

O sistema complemento e a resposta imunológica ao HIV

The complement system and the immune response to HIV

Yu Ching Lian¹, Marinella Della Negra¹, Anete Sevciovic Grumach²

1-Hospital Emilio Ribas, São Paulo, SP, 2-Unidade de Alergia e Imunologia, Depto. de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Resumo

Objetivo: O objetivo do presente artigo é descrever os principais mecanismos pelos quais o sistema complemento está envolvido na infecção pelo HIV.

Métodos: Através de um levantamento bibliográfico sobre o tema, os autores discutem os estudos realizados para avaliar os distúrbios do sistema complemento em pacientes HIV positivos, tanto na faixa etária pediátrica como no adulto, em diversos estádios da doença.

Resultados: verifica-se que o sistema complemento se encontra ativado pelas vias clássica e alternativa, sem correlação com o estadió da doença. A ativação da via clássica ocorre através da ligação de C1q e gp41/gp120 do vírus, permitindo a infecção de células que não expressam CD4, contribuindo para disseminação da doença. Portanto, os dados de literatura sugerem que o sistema complemento não é eficaz no controle da infecção pelo HIV.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(3):94-100 sistema complemento, HIV, resposta imune

Summary

Objective: The aim of this paper was to describe the main mechanisms which complement system is involved in HIV infection.

Methods: A literature review about this theme was done and the authors discuss the studies developed to evaluate complement system disturbs in positive HIV patients, both in pediatric and adult patients, considering the severity of the disease.

Results: It was verified that complement system is activated in both pathways: classical and alternative, without correlation with the severity. Classical pathway activation occurs by C1q-viral gp41/gp120 binding, resulting in infection even without CD4 expression, contributing to disease dissemination. So, literature data suggest that complement system has no efficacy to control HIV infection.

Avaliação do sistema complemento *in vivo* e o HIV

Apesar de inúmeros estudos *in vitro* mostrarem a ativação do sistema complemento na infecção pelo HIV, o estudo sistemático nos pacientes é es-casso, com resultados controversos²⁹⁻³³.

Em 1987, Perricone *et al* publicaram um estudo sobre a ativação do sistema complemento nos pacientes com infecção pelo HIV²⁹. Dos 16 pacientes avaliados, cinco indivíduos apresentavam complexo relacionados à AIDS (ARC) e onze pacientes com linfadenopatia relacionada à síndrome (LAS); o homossexualismo e uso de drogas foram fatores de risco para estes pacientes. Neste estudo observaram uma redução significativa de atividade hemolítica total, por via clássica e alternativa, sendo que cinco pacientes do estágio ARC apresentaram menor atividade hemolítica total e da via clássica em relação aos pacientes do grupo LAS. Redução estatisticamente significativa também foi observada nos componentes do sistema complemento, exceto C4 e C7. Os autores propuseram que essa "deficiência adquirida de complemento" representaria importante papel na falha da defesa contra o HIV²⁹.

A relevância da ativação da via clássica do sistema complemento e sua correlação com a gravidade da infecção pelo HIV, foi observada em estudo realizado por Senaldi *et al* em 1990³⁰. O estudo incluiu 75 pacientes HIV positivos, com idade entre 22 e 45 anos (média de 34 anos): 33 indivíduos assintomáticos, nove com linfadenopatia generalizada, nove com complexo relacionado à AIDS e 23 pacientes com AIDS. A investigação sobre a ativação do sistema complemento foi realizada pela mensuração dos fragmentos da ativação (C4d, Ba, C3d), componentes íntegros (C4, fator B, C3), além de contagem de linfócitos T CD4 positivos, beta2-microglobulina, neopterin e formação de complexo imune circulante. Os autores observaram aumento significativo de C4d, Ba, C3d nos indivíduos com infecção pelo HIV em relação ao grupo controle (32 indivíduos sem infecção pelo HIV) e este aumento estava diretamente relacionado ao avanço da doença. O aumento de complexos imunes circulantes, beta 2-microglobulina e neopterin foi acompanhado de queda significativa de contagem de linfócitos T CD4 positivos, assim como foi observado para C4d. Os componentes C4, fator B e C3 não

Introdução

Desde os primeiros casos notificados nos Estados Unidos, em 1982, o número de portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumentou assustadoramente em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou 29,4 milhões de pessoas infectadas até 1996 e estima-se que 30 a 40 milhões de indivíduos estarão infectados até o ano 2000. Segundo o Instituto de AIDS, em Harvard, este número é subestimado e sugere que o número de pessoas infectadas alcançará cerca de 100 milhões até a virada do século¹.

