

CLEARANCE DE IMUNOCOMPLEXOS: PAPEL DO COMPLEMENTO E DOS POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

CLEARANCE OF IMMUNE COMPLEXES: ROLE OF COMPLEMENT
AND POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILS

Cleni Mara Marzocchi-Machado¹ & Yara Maria Lucisano-Valim²

Pós-graduanda da área de Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto¹, Docente do Departamento de Física e Química da Faculdade de Ciências Farmacêuticas² de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

CORRESPONDÊNCIA: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Via do Café, s/n; Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP. CEP: 14040-903. FAX: (016) 633-1092. E-mail clenimar@usp.br

MARZOCCHI-MACHADO CM & LUCISANO-VALIM YM. *Clearance* de imunocomplexos: papel do complemento e dos polimorfonucleares neutrófilos. **Medicina, Ribeirão Preto**, 30: 234-242, abr./jun. 1997.

RESUMO: O sistema complemento desempenha um papel importante no transporte e eliminação de imunocomplexos (IC) circulantes. No entanto, existem circunstâncias em que os mecanismos envolvidos não são eficientes, favorecendo a deposição dos IC em órgãos específicos. Tais complexos depositados estimulam a fagocitose pelos polimorfonucleares neutrófilos, com conseqüente produção de radicais de oxigênio e liberação de enzimas lisossomais, e contribuem para a lesão tecidual local. Nesta revisão, damos ênfase ao papel do complemento, bem como dos neutrófilos, na patogênese das doenças por imunocomplexos.

UNITERMOS: Complexo Antígeno-Anticorpo. Complemento. Neutrófilos. Doenças do Imunocomplexo.

A formação de imunocomplexos (IC) circulantes, devido à interação de antígenos com anticorpos específicos, é um importante mecanismo de defesa do organismo. Esta reação, geralmente, é acompanhada por reações secundárias, para neutralizar e eliminar microorganismos e substâncias estranhas. A inativação e eliminação destes antígenos impedem que eles sejam depositados e causem danos aos tecidos do hospedeiro.

A dinâmica destes processos envolve o sistema complemento: receptores para o complemento e para a porção Fc (fragmento cristalizável) das moléculas de imunoglobulinas, bem como células fagocíticas: polimorfonucleares neutrófilos e macrófagos¹.

Os IC promovem a ativação das vias clássica e alternativa do sistema complemento. A via clássica

desempenha papel importante em prevenir a formação de IC grandes², enquanto que a via alternativa é importante na solubilização dos complexos já formados³. A incorporação das proteínas do complemento à rede de antígeno-anticorpo, permite a ligação destes complexos ao receptor, para complemento (CR1) dos eritrócitos. Assim, os IC podem ser transportados na circulação até serem transferidos para os macrófagos teciduais do sistema monocítico fagocitário (SMF) do fígado e baço⁴. A ineficiência destes mecanismos pode levar à deposição dos complexos antígeno-anticorpo nos tecidos, sustentando um processo inflamatório com conseqüente lesão tecidual.

A injúria tissular, causada pelos IC depositados, é mediada pela ativação local do sistema com-

plemento e, subsequente influxo de células fagocíticas, tais como: polimorfonucleares (PMN) neutrófilos e macrófagos^{5/7}. A ativação destas células, desencadeando o processo da fagocitose, leva à liberação de enzimas, espécies reativas de oxigênio e outros mediadores inflamatórios, os quais contribuem para a lesão característica das doenças por imunocomplexos⁸.

Os fatores que favorecem o desenvolvimento das doenças por imunocomplexos incluem: depleção ou deficiência de complemento; classes de anticorpos, que não fixam complemento; depleção, deficiência ou ocupação do CR1 por outra molécula; redução do contato do complexo ligado ao eritrócito até o macrófago fixado e o tamanho do complexo antígeno-anticorpo. Este último é influenciado por vários fatores, incluindo características e propriedades do antígeno e do anticorpo; propriedades físicas do meio de reação (plasma; fluidos extracelulares); proporção do antígeno e do anticorpo, bem como a afinidade do anticorpo para o antígeno⁹. Estas características podem influenciar as funções efetoras responsáveis pela eliminação do antígeno, tais como ativação do sistema complemento e fagocitose.

2 - O SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento participa dos principais mecanismos efetores da resposta imune humoral. Este sistema é constituído por proteínas séricas e de membrana, que interagem de maneira altamente regulada, para gerar, como produtos, proteínas biologicamente ativas. Estas proteínas participam de diferentes funções efetoras, envolvidas com a eliminação de antígenos, tais como: lise osmótica de células estranhas; fagocitose; quimiotaxia e processamento de imunocomplexos.

Na organização e funcionamento do sistema complemento, também se incluem múltiplos receptores na superfície de diferentes células, os quais têm especificidade para os produtos ativos do complemento, bem como proteínas de membrana regulatórias, as quais impedem a ativação autóloga do complemento, protegendo as células do hospedeiro¹⁰.

A maioria das proteínas do sistema complemento são proteínas de fase aguda e se encontram na forma inativa, na circulação, ou em baixos níveis de ativação espontânea. A ativação deste sistema ocorre de maneira seqüencial, como um efeito cascata, pela clivagem proteolítica dos componentes por enzimas do sistema, ativadas previamente.

