

Expressão de proteínas reguladoras do complemento CD55, CD59, CD35 e CD46 na artrite reumatoide

Amanda Kirchner Piccoli¹, Ana Paula Alegretti², Laiana Schneider³,
Priscila Schmidt Lora⁴, Ricardo Machado Xavier⁵

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, associada à sinovite poliarticular inflamatória, que acomete principalmente as articulações periféricas. Cerca de 1% da população mundial é afetada, sendo duas a três vezes mais prevalente em mulheres. Apresenta patogênese complexa e multifatorial. A sinóvia das articulações afetadas é infiltrada por linfócitos T e B, macrófagos e granulócitos. A sinóvia reumatoide adquire características proliferativas, formando o *pannus*, e invade a cartilagem articular e o osso, levando à destruição da arquitetura normal da articulação e à perda de função. A diminuição da expressão de proteínas reguladoras do complemento (PCR) parece desempenhar papel importante na atividade da AR, associada ao agravamento dos sintomas clínicos. A superativação do sistema complemento (SC) é a causa da exacerbação da doença em vários modelos de doenças autoimunes. O presente artigo tem por objetivo revisar os principais aspectos relacionados à regulação do SC na AR, a fim de propiciar melhor compreensão do potencial papel desse sistema na fisiopatologia e na atividade da doença.

Palavras-chave: artrite reumatoide, proteínas do sistema complemento, ativação do complemento.

© 2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica de caráter inflamatório que acomete, predominantemente, articulações diartrodiais e estruturas periarticulares, podendo adquirir caráter sistêmico. A AR acomete cerca de 1% da população mundial, afetando duas a três vezes mais as mulheres.¹

A etiologia da doença ainda não está completamente esclarecida. Entretanto, sabe-se que fatores ambientais e genéticos contribuem para o desenvolvimento da AR. Nos estágios precoces da doença há proliferação e edema das células na camada sinovial, com infiltração de células B e T, macrófagos e granulócitos. A sinóvia torna-se densa, e a articulação edemaciada

e dolorosa. Com a progressão, a proliferação sinovial leva à formação do *pannus*, tecido com características invasivas da cartilagem articular e do osso. A destruição da articulação é irreversível. Osteoclastos reabsorvem o osso; há liberação de enzimas proteolíticas, como metaloproteinases, agreganases e catepsinas, responsáveis pela destruição de constituintes da matriz extracelular, incluindo proteoglicanos do osso e cartilagem.² A neovascularização da camada sinovial circundante à articulação e do *pannus* é evidente.³ Como resultado, a cartilagem e o osso perdem sua arquitetura normal e função, tornando a articulação deformada, instável, dolorosa e inflamada.⁴

A hiperplasia sinovial é uma característica marcante desses pacientes, com membranas proeminentes e projeções

Recebido em 15/03/2011. Aprovado, após revisão, em 16/06/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Suporte Financeiro: FIPE-HCPA. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

1. Mestranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Biomédica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

2. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS; Farmacêutico Bioquímico do Serviço de Patologia Clínica do HCPA

3. Graduanda em Biomedicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA; Estagiária do Serviço de Patologia Clínica do HCPA

4. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS; Pesquisadora do Serviço de Reumatologia do HCPA

5. PhD Professor, Departamento de Reumatologia do HCPA/UFRGS; Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS; Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA

Correspondência para: Ricardo Machado Xavier, PhD. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Reumatologia. Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 645 – Santana. CEP: 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

de vilosidades na sínovia. A presença de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo contra proteínas citrulinadas no soro, confere caráter autoimune à doença. A característica sistêmica é dada pelo acometimento potencial de múltiplos órgãos, que pode ter associação com a presença desses autoanticorpos; porém, esse mecanismo ainda não está bem elucidado.¹

SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento (SC) é composto por receptores e reguladores ligados à membrana celular e diversas proteínas plasmáticas que interagem com células e mediadores do sistema imune (Figura 1).⁵ Compreendem mais de 30 proteínas que agem em sinergia para promover inflamação e dano direto a células, a microrganismos e a tecidos identificados como anormais por um anticorpo específico. A maioria das proteínas é sintetizada no fígado; entretanto, células mieloides, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais podem produzi-las.⁶

As evidências na literatura sugerem que o SC tem a capacidade de desempenhar função imunorregulatória importante através do seu papel na imunidade humoral, modulação da imunidade de células T e regulação da tolerância para antígenos próprios nucleares. Apesar de ser bem reconhecido por seu papel altamente eficiente na defesa contra patógenos como bactérias, células infectadas por vírus e parasitas, o SC

também vem chamando a atenção dos pesquisadores pelo seu potencial de dano às células do próprio organismo, por ser um sistema complexo composto por diversas moléculas efetoras e receptoras que estão envolvidas em múltiplas respostas imunológicas.⁷