Uma vez iniciada a infecção do organismo pelo HIV, a natureza e o equilíbrio da *resposta imuno-lógica* de cada indivíduo e as características do vírus, desempenham papéis cruciais na evolução da infecção²⁻⁴. A infecção pelo HIV afeta todo o sistema imune do organismo e causa disfunções tanto humorais como celulares; porém, o comprometimento celular tem sido apontado como de maior importância imunopatogênica².

A infecção pelo HIV em fase precoce da vida pode resultar em disfunções imunológicas graves, com menor período de incubação, gerando sinais ou sintomas relacionados à imunodeficiência já nos primeiros meses de vida^{5,6}. Sem dúvida, a imaturidade do sistema imunológico e o tropismo do HIV pelas células de defesa contribuem para a gravidade da doença na população pediátrica.

A ativação precoce do linfócito B pelo HIV leva, inicialmente, a uma produção de imunoglobulinas do tipo monoclonal e com a cronicidade da infecção esta resposta torna-se policlonal. A hipergamaglobulinemia é portanto, freqüentemente observada em crianças infectadas pelo HIV, não raro como o primeiro sinal de contaminação pelo vírus^{7,8}. A qualidade de resposta do linfócito B frente a um antígeno novo ou estimulado com mitógeno é inferior às das crianças não infectadas pelo HIV, favorecendo assim, o aparecimento de infecções bacterianas por agentes usuais da infância ou por infecções oportunistas^{9,10}. A disfunção da imunidade humoral nas crianças infectadas pelo HIV também se deve à formação deficitária das células de memória pois, o contato com antígenos ambientais ocorre posteriormente à infecção pelo HIV¹¹. A disfunção persistente da imunidade humoral é a principal responsável pelas diferenças imunopatogênicas entre os pacientes adultos e pediátricos.

Sistema complemento

O sistema complemento é composto por proteínas plasmáticas que apresentam atuação importante na resposta imune do organismo. As principais funções do sistema complemento são: ativação e lise celular, eliminação do complexo imunológico, controle da reação

apresentavam diferença significativa entre os indivíduos infectados e controles. Os autores concluem que a ativação do sistema complemento ocorre em qualquer estágio da infecção pelo HIV, porém existe uma correlação positiva entre a proporção da ativação da via clássica e a gravidade da infecção. Essa relação linear entre a conversão de C4, gravidade da doença e redução dos linfócitos T CD4 positivos sugerem que a ativação da via clássica faz parte intrínseca da patogênese na infecção pelo HIV³⁰.

Um outro estudo comparativo da ativação do sistema complemento foi realizado por Füst *et al*, em 1991³¹. Ele incluiu 18 pacientes infectados assintomáticos, sendo onze com ARC, dez pacientes com AIDS e um grupo controle de 20 indivíduos soronegativos para HIV; não se observou diferenças significativas nos níveis de C4, C3 e fator B nos grupos estudados. Nos pacientes infectados pelo HIV, o nível de complexo C1r-C1s-C1INH foi estatisticamente maior que nos pacientes soronegativos, porém não houve diferença entre os grupos de pacientes soropositivos, demonstrando a ativação da via clássica em todos os estágios da doença. Não houve diferença significativa nos níveis de complexo C3bBbP da via alternativa entre os grupos do estudo³¹.

Em 1995, Nielsen *et al* publicaram um estudo comparativo sobre o nível sérico de MBL em 80 pacientes infectados pelo HIV e 123 indivíduos sadios, sem infecção³². Níveis indetectáveis de MBL foram encontrados em 10% dos pacientes com infecção pelo HIV, e 2,4% no grupo controle. Níveis médios semelhantes de MBP foram observados entre os dois grupos de pacientes. Nos pacientes com infecção pelo HIV, o nível sérico de MBP não apresentou valor preditivo para a evolução da doença. Os autores sugerem que o nível sérico de MBL não influencia na evolução da infecção pelo HIV³².