O sistema complemento pode ser ativado por duas vias distintas: a via clássica e a via alternativa. A ativação de ambas as vias converge para a clivagem do componente central do sistema complemento, o C3. Os diferentes componentes de cada uma das vias são ativados para gerar enzimas chamadas C3 convertases. Estas enzimas clivam o C3, produzindo dois fragmentos, um menor, C3a, e um maior, C3b¹¹.

A ativação da via clássica é iniciada por imunocomplexos ou agregados, contendo imunoglobulinas das classes G (IgG) ou M (IgM). O primeiro componente da via clássica é um complexo molecular, o C1, formado pelas subunidades C1q, C1r e C1s. A molécula de C1q é responsável pela ligação à imunoglobulina, enquanto que C1r e C1s possuem atividade enzimática para darem seqüência à ativação dos próximos componentes, o C4 e o C2¹². O produto da clivagem destes componentes é um complexo, o $\overline{C4b2a}$ (a barra sobre a nomenclatura designa atividade enzimática), o qual corresponde à C3 convertase da via clássica, capaz de clivar C3. No caso do componente C2, C2a é denominado, universalmente, como o maior fragmento e C2b, o menor.

A via alternativa não depende da presença de imunoglobulinas para ser ativada. A ativação desta via é mantida pela ativação contínua e controlada de C3, o qual desempenha um papel importante na sua iniciação e progressão. A hidrólise espontânea do C3 ocorre continuamente, na fase fluida, gerando moléculas conhecidas como C3H₂O ou C3b-*like*, com as mesmas propriedades do C3b e que são rapidamente inativadas. A clivagem do C3 expõe um grupo tioéster no fragmento C3b, altamente reativo e suscetível a ataques nucleofílicos pela água e por grupos hidroxil ou amino de outras moléculas. A ativação da via alternativa é amplificada, quando o C3b, gerado pela hidrólise espontânea ou pela via clássica, liga-se a proteínas ou carboidratos, na superfície de células-alvo ou microorganismos, chamadas superfícies ativadoras. As moléculas de C3b, depositadas nestas superfícies, ligam-se a uma proteína da via alternativa, o fator B, tornando-a suscetível à proteólise pelo fator D, outra proteína desta via. A clivagem do fator B libera um fragmento menor, o Ba, e o complexo resultante $\overline{C3bBb}$ é estabilizado pela properdina, outra proteína, formando a C3 convertase da via alternativa. Uma vez formada, esta convertase leva à formação de mais e mais moléculas de C3b, capazes de amplificar a cascata de ativação do sistema¹³. O fragmento C3b, com seu radical tioéster, altamente reativo,

é capaz de ligar-se a imunocomplexos ou a outras superfícies ativadoras.

As C3 convertases, de ambas as vias, interagem com o C3, para clivá-lo, C3a é liberado e C3b permanece ligado. Então, os complexos formados, C4b2b3b e C3bBb3b, correspondem às C5 convertases das vias clássica e alternativa, respectivamente, capazes de clivarem o componente C5.

A partir da clivagem de C5, há uma seqüência terminal de eventos, comum a ambas as vias. Tais eventos não envolvem proteólise; há a ligação seqüencial de vários componentes do complemento, C6, C7, C8 e C9, à superfície ativadora, levando à formação de um complexo lipossolúvel. Este complexo é uma estrutura molecular, chamada de complexo de ataque à membrana (MAC), a qual causa lise osmótica das células¹⁴. A formação do MAC, na superfície, permite a destruição de células estranhas ou microorganismos. Figura 1.

A cascata de ativação do complemento é controlada por proteínas regulatórias, como o C1-inibidor, fator H e fator I, ou associadas às membranas celulares,

como os receptores tipo 1 (CR1) e tipo 2 (CR2) para os componentes do complemento. Estas e outras proteínas exercem um controle da ativação do sistema, em várias etapas, a fim de evitar a exaustão de seus componentes.

A ligação das proteínas do complemento à superfície de microorganismos, partículas ou imunocomplexos é um processo conhecido como opsonização. Este mecanismo facilita a fagocitose, uma vez que os fagócitos possuem receptores específicos para essas proteínas. Durante a ativação do sistema complemento, são gerados alguns fragmentos: C3a, C4a e C5a, produtos da clivagem de C3, C4 e C5, respectivamente. Estes fragmentos são liberados e medeiam o recrutamento e a ativação de leucócitos, nas respostas inflamatórias¹⁵.

O sistema complemento tem duas propriedades importantes no processamento dos imunocomplexos (IC): a inibição da precipitação imune e a solubilização de IC pré-formados, além de contribuir para os mecanismos de transporte e eliminação dos complexos antígeno-anticorpo.