A cascata do complemento (CC) pode ser dividida em quatro fases principais: ativação inicial do complemento, ativação e amplificação da C3 convertase, ativação da C5 convertase e formação do complexo de ataque à membrana celular (MAC – do inglês, *membrane attack complex*). Uma vez ativada, a CC gera moléculas efetoras que interagem com receptores celulares de maneira indiscriminada. Entretanto, a progressão da cascata é regulada por múltiplas moléculas reguladoras e inibidoras em todos os níveis da cascata.⁷

Ativação inicial do complemento

O complemento é ativado por três diferentes vias. A via alternativa é espontaneamente e constantemente ativada na membrana celular, no plasma e em outros fluidos. A via clássica é desencadeada por um anticorpo ligado ao antígeno-alvo. A via da lectina é iniciada através da ligação da lectina ligadora de manose, um componente solúvel do organismo, com carboidratos presentes na superfície do microrganismo-alvo. Em 2006, Huber-Lang *et al.*⁸ relataram uma via adicional de ativação do complemento independente da ação da C3, mediada pela ação da trombina sobre a C5 convertase. Outras rotas de ativação do

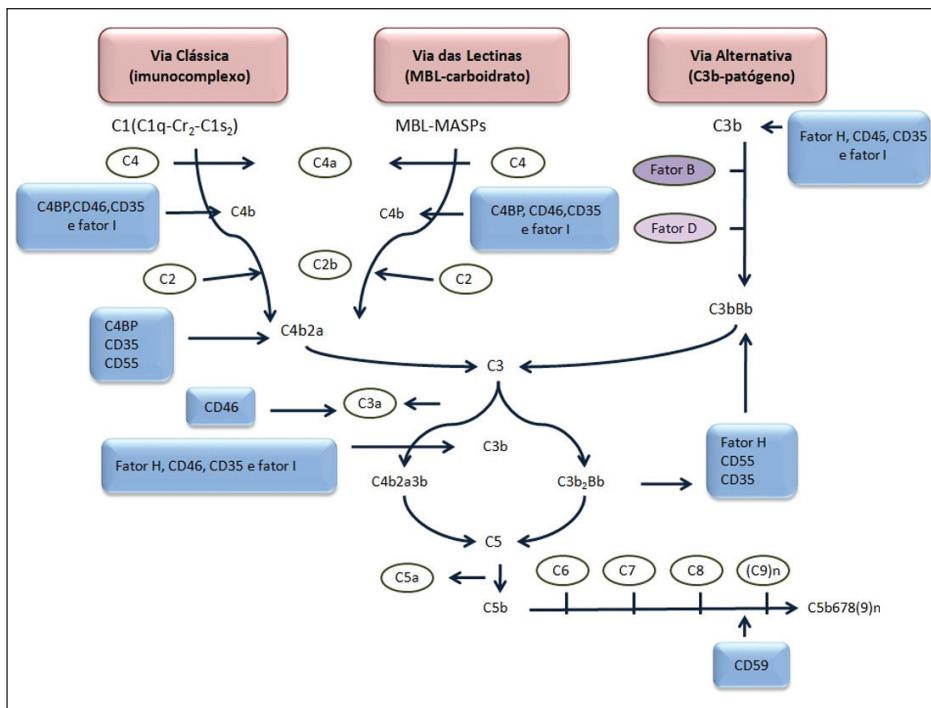


Figura 1
O complemento pode ser ativado através da via clássica, da via das lectinas e da via alternativa. O componente C1 é composto de C1q, C1r e C1s e reconhece o imunocomplexo ligado à membrana celular. A lectina ligante da manose (MBL) reconhece certos carboidratos na membrana de alguns patógenos específicos, e o C3b reconhece carboidratos presentes na membrana dos patógenos. Todas as vias de ativação originam a formação de C3 e C5 convertases, que geram anafilatoxinas C3a e C5a, a opsonina C3b e o MAC. O C3b também amplifica a via alternativa. Figura adaptada de Kemper.⁵

Tabela 1

Principais funções inibidoras das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59

Proteína	Função regulatória do complemento
CD55	Inibe a clivagem de C3 e C5 através da inibição da formação de novas C3 e C5 convertases, além de acelerar a degradação destas enzimas pré-formadas.
CD59	Interfere diretamente na estruturação do MAC através de sua incorporação física ao complexo em formação, impedindo a ligação das unidades de C9 ao complexo C5b-8.
CD46	Liga-se às opsoninas C3b e C4b, agindo como cofator na sua degradação proteolítica através da serina-protease fator I.
CD35	Interage com o C3b e C4b para promover a fagocitose mediada por neutrófilos. Atua como cofator para inativar o C3b e o C4b a iC3b e iC4b através do fator I.

complemento ocorrem através de proteases, como a plasmina, a calicreína plasmática e a elastase, que clivam e ativam C3.⁹ A ativação de cada uma dessas vias resulta na primeira enzima da cascata, a C3 convertase.

