

O Sistema Complemento nas Doenças: Genética e Patogenia^(*)

The Complement System in Diseases: Genetic and Pathogeny

Shirley Ramos da Rosa Utiyama⁽¹⁾, Iara Taborda de Messias Reason⁽²⁾ e Lorete Maria da Silva Kotze⁽³⁾

RESUMO

O sistema complemento é parte fundamental da imunidade inata e contribui na remoção de complexos imunes e na ativação de processos inflamatórios. Essas proteínas representam um meio rápido e eficiente de proteção do hospedeiro contra microorganismos invasores. Associações entre complemento e doenças são observadas em situações de deficiência do complemento, anormalidades na regulação do complemento e nas inflamações. Ativação imprópria ou excessiva do complemento pode levar a conseqüências lesivas em virtude da grave destruição tecidual inflamatória. Evidências clínicas e experimentais ressaltam o papel do complemento na patogênese de inúmeras doenças inflamatórias, que incluem não apenas doenças por imune-complexos e auto-imunes, como também falência de órgãos subsequentes a sepse, traumas múltiplos e queimaduras. O polimorfismo genético tem sido descrito para diversos componentes de membrana, proteínas solúveis de controle e receptores do sistema complemento. Atualmente, o polimorfismo dos componentes do complemento pode ser estudado usualmente, tanto pela pesquisa fenotípica das variantes protéicas (fenotipagem) como pela caracterização genômica do DNA (genotipagem), e tem contribuído para o entendimento da patogênese de diferentes enfermidades. Doenças imunologicamente mediadas estão associadas às variantes alotípicas do complemento, em particular lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença celíaca, deficiência de IgA e IgG4, entre outras. A presente revisão tem por objetivo dar uma visão dos conhecimentos atuais na área da genética do complemento, bem como da participação desse sistema na patogenia de diferentes doenças.

Palavras-chave: sistema complemento, variabilidade alotípica, inflamação.

ABSTRACT

The complement system is an important part of the innate immunity and plays an essential role in the clearance of immune-complexes and in the activation of the inflammatory process. Complement proteins provide rapid and efficient means to protect the host from invasive microorganisms. Associations between complement and diseases are observed in situations of complement deficiency, abnormalities in the regulation of the complement system and inflammation. Inappropriate or excessive activation of the complement can lead to harmful consequences due to severe inflammatory tissue destruction. Clinical and experimental evidences implicate the role of complement in the pathogenesis of numerous inflammatory diseases, which includes not only immune complex and autoimmune disorders, but also organ failure subsequent to sepsis, multiple trauma and burns. Genetic variability has been described for several components, control proteins and receptors of the complement system. Complement protein variability can currently be studied, both by phenotypic assessment of protein variants (phenotyping) and characterization of genomic DNA (genotyping). The genetic variability of complement proteins has provided some light on the pathogenesis of a large group of disorders. Association of different allotypic variants of the complement with immune-mediated diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, insulin-dependent diabetes mellitus, liver cirrhosis, autoimmune hepatitis, multiple sclerosis, celiac disease and IgA/IgG4 deficiency has been described by various authors. The aim of the present review is to provide recent knowledge of the genetics of complement, as well as of the participation of this system in the pathogenesis of different diseases.

Keywords: complement system, allotypic variability, inflammation.

* Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Hospital Universitário Cajuru, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Recebido em 29/03/2004. Aprovado, após revisão, em 16/04/2004.

1. Professora adjunta da Disciplina de Estágio Supervisionado de Farmacêutico-Bioquímico e da Disciplina de Imunologia Clínica, do Departamento de Patologia Médica, UFPR.

2. Professora adjunta da Disciplina de Patologia Clínica, Departamento de Patologia Médica, UFPR.

3. Professora adjunta da Disciplina de Gastroenterologia, do Departamento de Clínica Médica da UFPR (aposentada) e do Curso de Medicina da PUC-PR.

Endereço para correspondência: Shirley Ramos da Rosa Utiyama. Laboratório de Imunopatologia. Departamento de Patologia Médica, setor de Ciências da Saúde. Rua Padre Camargo, 280, CEP 80060-240, Curitiba, Paraná. E-mail: shirley@ufpr.br

INTRODUÇÃO

O complemento é parte integrante da resposta imunológica inata do hospedeiro e consiste em um complexo sistema de proteínas plasmáticas e associadas às membranas celulares, reconhecido também como um dos principais mecanismos efetores na defesa contra infecções (Figura 1). Além disso, o complemento desempenha importante papel no processo inflamatório e na remoção de complexos imunes circulantes e células apoptóticas, apresentando além do efeito benéfico para o hospedeiro, uma relevante participação na etiopatogenia de diferentes doenças^(1,2,3).

Nas últimas décadas, os conhecimentos adquiridos com relação à genética do complemento levaram a um melhor entendimento de várias situações clínicas graves e do papel desse na susceptibilidade às doenças. Atualmente, existem evidências da variabilidade alotípica para a maioria das proteínas do complemento, destacando-se os componentes C2, C4 e BF, codificados por genes da região de classe III do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), no cromossoma 6 humano^(4,5). Alguns alelos desses componentes estão associados a um risco aumentado de

doenças auto-imunes e infecciosas, entre outras, e suportam a possibilidade de que essas variantes participariam do mecanismo etiopatogênico dessas doenças, como resultado das propriedades específicas das diferentes variantes^(6,7).

O COMPLEMENTO NA PATOGENIA DAS DOENÇAS

Deficiências hereditárias de quase todos os componentes do complemento e da maior parte das proteínas regulatórias e receptores têm sido detectadas em seres humanos. Essas deficiências, usualmente herdadas de forma autossômica recessiva, são raras e como o complemento não é dosado rotineiramente em indivíduos saudáveis, torna-se difícil determinar a incidência das mesmas nas diferentes populações. Além disso, apesar das várias atividades biológicas do complemento, muitas vezes as deficiências dos componentes não levam a sintomas clínicos, em função da atuação conjunta das diferentes vias de ativação⁽⁹⁾.