Senaldi *et al*, em outro estudo sobre MBL em 1995³³. Avaliaram 92 pacientes infectados pelo HIV (idade média de 34 anos): 46 indivíduos assintomáticos, 25 com linfadenopatias relacionadas a Síndrome e 21 com AIDS e um grupo controle (n=161). Junto com a MBP, foram também avaliados C4d, C3d, neopterina, beta2-microglobulinas e linfócitos T CD4 positivos. Níveis indetectáveis de MBL foram encontrados em 4,3% em ambos grupos. O nível de MBL foi mais elevado nos pacientes infectados pelo HIV, porém não observaram diferença significativa entre as três categorias dos HIV positivos. O trabalho não demonstrou correlação entre MBL, linfócitos T CD4 positivos, neopterina e beta2-microglobulina, nem com C4d e C3d. Os autores sugerem que durante a infecção pelo HIV, os pacientes apresentam níveis mais elevados de MBL, porém não há correlação com a gravidade da doença³³.

Com relação a faixa etária pediátrica, não há relatos na literatura sobre o envolvimento do sistema complemento de acordo com a fase da doença.

Conclusão

A via clássica do sistema complemento é ativada por:

inflamatória e parti-cipação nas reações de auto-imunidade e hiper-sensibilidade^{12,13}.

Os componentes do sistema complemento são produzidos em sua maior parte no fígado e são ativados nos processos inflamatórios ou em caso de dano tecidual¹².

A - proteínas plasmáticas efetoras

A-1 via clássica: C1q, C1r, C1s, C4, C2 e C3

A-2 via alternativa: fator D, C3 e fator B

A-3 complexo de ataque à membrana: C5, C6, C7, C8 e C9

B - proteínas reguladoras solúveis

B-1 reguladora positiva: properdina

B-2 reguladoras negativas: inibidor de C1 estera-se (C1-INH), proteína ligadora de C4 (C4BP), fator H, fator I, carboxipeptidase B, proteína S e clusterina

C - receptores: receptor do componente C1 (CR1), C2 (CR2), C3 (CR3), C4 (CR4) e C5a (C5aR).

D - proteínas reguladoras da membrana: fator de aceleração de queda (DAF), proteína co-fator de membrana (MCP), CD59 e fator de restrição homóloga (HRF).

A ativação do sistema complemento é ampla e potente, caracterizada pelo envolvimento multi-enzimático e pelo efeito em cascata. As vias clássica e alternativa são ativadas de formas distintas e interagem ao nível de C3, a fim de formar uma via única que resulta em lise celular^{14,15}. A terceira via de ativação do complemento é denominada de via das lectinas, onde a proteína ligadora de manose (MBL) pode iniciar o processo de ativação, independentemente da presença de anti-corpos ou C1q¹⁶ ([figura 1](#)).

Interação do complemento e o HIV

O soro humano é capaz de inativar e destruir os retrovírus animais - de aves, felinos e murinos - pela via clássica do sistema complemento, independente de anticorpo¹⁷. Com o surgimento do HIV, no final da década de 70, os estudos mostraram que o vírus ativa o sistema complemento humano, porém, esta ativação não é eficaz na neutralização e na lise do HIV^{17,18}. O questionamento sobre a ausência de atividade lítica do complemento humano e sobre os possíveis mecanismos de escape do vírus frente ao sistema complemento mostraram a necessidade de compreender melhor a interação entre o HIV e o sistema complemento.

- ligação entre C1 e gp41 do vírus HIV;
- depósito de fragmentos de complemento na superfície do vírus (receptores do complemento)
- ligação do complemento a anticorpos contra gp120 e gp41 do HIV.

Tanto a via alternativa como a via das lectinas parecem estar ativadas na maioria dos estudos clínicos.

A ativação do sistema complemento não se correlaciona com o estágio da doença.