C3 convertase e amplificação

A C3 convertase cliva o componente central do complemento C3 em C3a, um peptídeo anafilático e antimicrobiano, e na opsonina C3b. Nas vias clássica e da lectina, a C3 convertase é formada por um fragmento de C4b e C2a (C4b2a), ao passo que na via alternativa o C3b e o fator Bb fazem parte desta enzima (C3bBb).⁹ A clivagem é seguida por uma reação de amplificação que gera convertases de C3 adicionais, levando ao depósito de mais C3b nas proximidades de onde são geradas.⁹ Os fragmentos de C3b revestem superfícies microbianas ou restos celulares em processo apoptótico e sinalizam essas partículas para rápida fagocitose. Na superfície da membrana das células próprias intactas, sob condições normais, o depósito de C3b é prevenido pelas proteínas reguladoras do complemento (PCR), que impedem a progressão da cascata. Subsequentemente, o C3b é inativado e degradado. Seus produtos de degradação intermedeiam outras importantes funções efetoras.^{7,9}

C5 convertase

Se a ativação progride, uma nova enzima é gerada – a C5 convertase (C4b2a3b para as vias clássica e da lectina, e C3bBbC3b para a via alternativa). Esta enzima cliva C5, liberando o poderoso peptídeo anafilático C5a e o fragmento indutor da fase terminal, C5b.^{7,9}

Formação do MAC

O C5b recruta os componentes C6, C7, C8 e C9 para a superfície-alvo. A mudança de conformação dessas proteínas solúveis e hidrofílicas e sua agregação induzem a formação de um complexo, em que a unidade funcional é um poro inserido na bicamada fosfolipídica que interfere na propriedade de

permeabilidade seletiva da membrana, permitindo a entrada de água, íons e pequenas moléculas para o citosol, levando à lise celular.¹⁰ Estudos recentes têm reportado funções adicionais ao MAC, incluindo atividade estimulatória sobre as células T *helper* e na ativação plaquetária.^{11,12}

Em uma reação inflamatória aguda, o complemento atua em todas as fases: através da ativação de mediadores pró-inflamatórios, produção de peptídeos anafiláticos, componentes citolíticos e antimicrobianos, no recrutamento de células e na indução de respostas efetoras. Apresenta ainda outras atividades biológicas no organismo, como opsonização e fagocitose, solubilização e remoção de imunocomplexos (IC) e de células apoptóticas, ação como interface entre a imunidade inata e adaptativa. Participa também da angiogênese, da mobilização de células progenitoras hematopoéticas, da regeneração tecidual e do metabolismo de lipídeos. Esses efeitos ocorrem através da ligação dos produtos de ativação com receptores de membrana específicos presentes em diferentes tipos de células.⁹

Proteínas reguladoras do complemento CD55, CD59, CD46 e CD35

Para prevenir a lesão mediada pelo complemento, as células normais possuem mecanismos regulatórios constituídos por proteínas categorizadas em duas grandes classes: solúveis nos líquidos biológicos, como a properdina e o fator H, e ancoradas à membrana celular, como o CD55 (ou fator acelerador de degradação – DAF, do inglês, *decay-accelerating factor*), o CD59 (ou inibidor da lise de membrana ou protectina – MIRL, do inglês, *membrane inhibitor of reactive lysis*), o CD46 (ou proteína cofator de membrana – MCP, do inglês, *membrane cofactor protein*) e o CD35 (ou receptor do complemento tipo 1 – CR1) (Tabela 1).¹³

As proteínas reguladoras ancoradas à membrana celular controlam as três vias de ativação do complemento. Já os reguladores solúveis são mais específicos e controlam ou a via alternativa ou a via clássica ou a da lectina, agindo quase exclusivamente sobre C3 ou C4. Nesta revisão abordaremos,

exclusivamente, as proteínas reguladoras ancoradas à membrana celular.

O mecanismo de ação e a maneira como essas proteínas se fixam na membrana celular são diferentes entre si. O CD55 impede a clivagem de C3 e C5 através da inibição da formação de novas convertases de C3 e C5, além de acelerar a degradação dessas enzimas pré-formadas.¹⁴ A proteína CD59 interfere diretamente na estruturação do MAC através de sua incorporação física no complexo em formação, impedindo a ligação das unidades de C9 ao complexo C5b-8.¹⁵ Já o CD46 e o CD35 atuam na inativação de C3b e C4b. O CD35 atua também no processamento e na limpeza dos IC.¹³

O CD55 é uma glicoproteína globular ancorada à membrana pelo glicosilfosfatidilinositol (GPI).¹³ É expressa em diferentes tipos celulares e encontrada sob forma solúvel na lágrima, saliva, urina, líquido sinovial, líquido e plasma.¹⁶ Em adição à sua função de regulação do complemento, atua como modulador negativo da resposta da célula T¹⁷ e parece proteger as células contra a lise mediada por células matadoras naturais (NK – *natural killers*).¹⁸ Na mucosa epitelial, o CD55 regula o movimento dos neutrófilos através das camadas do epitélio.¹⁹ Atua ainda como ligante de adesão intercelular, interagindo com CD97 nos leucócitos,²⁰ e como receptor para certos vírus e microrganismos.²¹