Basicamente, têm-se três associações principais entre complemento e doenças: 1) a deficiência associada à suscep-

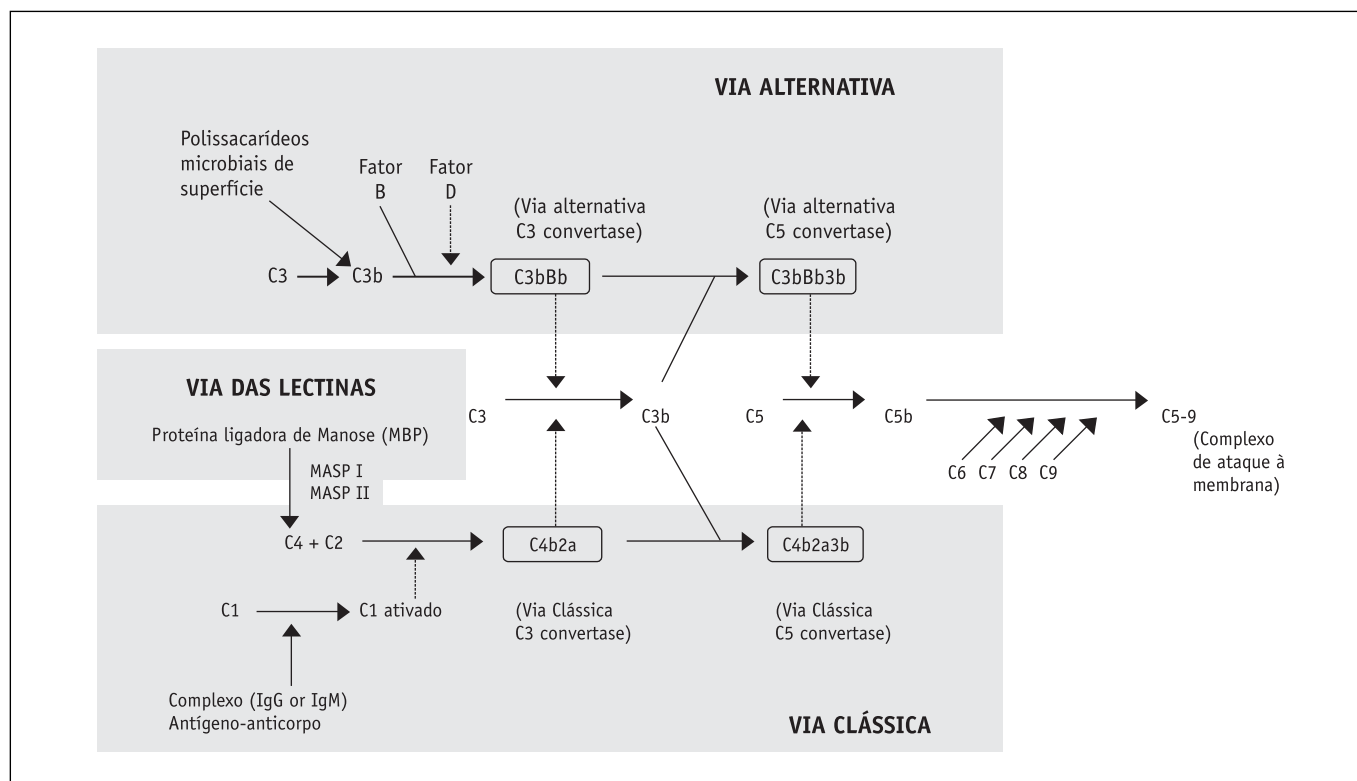


FIGURA 1 – Vias de ativação do complemento.

tibilidade a infecções; 2) as conseqüências de anormalidades na regulação do complemento e 3) a deficiência associada às doenças inflamatórias⁽³⁾.

O COMPLEMENTO E AS INFECÇÕES

As deficiências do complemento relacionadas com o aumento de susceptibilidade a infecções envolvem diversos componentes. A deficiência de C3 compromete as atividades relacionadas com a opsonização e fagocitose, causando uma susceptibilidade maior às infecções por bactérias piogênicas, tais como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. O mecanismo normal de defesa contra essas bactérias é a opsonização com anticorpos, seguida de ativação do complemento, fagocitose e morte celular. Os fragmentos C3b e iC3b são as principais opsoninas nesses casos⁽¹⁰⁾. As deficiências dos componentes terminais do complexo de ataque à membrana (MAC) vão comprometer a atividade lítica e estão relacionadas quase que exclusivamente com infecções por *Neisseria meningitidis*. Esse fato sugere que a defesa normal contra estas cepas envolve, principalmente, a função bactericida do complemento, com a formação de um canal lítico na bactéria^(9,11).

A deficiência da proteína ligante de manose (MBL) também está envolvida com maior susceptibilidade às infecções piogênicas recorrentes, por comprometimento da opsonização⁽¹²⁾. Em algumas situações, porém, maiores concentrações da proteína podem, também, estar relacionadas com a gravidade da infecção. Pacientes da Etiópia, com hanseníase virchowiana, apresentaram maior concentração de MBL em relação aos grupos-controles sadios. Sugere-se que a opsonização, por MBL, de organismos intracelulares como as microbactérias possa favorecer a sua entrada nas células⁽³⁾. Recentemente, foi descrita a deficiência de MASP-2 em infecções de repetição.

Por outro lado ainda, alguns vírus e bactérias intracelulares utilizam-se de moléculas regulatórias e receptores do complemento como um meio de entrar nas células. É o caso do vírus Epstein-Barr com o CR2 de linfócitos B; do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com os receptores CR1, CR2 e CR3; o vírus do sarampo com a proteína regulatória MCP e alguns picornavírus com a molécula de DAF, entre outros⁽³⁾.

COMPROMETIMENTO NA REGULAÇÃO DO COMPLEMENTO

As deficiências do complemento, gerando anormalidades na regulação, estão envolvidas com diversas proteínas. A deficiência do inibidor de C1, transmitida de forma autossômica dominante, é uma das anormalidades mais

comuns e está relacionada com o angioedema hereditário. A doença é recorrente, sendo que traumas ou infecções constituem fatores de ativação do complemento. A ativação de C1 é descontrolada, com geração de C4b2a e ativação de cininas. Os fatores que alteram a permeabilidade vascular como C4a, bradicinina, histamina e C2b são os maiores envolvidos no edema e dor, causando grave sintoma quando afeta a mucosa intestinal e podendo causar morte por sufocação, ao levar à obstrução de vias aéreas⁽¹³⁾.

