dados sugerem que a ativação do sistema complemento possa ser um dos fatores para o desenvolvimento da disfunção respiratória associada ao processo inflamatório da asma.

Tendo em vista os recentes trabalhos sobre complemento em asma, a importância da doença e a dificuldade de diagnóstico de asma intermitente, o presente estudo teve como objetivo a quantificação dos componentes C3 e C4 do sistema complemento no soro de crianças com história de broncoespasmo, para depois agrupá-las em portadoras e não portadoras de asma atópica intermitente, e comparação dos valores dos componentes séricos C3 e C4 nos 2 grupos de crianças.

Casuística e métodos

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Especialidade em Alergia, em conjunto com o Laboratório de Imunologia. Foram selecionadas 70 crianças por um período de 1 ano, com

idades entre 3 e 14 anos, com acompanhamento por 2 anos. Na maioria dos casos, os pacientes eram encaminhados a partir de serviços de emergência por história de "chiado no peito". Ao iniciar o atendimento ambulatorial, além da anamnese e exame físico, foram solicitados exames complementares: hemograma, parasitológico de fezes, sedimento urinário, imagem radiológica de tórax, prova de função pulmonar, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (Prick test), dosagens de imunoglobulinas séricas e diferentes exames para diagnósticos diferenciais, na dependência da anamnese e exame físico, tais como iontoforese, pesquisa de refluxo gastroesofágico, exames para autoimunidade, sorologias para afastar processos infecciosos e derivativo de proteína purificada (PPD).

Ao iniciar o atendimento ambulatorial, foram ainda realizadas as dosagens dos componentes séricos C3 e C4 do complemento. Para a aplicação do método laboratorial foi feita a separação do soro e armazenamento à -4 °C por até 5 dias, até o procedimento. As dosagens dos componentes C3 e C4 foram determinadas com auxílio de placas de imunodifusão radial (Dade Behring, Marburg, Germany), sendo todas as leituras feitas pelo mesmo profissional.

Após os resultados dos exames complementares e o acompanhamento clínico ambulatorial, foram selecionados 70 pacientes com história de broncoespasmo, com idades entre 3 e 14 anos, sendo excluídas crianças que tivessem recebido imunossuppressores/transfusões/imunizações/imunoterapia nos últimos 3 meses ou que tivessem sido submetidas a cirurgias recentes ou com doenças associadas ou que apresentassem desnutrição ou processos infecciosos bacterianos ou parasitários.

Sequencialmente, os 70 pacientes foram separados em 2 grupos: 40 crianças portadoras de asma intermitente atópica e 30 crianças sem asma. O diagnóstico de asma intermitente foi confirmado por anamnese, exame físico e provas de função pulmonar concordantes com o diagnóstico (raros sintomas, despertares noturnos, exacerbações, sem exacerbações graves, com $VEF_1 \geq 80\%$ do predito, segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma²). Esses 40 pacientes apresentavam ainda positividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata coerentes com a história clínica, história de atopia pessoal ou familiar, levando ao diagnóstico final de asma atópica intermitente. As outras 30 crianças não apresentaram sinais e sintomas de asma ou outras atopias, durante o período de 2 anos de evolução, tendo como diagnóstico retrospectivo o broncoespasmo reacional.

Os dois grupos selecionados apresentavam a mesma faixa etária.

Além das 70 crianças, demais pacientes não foram considerados para o presente trabalho, pois não preenchiam totalmente os critérios propostos para inclusão no estudo. Tais pacientes apresentavam outros diagnósticos, como refluxo gastroesofágico, malformações congênitas, doenças cardíacas, síndrome de Löeffler, doença celíaca.

Nenhuma das 70 crianças recebeu tratamento medicamentoso durante o acompanhamento, pois a principal hipótese diagnóstica era de asma intermitente.

Análise dos dados e aspectos éticos

Os resultados das dosagens de complemento apresentaram distribuição normal. As variáveis numéricas foram avaliadas através do teste *t* de Student. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. O intervalo de confiança para verificação da validade da amostra foi determinado com auxílio do *software* Epi-Info.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (nº 207/10).

Resultados

Dos pacientes encaminhados de Serviços de Emergência por história de "chiado no peito" e acompanhados por 2 anos em Ambulatório de Especialidade em Alergia, 40 apresentaram diagnóstico de asma intermitente (critérios classificatórios previamente descritos) e em 30 pacientes foram feitos diagnósticos retrospectivos de broncoespasmo reacional.