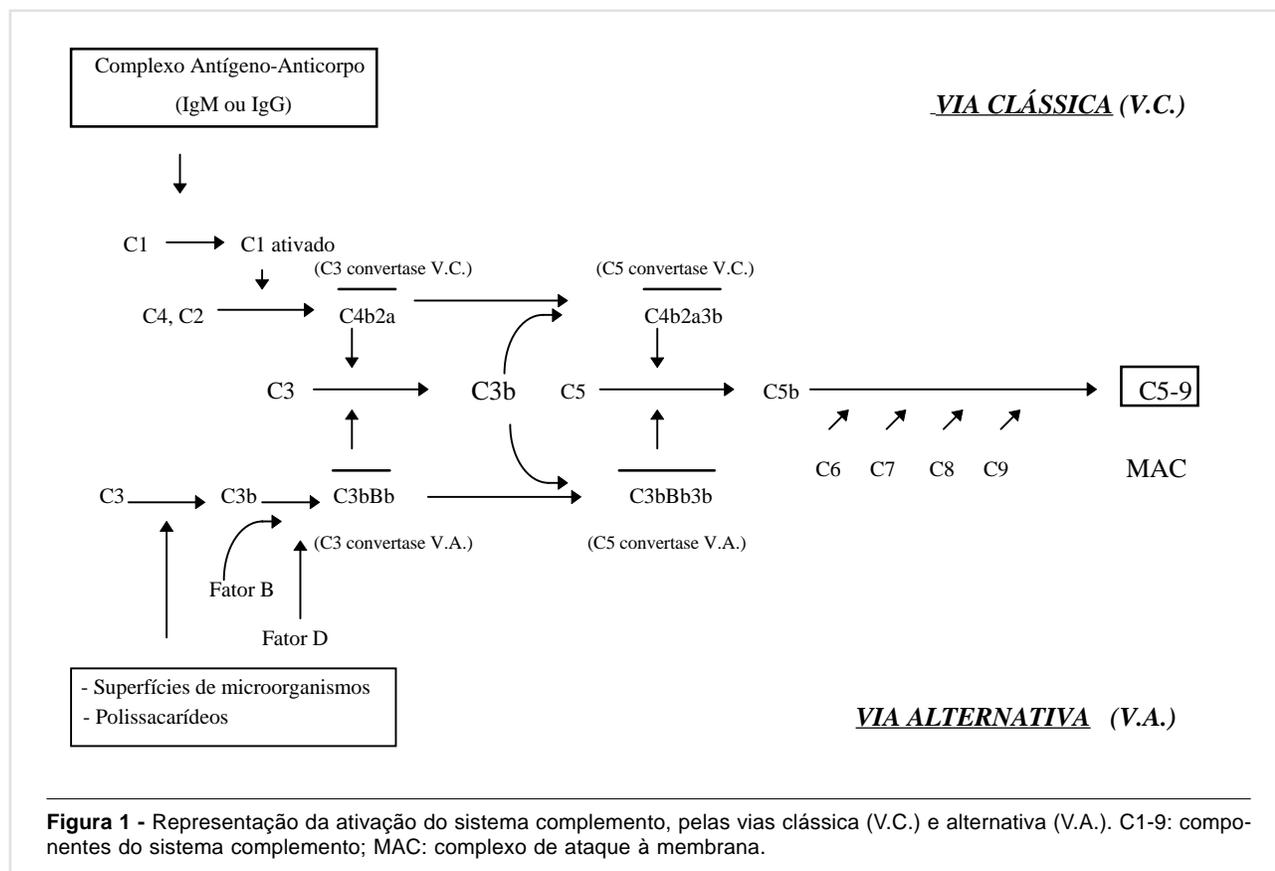


Figura 1 - Representação da ativação do sistema complemento, pelas vias clássica (V.C.) e alternativa (V.A.). C1-9: componentes do sistema complemento; MAC: complexo de ataque à membrana.

2.1. Inibição da precipitação imune

Uma das principais funções do sistema complemento é inibir a precipitação de imunocomplexos. HEIDELBERG, 1941¹⁶, observou que a presença de complemento reduzia fortemente a precipitação imune. Alguns anos depois, outros investigadores mostraram uma atividade inibitória, em ensaios de imunodifusão radial dupla, atribuída à presença de complemento intacto^{17,18}.

A inibição da precipitação imune, na presença de soro humano normal, também foi observada por SCHIFFERLI et al., 1980¹⁹, e estes autores demonstraram que esta inibição era bloqueada na presença de EDTA (ácido etileno diamino tetracético) ou pelo tratamento do SHN a 56°C, por 30 minutos. Ambas as condições inibem a ativação do complemento. Estas investigações também mostraram que os IC solúveis, formados na presença de complemento ativo, são muito grandes e incorporam subcomponentes de C1, fragmentos de C4 e de C3.

A ligação dos fragmentos de C3 parece ser necessária para manter a solubilidade do IC. O mecanismo, pelo qual o complemento, e em particular C3b, modifica a solubilidade do IC, não está esclarecido. Uma possibilidade, sugerida por LACHMANN & WALPORT, em 1987²⁰, é que a incorporação de C3b diminui a valência do anticorpo e do antígeno, por ocupar sítios de interação entre estas moléculas. Outra hipótese seria a interferência de C3b nas interações Fc-Fc, as quais são responsáveis pela rápida agregação do IC^{21,22}.

A inibição da precipitação imune tem sido demonstrada, ocorrendo em três etapas. Na primeira, o complexo macromolecular C1 retarda a precipitação imune de modo dose-dependente²³, reduzindo as interações Fc. Na segunda etapa, a clivagem de C4 resulta um fragmento, C4b, o qual faz uma ligação covalente na cadeia pesada da molécula de IgG. A ligação de C4b ao IC tem pouco efeito direto na solubilidade do complexo, mas permite a formação da C3 convertase da via clássica. Esta enzima cliva C3, gerando C3b, o qual se liga ao IC, tornando-o solúvel. A ativação de C3 é uma etapa vital na inibição da precipitação imune, uma vez que soro deficiente de C3 não promove esta reação²⁴. A terceira etapa compreende a amplificação da ativação do complemento, devido à deposição inicial de C3b, no IC, e à ligação de mais moléculas de C3b à sua rede.

