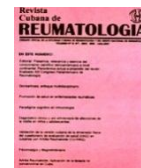


Revista Cubana de Reumatología

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 19, Número 3, Suppl 1; 2017 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



COMUNICACIÓN CORTA

Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas

Activation of the complement through lectins: role in rheumatic diseases

Alexander Ariel Padrón González^I, Alberto Juan Dorta Contreras^{II}

^I Médico General Básico. Residente de 2do año Inmunología. Departamento de Inmunología. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Dr. Sc. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El sistema del complemento se activa por tres vías: clásica, alternativa y la de las lectinas. Esta última que pertenece al sistema inmune innato y es la más antigua en la filogenia pero aún está en un proceso de esclarecimiento de su cascada definitiva. Es vital en la defensa ante numerosos microorganismos, pero en ocasiones su activación produce procesos inflamatorios dañinos al hospedero que causan numerosas enfermedades como algunas reumáticas.

Palabras Clave: complemento, vía de las Lectinas, enfermedades reumáticas.

ABSTRACT

The complement system is activated in three pathways: classical, alternative and lectins. The last one belongs to the innate immune system and it is the oldest in the phylogeny is still under discovering. It is vital in the defense against numerous microorganisms, but sometimes its activation produces inflammatory processes harmful to the host that cause many diseases such as some rheumatic disorders.

keywords: complement, lectins pathway, rheumatic diseases.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento identificado en el siglo XIX por Erlich y Morgenroth compuesto por más de 60 proteínas zimógenas plasmáticas y de membrana, con sus receptores y reguladores que interactúan unos con otros desencadenan una cascada enzimática. Puede iniciarse por tres vías: clásica, alternativa y la de las lectinas. Esta última es la más antigua del desarrollo filogenético pero es la que aún se encuentra en un proceso de descubrimiento definitivo pues sus pasos no están totalmente esclarecidos y muchos de sus componentes se han descubierto en los últimos diez años. Su activación es vital para enfrentar numerosos agresores pero puede desencadenar procesos lesivos al huésped como numerosas enfermedades entre las que se encuentran algunas reumáticas.¹⁻³ Nuestro objetivo es actualizar el papel de la vía de las lectinas en el desarrollo de algunas enfermedades reumáticas y su importancia.

DESARROLLO

La activación del complemento por la vía de las lectinas es iniciada por las moléculas de reconocimiento llamadas colectinas: MBL (lectina de unión a manosa), CL-LK heterodímero formado por las Colectinas del riñón (CL-K1) y del hígado (CL-L1) y las Ficolinas M,H,L las que circulan en sangre y otros fluidos asociadas a las serinas proteasas MASP-1 y MASP-2 que poseen actividad enzimática y son las que causan la escisión de los componentes de C4 y C2 formando la C3 convertasa, punto a partir del cual la cascada enzimática es semejante a la ruta clásica. Los reguladores de la vía son la MASP-3, MAp19 y la MAp44 que no poseen actividad catalítica y compiten por el sitio de unión de las MASP-1 y MASP-2. Aunque se plantea que la síntesis principal de sus elementos ocurre en el hígado, no se puede descartar su síntesis intratecal lo que ha sido demostrado en trabajos publicados por el equipo del Laboratorio Central del Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) así como investigadores daneses y alemanes.⁴⁻⁷

Como parte del sistema inmune innato las lectinas son vitales en la defensa del hospedero ante numerosos patógenos como los flavivirus o en enfermedades como meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* entre otras. En niños con edades correspondientes entre los 6 a 18 meses donde la inmunidad adaptativa aún no se ha desarrollado en su total capacidad es vital en la protección ante diferentes agresores. En ocasiones los patógenos han desarrollado mecanismos de defensa que les permiten evadir la activación

de este sistema o usar sus elementos para aumentar su infecciosidad.^{3,8,9}

Tomando en cuenta las propiedades y mecanismos involucrados en esta vía se han podido encontrar relaciones con diversas entidades. Sus mediadores en ciertos casos potencian mecanismos inflamatorios que pueden ser dañinos. Aunque hasta el momento no está totalmente dilucidado el proceso, se han encontrado pacientes con deficiencias o niveles elevados de colectinas o ficolinas que son iniciadores de la vía de las lectinas. Estos pacientes sufren enfermedades como lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, fiebre reumática, entre otras.¹⁰⁻¹⁴

Casi todos los componentes de la vía de las lectinas se encuentran en el orden de los nanogramos lo que dificulta aún más su estudio porque requiere de métodos con una alta sensibilidad. Además es posible que la correlación clínica ocurra simultáneamente con una inmunodeficiencia asociada a otra causa.³

Las investigaciones de la vía de las lectinas están en los niveles básicos por lo que aún es prematuro relacionar estas con aplicaciones en la práctica médica asistencial. No obstante, actualmente numerosos equipos de investigación trabajan en dilucidar la secuencia exacta de los procesos enzimáticos que componen la vía, lo que permitirá la aplicación clínica, y no limitarnos a tratar el efecto de una alteración cuando se activa dicha ruta del complemento.

