

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

CUANTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA C3 COMPLEMENTO EN UN GRUPO DE PACIENTES ALCOHÓLICOS

Por:

Lic. Leticia Cristina Béquer Mendoza¹, Dra. Candelaria Amada Ramos Collado² y MSc. Tomás Castellanos de la Nuez³

1. Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. ISCM-VC. e-mail: leticiabm@iscm.vcl.sld.cu
2. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Santa Clara, Villa Clara. Asistente. ISCM-VC.
3. Máster en Bioquímica. Facultad de Estomatología. Profesor Titular. ISCM-VC.

Descriptores DeCS:

COMPLEMENTO
ACTIVACION DE COMPLEMENTO/inmunología
ALCOHOLISMO

Subject headings:

COMPLEMENT
COMPLEMENT ACTIVATION/immunology
ALCOHOLISM

El sistema del complemento agrupa un número importante de proteínas plasmáticas y de membrana, que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune inespecífica temprana; luego de su activación, se generan péptidos con notable actividad proinflamatoria y opsonizante, además de la formación del complejo de ataque a la membrana con acción lítica directa. La activación del complemento se efectúa por dos vías fundamentales: la clásica y la alternativa. La vía clásica es iniciada por la unión de complejos inmunes a C1q y la posterior activación de C1r, C1s, C4 y C2. La vía alternativa es iniciada por moléculas que contienen ácido psiálico. Ambas tienen como eje común al factor C3, que actúa como amplificador de la reacción y que continúa la activación a C5, C6, C7, C8 y C9, hasta formar el complejo de ataque a las membranas. Existe otra tercera vía más recientemente descrita, que es la vía de las lectinas unidas a manosa, que son miembros de una familia de lectinas dependientes de calcio: las colectinas (lectinas colagenasas) y son homólogas en estructura a C1q. Las lectinas unidas a manosa constituyen un patrón de reconocimiento molecular del sistema inmune innato, unido a un lugar de los grupos manosa terminales en una variedad de bacteria. Esta vía activa el complemento y se une con dos proteasas serina llamadas MASP1 y MASP2 (enzimas proteasas serina asociadas a lectina unida a manosa). MASP2 divide y activa a C4 y C2, y MASP1m puede dividir a C3 directamente. Los niveles bajos de lectinas unidas a manosa en niños pequeños que padecen infecciones recurrentes, sugieren que esta vía es importante durante el período entre la pérdida de anticuerpos maternos y la adquisición del repertorio inmunológico maduro¹⁻³.

C3 es el punto central del camino clásico y alternativo del complemento, es un constituyente de la C5 convertasa. En la activación, los productos partidos de C3 tienen funciones biológicas importantes. C3b es una opsonina y se involucra en adherencias inmunitarias. C3a es una anafilotoxina y una quimotóxina; también se comporta como una proteína de fase aguda, e

incrementa sus niveles en reacciones inflamatorias agudas¹⁻³. Los niveles disminuidos se encuentran en enfermedades complejas del sistema inmunológico, infecciones por bacterias piógenas, varias glomerulonefritis y deficiencias congénitas⁴. En pacientes con cirrosis hepática alcohólica, la disminución de los niveles de C3 sérico se comporta como un predictor de infección y mortalidad⁵.

La deficiencia hereditaria de C3 es raramente encontrada en humanos, se transmite como un modelo autosómico recesivo y se manifiesta por infecciones piogénicas severas causadas principalmente por organismos capsulados, que comienzan poco después del nacimiento con una presentación clínica y una evolución similar a la observada en la hipogammaglobulinemia; de todos los pacientes notificados, el 79 % tiene al menos un episodio de infección bacteriana, especialmente sinopulmonar, bacteremia o meningitis⁴.

Investigaciones recientes refieren la ruptura de C3 en C3a y C3b como un mecanismo de inicio para la regeneración de los hepatocitos, luego de un daño tóxico en los mismos; el mecanismo por el cual se activa el sistema, en este caso, es aun desconocido⁶.

La biosíntesis, la regulación de la síntesis y la genética del C3 han sido extensamente estudiadas debido a su función central en la activación del complemento. Esta glicoproteína tiene una concentración en suero humano de 1.2 a 1.3 mg/ml, y su peso molecular aproximadamente es 183 Kd; está compuesta de dos cadenas de polipéptidos α y β , cuyos pesos moleculares son de 115 y 75 Kd respectivamente³.

Estudios realizados han identificado dos variantes electroforéticas elementales, como formas de migración lenta y de migración rápida. Estos genes son heredados en forma autosómica codominante, e indican que hay dos variantes alélicas: C3_S y C3_F. La diferencia entre ambas es un simple cambio de C a G en el nucleótido 364 del exón 3, que da lugar a un residuo de arginina cargado positivamente. Se han caracterizado, además, alrededor de 26 variantes raras, las cuales son reconocidas como productos alélicos (la suma de todas hace una frecuencia de 10^{-3}). La variante lenta (C3_S) es predominante en las principales razas, con una frecuencia de 0.79 en los caucásicos, comparado con 0,20 de la forma rápida. Otras razas tienen considerablemente menor frecuencia de la variante rápida (negros americanos) o muy poco polimorfismo detectable, como es el caso de los orientales^{1,2}.