Os pacientes portadores de asma controlada eram de ambos os gêneros, sendo 25 do gênero masculino e 15 do feminino, com idades variando de 3 a 14 anos e média de idade de 7 anos. Entre as crianças sem asma, 15 eram do gênero feminino e 15 do masculino, com idade variando de 3 a 14 anos e média de idade de 8 anos. A distribuição da faixa etária foi semelhante nos 2 grupos, não havendo diferença pelo *t* de Student.

Os resultados obtidos encontram-se sob a forma de tabelas.

A Tabela 1 mostra as médias aritméticas e os desvios padrão dos valores séricos dos componentes C3 e C4 observados nos 40 portadores de asma atópica intermitente e em 30 crianças sem asma.

Notam-se valores elevados estatisticamente significantes ($p < 0,05$) dos componentes C3 e C4 nos portadores de asma atópica intermitente, em comparação aos valores observados nas crianças sem asma.

Na Tabela 2 encontram-se as idades dos pacientes e os valores séricos dos componentes C3 e C4 do complemento para cada criança, as médias e os desvios padrão dos dois grupos. Observam-se valores aumentados para C3 em 85% dos pacientes com asma atópica e valores aumentados para

Tabela 1 - Média aritmética (mg/dL) \pm desvio padrão dos valores séricos dos componentes C3 e C4 do sistema complemento observados em 40 crianças portadoras de asma atópica intermitente e em 30 crianças saudáveis e sem asma, ambos os grupos com idades variando entre 3 e 14 anos

	C3	C4
Portadores de asma	143,6* \pm 28,8	30,2* \pm 9,8
Sem asma	98,9 \pm 12,3	18,4 \pm 3,5

Teste *t* de Student ($p < 0,05$)

* Diferença significativa entre os portadores de asma e o grupo-controle.

C4 em 87,5% do grupo com asma, quando tais valores foram comparados à faixa de normalidade previamente estabelecida e adotada pelo Laboratório de Imunologia. Os valores séricos de C3 e C4 das crianças sem asma estiveram dentro da faixa de normalidade previamente estabelecida.

Os intervalos de confiança calculados para os valores estatisticamente aumentados, no soro de indivíduos com asma, foram de 61,8 a 90,2% para C3, de 58,8 a 77,5% para C4, 44,8 a 77,5% para C3 e C4 elevados e de 78,1 a 98,3% para C3 ou C4 aumentados em relação aos valores observados no soro de crianças saudáveis sem asma.

Discussão

Os dados observados no presente trabalho mostram um aumento significativo dos valores séricos dos componentes C3 e/ou C4 do complemento na maioria dos pacientes portadores de asma intermitente atópica, quando comparados aos valores de crianças saudáveis e sem asma, da mesma faixa etária. Os valores de C3 e C4 observados no soro das crianças saudáveis estavam dentro da faixa de normalidade previamente determinada e adotada pelo laboratório de imunologia. O intervalo de confiança calculado mostrou-se pequeno, sugerindo que a amostra estudada é representativa.

Vários pacientes inicialmente estudados não foram considerados para o presente trabalho, na tentativa de ser analisada uma única variável: a asma intermitente atópica.

Nenhum dos pacientes estudados no presente trabalho recebeu tratamento medicamentoso, o que está de acordo com os critérios terapêuticos para asma intermitente, segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo na Asma². Não foram considerados outros grupos de asma, pois seria necessário o uso de corticosteroides inalatórios ou sistêmicos, e de β adrenérgicos de longa ação. Assim, tentou-se evitar a possível interferência de medicamentos nos resultados.

Os fragmentos C3a e C4a têm pronunciado efeito inflamatório e de hiper-reatividade, podendo contribuir na patogenia da asma. A alta produção dos fragmentos C3a e C4a resulta em elevação dos componentes totais C3 e C4, uma vez que os componentes de frações "a", fazendo exceção de C2a, apresentam menor peso molecular, permanecendo livres no plasma, enquanto os fragmentos "b", ainda exceto C2b, têm maior peso molecular, dando continuidade à cascata do complemento: C1qrs, C4b, C2a, C3b, C5b6789⁷. Assim, os aumentos dos fragmentos C3a e C4a são os principais responsáveis pela elevação plasmática dos componentes C3 e C4. Considerou-se ainda que a quantificação das subfrações de C3 e de C4 do complemento é de alto custo, tornando-se difícil sua aplicabilidade tendo em vista a possibilidade de biomarcadores na asma. Por tais motivos, foram quantificados os componentes séricos C3 e C4 para o presente trabalho.