NAAMA et al., 1984², confirmaram que a via clássica é essencial para a inibição da precipitação

imune. Embora IC solúveis sejam mantidos estáveis na presença de soro deficiente, em componentes da via alternativa, em condições normais, esta via é importante para a formação de IC menores.

Vários fatores influenciam a inibição da precipitação imune: isotipo do anticorpo no IC, natureza do antígeno, afinidade do anticorpo, proporções antígeno-anticorpo, meio de reação.

A inibição da precipitação imune só é observada com complexos formados por IgG ou IgM²⁵. Imunocomplexos que não possuem habilidade para ativar a via clássica do sistema complemento, rapidamente, formam agregados grandes, os quais podem se depositar nos tecidos. Uma vez depositados, os complexos podem ativar a via alternativa, para promover a sua solubilização e os fragmentos gerados C3a e C5a, estimulam o influxo de neutrófilos para o local.

2.2. Solubilização de Imunocomplexos

A ausência de inibição da precipitação imune leva à formação de agregados insolúveis, os quais ativam a via alternativa do complemento.

MILLER & NUSSENZWEIG, 1975³, demonstraram que precipitados imunes pré-formados podem ser dissolvidos pelo complemento. A solubilização destes precipitados está associada com a ligação de C3b às moléculas de antígeno e anticorpo, a qual reduz as forças, que mantêm o agregado. Estes pesquisadores também observaram que a classe de anticorpo e/ou a sua afinidade pelo antígeno influenciam esta dissociação mediada pelo complemento.

A reação de solubilização não é muito eficiente e requer intensa ativação do complemento. Há, aproximadamente, uma molécula de C3b por molécula de anticorpo, para produzir solubilização. Considerando-se que, provavelmente, menos do que 10% de C3 ativado liga-se ao imunoprecipitado, a solubilização consome grandes quantidades de complemento⁹.

A ativação maciça do complemento para a solubilização pode ser gerada somente pela via alternativa. A via clássica não é suficiente para manter este processo. Embora tenha sido demonstrada a solubilização parcial de imunoprecipitados, por esta via²⁶, soros deficientes em C1, C4 ou C2 não interferiram na solubilização.

A importância biológica destes aspectos é que a capacidade para o complemento inibir a precipitação imune é dez vezes maior que a sua capacidade para solubilização. Portanto, prevenir as interações Fc-Fc é mais fácil, quando se compara à ruptura da

rede de IC pré-formados. Além disso, as reações diferem no seu potencial inflamatório, uma vez que a ativação do complemento para a solubilização gera maior quantidade de anafilatoxinas, C3a e C5a⁹.

2.3. A eliminação (“clearance”) dos imunocomplexos

O conceito de aderência imune foi demonstrado por NELSON, em 1953²⁷. Este autor observou que bactérias revestidas por anticorpos específicos, em presença de soro humano normal, tinham a capacidade de se ligarem aos eritrócitos humanos.

Imunocomplexos opsonizados, recobertos por C3b, podem ligar-se às células que possuem receptor para C3b. Este receptor é conhecido como receptor tipo 1 para complemento, CR1²⁸, e está presente, entre outras células, nos eritrócitos humanos e leucócitos polimorfonucleares.

A ligação dos IC opsonizados ao CR1, nos eritrócitos, impede a sua deposição no endotélio vascular. Esta eficiente ligação permite que os complexos sejam transportados através da circulação até os macrófagos fixos do fígado e do baço. A transferência dos IC ligados aos eritrócitos para os macrófagos do SMF ocorre graças ao número elevado de receptores Fc, nestas células^{1,4,6}. O funcionamento perfeito destes mecanismos permite que os IC sejam seguramente eliminados da circulação.

O CR1 também atua como cofator para a inativação de C3b pelo fator I, favorecendo a liberação do IC da superfície do eritrócito e impedindo a ativação excessiva do complemento. Além disso, o CR1 do eritrócito também impede que os PMN sejam ativados na circulação. Este papel protetor do CR1 do eritrócito, contra a ativação dos neutrófilos, foi demonstrado por BEYNON et al., 1994²⁹, em um modelo de vasculite. A ligação do IC ao CR1 foi capaz de inibir as interações entre os complexos, neutrófilos e endotélio.

3 - FAGOCITOSE PELOS POLIMORFONUCLEARES NEUTRÓFILOS

Os polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, bem como os macrófagos são as principais células fagocíticas do sistema imune. Uma variedade de agentes solúveis e particulados são capazes de ativar os fagócitos, podendo estar ou não revestidos por proteínas do hospedeiro, tais como imunoglobulinas e/ou complemento, que podem aumentar o reconhecimento da partícula pelos fagócitos, por se ligarem a receptores específicos na superfície destas células, receptores Fc e receptores para C3b. Após o reconhecimento, estas

partículas estranhas são englobadas pelo fagócito e internalizadas em vacúolos citoplasmáticos, chamados fagossomos. A estes vacúolos fundem-se grânulos, presentes no citoplasma, os quais descarregam potentes enzimas capazes de degradarem uma ampla variedade de substâncias biológicas, incluindo membranas celulares, colágeno, elastina e mucopolissacarídeos. A fusão dos grânulos com o fagossomo forma o fagolisossomo e o processo de liberação dos grânulos é conhecido por degranulação.