Deficiências do fator I e H estão associadas com anormalidade na degradação de C3b, com conseqüente descontrolo da clivagem de C3 pela C3 convertase da via alternativa (C3bBb). Isto induz a uma situação de deficiência secundária, por consumo, tanto de C3 como de BF, levando a infecções por bactérias piogênicas, assim como por meningococos e gonococos^(9,13). A deficiência do fator H também predispõe a glomerulonefrites. Embora não se conheça exatamente o mecanismo, é possível que a ativação contínua de C3, próximo à membrana basal glomerular, leve à deposição de C3b no glomérulo e conseqüente inflamação. O fator nefrítico de C3 também tem sido associado a glomerulonefrites, principalmente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Esse consiste em um auto-anticorpo que se liga e estabiliza a C3 convertase (C3bBb), levando a um consumo descontrolado de C3 e remoção inadequada de complexos imunes, favorecendo o processo inflamatório no glomérulo⁽¹⁰⁾. Deficiências dos fatores P e D também estão associadas com aumento da susceptibilidade a infecções⁽¹¹⁾.

A hemoglobínúria paroxística noturna é um exemplo de conseqüência na falha de regulação do complexo de ataque à membrana (MAC), por comprometimento da expressão do DAF e de CD59 na membrana celular. A causa primária da doença é um defeito genético na síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI), que representa uma âncora para a expressão de mais de 40 proteínas de membrana. A ausência dessas duas proteínas de controle é responsável pela grande sensibilidade do eritrócito à lise pelo complemento, especialmente na condição fisiológica de baixo pH noturno^(11,14).

O COMPLEMENTO E AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

O complemento contribui ainda para a inflamação e dano tecidual em doenças neurodegenerativas e auto-imunes, especialmente com manifestações renais e dermatológicas, assim como na injúria isquêmica e reperfusão, ou ainda em situações de choque⁽¹⁴⁾.

O complemento pode ser ativado nos tecidos por meio dos complexos imunes e de fosfolípidos e proteínas mitocondriais, expostos após isquemia tecidual e reperfusão. Esses ativam o complemento diretamente, ligando C1q ou MBL, ou indiretamente pelos anticorpos naturais ou proteína C reativa, que ativam a via clássica. O complemento que é ativado nos sítios de injúria tecidual vai causar dano pela deposição do MAC e de ligantes como C4b e C3b que ativam leucócitos com receptores do complemento. As anafilatoxinas C3a e C5a liberadas também contribuem para amplificar a injúria ao promover o influxo e ativação de células inflamatórias. Células e tecidos necróticos não expressam as moléculas regulatórias que previnem a ativação do complemento em tecidos normais⁽¹⁵⁾.

O estado de choque que pode acompanhar a bacteremia por microorganismos Gram-negativos é mediado, em parte, pela ativação de complemento por endotoxinas. As anafilatoxinas liberadas estimulam a agregação intravascular de neutrófilos, levando à formação de êmbolos que se depositam na microvasculatura pulmonar, podendo levar ao edema e choque⁽¹⁶⁾.

Sob condições fisiológicas, o complemento contribui efetivamente na eliminação de microorganismos recobertos de anticorpos, promovendo a remoção dos complexos imunes. Entretanto, quando os complexos imunes não são eliminados, o complemento torna-se cronicamente ativado, promovendo a inflamação. Um exemplo disso é na resposta de anticorpos a auto-antígenos que não podem ser carregados do organismo, por estarem limitados a um determinado órgão, no qual a doença se expressa, como na síndrome de Goodpasture e na miastenia *gravis*. Infecções crônicas, como a hepatite C e a endocardite bacteriana, também tendem a perpetuar a formação de complexos imunes, com intensa ativação e consumo de complemento⁽¹⁵⁾.

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), a ativação de complemento, por complexos imunes que se depositam em múltiplos órgãos, está diretamente ligada à fisiopatogenia da doença. Por outro lado, a deficiência homocigótica hereditária de C1q, C1r, C1s, C4 e C2 está fortemente associada com a susceptibilidade ao LES. O comprometimento na ativação da via clássica, decorrente dessa deficiência, vai refletir, diretamente, na solubilização, bem como na remoção dos complexos. Deficiência de CR1 também compromete a remoção dos complexos, favorecendo a deposição desses em diferentes tecidos e consequente inflamação^(10,13,14). Outras doenças mediadas por

complexos imunes, como artrite reumatóide, glomerulonefrites e vasculites, também apresentam mecanismos semelhantes a estes envolvidos na sua patogenia⁽¹¹⁾.

Por outro lado, a participação do complemento na eliminação de células apoptóticas dos tecidos é um fator importante na remoção de resíduos celulares, como componentes citoplasmáticos e nucleares parcialmente degradados. Diante de uma deficiência do complemento, principalmente de C1q, há falha na remoção desses resíduos, que pode suscitar uma resposta auto-imune⁽¹⁵⁾.

Na doença celíaca, a propriedade do glúten de ativar a via alternativa⁽¹⁷⁾, assim como a presença de complexos imunes ativando a via clássica⁽¹⁸⁾ estão diretamente envolvidos no processo inflamatório presente na mucosa intestinal dos pacientes.

Estudos recentes enfatizam ainda o efeito pró-inflamatório da MBL com participação em situações de infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca reumática e *diabetes mellitus* insulino-dependente, entre outras.

GENÉTICA E POLIMORFISMO DO SISTEMA COMPLEMENTO

Durante as últimas décadas, novos conhecimentos foram adquiridos com relação à genética do complemento, o que levou a um melhor entendimento de várias situações clínicas graves⁽¹⁹⁾. O estudo genético das proteínas do complemento teve início com a descoberta de deficiências do complemento em animais e humanos. Em 1919, Moore descobriu uma linhagem de porquinhos-da-índia com deficiência de complemento. O soro desses animais não mediava a citólise dependente de anticorpo⁽²⁰⁾.

O primeiro relato de polimorfismo do complemento foi descrito por Alper e Propp⁽²¹⁾, para o terceiro componente humano (C3). Desde então, estudos sobre deficiências e polimorfismo, em diferentes espécies, de caráter fenotípico e genotípico têm se acumulado. Tais estudos têm permitido detectar indivíduos deficientes homocigotos e portadores heterocigotos, em estudos em famílias, e reunir evidências para associações de certos alelos com diferentes doenças⁽¹⁴⁾.