Referências bibliográficas

1. Myers G. HIV: between past and future. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v.10, p.1317-24.1994. Nicholas SW. Guidelines for the care of children and adolescent with HIV infection. Management of the HIV-positive child with fever. *J Pediatr*, 1991;119:S21-4.
2. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Sci-ence*, 1988;239:617-22.
3. Feinberg MB. Changing the natural history of HIV disease. *Lancet*, 1996;348:239-246.
4. Heeney JL, Bruck C, Goudsmit J, Montagnier L, Schultz A, Tyrrell D, Zolla-Pazner S. Immune correlates of protection from HIV infection and AIDS. *Immunol Today*, 1997;18:4-8.
5. Blanche S, Rouzioux C, Moscato G. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, 1989;320:1643-8.
6. Scott GB, Hutto C, Mackuch RW. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med*, 1989;321:1791-6.
7. Koup RA, Wilson CB. Clinical immunology of HIV-infected children. *Pediatric AIDS-the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
8. Wade N. Guidelines for the care of children and adolescent with HIV infection. *Immunologic considerations in pediatric HIV infection*. *J Pediatr*, 1991;119:S5-7.
9. Borkowsky W, Rigaud M, Krasinski K, Moore T, Lawrence R, Pollack H. Cell-mediated and humoral immune responses in children infected with human immunodeficiency virus during the first four years of life. *J Pediatr*, 1992;120:371-5.
10. Viganó A, Principi N, Villa ML, Riva C, Crupi L, Trabattini D, Shearer GM, Clerice M. Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr*, 1995;126: 368-74.
11. Rodriguez GE, Hard RC Jr. Immunopathogenesis of AIDS. *Immunol Allergy Clin North Am*, 1995;15:225-60.
12. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Micro-biol Rev*, 1991;4:359-95.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. The complement system. *Cellular and molecular immunology*, 2nd ed, Philadelphia, W.B.Saunders, 1994, p293-316.
14. Bing DH, Alper CA. Complement in health and disease. In: Colvin, RB; Bhan, AK; McCluskey, RT. *Diagnostic immunopathology*. 3.ed. New York, Raven Press, 1995. p.85- 94
15. Liszewski MK, Atkinson JP. The complement system. In: Paul, WE. *Fundamental immunology*. 3.ed. New York, Raven Press, 1993. p.917-39.
16. Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, Jensenius JC. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today*, 1994;15:67-74.
17. Marschang P, Ebenbichler CF, Dierich MP. HIV and complement: role of the complement system in HIV infection. *Int Arch Allergy Immunol*, 1994;103:113-7.
18. Dierich MP, Ebenbichler CF, Marschang P, Füst G, Thielens NM, Arlaud GJ. HIV and human complement: mechanisms of interaction and biological implication. *Immunol Today*, 1993;14: 435-40.
19. Boyer V, Desgranges C, Traub MA, Fischer E, Kazatchkine MD. Complement mediates human immunodeficiency virus type 1 infection of a human T cell line in a CD4 and antibody-independent fashion. *J Exp Med*, 1991;173:1151-8.
20. Ebenbichler CF, Thielens NM, Vornhagen R, Marschang P, Arlaud GJ, Dierich MP. Human immunodeficiency virus type 1 activates the classical pathway of complement by direct C1 binding through specific sites in the transmembrane glyco-protein gp41. *J Exp Med*, 1991;174:1417-24.

Foi relatado que o sistema complemento é ativado pela presença de partículas do HIV, pelas vias clássica e alternativa^{18,19}.

A ativação direta do sistema complemento pela via clássica inicia-se pela ligação do C1q com as glicoproteínas presentes na superfície do vírus¹⁷. O local exato da interação entre os componentes do complemento e as partículas do HIV foi demonstrado pelo Ebenbichler *et al*, em 1991, onde todos os componentes de C1 foram utilizados e somente o C1q apresentava interação com o vírus²⁰. A seqüência de aminoácidos 591-620 da gp-41 é o principal segmento responsável por esta ligação e a expressão deste epítipo é melhor observada após a ligação entre a gp-120 e a molécula de CD4. Portanto, mudança de configuração do complexo CD4-gp-120-gp-41 favorece a interação entre gp-41 e C1q²⁰. No estudo realizado pelo Marschang *et al*, em 1997, os autores indicam o sub-componente da gp-41 (seqüência de aminoácidos 601-620) como o sítio de ligação entre C1q e gp-41, e o considera como principal domínio na etapa inicial da ativação do sistema complemento na infecção pelo HIV²¹. A ligação do fragmento de complemento com partículas do HIV aumenta a infecção das células susceptíveis (CD4 positivas) e favorece a infecção das células que não expressam a molécula de CD4 na sua superfície^{19,22}. Os autores também sugerem que o grau de expressão deste epítipo na superfície celular pode determinar a intensidade da ativação do sistema complemento e portanto, possível participação na patogênese da infecção pelo HIV²¹.