A sensibilização e a progressão da asma são influenciadas pelo balanço entre a função das células mesenquimais e componentes da resposta imunológica inata e adaptativa^{11,12}. A resposta inata tem sido cada vez mais valorizada na patogenia da asma¹³⁻¹⁵ e, em especial, na participação do complemento na asma.

Najan et al.¹⁶, analisando 64 pacientes com asma moderada grave, com idade variando de 1 a 12 anos, verificaram elevados valores séricos de C3, determinados por imunodifusão radial, na maioria dos pacientes estudados. Segundo os autores, é possível que o elevado valor de C3 seja decorrente da ação de citocinas envolvidas na patogênica da asma. Foi demonstrado ainda que as citocinas IL-4

e IL-13, envolvidas na asma^{17,18}, induzem a expressão de RNA para C3 em células epiteliais humanas¹⁹. Hasegawa et al.¹⁰ encontraram associação entre proteínas do sistema complemento e o desenvolvimento de asma: os polimorfismos nos genes de C3, C5 e nos de receptores para C3a e C5a estão relacionados com níveis elevados de IgE e com o desenvolvimento de asma em crianças e adultos¹⁰. Crianças

Tabela 2 - Valores séricos dos componentes C3 e C4 do complemento em 40 portadores de asma atópica intermitente e em 30 crianças sem asma

Portadores de asma				Sem asma			
Paciente	Idade (anos)	C3 (Mg/dL)	C4 (mg/dL)	Paciente	Idade (anos)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)
1	3	130,2*	25,6*	1	3	81,6	15,1
2	3	133,9*	24,4*	2	3	104,2	14,8
3	3	121,6*	38,0*	3	4	98,1	19,6
4	3	110,3	28,3*	4	4	110,3	20,4
5	3	133,9*	22,0	5	4	110,3	20,0
6	4	140,2*	31,0*	6	4	104,2	18,2
7	4	129,0*	24,0*	7	5	72,9	15,5
8	4	180,0*	37,8*	8	5	116,5	11,8
9	4	129,0*	24,0*	9	5	90,2	15,6
10	5	135,6*	14,8	10	5	91,1	14,2
11	5	133,9*	18,5	11	6	100,5	13,6
12	5	115,5	55,5*	12	6	119,3	21,7
13	5	116,5	25,6*	13	6	98,0	23,0
14	5	146,7*	22,0	14	6	90,5	16,5
15	5	135,6*	29,6*	15	6	95,0	21,8
16	5	127,7*	28,3*	16	7	98,1	15,1
17	5	130,2*	25,5*	17	7	86,9	17,3
18	5	115,5	56,3*	18	8	85,0	18,5
19	5	187,0*	43,4*	19	8	91,9	23,3
20	6	154,0*	49,4*	20	9	84,3	13,4
21	6	135,6*	25,6*	21	9	97,2	18,7
22	7	117,0	18,5	22	10	108,2	21,0
23	7	122,8*	27,0*	23	11	101,3	21,8
24	7	135,6*	28,3*	24	12	98,1	15,1
25	7	164,7*	32,4*	25	12	98,1	17,3
26	8	194,0*	26,0*	26	13	116,5	23,1
27	8	122,8*	27,0*	27	13	109,6	21,8
28	9	142,3*	32,4*	28	14	110,5	23,7
29	9	127,7*	23,8*	29	14	78,2	22,3
30	9	135,6*	25,6*	30	14	119,8	16,5
31	10	220,8*	52,1*				
32	10	129,1*	25,6*				
33	10	118,5	24,7*				
34	11	122,8*	24,3*				
35	11	127,7*	36,6*				
36	12	194,0*	36,5*				
37	13	173,0*	25,2*				
38	14	180,0*	33,8*				
39	14	223,0*	36,5*				
40	14	154,0*	24,0*				
Média:	7	143,6	30,2	Média:	8	98,9	18,4
DP:	3	28,8	9,8	DP:	4	12,3	3,5

Média = média aritmética; DP = desvio padrão.