Recentemente, avanços na biologia molecular têm facilitado a caracterização dos alelos do complemento. Tanto a caracterização fenotípica das variantes proteicas (alotipagem) como a caracterização genômica do DNA (genotipagem) são usadas habitualmente⁽¹⁴⁾. Os alelos compreendem as variações de um mesmo gene e diferem

entre si por pequenas mudanças na seqüência de seus nucleotídeos. Esses ocupam o mesmo *locus* gênico em cromossomas homólogos e são os responsáveis por uma dada característica. O fenótipo consiste no conjunto de características visíveis ou detectáveis em um indivíduo ou organismo e é determinado pelo seu genótipo e pelas condições ambientais. As diferenças fenotípicas detectadas por métodos imunológicos são denominadas de aloantígenos, enquanto as diferenças por carga e/ou peso molecular, detectadas por métodos eletroforéticos, são denominadas variantes eletroforéticas ou alótipos.

O termo polimorfismo refere-se à ocorrência simultânea de diferentes genótipos, resultantes da combinação de alelos de um mesmo *locus*, que podem ou não resultar em diferentes fenótipos. Porém, para que um *locus* gênico seja considerado polimórfico, o seu alelo mais comum não deve apresentar freqüência populacional superior a 99%, de modo que o outro alelo polimorfo tenha freqüência igual ou maior que 1%. Entretanto, a definição clássica preconiza que o termo se refira ao gene (ou *locus* gênico) e não a cada alelo individualmente. Os alelos de um gene polimórfico são denominados polimorfos (aqueles com freqüência entre 1% e 99%) e idiomorfos (com freqüência inferior a 1%).

A fenotipagem (alotipagem) dos componentes do complemento pode ser determinada por alterações no peso molecular, mobilidade eletroforética, ponto isoelétrico e atividade funcional das diferentes variantes. A metodologia mais utilizada para sua detecção é a da diferença de cargas elétricas, por meio da eletroforese em gel de agarose sob alta voltagem, que é o método básico para a separação das variantes. O gel específico e o sistema tampão variam para cada componente e anticorpos monoclonais permitem distinguir diferentes alótipos^(22,23). A genotipagem é realizada por estudos do polimorfismo de fragmentos de restrição (RFPL) e por reação em cadeia da polimerase (PCR), usando *primers* específicos, seguido de digestão enzimática e seqüenciamento^(14, 20).

Atualmente, existem evidências de polimorfismo genético para a maioria dos componentes do complemento, destacando-se os componentes iniciais que fazem parte das C3 convertases (C4, C2, C3 e BF), assim como algumas proteínas regulatórias solúveis e de membrana, além dos receptores do complemento^(4,20,24).

O aumento significativo da freqüência de determinadas variantes genéticas de C4, C2, C3 e BF em uma série de doenças como lúpus eritematoso sistêmico, hanseníase,

esclerose múltipla, glomerulonefrite crônica, *diabetes mellitus* insulino-dependente, artrite reumatóide e espondilite anquilosante, entre outras, suporta a possibilidade de que estas variantes participariam do mecanismo etiopatogênico dessas doenças, como resultado das propriedades biológicas específicas das diferentes variantes^(4,6,7,8,22).

VARIABILIDADE ALOTÍPICA DE C3, C4 E C2 E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS

A expressão de C3 é controlada por um gene localizado no cromossoma 19. Em humanos, duas variantes alélicas principais foram identificadas baseado na mobilidade eletroforética dos alótipos. São estas: C3*S (*slow*) e C3*F (*fast*), além de mais 20 alelos raros⁽²⁵⁾. A variante C3*S é a mais comum, com uma freqüência de 0,79; 0,95; 0,97 e 0,99 em brancos, negros americanos, índios sul-americanos e população asiática, respectivamente⁽²⁶⁾. O significado biológico desse grande número de variantes ainda não está esclarecido, sendo poucos os relatos de associação do polimorfismo de C3 com outras doenças. Alguns estudos mostram aumento da freqüência de C3*F em pacientes com artrite reumatóide, fibrose cística e em pacientes idosos com arteriosclerose⁽²³⁾. A diminuição dessa variante foi descrita em pacientes com esquizofrenia⁽²⁷⁾. A associação de C3*S com nefropatia por IgA, lipodistrofia parcial e cirrose em crianças indianas também foi observada⁽⁴⁾.

Os componentes C2, C4 e BF são codificados por genes localizados na região de classe III do MHC, no braço curto do cromossoma 6, e são herdados como uma só unidade, denominada complotipo (Figura 2). Dessas três proteínas, C4 é a mais polimórfica, sendo o único componente do complemento que existe como dois isótipos distintos e, cuja síntese é codificada por dois genes diferentes, C4A e C4B. Pelo menos 40 alelos para cada gene já foram relatados, incluindo os alelos nulos, C4A*Q0 e C4B*Q0, responsáveis pela ausência da proteína C4A e C4B no soro (Q = quantidade zero)⁽²⁶⁾. Apesar da maior parte dos casos de alelos nulos ser devida à deleção do gene, aproximadamente 40% deles decorre da não-expressão de genes não alterados⁽²⁸⁾. Alelos nulos de C4A ou C4B ocorrem com uma freqüência de 10% a 20% em diferentes populações⁽²⁰⁾.

Os dois isótipos de C4 (C4A e C4B) diferem apenas em quatro resíduos de aminoácidos, encontrados na cadeia alfa junto à ligação tioéster. Essa diferença confere capacidade funcional distinta aos produtos gênicos; dessa forma, C4A, preferencialmente, forma pontes covalentes com grupos

amina, enquanto C4B liga-se, mais avidamente, a grupos hidroxila. Assim, enquanto C4B apresenta um potencial hemolítico pelo menos quatro vezes maior que C4A, esse último (C4A) tem maior capacidade de fazer ligações covalentes com antígenos protéicos nos complexos imunes^(4,20).

Considerando tais aspectos, aliado à importante participação dos componentes C2 e C4 na remoção de complexos imunes circulantes, é compreensível a crescente lista de associação de deficiência de C4A com doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide, esclerose sistêmica, cirrose biliar primária, poliartrite crônica, leishmaniose visceral, glomerulonefrite crônica, lepra, paracoccidiodomicose, diabetes *mellitus* insulino-dependente e doença de Chagas, entre outras⁽²⁰⁾.

Uma frequência aumentada de C4A*Q0 e C4B*Q0 foi observada em pacientes com LES e lúpus eritematoso discóide, em relação à população normal. Na esclerodermia, C4B*Q0 homozigotos ou heterozigotos foram observados

com maior frequência do que nos grupos-controles normais. Associação de alelos nulos de C4 também foi descrita com herpes gestacional, doença de Takayasu e na hepatite crônica auto-imune⁽²³⁾.