O CD59 é também uma glicoproteína globular ancorada à membrana pela GPI. Pelo fato de desempenhar papel crucial na prevenção de danos às células próprias pela deposição inapropriada do MAC, esta proteína é amplamente expressa na maioria dos tecidos e em todas as células circulantes, como na sinóvia, nos eritrócitos e leucócitos. Seu papel na regulação do complemento é bem definido. Entretanto, têm-se evidenciadas propriedades de sinalização celular devido à sua localização dentro das camadas de lipídeos – centrais para a formação da sinapse imunológica.²² O CD59 parece estar envolvido na adesão e ativação das células T,²³ ativação de neutrófilos via tirosina quinase²⁴ e na indução da morte celular.²⁵ Além do mais, Omidvar *et al.*,²⁶ avaliando o significado do CD59 nas células-alvo na modulação da citotoxicidade, encontraram uma suscetibilidade aumentada das células-alvo que expressavam CD59 à lise mediada por células NK.

O MCP, ou CD46, é uma proteína transmembrana expressa em todas as células, exceto nos eritrócitos.¹³ Sua função primordial é proteger as células autólogas do ataque do complemento, através da degradação de C3. Liga-se às opsoninas C3b e C4b, agindo como cofator em sua degradação proteolítica através da serina-protease fator I.¹³ Além de seu papel na imunidade inata, o CD46 também regula a resposta imune adquirida. A coestimulação de células T CD4⁺ com CD46 induz à proliferação

dessas células e à diferenciação a uma classe específica de células T reguladoras, chamadas de Tr1²⁷ e caracterizadas pela expressão de interferon γ (IFN γ), interleucina 10 (IL10) e outras moléculas.²⁸

Alterações nas moléculas de superfície durante a apoptose, pela perda de CD46 e CD59, permitem a morte celular devido à ativação do complemento e consequente opsonização por C3b e C4b, seguida pela fagocitose.⁷ O CD46 é um receptor para uma lista crescente de patógenos humanos, como herpes vírus humano 6, vírus do sarampo, *Streptococcus pyogenes*, adenovírus, *Neisseria* sp.²⁹⁻³¹ A ubiquidade da expressão de superfície, a atividade regulatória e a sinalização celular contribuem para o CD46 ser alvo de múltiplos patógenos.³²

A formação e o acúmulo de IC é um dos mecanismos imunes que ocorrem na AR e nas demais doenças autoimunes. Em condições fisiológicas, esses complexos podem ser removidos da corrente sanguínea através de receptores do complemento (CR), como o CD35. O CD35 é uma glicoproteína transmembrana de cadeia simples³³ que interage com o C3b e o C4b para promover a fagocitose mediada por neutrófilos, e age como cofator para inativar o C3b e o C4b a iC3b e iC4b através do fator I.³⁴ É expresso em diferentes tipos celulares, tais como eritrócitos, células mieloides e linfoides.³⁵ Sua função biológica varia conforme a célula em que é expresso.

Nas células fagocíticas, o CD35 medeia adesão e ingestão de partículas revestidas por C3b e C4b, enquanto nos linfócitos B e células dendríticas foliculares promove a localização e o processamento do antígeno.³⁶ Em humanos, 90% do total de CD35 é encontrado nos eritrócitos, onde liga-se a microrganismos ou IC opsonizados por C3b ou C4b, processando e transportando-os, através de fagócitos, até o fígado e o baço.³⁷ Microrganismos como *Leishmania*, micobactérias e o HIV, ao tornarem-se revestidos por C3b, utilizam o CD35 para entrar na célula hospedeira.³⁸ Mais recentemente, CD35 em eritrócitos não infectados por *Plasmodium falciparum* foi identificado como sendo receptor para os infectados.³⁹

A relevância das PRC em humanos pode ser vista em estudos da doença hemolítica adquirida, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), na qual mutações adquiridas na célula-tronco hematopoética dão origem a uma linhagem de células com bloqueio precoce da síntese de âncoras de GPI – responsáveis por manter dezenas de proteínas com funções específicas aderidas à membrana plasmática, entre elas CD55, CD59 e CD46. A falência em sintetizar uma molécula madura de GPI gera ausência de todas as proteínas de superfície normalmente ancoradas por ela.⁴⁰

Há poucos relatos na literatura sobre o perfil de expressão normal dessas proteínas nas células sanguíneas. Em 2001,