A ativação do processo de fagocitose estimula no PMN uma explosão respiratória, referida, na literatura, como “burst” oxidativo ou respiratório, a qual é caracterizada pelo aumento do consumo de oxigênio, aumento da glicólise anaeróbica e geração de radicais livres, derivados do oxigênio.

O “burst” respiratório é o evento central da fagocitose. Este metabolismo oxidativo dos neutrófilos é mediado por um complexo enzimático, associado à sua membrana citoplasmática e à membrana dos grânulos específicos, chamado NADPH (nicotinamida, adenina, dinucleotídeo reduzido) oxidase. O complexo NADPH oxidase está dormente na célula não estimulada, podendo ser rapidamente ativado, quando os fagócitos são expostos a estímulos adequados.

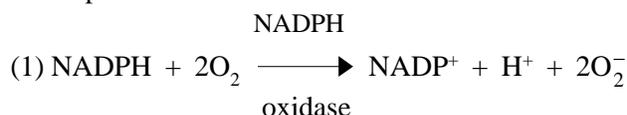
O aumento do consumo de oxigênio pelos neutrófilos, durante a fagocitose, foi descrito, pela primeira vez, por BALDRIDGE & GERARD, 1933³⁰. A investigação dos mecanismos bioquímicos, envolvidos na fagocitose levou SBARRA & KARNOVSKY, em 1959³¹, às observações de que o aumento do consumo de oxigênio ocorria, ainda que na presença de inibidores da respiração mitocondrial.

Em 1964, ROSSI & ZATTI³² demonstraram que a ativação de uma NADPH oxidase era responsável pelo “burst” respiratório nos neutrófilos. A ausência da atividade desta oxidase foi observada em fagócitos de pacientes com doença granulomatosa crônica, os quais apresentavam uma pré-disposição grave a infecções piogênicas³³.

A ativação do metabolismo oxidativo, resultando na produção de ânion superóxido (O_2^-) e derivados³⁴, associada à degranulação, levam à destruição das partículas fagocitadas com o desenvolvimento de uma resposta inflamatória³⁵. O recrutamento de neutrófilos da circulação é estimulado por fatores quimiotáticos, liberados no sítio inflamatório, incluindo produtos da ativação do complemento.

O estímulo da fagocitose sinaliza a ativação da NADPH oxidase de membrana, responsável pelo “burst” respiratório³⁶. As espécies reativas de oxi-

gênio são geradas por mecanismos dependentes da mieloperoxidase (MPO) liberada dos grânulos e por mecanismos independentes da MPO. No primeiro, as reações estão contidas no fagolisossomo. O complexo NADPH oxidase, ativado, catalisa a redução do oxigênio molecular (O_2) pelo NADPH, formando o ânion superóxido (O_2^-), o qual contém um elétron desemparelhado:

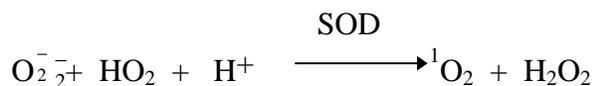
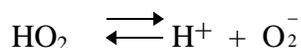


O suprimento contínuo de NADPH é assegurado pela via da hexose monofosfato (HMP).

O superóxido gerado no fagossomo é reduzido a peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por dismutação espontânea.

A MPO catalisa a reação do peróxido de hidrogênio, em presença de íons haleto, para formar ácido hipocloroso (HOCl). O ácido hipocloroso pode reagir e formar cloro (Cl_2). Os derivados do cloro são altamente reativos e podem oxidar um grande número de compostos. O ácido hipocloroso, por exemplo, pode reagir com aminoácidos dos microorganismos, para formar cloramidas. A cloramina decompõe-se espontaneamente em: aldeído (RCHO), tóxico para microorganismos; amônio (NH_4^+); dióxido de carbono (CO_2) e cloreto (Cl^-).

Os mecanismos independentes da MPO envolvem o superóxido que escapa do fagossomo, o qual é reduzido a peróxido de hidrogênio pela superóxido dismutase (SOD) no citosol:



oxigênio “singlet”

O peróxido de hidrogênio é convertido em água pela catalase. O “burst” respiratório gera duas outras espécies de oxigênio: o radical hidroxil ($\cdot OH$) e o oxigênio “singlet” (1O_2). O radical hidroxil é formado pela adição de um elétron ao peróxido de hidrogênio.

O oxigênio “singlet” pode ser formado em várias reações como, por exemplo, na dismutação do

superóxido (reação 2). Este radical possui um elétron fora do seu estado fundamental, tornando-o altamente reativo. Quando este elétron volta para o estado fundamental, há liberação de fótons³⁷. Esta produção de luz, durante a reação química, é conhecida por quimioluminescência e é uma das características do “burst” respiratório³⁸ e pode ser um indicador da ativação do metabolismo oxidativo.

Os radicais de oxigênio gerados têm potente ação oxidante sobre estruturas e compostos celulares, sendo capazes de: oxidar membranas; inativar enzimas envolvidas no metabolismo bacteriano; gerar aldeídos tóxicos; quebrar cadeias de polinucleotídeos, bem como degradar bases púricas e pirimídicas, nos ácidos nucleicos. Todo este arsenal de reativos tóxicos pode extravasar para o meio extracelular e agredir as células do hospedeiro^{39,40}. Isto acontece nas doenças por imunocomplexos, onde há uma liberação maciça destes reativos e proteínases sobre os tecidos, em função da fagocitose “frustrada”.