Decorrente de um desequilíbrio de ligação com DR3, foi observado um aumento de C4A*Q0 em pacientes com doença celíaca (DC)⁽²⁹⁾ e com diabetes *mellitus* insulino-dependente⁽³⁰⁾. A deficiência de C4B tem sido observada em doenças infecciosas como paracoccidiodomicose⁽³¹⁾.

O polimorfismo do componente C2 em humanos foi descrito, inicialmente, por Alper⁽³²⁾, e é caracterizado por uma variante comum (C2*C) e apenas alguns raros alótipos. A deficiência de C2 é a deficiência genética mais comum dentre as proteínas do complemento, sendo frequentemente associada com LES, em caucasoídes⁽³³⁾. Em virtude do polimorfismo limitado de C2, são poucas as associações de suas variantes com doenças, podendo-se citar a associação do alelo C2*B com retinopatia proliferativa, em diabetes *mellitus* insulino-dependente⁽³⁴⁾.

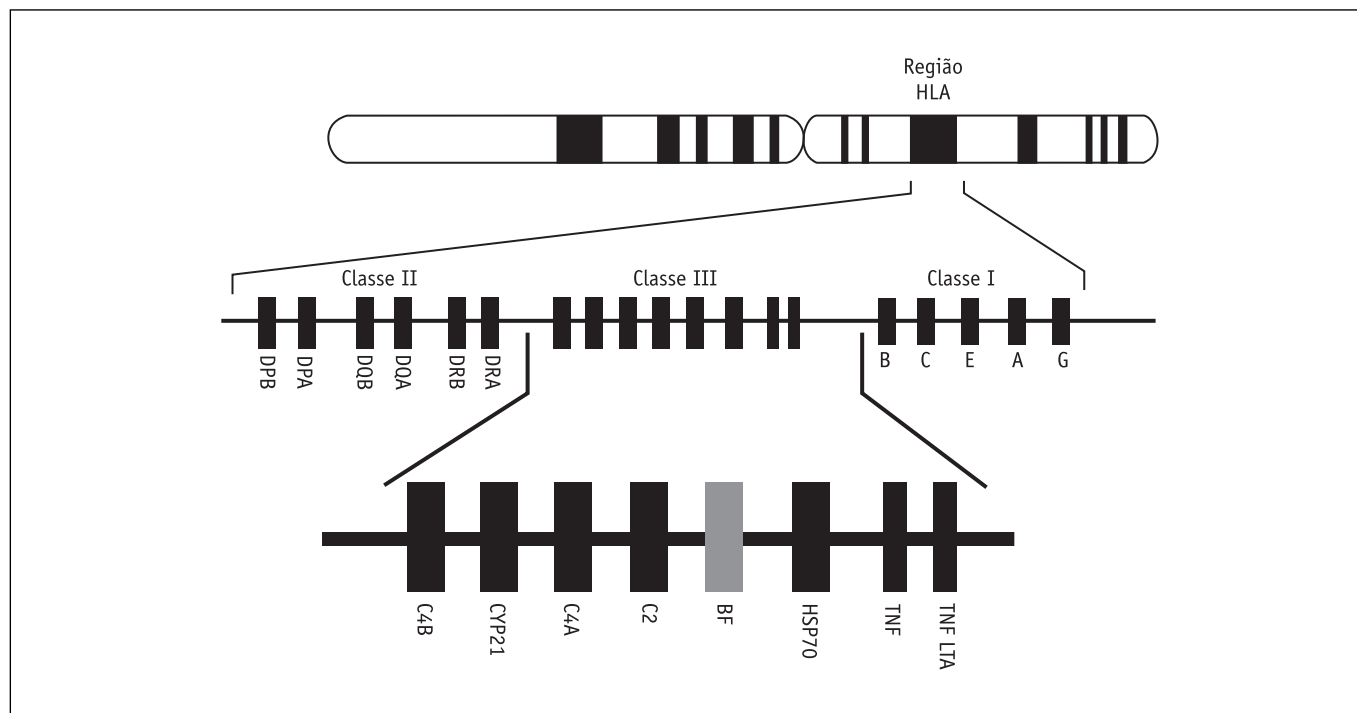


FIGURA 2 – Cromossoma 6 humano.

VARIABILIDADE ALOTÍPICA DE BF

O fator B (BF) foi originalmente descrito como uma glicoproteína II rica em glicina, apresentando dois fragmentos de conversão: GAG (Ba) e GGG (Bb). A molécula BF consiste em uma serina protease (93 KDa), homóloga à C2, com concentração plasmática de 200 mg/ml. O fragmento menor, Ba (30–40 KDa), constitui a região aminoterminal de BF e o fragmento Bb (60–70 KDa) constitui a região carboxiterminal da molécula⁽³⁵⁾. O polimorfismo de BF foi detectado por eletroforese de alta voltagem em gel de agarose, e subsequente imunofixação com um anticorpo anti-fator B humano⁽³⁶⁾. Foi demonstrada, nessa descrição inicial, a existência de dois alelos comuns, BF*S e BF*F, localizados no fragmento Ba, e outros mais raros localizados no fragmento Bb.

Atualmente, o polimorfismo de BF constitui-se em duas variantes principais, F e S, e duas menos frequentes, F1 e S07, além de aproximadamente 18 variantes raras. A distância entre o alótipo S e a variante F1 foi escolhida como distância referência⁽³⁷⁾. A atividade hemolítica é máxima para BF*F, seguida de BF*SF e BF*S. A ocorrência de alelos nulos de BF (BF*Q0) é extremamente rara, sugerindo que a ativação de C3 pela via alternativa seja de maior importância biológica do que pela via clássica⁽²³⁾, não se tendo relatos de deficiência homocigótica do mesmo⁽²⁰⁾.