Oelschlaegel *et al.*⁴¹ analisaram, por citometria de fluxo (CF), amostras de 52 doadores de sangue saudáveis e obtiveram um valor de referência de 3% de deficiência de CD55/CD59 nos eritrócitos e granulócitos circulantes. Christmas *et al.*⁴² relataram alterações nos níveis de expressão das proteínas regulatórias CD46, CD55 e CD59 em monócitos e subpopulações de linfócitos após ativação com fito-hemaglutinina (FHA) e lipopolissacarídeos (LPS). Apenas os monócitos apresentaram uma elevação uniforme dos reguladores após ativação com FHA e, com exceção do CD46, usando os LPS. Esses dados reforçam o conceito de que a regulação da expressão destas proteínas regulatórias não é coordenada e nem uniforme nas diferentes subpopulações leucocitárias.⁴³

Papel do complemento e das proteínas CD55/CD59/CD46/CD35 na AR

Na AR, a ativação do complemento ocorre inicialmente pela via clássica, devido à presença de autoanticorpos, IC e células apoptóticas na articulação. Tem-se evidenciado também o envolvimento da via alternativa devido à presença de fragmentos Bb no líquido sinovial. Esta via pode tornar-se ativa através do FR tipo imunoglobulina A (IgA), presente em alguns pacientes com AR e/ou colágeno tipo-II, específico para a cartilagem, o qual é exposto como resultado da proteólise durante o curso da doença. Níveis elevados de produtos de ativação do complemento, como o MAC, liberação de anafilatoxinas C3a e C5a e o aumento do consumo de C3 e C4 podem ser detectados no líquido sinovial. Portanto, a superativação do SC e a ausência ou diminuição na expressão de PCR são fatores que contribuem para a exacerbação da doença.¹

Possivelmente, para controlar a excessiva ativação do complemento na articulação, o tecido sinovial expressa as PRC. Análises da expressão das PRC na sinóvia reumatoide revelaram aumento de CD55⁴⁴ e diminuição do CD59 quando comparada com a sinóvia não inflamada.⁴⁵ Esses achados sugerem que o CD59 possa ser a chave da proteção da membrana sinovial, e sua perda poderia estar associada à maior suscetibilidade ao dano pelo MAC.

Williams *et al.*⁴⁶ investigaram o papel do CD59 na proteção do tecido articular em modelo murino de artrite induzida por antígeno (AIA). Nesse estudo foi observado que camundongos com deficiência em CD59 apresentaram maior deposição de MAC e maior dano articular com relação aos controles CD59⁺. Para confirmar se a exacerbação da doença era devido à ausência de CD59 na articulação, esses autores reconstituíram a expressão de CD59 utilizando CD59 membrana-alvo recombinante (sCD59-APT542). Com isso, foi observada melhora no grupo tratado com sCD59-APT542 com relação ao grupo que

recebeu CD59 recombinante não alvo (sCD59). Dessa forma, o estudo demonstrou que o MAC é um dos maiores efetores do dano articular no modelo AIA.

Já um estudo realizado por Hoeck *et al.*⁴⁷ avaliando a deleção de CD55 e/ou D97 identificou que camundongos com deficiência de CD55 apresentam redução na atividade da AR, diferente do que ocorre em outras doenças em que essa deficiência parece ser um agravante. O CD55, presente nos sinoviócitos tipo fibroblastos (SF), liga-se ao receptor helicoidal de adesão, CD97, presente nos macrófagos que estão migrando para a articulação, exacerbando a inflamação. Segundo os autores, camundongos deficientes em CD55, CD97 ou que obtiveram o bloqueio da interação utilizando um anticorpo anti-CD97 apresentaram diminuição da atividade da artrite.

Análises realizadas em articulações reumatoides revelaram ser um ambiente hipóxico, relacionado com a proliferação das células sinoviais e aumento da demanda metabólica, combinados a oclusões periódicas nos microvasos e ciclos de hipóxia-reoxigenação. Kinderlerer *et al.*⁴⁸ reportaram que as estatinas têm, além de efeitos anti-inflamatórios na AR, efeitos citoprotetores, destacando melhora na regulação da expressão das PRC e aumento da expressão de CD59 nas células endoteliais em situações de hipóxia após o uso de atorvastatina, prevenindo, assim, a deposição de C3, C9 e a lise celular.

Na AR a inflamação não é restrita à articulação, mas ocorre de forma sistêmica. Em 1992, Gadd *et al.*⁴⁹ observaram um significativo aumento na expressão de CD35 nos monócitos do sangue periférico (SP) de pacientes com AR com relação aos controles. Em contraste a esses dados, a expressão de CD35 nos monócitos do líquido sinovial (LS) foi significativamente menor que a dos monócitos do SP. Segundo os autores, esses dados indicam mudança sistêmica no imunofenótipo dos monócitos de pacientes com AR, permitindo assim o recrutamento aos locais de inflamação.

Torsteinsdóttir *et al.*,⁵⁰ ao avaliar a ativação dos monócitos do SP de pacientes com AR, identificaram, por CF, uma elevada expressão de CD35 nessas células com relação aos controles, estando em concordância com o encontrado nos trabalhos de McCarthy *et al.*⁵¹ e Gadd *et al.*⁴⁹ Após quatro a seis semanas de tratamento com baixas doses de prednisolona, a expressão foi normalizada. Segundo os autores, os monócitos dos pacientes com AR mostraram sinais de ativação na circulação periférica, relacionada com adesão e fagocitose e consequente infiltração da sinóvia.