Os tecidos, normalmente, encontram-se envolvidos por fluidos ricos em antiproteínases, no entanto, nos processos inflamatórios crônicos, elas são completamente consumidas pelo excessivo influxo de neutrófilos⁸. Ainda que o recrutamento dos neutrófilos para o foco inflamatório, inicialmente, tenha a função de defesa, em algumas circunstâncias, como nas doenças por IC, estas células tornam-se responsáveis pela destruição dos tecidos do hospedeiro.

4- DOENÇAS POR IMUNOCOMPLEXOS

Os complexos antígeno-anticorpo são produzidos, constantemente, durante muitas respostas imunes, mas só têm significado patológico, quando não são eliminados adequadamente, depositando-se nos tecidos.

A demonstração mais evidente da falência do sistema de transporte e eliminação dos complexos antígeno-anticorpo é a manifestação das doenças por imunocomplexos. A deposição dos IC ocorre, principalmente, por deficiência genética de um ou mais componentes da via clássica do complemento. No entanto, pode também ser ocasionada por fagocitose defeituosa ou inabilidade dos IC em ativarem o sistema complemento^{9,41/43}.

Alguns sítios anatômicos são mais suscetíveis à deposição dos IC, como capilares dos glomérulos e da sinovia, onde o plasma é ultrafiltrado sob alta pressão hidrostática.

Os imunocomplexos depositados nos tecidos promovem a ativação local do complemento. A geração dos fragmentos C3a e C5a estimulam o acúmulo de neutrófilos no sítio de deposição, por promoverem quimiotaxia e aumento na permeabilidade vascular. Estas células aderem aos IC depositados, na tentativa de fagocitá-los. No entanto, o imunocomplexo não é internalizado na vesícula fagocítica. Em consequência desta fagocitose “frustrada”, há uma liberação maciça das espécies reativas de oxigênio e proteases dos neutrófilos sobre as células do hospedeiro, causando lesão tecidual. Em circunstâncias normais, as proteínas que extravasam para o meio extracelular, durante a fagocitose, são rapidamente inativadas por antiproteínases, presentes nos fluidos intersticiais e no plasma, limitando os efeitos deletérios das proteínas sobre os tecidos. No entanto, estudos demonstraram que as antiproteínases eram sensíveis à oxidação por reagentes químicos ou produtos dos neutrófilos estimulados. A oxidação das antiproteínases diminui cerca de duas mil vezes a velocidade de associação entre estes inibidores e a elastase do neutrófilo. Assim, o ataque dos tecidos pela elastase não pode ser inibido⁴⁴.

As propriedades imunoquímicas dos complexos antígeno-anticorpo são de grande relevância, para determinar a eficiência dos mecanismos envolvidos no seu processamento e eliminação. Vários experimentos têm demonstrado que o tamanho do IC e a natureza do antígeno e do anticorpo influenciam a habilidade dos IC ativarem o complemento e ligarem-se ao CR1 dos eritrócitos^{45/48}. Imunocomplexos muito pequenos ou muitos grandes são facilmente eliminados, enquanto que aqueles de tamanho intermediário podem, dependendo do antígeno e/ou anticorpo, ser mais suscetíveis à deposição.

As classes de imunoglobulinas também variam

quanto à sua habilidade para ativar o sistema complemento. A molécula de IgA, por exemplo, não ativa a via clássica e os IC contendo esta imunoglobulina, rapidamente, formam agregados grandes, os quais não se ligam aos eritrócitos e, conseqüentemente, depositam-se nos tecidos⁴⁹. No entanto, a IgA é capaz de ativar a via alternativa^{50,51}, o que contribui para a lesão tecidual das nefropatias por IC, contendo IgA.

A habilidade dos IC ativarem o sistema complemento também é influenciada pelas diferenças entre as classes e subclasses das imunoglobulinas. As subclasses de IgG humana diferem, marcadamente, quanto à sua habilidade para ativar o complemento, devido às características estruturais que determinam as diferenças isotipo-específicas⁵². Além das classes e subclasses de imunoglobulinas, outras propriedades dos IC tais como: afinidade do anticorpo; proporções antígeno-anticorpo; densidade dos epítomos; também afetam a ativação do complemento e a ligação ao CR1 dos eritrócitos^{51/54}.

MARZOCCHI & LUCISANO-VALIM, 1996⁵⁴, demonstraram que anticorpos de maior afinidade consomem maior quantidade de complemento. Estes anticorpos também são mais eficientes em estimular o “burst” respiratório e a degranulação dos neutrófilos. No entanto, os anticorpos de menor afinidade ligaram-se mais eficientemente ao CR1 dos eritrócitos.

Uma vez que as características imunoquímicas dos IC determinam o seu potencial para fixar proteínas do complemento e interagir com seus receptores, elas irão influenciar o destino e a velocidade de eliminação de tais complexos da circulação⁶.

Diante destes aspectos, é de grande interesse definir as circunstâncias que contribuem para o processamento ineficiente dos IC, bem como caracterizar IC específicos, os quais podem ser patogênicos, caso sejam depositados nos tecidos.