As frequências dos alelos comuns e raros de BF variam nas diferentes populações. De acordo com relatos de vários autores, para o alelo BF*S essa é próxima de 0,71 em brancos, 0,80 em orientais e de 0,28 a 0,44 em negros. Para o alelo BF*F tem-se a frequência aproximada de 0,28 em brancos, 0,19 em orientais e de 0,51 a 0,65 em negros^(36,38,39). Variantes com mobilidade muito rápida ou muito lenta são raras na maioria das populações, com poucas exceções, como em populações que tenham passado por longos períodos de isolamento geográfico e étnico. Um exemplo é a população basca, na qual o alelo BF*F1 atinge uma frequência de 0,126⁽⁴⁰⁾. Outros estudos sobre polimorfismo de BF em populações do Japão⁽⁴¹⁾, Grécia⁽⁴²⁾ e Eslováquia⁽⁴³⁾ têm sido relatados, com resultados similares aos dos grupos étnicos já citados.

No Brasil, a variabilidade alotípica de C2, BF, C4A e C4B foi estudada por Messias, *et al.*⁽⁴⁴⁾, em um grupo de 225 indivíduos sadios da região Sul do País, incluindo

caucasóides, mulatos e negros. Nos caucasóides, a frequência de distribuição dos alelos de BF foi similar aos relatos de outras populações caucasóides.

ALÓTIPOS DE BF E ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS

Embora o BF apresente um polimorfismo limitado em comparação com o observado para C4 e para os antígenos de classe I e classe II do MHC, esse representa um marcador de interesse nos estudos de susceptibilidade genética a doenças. Nos últimos anos, várias associações entre o polimorfismo de BF e doenças têm sido descritas^(4,5,23).

Diversos estudos têm evidenciado um risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus* insulino-dependente em indivíduos que apresentem o alelo BF*F1, podendo representar um marcador de susceptibilidade, especialmente em pacientes pediátricos^(47,48,49). Os estudos de De Mouzon, *et al.*⁽⁴⁰⁾, no entanto, ressaltam que o haplótipo associado à doença, HLA-B18 C2*C BF*F1 C4A*3 B*Q0, envolvendo um alelo nulo no *locus* C4B, não permite afirmar se BF*F1 representa uma associação primária ou secundária com a doença, embora o desequilíbrio de ligação entre HLA-B18 e BF*F1 seja mais forte nos pacientes do que nos grupos-controles. O alelo BF*F1 pode, também, estar envolvido na patogênese da nefropatia membranosa idiopática⁽⁵⁰⁾.

A associação dos alelos BF*F1 e BF*S07 com hanseníase virchowiana em negros, foi observada por Mauff; Hitzeroth e Kleeberg⁽³⁸⁾. Messias, *et al.*⁽⁷⁾, embora tenham detectado associação da deficiência de C4B com a presença de eritema nodoso hansênico, não caracterizaram participação dos alelos de BF como fator de risco no desenvolvimento da hanseníase em pacientes brasileiros.

Os estudos de associação do polimorfismo de BF em pacientes com esclerose múltipla, de diferentes regiões, mostraram diferentes resultados, possivelmente associados às diferenças de distribuição de frequência de BF entre as próprias populações^(51,52).

Destacam-se ainda na literatura outros estudos de associação do polimorfismo de BF com doenças, tais como espondilite anquilosante⁽⁵³⁾, artrite reumatóide^(8,54), pênfigo e penfigóide bolhoso⁽⁵⁵⁾, paracoccidiodomicose⁽³¹⁾, esquizofrenia⁽²⁷⁾ e glomerulonefrite⁽⁵⁶⁾.

São raros os relatos de associação entre o polimorfismo de BF e a doença celíaca. Destacam-se, entre esses, os achados de Alper, *et al.*⁽⁵⁷⁾, demonstrando aumento na frequência dos haplótipos [HLA-B8, DR3, BF*S, C2*C, C4A*Q0, C4B*1] e [HLA-B44, DR7, BF*F, C2*C, C4A*3, C4B*1] em pacientes celíacos caucasóides, bem como os resultados obtidos por Mannion, *et al.*⁽⁵⁸⁾ com aumento do haplótipo [HLA-B8, DR3, DQW2, BF*S, C4A*Q0 e C4B*1] em pacientes irlandeses. Estudos com pacientes italianos caracterizaram aumento significativo na frequência do alelo BF*F1, em relação a população normal, e uma associação de BF*F1 com Dw3 e de BF*F com Dw7⁽⁵⁹⁾. Nenhum desses estudos realizou uma análise de associação entre o polimorfismo de BF e a gravidade da doença.

A Tabela 1 mostra a relação de alelos de BF, C2, C3 e C4 associados a diferentes doenças.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os aspectos recém-colocados deixam evidente a importante participação do sistema complemento na etiopatogenia de diferentes doenças.

Estudos recentes vislumbram um papel de destaque da imunoterapia de bloqueio de ativação do complemento como forma de tratamento para situações clínicas graves envolvendo o sistema complemento⁽⁷¹⁾ e ainda de reposição, como na deficiência de MBL, nas infecções em que ocorre associação dessa deficiência.

Por outro lado, o estudo da variabilidade das proteínas do complemento aliado a outros marcadores genéticos tem possibilitado avaliar a susceptibilidade genética de diferentes grupos de indivíduos às mais diversas doenças, bem como às suas diferentes formas de expressão, relacionado, ainda, com dados étnicos e geográficos.

REFERÊNCIAS

1. Porcel JM, Vergani D: El sistema complemento: una fascinante cascata biológica. *Med Clin* 100: 428-35, 1993.
2. Sim RB, Laich A: Serine proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans* 28: 545-50, 2000.
3. Walport MJ: Complement. *N Engl J Med* 344: 1058-66, 2001(a).
4. Brai M, Accardo P, Bellavia D: Polymorphism of the complement components in human pathology. *Ann Ital Med Int* 9: 167-72, 1994.
5. Crawford K, Alper CA: Genetics of the complement system. *Rev Immunogenetics* 2: 323-38, 2000.