CONCLUSIONES

La activación del complemento por la vía de las lectinas comienza con las moléculas de reconocimiento colectinas y ficolinas que detectan patrones moleculares asociados a microorganismos lo que activa enzimas séricas MASP-1 y MASP-2 que provocan escisión de C4 y C2. Esta ruta es similar a la clásica en los pasos enzimáticos, pero hay muchas etapas que no se conocen como ocurren. Participa en muchos procesos en el organismo pues es la más antigua en el desarrollo filogenético. Hoy día se trabaja arduamente en su completamiento y en dilucidar cómo funcionan con exactitud sus elementos, lo que tendrá repercusiones positivas en la prevención de enfermedades en las que la activación de la vía de las lectinas es una de las posibles causas etiopatogénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol* [Internet] 2015. [citado 2017 Ene 23];6:257. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443744/>
2. Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 2017 Ene 07]; 58(7): 239-244. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/search.php?where=article&id=10.3345/kjp.2015.58.7.239&code=0052KJP&vmode=FULL>
3. Martini Robles L, Dorta-Contreras AJ. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Ed. Academia; 2016. p 18-51.
4. Degen SE, Jensen L, Olszowski T, Jensenius JC, Thiel S. Co-Complexes of MASP-1 and MASP-2 Associated with the Soluble Pattern-Recognition Molecules Drive Lectin Pathway Activation in a Manner Inhibitable by MASP4. *J Immunol* August [Internet]. 2013 [citado 2017 Ene 07];191(3):1334-45. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/191/3/1334.full>
5. Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Jensen AK, Schmitz M, Zerr I, Reiber H, Jensenius JC. "Blood-cerebrospinal fluid diffusion and intrathecal synthesis of lectin complement pathway components." Conference "IMMUNOCOLOMBIA2015 - 11th Congress of the Latin American Association of Immunology - 10^{mo}". Congreso de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología". [Internet] 2015. [citado 2017 Jun 17] Disponible en: http://www.frontiersin.org/MyFrontiers/Events/AbstractDetails.aspx?ABS_Doi=10.3389/conf.fimmu.2015.05.00022
6. Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Pérez Martín O, Arias Morales A, Hansotto Reiber H, Jensenius JC. MASP2 and MBL: Dynamics and Intrathecal synthesis. *Front. Immunol. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI)*. [Internet] 2013. [citado 2017 Jun 17] Disponible en: http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2013.02.00929/event_abstract
7. Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B, Iglesias González W, González-Losada C, González-Argote J, Jensenius JC. MASP4: diffusion from blood to cerebrospinal fluid and intrathecal synthesis. *The FASEB Journal*. [Internet] 2016. [citado 2017 Jun 17];30(1) Suppl 970.1 DOI: 10.1096/fj.1530-6860. Disponible en: http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/970.1.short
8. Iglesias-González IM, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Junco-Calzadilla R, Ramírez Agüera PJ, Torres López D, Janero Valdés A. Reactantes de fase aguda en reumatología. *Rev Cubana de Reumatol*. 2014;XVI(1):59-62.
9. Sandoval JR, Madsen HO, De Stefano G, Descaillaux-Dulanto J, Velazquez-Reinoso M, Ñique C et al. Extreme high prevalence of a defective mannose-binding lectin (MBL2) genotype in native South American West Andean populations. *PLoS One* [Internet] 2014. [citado 2017 Jun 17];9(10): e108943. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108943>
10. Trolldborg A, Thiel S, Jensen L, Hansen S, Laska MJ, Deleuran B et al. Collectin liver 1 and collectin kidney 1 and other complement-associated pattern recognition molecules in systemic lupus erythematosus. *J Clin Exp Immunol* [Internet] 2015. [citado 2017 Jun 17];182:132-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608502/>
11. Plawecki M, Lheritier E, Clavarino G, Jourde-Chiche N, Ouli S, Paul S et al. Association between the Presence of Autoantibodies Targeting Ficolin-3 and Active Nephritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One* [Internet] 2016. [citado 2017 Jun 17];11(9): e0160879. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160879>
12. Osthoff M, Ngian GS, Dean MM, Nikpour M, Stevens W, Proudman S et al. Potential role of the lectin pathway of complement in the pathogenesis and disease manifestations of systemic sclerosis: a case-control and cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet] 2014. [citado 2017 Jun 17];16(6):480. Disponible en: <https://arthritisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-014-0480-6>

-
13. Kasperkiewicz K, Eppa L, Świerzko AS, Bartłomiejczyk MA, Żuber ZM, Siniewicz-Luzeńczyk K et al. Lectin pathway factors in patients suffering from juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2017 [citado 2017 Jun 17];95:666-75. Disponible en: <https://www.nature.com/icb/journal/v95/n8/full/icb201731a.html>
14. Beltrame MH, Catarino SJ, Goeldner I, Winter Boldt AB, de Messias-Reason IJ. The Lectin Pathway of Complement and Rheumatic Heart Disease. *Front Pediatr* [Internet] 2015. [citado 2017 Jun 17];2:148. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2014.00148/full>
-

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 2 de noviembre de 2017

Aprobado: 30 de diciembre de 2017

Contacto para la correspondencia: Dr. Alexander Ariel Padrón González. E-mail: paxander@infomed.sld.cu

Departamento de Inmunología. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.