A infiltração da sinóvia por leucócitos envolve, além de células mononucleares, neutrófilos. Jones *et al.*,⁵² com o objetivo de verificar se alterações na expressão de certas proteínas atuam na migração dos neutrófilos para a articulação e na sua

subsequente ativação e capacidade de sobreviver ao ataque do complemento, avaliaram a expressão de CD59, CD55, CD46 e CD35 nos neutrófilos do SP e LS em pacientes com AR e indivíduos saudáveis. Os autores identificaram expressão diminuída nos neutrófilos do SP dos pacientes com relação à dos controles de CD55, CD46 e CD35, e nenhuma diferença significativa para CD59. Os neutrófilos do LS expressaram significativamente mais CD55 e CD35 em comparação com neutrófilos do SP; a expressão de CD46 foi menor e a de CD59 não houve diferença entre os grupos. Segundo os autores, a diferença na expressão dessas moléculas conduz ao aumento na adesividade, resistência ao complemento e maior capacidade dos neutrófilos na remoção de IC.

Não está claro se essas alterações contribuem com a doença ou são consequência do estado inflamatório crônico. Entretanto, os dados sugerem que as PRC possam atuar sistematicamente para suprimir a atividade da doença associada à descontrolada ativação do complemento na AR, semelhante ao que ocorre em outras doenças autoimunes, conforme revisado por Alegretti *et al.*⁵³

Anticorpos produzidos nas doenças autoimunes se ligam a antígenos de superfície celular ou formam IC após a ligação com antígenos circulantes. Estes IC tendem a se depositar em órgãos, com subsequente ativação do SC, causando danos aos tecidos. Apesar da reconhecida ação efetora do complemento no dano aos órgãos em doenças autoimunes, pouco se conhece sobre o mecanismo das PRC na modulação da gravidade desse dano.¹³

Alguns estudos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm demonstrado diminuição dessas PCR e uma possível associação com a presença de citopenias nesses pacientes. Richaud-Patin *et al.*⁵⁴ demonstram uma redução na intensidade de expressão de CD55 e CD59 na membrana de eritrócitos de pacientes lúpicos com anemia hemolítica autoimune (AHAI) secundária. O mesmo foi observado nos linfócitos dos pacientes com linfopenia quando comparados com os controles.^{55,56}

CONCLUSÃO

Poucos estudos sobre o perfil de expressão de proteínas reguladoras do complemento CD55, CD46, CD35 e CD59 em pacientes com AR são encontrados na literatura, e alguns são controversos. A deficiência adquirida ou a superexpressão dessas proteínas em algumas doenças autoimunes parecem estar associadas à atividade da doença. Na AR, a maioria dos estudos demonstra que o CD35 está aumentado nos monócitos

do sangue periférico, e apenas um estudo descreveu redução de CD55, CD35 e CD46 nos neutrófilos do SP. As principais hipóteses descritas nesses estudos, com o intuito de explicar as alterações na expressão dessas moléculas, estão vinculadas à ação principal como inibidoras da ativação exacerbada do complemento, às funções imunorregulatórias ou de adesão celular, aos fatores estimulatórios ou inibitórios que regulam sua expressão, ou até mesmo à presença de enzimas específicas que clivam a ligação dessas proteínas na membrana da célula.

O padrão de expressão das PCR em pacientes com AR ainda não está bem estabelecido. Definir esse padrão de expressão é importante para a avaliação do seu potencial significado no desenvolvimento do processo inflamatório ou de citopenias nesses pacientes, bem como para otimizar o uso de terapias de depleção celular que envolvam ativação do SC, como por exemplo, terapias anti-CD20.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Okroj M, Heinegård D, Holmdahl R, Blom AM. Rheumatoid arthritis and the complement system. *Ann Med* 2007; 39(7):517-30.
- Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, Harper CF, Hoerrner LA, Hutchinson NI *et al.* Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 1997; 100(1):93-106.
- Szekanecz Z, Gáspár L, Koch AE. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2005; 10:1739-53.
- Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(6):473-88.
- Kemper C, Atkinson JP. T-cell regulation: with complement from innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(1):9-18.
- Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(1):43-56.
- Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(10):729-40.
- Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR *et al.* Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006; 12(6):682-7.
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11(9):785-97.
- Morgan BP. Complement membrane attack on nucleated cells: resistance, recovery and non-lethal effects. *Biochem J* 1989; 264(1):1-14.
- Bossi F, Fischetti F, Pellis V, Bulla R, Ferrero E, Molnes TE *et al.* Platelet-activating factor and kinin-dependent vascular leakage as a novel functional activity of the soluble terminal complement complex. *J Immunol* 2004; 173(11):6921-7.
- Bossi F, Rizzi L, Bulla R, Debeus A, Tripodo C, Picotti P *et al.* C7 is expressed on endothelial cells as a trap for the assembling terminal complement complex and may exert anti-inflammatory function. *Blood* 2009; 113(15):3640-8.