A ativação do complemento por partículas do HIV resulta em depósito de fragmentos de complemento (C1q, C4b, C3b) na superfície do vírus. A opsonização da partícula viral pelo C3 leva à interação desta com as células que expressam receptor de complemento na superfície. A interação do complexo C3-HIV com o receptor de complemento nas células facilita a formação de sincícios e conseqüentemente, a maior transmissão intercelular do HIV¹⁷. Este é considerado um dos mecanismos mais importantes na disseminação do HIV, pois os receptores de complemento estão amplamente presentes nas células do organismo, como os linfócitos T do sangue periférico (15% com CR tipo 1 e 40% com CR2), monócitos, macrófagos, células gliais (CR1 e CR3) e células dendríticas foliculares (CR1, CR2 e CR3)^{18,23}. Devido à presença de vários tipos de receptores de complemento na superfície das células dendríticas foliculares - e portanto, grande número de vírus no local -, o centro germinativo do linfonodo é considerado um reservatório importante na infecção pelo HIV¹⁸.

Apesar da ativação da via clássica do complemento na infecção pelo HIV ocorrer sem a participação de anticorpos, ela é potencializada pela presença de anticorpos contra o vírus, principalmente os anticorpos-gp-120 e preferencialmente anticorpos da região V3^{22,24}. A formação do complexo C1q-C3-gp-41 pode interferir na fixação do anticorpo neutralizante na molécula de gp-120 e gp-41,

21. Marschang P, Krüger U, Ochsenbauer C, Gürtler L, Hittmair A, Bosch V, Patsch JR, Dierich MP. Complement activation by HIV-1 infected cell: the role of transmembrane glycoprotein gp41. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997;14:102-9.
22. Prohászka Z, Nemes J, Hidvégi T, Tóth FD, Kere-kes K, Erdei A, Szabó J, Ujhelyi E, Thielens N, Dierich MP, Späth P, Ghebrehiwet B, Hampl H, Kiss J, Arlaud G, Füst G. Two parallel routes of the complement-mediated antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection. *AIDS*, 1997; 11:949-58.
23. Thieblemont N, Delibrias C, Fischer E, Weiss L, Kazatchkine MD, Haeflner-Cavillon N. Complement enhancement of HIV infection is mediated by complement receptors. *Immunopharmacology*, 1993;25:87-93.
24. Spear GT, Takefman DM, Sullivan BL, Landay AL, Zolla-Pazner S. Complement activation by human monoclonal antibodies to human immunodeficiency virus. *J Virol*, 1993;67:53-9.
25. Lian YC. [Estudo do sistema complemento nas crianças infectadas por vírus de imunodeficiência humana], Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1998, p 173.
26. Haurum JS, Thiel S, Jones IM, Fischer PB, Laur-sen SB, Jensenius JC. Complement activation upon binding of mannan-binding protein to HIV envelope glycoproteins. *AIDS*, 1993;7:1307-13.
27. Stoiber H, Clivio A, Dierich MP. Role of complement in HIV infection. *Annu Rev Immunol*, 1997; 15:649-74.
28. Saifuddin M, Ghassemi M, Patki C, Parker CJ, Spear GT. Host cell components affect the sensitivity of HIV type 1 to complement-mediated virolysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994; 10:829-37.
29. Perricone R, Fontana L, De Carolis C, Carini C, Sirianni MC, Aiuti F. Evidence for activation of complement in patients with AIDS related complex (ARC) and/or lymphadenopathy syndrome (LAS). *Clin Exp Immunol*, 1987;70:500-7.
30. Senaldi G, Peakman M, McManus T, Davies ET, Tee DEH, Vergani D. Activation of the complement system in human immunodeficiency virus infection: relevance of the classical pathway to pathogenesis and disease severity. *J Infect Dis*, 1990;62:1227-32.
31. Füst G, Ujhelyi E, Hidvégi T, Páloezsi K, Mihalik R, Hollaán S, Nagy K, Kirschfink M. The complement system in HIV disease. *Immunol Invest*, 1991;20:231-241.
32. Nielsen SI, Andersen PL, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. The level of the serum opsonin, mannan-binding protein in HIV-1 antibody-positive patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995;100:219-222.
33. Senaldi G, Davies ET, Mahalingam M, Pozniak J, Lu A, Peakman M, Reid KBM, Vergani D. Circulating levels of mannose binding protein in human immunodeficiency virus infection. *J Infect*, 1995;31:145-8.