MARZOCCHI-MACHADO CM & LUCISANO-VALIM YM. Clearance of immune complexes: role of complement and polymorphonuclear neutrophils. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 234-242, apr./june 1997.

ABSTRACT: The complement system plays an important role in the transport and elimination of circulating immune complexes (IC). However, there are circumstances where the involved mechanisms fail, leading to deposition of IC at specific organs. The deposited complexes stimulate phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils, with production of oxygen radicals and release of lysosomal enzymes, thus contributing to tissular injury. In this review, we discuss the role of complement and neutrophils in pathogenesis of immune complexes diseases.

UNITERMS: Antigen-Antibody Complex. Complement. Neutrophils. Immune Complex Diseases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - PASCUAL M & SHIFFERLI JA. Le récepteur CR1 érythrocytaire: liaison et transport des complexes immuns dans la circulation sanguine. **Schweiz Med Wochenschr** **123**: 39-43, 1993.
- 2 - NAAMA JK et al. Prevention of immune precipitation by purified classical pathway complement components. **Clin Exp Immunol** **58**: 486-492, 1984.
- 3 - MILLER GW & NUSSENZWEIG V. A new complement function: solubilization of antigen- antibody aggregates. **Proc Natl Acad Sci USA** **72**: 418-422, 1975.
- 4 - HEBERT LA. The clearance of immune complexes from circulation of man and other primates. **Am J Kidney Dis** **17**: 352-361, 1991.
- 5 - FRANK MM. Complement in the pathophysiology of human disease. **N Engl J Med** **316**: 1525-1530, 1987.
- 6 - SCHIFFERLI JA & TAYLOR RP. Physiological and pathological aspects of circulating immune complexes. **Kidney Int** **35**: 993-1003, 1989.
- 7 - FRÉMEAUX-BACCHI V; BLOUIN J & WEISS L. L'exploration du système du complément en pratique clinique. **Arch Pédiatr** **1**: 71-77, 1994.
- 8 - WEISS SJ. Tissue destruction by neutrophils. **N Engl J Med** **320**: 365-376, 1989.
- 9 - DAVIES KA; SCHIFFERLI JA & WALPORT MJ. Complement deficiency and immune complex disease. **Springer Semin Immunopathol** **15**: 397-416, 1994.
- 10 - MÜLLER-EBERHARD HJ. Molecular organization and function of the complement system. **Annu Rev Biochem** **57**: 321-347, 1988.
- 11 - LAW SK & REID KBM. **Complement**. Oxford, IRL Press, 1988.
- 12 - SCHUMAKER VNP; ZAVODSZKY P & POON PH. Activation of the first component of complement. **Annu Rev Immunol** **5**: 21-42, 1987.
- 13 - PANGBURN MK & MÜLLER-EBERHARD HJ. The alternative pathway of complement. **Springer Semin Immunopathol** **7**: 163-192, 1984.
- 14 - MÜLLER-EBERHARD HJ. The membrane attack complex. **Annu Rev Immunol** **4**: 503-528, 1986.
- 15 - DAMERAN B. Biological activities of complement - derived peptides. **Rev Physiol Biochem Pharmacol** **108**: 151-206, 1987.
- 16 - HEIDELBERG M. Quantitative chemical studies on complement or alexin. I. A method. **J Exp Med** **73**: 691-694, 1941.
- 17 - MORGAN CR; SORENSON RL & LAZAROW A. Further studies of an inhibitor of the two antibody immunoassay system. **Diabetes** **13**: 579-584, 1964.
- 18 - GRANT DB. Observations of the precipitation reaction in a double antibody immunoassay for insulin. **Acta Endocrinol** **59**: 139-149, 1968.
- 19 - SCHIFFERLI JA; BARTOLOTTI SR & PETERS DK. Inhibition of precipitation by complement. **Clin Exp Immunol** **42**: 387-394, 1980.
- 20 - LACHMANN PJ & WALPORT MJ. Deficiency of the effector mechanisms of the immune response and autoimmunity. In: WHELAN J ed. **Autoimmunity and autoimmune disease**, Ciba Foundation Symposium, Chichester: Wiley, v. 129, p.149-171, 1987.
- 21 - MÖLLER NPH. Fc - mediated immune precipitation. I. A new role of the Fc-portion of IgG. **Immunology** **38**: 631-640, 1979.
- 22 - MÖLLER NPH & CHRISTIANSEN G. Fc mediated immune precipitation. III. Visualization by electron microscopy. **Immunology** **48**: 469-476, 1983.
- 23 - SCHIFFERLI JA; STEIGER G & SCHAPIRA M. The role of C1, C1 inhibitor and C4 in modulating immune precipitation. **Clin Exp Immunol** **60**: 605-612, 1985.
- 24 - SCHIFFERLI JA et al. Formation of soluble immune complexes by complement in sera de patients with various hypocomplementemic states. **J Clin Invest** **76**: 2127-2133, 1985.
- 25 - JOHNSON A et al. The effects immunoglobulin isotype and antibody affinity on complement - mediated inhibition of immune precipitation and solubilization. **Mol Immunol** **24**: 1211- 1217, 1987.
- 26 - SCHIFFERLI JA; STEIGER G & PACCAUD JP. Complement mediated inhibition of immune precipitation and solubilization generate different concentrations of complement anaphylatoxins (C4a, C3a, C5a). **Clin Exp Immunol** **64**: 407-414, 1986.
- 27 - NELSON RA. The immune adherence phenomenon: an immunologically specific reaction between microorganisms and erythrocytes leading to enhanced phagocytosis. **Science** **118**: 733-737, 1953.
- 28 - AHEARN JM & FEARON DT. Structure and function of the complement receptors CR1 (CD35) and CR2 (CD21). **Adv Immunol** **46**: 183-219, 1989.
- 29 - BEYNON HL et al. Erythrocyte complement receptor type 1 and interactions between immune complexes, neutrophils and endothelium. **J Immunol** **153**: 3160-3167, 1994.
- 30 - BALDRIDGE CW & GERARD RW. The extra respiration of phagocytosis. **Am J Physiol** **103**: 235-236, 1933.
- 31 - SBARRA AJ & KARNOVSKY ML. The biochemical basis of phagocytosis: I-Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. **J Biol Chem** **234**: 1355-1362, 1959.
- 32 - ROSSI F. The O₂ forming NADPH oxidase of the phagocytes : nature, mechanisms of activating and function. **Biochim Biophys Acta** **853**: 65-89, 1986.
- 33 - QUIE PG et al. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease childhood. **J Clin Invest** **46**: 668- 679, 1967.
- 34 - HALLIWELL B & GUTTERIDGE JMC. **Free radicals in biology and medicine** 2.ed. Clarend Press, Oxford, 1989.