De manera general, se cuantifica la proteína C3 cuando hay sospechas de que el paciente presenta deficiencia de la misma, causada por⁷:

- Cuadros de infección recurrente severos, causados por gérmenes capsulados extracelulares (especialmente cocos grampositivos, *Haemophilus influenzae* tipo B y *neisserias*).
- Autoinmunidad que tenga asociada una infección recurrente por gérmenes extracelulares; se debe descartar una deficiencia de los componentes activadores de la vía clásica (C2 y C4).
- Cuadros de sepsis severa por meningococo o gonococo.
- La edad; por lo general las manifestaciones infecciosas en la deficiencia del factor C3 se inician en los primeros meses de vida; en otras alteraciones menos severas, se encuentran en la edad adulta joven.
- Otros signos clínicos de alerta para descartar una deficiencia del complemento son: infecciones bacterianas sistémicas de evolución rápida y fulminante; el angioedema en individuos con antecedentes familiares de esta enfermedad (deficiencia del inhibidor del C1 esterasa); la hemoglobinuria paroxística nocturna (deficiencia del CD59).

Existe un determinado grupo de enfermedades que cursan con elevados valores de C3 y que afectan el sistema nervioso central, como las enfermedades infecciosas, las autoinmunes demielinizantes, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y enfermedades autoinmunes, como la miastenia gravis, entre otras⁸⁻¹⁰.

Teniendo en cuenta la diversidad de factores que pueden afectar los valores normales de la proteína C3 complemento en el hombre, realizamos un estudio en 30 pacientes alcohólicos ingresados en el Hospital Psiquiátrico de Santa Clara para recibir tratamiento de deshabitación, y en 30 donantes voluntarios procedentes del Banco de Sangre Provincial de Villa Clara, tomados

como controles normales. El alcohólico está expuesto a un número importante de factores que pueden afectarlo en todos sus sistemas, fundamentalmente el sistema nervioso central y el gastrointestinal, que pueden complicarse con infecciones recurrentes que involucren el sistema del complemento y, principalmente, la proteína C3.

Al suero obtenido de las muestras de sangre se le cuantificó la proteína C3 en el Analizador automático para química clínica (Hitachi), por el Método turbidimétrico cuantitativo de Futura System S.r.l.-Italy distribuido por CPM Científica, y se hallaron valores medios de 1,3091 g/l \pm 0,24024 en los donantes de sangre y de 1,1852 g/l \pm 0,19469 en los pacientes alcohólicos. Al comparar ambas medias, se obtuvo una t de 2.195 con 58 grados de libertad. Se concluye que no existen diferencias significativas en los niveles séricos de C3 entre el grupo control y el grupo de alcohólicos estudiado.

Referencias bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH. Innate Immunity. In: Basic Immunology. 2nd ed. Philadelphia: Saunder-Elsevier; 2007. p. 21-39.
2. Abbas AK, Lichtman AH. Effector mechanisms of humoral immunity. In: Basic Immunology. 2nd ed. Philadelphia: Saunder-Elsevier; 2007. p. 143-60.
3. Méndez J, Huerta J, Bellanti JA. Mecanismos inmunomoduladores de la gammaglobulina intravenosa (IGIV) en alteraciones del complemento. Alergia, Asma e inmunología pediátricas. 2003 Sept;12(3):75-81.
4. Strickler A, Lagos MI, González B. Deficiencia congénita de complemento: C3 y C4. Comunicación de un caso clínico. Rev Chil Enf Respir. 2006;22:119-25.
5. Homann C, Varming K, Hogasen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen A C, et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. Gut. 1997;40:544-9.
6. Markiewski MM, Mastellos D, Tudoran R, DeAngelis RA, Strey CW, Franchini S, et al. C3a and C3b Activation Products of the Third Component of Complement (C3) Are Critical for Normal Liver Recovery after Toxic Injury. J Immunol. 2004;173:747-54.
7. Porcel JM. Pruebas de laboratorio para el estudio de las enfermedades sistémicas autoinmunes [monografía en Internet]. Facultad de Ciencias Médicas: Universidad Nacional de Rosario [citado 20 Dic 2008]. Disponible en: www.clinica-unr.com.ar/Especiales/20/Especiales%20-%20Laboratorio_Porcel.pdf
8. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, et al. (ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. Nat Med. 2003;9(4):431-8.
9. Oksjoki R, Kovanen PT, Pentikainen MO. Role of complement activation in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2003;14:477-82.
10. Thurman JM, Ljubanovic D, Edelstein CL, Gilkeson GS, Holers VM. Lack of a functional alternative complement pathway ameliorates ischemic acute renal failure in mice. J Immunol. 2003;170:1517-23.