TABELA 1
ALELOS DE BF, C2, C3 E C4 ASSOCIADOS COM DOENÇAS

| Alelo | Doenças | Referências |
|---------------------|---|-------------|
| BF*S | espondilite anquilosante | 53 |
| BF*F | nefropatia por IgA | 61 |
| | doença de Alzheimer | 62 |
| BF*F1 | nefropatia membranosa idiopática | 50 |
| | doença celíaca | 59 |
| | hanseníase virchowiana | 38 |
| | diabetes mellitus insulino-dependente | 49 |
| BF*S07 | hanseníase virchowiana | 38 |
| | diabetes mellitus insulino-dependente | 49 |
| BF SF | doença celíaca | 59 |
| | artrite reumatoide | 8 |
| C2*Q0 | lúpus eritematoso sistêmico | 33 |
| | lúpus eritematoso sistêmico | 60 |
| C2*B | retinopatia proliferativa em diabete | 34 |
| C3*F | nefropatia por IgA | 61 |
| | esquizofrenia | 27 |
| | vasculite sistêmica | 63 |
| | osteoartrite e hipertensão em enxaqueca | 64 |
| C4A*Q0 | doença celíaca | 29 |
| | diabetes mellitus insulino-dependente | 30 |
| | hepatite auto-imune | 65 |
| | hepatite auto-imune | 66 |
| | lúpus eritematoso | 67 |
| | sistêmicoesclerose múltipla | 68 |
| doença de Alzheimer | 62 | |
| C4A*2 | doença de Takaiasu | 69 |
| C4B*Q0 | lúpus eritematoso sistêmico | 6 |
| | paracoccidiodomicose | 31 |
| | hanseníase virchowiana | 7 |
| | eritematoso sistêmico | 70 |

6. Fielder AH, Walport MJ, Batchelor JR, et al: Family study of the major histocompatibility complex in patients with Systemic Lupus Erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J* 268: 425-8, 1983.
7. Messias IJ, Santamaria J, Brenden M, Reis A, Mauff G: Association of C4B deficiency with Erythema Nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* 92: 284-7, 1993.
8. Watzco W, Messias IJ. Associação entre as variantes genéticas de C3, BF, C4A e C4B do Sistema Complemento e Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 34: 243-52, 1994.

9. Rother KO, Rother U: Complement deficiencies. In: Roitt, IM; Delves, PJ. *Encyclopedia of Immunology*. 2.a ed. London, Academic Press, pp.378-80, 1992.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. The complement system. In: *Cellular and molecular immunology*. 3.a ed. Philadelphia, Saunders, 313-38, 1997.
11. Bing DH, Alper CA: Complement in health and disease. In: Colvin RB; Bhan AK; Mccluske RT. *Diagnostic Immunopathology*. 2.a ed. New York: Raven Press, 85-94, 1995.
12. Super M, Thiel S, Lu J, Levinski RJ, Turner MW: Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 2: 1236-9, 1989.
13. Glovsky MM: Applications of complement determinations in human disease. *Ann Allerg* 72: 477-790, 1994.
14. Prodingher WH, Würzner R, Erdei A, Dierich MP: Complement. In: Paul, W. *Fundamental Immunology*. 4.a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 967-95, 1999.
15. Walport MJ: Complement. *N Engl J Med* 344: 1140-4, 2001(b).
16. Roitt I, Brostoff J, Male D: Complement. In: *Immunology*. 4.a ed. London: Mosby, 13.1-13.17, 1996.
17. Unsworth DJ, Würzner R, Brown DL, Lachmann PJ: Extracts of wheat gluten activate complement via the alternative pathway. *Clin Exp Immunol* 94: 539-43, 1993.
18. Mohammed I, Holborow EJ, Fry L, Thompson BR, Hoffbrand AV, Stewart JS: Multiple immune complexes and hypocomplementaemia in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Lancet* 1: 487-90, 1976.
19. Crawford K, Alper CA: Genetics of the complement system. *Rev Immunogenetics* 2: 323-38, 2000.
20. Rittner C: Complement, genetics. In: Roitt IM; Delves PJ. *Encyclopedia of Immunology*, 2.a ed. London: Academic Press 382-5, 1992.
21. Alper CA, Propp RP: Genetic of polymorphism of the third component of human complement (C3). *J Clin Invest* 47: 2181-91, 1968.
22. McLean RH, Winkelstein JA: Genetically determined variation in the complement system: relationship to disease. *J Pediatr* 105: 179-88, 1984.
23. Rittner C, Schneider PM: Genetics and polymorphism of the complement components. In: ROTHER K; TILL GO. *The complement system*. Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 80-135, 1988.
24. Rittner C, Schneider PM: Complexity of MHC class III genes and complement polymorphism. *Immunol Today* 10: 401-3, 1989.
25. Alper CA, Azen CA, Geserich G: Statement on the polymorphism of the third component of complement in man (C3). *Vox Sang* 27: 18-20, 1973.
26. Lambris JD, Sahu A, Wetsel RA: The chemistry and biology of C3, C4 and C5. In: Volanakis JE; Frank MM. *The Human complement system in health and disease*. 1.a ed. New York: Marcel Dekker 83-118, 1998.
27. Fananas L, Moral P, Panadero MA, Bertranpetit J: Complement genetic markers in schizophrenia: C3, BF and C6 polymorphisms. *Hum Hered* 42: 162-7, 1992.
28. Barba G, Rittner C, Schneider PM: Genetics of human complement C4A deficiency: detection of a point mutation leading to nonexpression. *J Clin Invest* 91: 1681-6, 1993.
29. Rittner C, DeMarchi M, Mollenhauer E, Carbonara A: Celiac disease and C4A*Q0: an association secondary to HLA DR3. *Tissue Antigens* 23: 130-4, 1984.
30. Segurado OG, Giles CM, Iglesias-Casarrubios P, et al: C4 Chido 3 and 6 distinguish two diabetogenic haplotypes: HLA B49, SC01, DR4, DQW8 and B8, SC01, DR3, DQW2. *Immunobiology*, 183: 12-22, 1991.
31. Messias IJT, Reis A, Brenden M, Queiroz-Telles F, Mauff G: Association of MHC class III complement components C2, BF and C4 with Brazilian Paracoccidioidomycosis. *Complement Inflamm* 8: 288-93, 1991.
32. Alper CA: Inherited structural polymorphism in human C2: evidence for genetic linkage between C2 and BF. *J Exp Med* 144: 1111-5, 1976.
33. Fronck Z, Timmerman LA, Alper CA, et al: Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 33: 1542-3, 1990.
34. Bertrams J, Mauff G, Baur MP, Rittner CH: Association of rare genes products of the C2, C4, Bf gene cluster with type I diabetes. *Immunobiology* 157: 203, 1980.
35. Volanakis JE. Overview of the complement system. In: Volanakis JE; Frank MM. *The human complement system in health and disease*. 1.ed. New York, Marcel Dekker, 9-32, 1998.
36. Alper CA, Boenich T, Watson L: Genetic polymorphism in human glycine- rich-beta-glicoprotein. *J Exp Med* 135: 68-80, 1972.
37. Geserick G, Abal M, Mauff G, et al: Factor B (BF) nomenclature statement. *Complement Inflamm* 7: 255-60, 1990.
38. Mauff G, Hitzeroth HW, Kleeberg HH: Complement haplotypes ("complotypes") of Bf, C4 and C2 are associated with lepromatous leprosy in negroid patients. *Immunobiology* 164: 274, 1983.
39. Tokunaga K, Araki C, Omoto K: Polymorphism of properdin factor B in japanese. Description of a rare variant and data of association with HLA and C2. *Hum Genet* 60: 42-5, 1982.
40. De Mouzon A, Ohayon E, Ducos J: BF and C4 markers for insulin-dependent diabetes in basques. *Lancet* 2: 1364, 1979.
41. Ameno, S, Nanikawa R: Genetic polymorphism of factor B (Bf) in Okayama Prefecture, Japan. *Acta Med Okayama* 38: 321-4, 1984.
42. Triantaphyllidis CD, Ad'hiah A, Karkousis J, Papiha SS: Complement polimorphism in Greece. *Ann Hum Biol* 16: 443-8, 1989.
43. Stanekova D, Starsia Z, Niks M: Genetic polymorphism of factor B of the complement system (Bf) in the Slovak population. *Folia Biol (Praha)* 36: 236-9, 1990.
44. Messias IJT, Reis A, Almeida PT, Mauff G: Genetic Variability of the MHC Class III Complement Proteins C2, BF, C4A and C4B in Southern Brazil. *Exp Clin Immunogenet* 4: 192-6, 1994.
45. Teng Ys, Tan SG: Subtyping of properdin factor B (BF) by isoelectrofocusing. *Hum Hered* 32: 362-6, 1982.
46. Geserick G, Patzelt D: Factor B (BF) subtyping by isoelectring focusing: methods, nomenclatures, genetics and forensic application. *Electrophoresis* 9: 418-21, 1988.
47. Raum D, Stein R, Alper CA, et al: Genetic marker for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1208-10, 1979.
48. Orren A, Prescott RA: BF*F1 and C22 gene frequencies in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) from three South African populations. *Tissue Antigens* 22: 385-8, 1983.
49. Allannic H, Fauchet R, Gueguen M, Savath HP, DinhAT, Genetet B. Factor B (Bf) and glyoxalase genes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab* 11: 22-6, 1985.
50. Dyer PA, Clouda PT, Harris R, Mallick NP: Properdin factor B alleles in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens* 15: 505-7, 1980.