13. Kim DD, Song WC. Membrane complement regulatory proteins. *Clin Immunol* 2006; 118(2-3):127-36.
14. Lublin DM, Atkinson JP. Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:35-58.
15. Farkas I, Baranyi L, Ishikawa Y, Okada N, Bohata C, Budai D *et al.* CD59 blocks not only the insertion of C9 into MAC but inhibits ion channel formation by homologous C5b-8 as well as C5b-9. *J Physiol* 2002; 539(Pt 2):537-45.
16. Medof ME, Walter EI, Rutgers JL, Knowles DM, Nussenzweig V. Identification of the complement decay-accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids. *J Exp Med* 1987; 165(3):848-64.
17. Heeger PS, Lalli PN, Lin F, Valujskikh A, Liu J, Muqim N *et al.* Decay-accelerating factor modulates induction of T cell immunity. *J Exp Med* 2005; 201(10):1523-30.
18. Finberg RW, White W, Nicholson-Weller A. Decay-accelerating factor expression on either effector or target cells inhibits cytotoxicity by human natural killer cells. *J Immunol* 1992; 149(6):2055-60.
19. Lawrence DW, Bruyninckx WJ, Louis NA, Lublin DM, Stahl GL, Parkos CA *et al.* Antiadhesive role of apical decay-accelerating factor (CD55) in human neutrophil transmigration across mucosal epithelia. *J Exp Med* 2003; 198(7):999-1010.
20. Hamann J, Vogel B, van Schijndel GM, van Lier RA. The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD55, DAF). *J Exp Med* 1996; 184(3):1185-9.
21. Pham T, Kaul A, Hart A, Goluszko P, Moulds J, Nowicki S *et al.* DRA-related X adhesins of gestational pyelonephritis-associated *Escherichia coli* recognize SCR-3 and SCR-4 domains of recombinant decay-accelerating factor. *Infect Immun* 1995; 63(5):1663-8.
22. Kimberley FC, Sivasankar B, Paul Morgan B. Alternative roles for CD59. *Mol Immunol* 2007; 44(1-3):73-81.
23. Deckert M, Kubar J, Bernard A. CD58 and CD59 molecules exhibit potentializing effects in T cell adhesion and activation. *J Immunol* 1992; 148(3):672-7.
24. van den Berg CW, Cinek T, Hallett MB, Horejsi V, Morgan BP. Exogenous glycosyl phosphatidylinositol-anchored CD59 associates with kinases in membrane clusters on U937 cells and becomes Ca²⁺-signaling competent. *J Cell Biol* 1995; 131(3):669-77.
25. Monleón I, Martínez-Lorenzo MJ, Anel A, Lasierria P, Larrad L, Piñeiro A *et al.* CD59 cross-linking induces secretion of APO2 ligand in overactivated human T cells. *Eur J Immunol* 2000; 30(4):1078-87.
26. Omidvar N, Wang EC, Brennan P, Longhi MP, Smith RA, Morgan BP. Expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored CD59 on target cells enhances human NK cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 2006; 176(5):2915-23.
27. Cardone J, Le Fric G, Vantourout P, Roberts A, Fuchs A, Jackson I *et al.* Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells. *Nat Immunol* 2010; 11(9):862-71.
28. Barchet W, Price JD, Cella M, Colonna M, MacMillan SK, Cobb JP *et al.* Complement-induced regulatory T cells suppress T-cell responses but allow for dendritic-cell maturation. *Blood* 2006; 107(4):1497-504.
29. Giannakis E, Jokiranta TS, Ormsby RJ, Duthy TG, Male DA, Christiansen D *et al.* Identification of the streptococcal M protein binding site on membrane cofactor protein (CD46). *J Immunol* 2002; 168(9):4585-92.
30. Källström H, Blackmer Gill D, Albiger B, Liszewski MK, Atkinson JP, Jonsson AB. Attachment of *Neisseria gonorrhoeae* to the cellular pilus receptor CD46: identification of domains important for bacterial adherence. *Cell Microbiol* 2001; 3(3):133-43.
31. Mori Y, Yang X, Akkapaiboon P, Okuno T, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 variant A glycoprotein H-glycoprotein L-glycoprotein Q complex associates with human CD46. *J Virol* 2003; 77(8):4992-9.
32. Riley-Vargas RC, Gill DB, Kemper C, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46: expanding beyond complement regulation. *Trends Immunol* 2004; 25(9):496-503.
33. Erdei A, Prechl J, Isaák A, Molnár E. Regulation of B-cell activation by complement receptors CD21 and CD35. *Curr Pharm Des* 2003; 9(23):1849-60.
34. Krych-Goldberg M, Atkinson JP. Structure-function relationships of complement receptor type 1. *Immunol Rev* 2001; 180:112-22.
35. Roozendaal R, Carroll MC. Complement receptors CD21 and CD35 in humoral immunity. *Immunol Rev* 2007; 219:157-66.
36. Krych-Goldberg M, Hauhart RE, Subramanian VB, Yurcisin BM, 2nd, Crimmins DL, Hourcade DE *et al.* Decay accelerating activity of complement receptor type 1 (CD35). Two active sites are required for dissociating C5 convertases. *J Biol Chem* 1999; 274(44):31160-8.
37. Pham BN, Kisserli A, Donvito B, Duret V, Reveil B, Tabary T *et al.* Analysis of complement receptor Type 1 expression on red blood cells in negative phenotypes of the Knops blood group system, according to CR1 gene allotype polymorphisms. *Transfusion* 2010; 50(7):1435-43.
38. Cooper NR. Complement evasion strategies of microorganisms. *Immunol Today* 1991; 12(9):327-31.
39. Krych-Goldberg M, Moulds JM, Atkinson JP. Human complement receptor type 1 (CR1) binds to a major malarial adhesin. *Trends Mol Med* 2002; 8(11):531-7.
40. Arruda MM, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from physiopathology to treatment. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2):214-21.
41. Oelschlaegel U, Besson I, Arnoulet C, Sainty D, Nowak R, Naumann R *et al.* A standardized flow cytometric method for screening paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) measuring CD55 and CD59 expression on erythrocytes and granulocytes. *Clin Lab Haematol* 2001; 23(2):81-90.
42. Christmas SE, de la Mata Espinosa CT, Halliday D, Buxton CA, Cummerson JA, Johnson PM. Levels of expression of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD 59 on resting and activate human peripheral blood leucocytes. *Immunology* 2006; 119(4):522-8.
43. Moutabarrak A, Nakanishi I, Namiki M, Hara T, Matsumoto M, Ishibashi M *et al.* Cytokine-mediated regulation of the surface expression of complement regulatory proteins, CD46(MCP), CD55(DAF), and CD59 on human vascular endothelial cells. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12(3):167-72.
44. Hamann J, Wishaupt JO, van Lier RA, Smeets TJ, Breedveld FC, Tak PP. Expression of the activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4):650-8.
45. Konttinen YT, Ceponis A, Meri S, Vuorikoski A, Kortekangas P, Sorsa T *et al.* Complement in acute and chronic arthritides: assessment of C3c, C9, and protectin (CD59) in synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(12):888-94.