Endereço para correspondência:

Dra. Yu Ching Lian

Enfermaria do 2º andar

Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Av. Dr Arnaldo, 165 Cerqueira César

01246-900 - São Paulo - SP

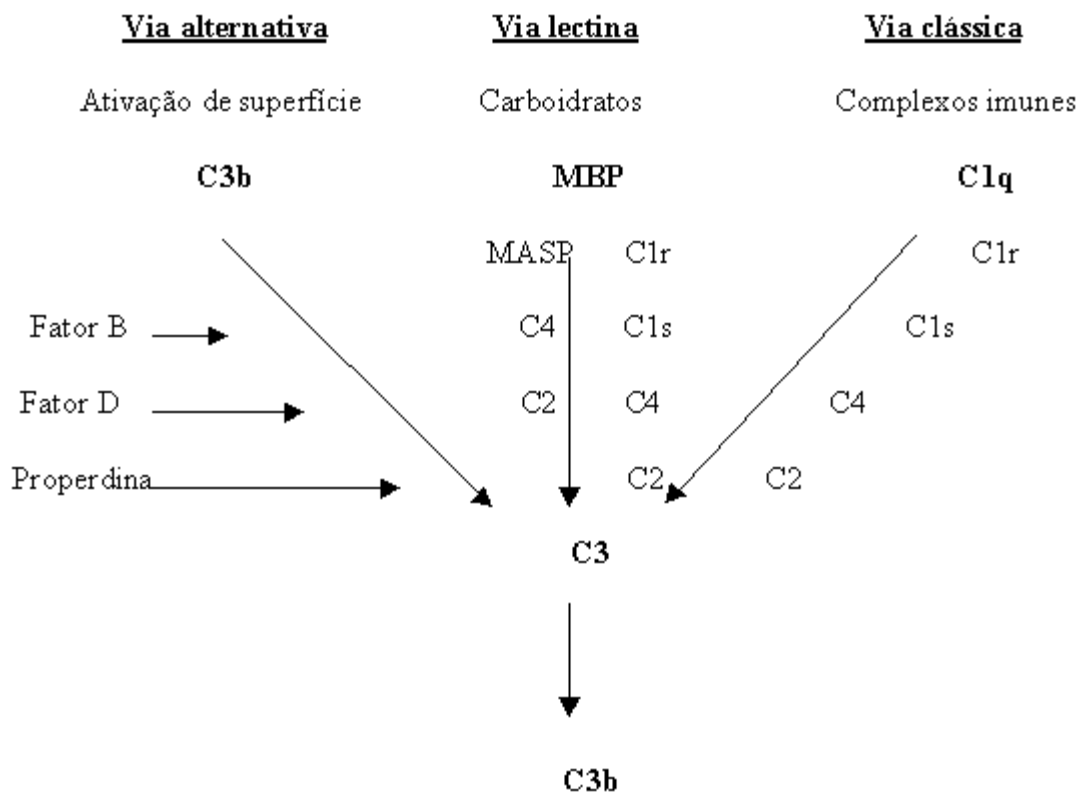
tornando a atividade neutralizante ineficiente²⁵.

A gp-120 do envelope viral é constituída por complexo de oligossacarídeos e portanto, os resí-duos de manose podem se ligar a esta glicoproteí-na. Desta ligação resulta a ativação de C1q e con-seqüente lise do vírus, ou ainda, pode promover a disseminação da infecção pela ligação das células que apresentam receptores de C3 na sua superfí-cie^{16,26}. *In vitro*, a proteína ligadora de manose pode inibir a ligação de gp-120 com a molécula de CD4. O efeito neutralizante pode estar relacio-nado à ativação do complemento e portanto, à lise do vírus²⁷.

Durante o processo de amadurecimento, o HIV incorpora proteínas da membrana celular, incluín-do as moléculas reguladoras da membrana do sis-tema complemento como: DAF (CD55) e p18 (CD59)²⁷. O efeito destes componentes celulares na virólise mediada por complemento foi de-monstrado no trabalho realizado por Saifuddin *et al*, onde a resistência do HIV à lise estava asso-ciada à alta expressão de proteínas CD59 e CD55 nas células²⁸. Desta forma, o vírus pode controlar a ativação do complemento e inibir a sua lise¹⁷. Além da mudança na expressão da molécula re-guladora do complemento, a infecção pelo HIV também pode induzir menor expressão de fator de aceleração de queda (CD55) nos leucócitos e inibidor da citólise mediada pelo complemento (CD59) nos linfócitos T²².



Figura 1 - Vias de ativação do sistema complemento¹⁶.



MBP – Proteína ligadora de Manose

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000