* Valor superior à faixa de normalidade previamente estabelecida: C3 = 72,9 a 119,8 e C4 = 11,8 a 23,7 mg/dL.

que moram em casas com fumantes apresentaram valores séricos elevados de C3²⁰.

Modelos em animais também têm colaborado para o estudo do complemento na asma. Foi verificado que camundongos deficientes de C3²¹ ou do receptor para C3²² não desenvolvem asma. O bloqueio de receptores para C3 inibiu a hiper-reatividade e a inflamação das vias aéreas da asma em murinos²³. Materiais particulados, como partículas de diesel, induziram a deposição de C3 no epitélio brônquico de camundongos, assim como camundongos expostos a poluentes apresentaram elevadas concentrações de C3 no lavado broncoalveolar²⁴.

No presente trabalho observamos que a maioria dos pacientes estudados com asma atópica intermitente apresenta valores séricos aumentados de C3 e/ou de C4, quando comparados aos valores normais encontrados em crianças sem asma da mesma faixa etária. Concluímos sobre um aumento dos componentes C3 e C4 nos pacientes estudados portadores de asma intermitente. Tais componentes podem ser biomarcadores de asma atópica intermitente nos pacientes estudados.

Tendo-se em vista a importância da asma, sua mortalidade e morbidade, tornam-se necessários mais estudos sobre a contribuição do sistema complemento na patogenia da doença.

Referências

- Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Global strategy for asthma management. Update 2009. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 17/01/11.
- IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32:S447-74.
- Nagata S, Glovsky MM. Activation of human serum complement with allergens. Generation of C3a, C4a and C5a and induction of human neutrophil aggregation. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:24-32.
- Köhl J. Self, non-self, and danger: a complementary view. *Adv Exp Med Biol*. 2006;586:71-94.
- Haas PJ, van Striip J. Anaphylatoxins: their role in bacterial infection and inflammation. *Immunol Res*. 2007;37:161-75.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Innate immunity. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, editors. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6th ed. New York: Garland Science Publishing; 2005. p. 55-76.
- Forte WC. Sistema complemento. In: Forte WC, editor. *Imunologia do básico ao aplicado*. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2007. p. 47-54.
- Krug N, Tschernig T, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM, Köhl J. Complement factors C3a and C5a are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1841-3.
- Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, et al. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. *J Hum Genet*. 2008;53:728-38.
- Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, Mao XQ, et al. Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet*. 2004;115:295-301.
- Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:193-204.
- Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:142-52.
- Buc M, Dzurilla M, Vrlík M, Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009;57:331-44.
- Finn PW, Bigby TD. Innate immunity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:260-5.
- Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:963-72.
- Najam FI, Giasuddin AS, Shembesh AH. Complement components (C3, C4) in childhood asthma. *Indian J Pediatr*. 2005;72:745-9.
- de Faria IC, de Faria EJ, Toro AA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Association of TGF-beta1, CD14, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphisms with asthma severity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:203-10.
- Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:S68-75.
- Khirwadkar K, Zilow G, Oppermann M, Kabelitz D, Rother K. Interleukin-4 augments production of the third complement component by the alveolar epithelial cell line A549. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;100:35-41.
- Hawlich H, Belkaid Y, Baelder R, Hildeman D, Gerard C, Köhl J. C5a negatively regulates Toll-like receptor 4-induced immune responses. *Immunity*. 2005;22:415-26.
- Drouin SM, Corry DB, Kildsgaard J, Wetsel RA. Cutting edge: the absence of C3 demonstrates a role for complement in Th2 effector functions in a murine model of pulmonary allergy. *J Immunol*. 2001;167:4141-5.
- Zhang X, Lewkowich IP, Köhl G, Clark JR, Wills-Karp M, Köhl J. A protective role for C5a in the development of allergic asthma associated with altered levels of B7-H1 and B7-DC on plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2009;182:5123-30.
- Köhl J. The role of complement in danger sensing and transmission. *Immunol Res*. 2006;34:157-76.
- Köhl J, Wills-Karp M. A dual role for complement in allergic asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:283-9.

Correspondência:

Tainá Mosca
Departamento de Ciências Patológicas
Faculdade de Ciências Médicas
da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)
Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112
CEP 01221-020 - Vila Buarque, SP
Tel.: (11) 2176.7311
E-mail: taina.mosca@gmail.com