46. Williams AS, Mizuno M, Richards PJ, Holt DS, Morgan BP. Deletion of the gene encoding CD59a in mice increases disease severity in a murine model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9):3035-44.
47. Hoek RM, de Launay D, Kop EN, Yilmaz-Elis AS, Lin F, Reedquist KA *et al.* Deletion of either CD55 or CD97 ameliorates arthritis in mouse models. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4):1036-42.
48. Kinderlerer AR, Steinberg R, Johns M, Harten SK, Lidington EA, Haskard DO *et al.* Statin-induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R130.
49. Gadd SJ, Felzmann T, Majdic O, Maurer D, Petera P, Chen WJ *et al.* Phenotypic analysis of functionally associated molecules on peripheral blood and synovial fluid monocytes from arthritis patients. *Rheumatol Int* 1992; 12(4):153-7.
50. Torsteinsdóttir I, Arvidson NG, Hällgren R, Håkansson L. Monocyte activation in rheumatoid arthritis (RA): increased integrin, FC gamma and complement receptor expression and the effect of glucocorticoids. *Clin Exp Immunol* 1999; 115(3):554-60.
51. McCarthy D, Taylor MJ, Bernhagen J, Perry JD, Hamblin AS. Leucocyte integrin and CR1 expression on peripheral blood leucocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):307-12.
52. Jones J, Laffafian I, Cooper AM, Williams BD, Morgan BP. Expression of complement regulatory molecules and other surface markers on neutrophils from synovial fluid and blood of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33(8):707-12.
53. Alegretti AP, Mucenic T, Brenol JCT, Xavier RM. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(3):276-87.
54. Richaud-Patin Y, Pérez-Romano B, Carrillo-Maravilla E, Rodriguez AB, Simon AJ, Cabiedes J *et al.* Deficiency of red cell bound CD55 and CD59 in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett* 2003; 88(2):95-9.
55. Alegretti AP, Mucenic T, Merzoni J, Faulhaber GA, Silla LM, Xavier RM. Expression of CD55 and CD59 on peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Cell Immunol* 2010; 265(2):127-32.
56. García-Valladares I, Atisha-Fregoso Y, Richaud-Patin Y, Jakez-Ocampo J, Soto-Vega E, Elías-López D *et al.* Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus* 2006; 15(9):600-5.