- 35 - FANTONE JC & WARD PA. Role of oxygen - derived free radicals and metabolites in leukocyte - dependent inflammatory reactions. **Am J Pathol** **107**: 397-418, 1982.
- 36 - SEGAL AW & ABO A. The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. **TIBS** **18**: 43-47, 1993.
- 37 - KLEIN J. Defense reactions mediated by phagocytes. In: KLEIN J, ed. **Immunology**. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, Massachusetts, cap.13, p.311-334, 1990.
- 38 - ALLEN RC; STJERNHOLM RL & STEELE RH. Evidence for the generation of an electronic excitation state (s) in human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bactericidal activity. **Biochem Biophys Res Commun** **47**: 679-684, 1972.
- 39 - BABIOR BM. Oxidants from phagocytes : Agents of defense and destruction. **Blood** **64**: 959-966, 1984.
- 40 - FORMAN HJ & THOMAS MJ. Oxidant production and bactericidal activity of phagocytes. **Annu Rev Physiol** **48**: 669-680, 1986.
- 41 - SCHIFFERLI JA & PETERS DK. Complement, the immune-complex lattice, and the pathophysiology of complement - deficiency syndromes. **Lancet** **22**: 957-959, 1983.
- 42 - NYDEGGER U & KAZATCHKINE MD. Modulation by complement of immune complex processing in health and disease in man. **Prog Allergy** **39**: 361-392, 1986.
- 43 - COLTEN HR & ROSEN FS. Complement deficiencies. **Annu Rev Immunol** **10**: 809-834, 1992.
- 44 - JANOFF A. Elastase in tissue injury. **Annu Rev Med** **36**: 207-216, 1985.
- 45 - MEDGYESI GA et al. Class and subclasses of rat antibodies: reaction with the antigen and interaction of the complex with the complement system. **Immunology** **43**: 171-176, 1981.
- 46 - WALLER SJ et al. DNA/anti - DNA complexes. Correlation of size and complement fixation. **Arthritis Rheum** **24**: 651-657, 1981.
- 47 - CORNACOFF JB et al. Factors influencing the binding of large immune complexes to primate erythrocyte CR1 receptor. **Clin Immunol Immunopathol** **30**: 255-260, 1984.
- 48 - KÁVAI M et al. Inefficient binding of IgM immune complexes to erythrocyte C3b - C4b receptors (CR1) and weak incorporation of C3b - iC3b into the complexes. **Scand J Immunol** **28**: 123-127, 1988.
- 49 - EMANCIPATOR SN; GALLO GR & LAMM ME. IgA nephropathy: Perspectives on pathogenesis and classification. **Clin Nephrol** **24**: 161-179, 1985.
- 50 - HIEMSTRA PS et al. Activation of the alternative pathway of complement by human serum IgA. **Eur J Immunol** **17**: 321-326, 1987.
- 51 - LUCISANO-VALIM YM & LACHMANN PJ. The effect of antibody isotype and antigenic density on the complement - fixing activity of immune complexes: a systematic study using chimaeric anti - NIP antibodies with human Fc regions. **Clin Exp Immunol** **84**: 1-8, 1991.
- 52 - TAO MH; SMITH RIF & MORRISON SL. Structural features of human immunoglobulin G that determine isotype - specific differences in complement activation. **J Exp Med** **178**: 661-667, 1993.
- 53 - MARZOCCHI CM. Influência da afinidade funcional da molécula de anticorpo nas funções efetoras envolvidas no "clearance" de imunocomplexos circulantes. Tese de Mestrado, **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP**, Ribeirão Preto, p.1-108, 1996.
- 54 - MARZOCCHI CM & LUCISANO-VALIM YM. The relationship between the antibody affinity, the complement system and the effector functions involved on the clearance of circulating IC. **Mol Immunol** **33**: 33, 1996. Suppl 1.

Recebido para publicação em 26/11/96

Aprovado para publicação em 25/06/97