51. Bertrams J, Grosse-Wilde H, Kuwert EK: Normal distribution of factor B (Bf) allotypes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1: 137-40, 1981.
52. Fielder AHL, Batchelor JR, Vakarelis BN, Compston DAS, McDonald WI: Optic neuritis and multiple sclerosis: do factor B alleles influence progression of disease? *Lancet* 2: 1246-8, 1981.
53. Migone N, Malavasi F, Boschis D, Modena V: Bf polymorphism and ankylosing spondylitis. *Lancet* 2: 163, 1978.
54. Lanchbury JS, Pal B, Papiha SS: Bf and C3 polymorphism in rheumatoid arthritis. *Hum Hered* 37: 144-9, 1987.
55. Nishimukai H, Shiraishi S, Shirakata Y, Sayama K, Shinomiya Y, Miki Y: Complement allotypes in Japanese patients with pemphigus and bullous pemphigoid. *Dermatologica* 182: 164-7, 1991.
56. Welch TR, Frenzke M: Glomerulonephritis associated with deficiencies and polymorphisms of complement components encoded in the class III region of the MHC. *Front Biosci* 6: 898-903, 2001.
57. Alper CA, Fleischnick E, Awdeh Z, Katz AJ, Yunis EJ: Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 79: 251-6, 1987.
58. Mannion A, Stevens FM, McCarthy CF, Grimes-O'Cearbhaill H, Killeen AA. Extended major histocompatibility complex haplotypes in coeliac patients in the west of Ireland. *Am J Med Genet* 45: 373-7, 1993.
59. Malavasi F, De Marchi M, Borelli I, et al: Properdin factor B and glioxalase 1 polymorphism in celiac disease. *N Engl J Med* 303: 530-1, 1980.
60. Lipsker DM, Schreckenber-Gilliot C, Uring-Lambert B, et al: Lupus erythematosus associated with genetically determined deficiency of the second component of the complement. *Arch Dermatol* 136: 1508-14, 2000.
61. Rambausek M, Van Den Wall Bake AW, Schumacher-Ach R, et al: Genetic polymorphism of C3 and Bf in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2: 208-11, 1987.
62. Nemeth A, Urbanics K, Tariska P, et al: Molecular genetic markers of Alzheimer dementia. *Orv Hetil* 136: 1931-5, 1995.
63. Finn Je, Zhang L, Agrawal S, Jayne DR, Oliveira DB, Mathieson PW: Molecular analysis of C3 allotypes in patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1564-7, 1994.
64. Peroutka SJ, Price SC, Jones KW: The comorbid association of migraine with osteoarthritis and hypertension: complement C3F and Berkson's bias. *Cephalalgia* 17: 23-6, 1997.
65. Scully LP, Toze C, Sengar DP, Goldstein R: Early-onset autoimmune hepatitis is associated with a C4A gene deletion. *Gastroenterology* 104: 1478-84, 1993.
66. Doherty DG, Underhill JA, Donaldson PT, et al: Polymorphism in the human complement C4 genes and genetic susceptibility to autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 18: 243-9, 1994.
67. Hong GH, Kim HY, Takeuchi F, et al: Association of complement C4 and HLA-DR alleles with systemic lupus erythematosus in Koreans. *J Rheumatol* 21: 442-7, 1994.
68. Franciotta D, Dondi E, Bergamaschi R, et al: HLA complement gene polymorphism in multiple sclerosis. A study on 80 Italian patients. *J Neurol* 242: 64-8, 1995.
69. Numano F, Namba K, Suzuki K, Matsumoto H: Hereditary factors in Takayasu disease. Polymorphism of human complements. *Exp Clin Immunogenet* 6: 236-44, 1989.
70. Naves M, Hajeer HA, Teh LS, et al: Complement C4B null allele confers risk for systemic lupus erythematosus in a Spanish population. *Eur J Immunogenet* 25: 317-20, 1998.
71. Kirschfink M: Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacol* 38: 51-62, 1997.