



Editorial

Riñón, hipertensión y activación del complemento. En búsqueda de nuevas dianas terapéuticas

Kidney, hypertension and complement activation. In search of new therapeutic targets

Santiago Rodríguez de Córdoba^a y Mario Espinosa Hernández^{b,*}

^a Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras, Madrid, España

^b UGC de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

El sistema del complemento es un elemento fundamental de la inmunidad innata. Su función principal desde un punto de vista evolutivo fue proporcionar una línea de defensa esencial contra bacterias, hongos y virus. Evidentemente tiene más funciones (facilitar la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunes, interaccionar con leucocitos y plaquetas, efectos antiinflamatorios, embriogénesis). Las proteínas del complemento circulan en formas inactivas en el plasma y se activan, ante diversos estímulos, a través de tres vías distintas: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de lectina de unión a manosa. Una característica clave de este sistema es que se activa rápidamente en patógenos y células dañadas, pero no se activa en las superficies del huésped. Varias proteínas reguladoras (sobre todo de la vía alternativa) nos protegen en las superficies celulares de esta activación del complemento. La capacidad del sistema de complemento para discriminar entre diferentes superficies se logra mediante un fino equilibrio entre las proteínas activadoras y las proteínas reguladoras. Así queda perfectamente explicado que una alteración de estas proteínas reguladoras sea la base patogénica de varias enfermedades ya bien conocidas y que afectan al riñón, como son el SHU atípico, la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos. El papel del complemento en estas

enfermedades está claramente identificado¹, y también están identificadas sus dianas terapéuticas.

Desde hace muchos años los nefrólogos hemos observado depósito de proteínas del complemento, sobre todo C3, en un buen número de biopsias renales de muy diversas patologías. No hemos prestado demasiado interés a esta evidencia histológica, probablemente porque no hemos entendido bien qué significaba. En los últimos años está habiendo una explosión de conocimientos y estudios que están identificando algunas de estas señales mediadas por complemento. A continuación se comentan estos avances en algunas de estas entidades.

Nefropatía membranosa. Modelos animales han indicado que la activación del complemento tiene un papel central en la patogénesis de esta enfermedad^{2,3}. Estudios clínicos⁴ y modelos experimentales⁵ mostraron que los niveles urinarios del complejo de ataque de membrana C5b-9 se relacionan con actividad de la enfermedad. La ausencia de C1q en la mayoría de los casos y la presencia de C3 y de C4d⁶ prácticamente en la mayoría de ellos sugiere que la vía alternativa y/o la vía de las lectinas son las principales vías de activación del complemento⁷. Esto es compatible con el hallazgo de depósitos de IgG4⁸ (y no de IgG1) en la biopsia de estos pacientes,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: espinosaimario@gmail.com (M. Espinosa Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.002>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

que característicamente es la única subclase de IgG que no activa la vía clásica. Es interesante señalar que hace años se diseñó un estudio para analizar el efecto del tratamiento con eculizumab en la evolución de la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa. No se observaron diferencias significativas respecto al grupo control, aunque estos resultados no han sido publicados. Hay que mencionar que estos pacientes fueron tratados con dosis inferiores a las que se usan en la actualidad y durante un corto espacio de tiempo, solo 16 semanas.

Hoy día no cabe duda de que el tratamiento central de la nefropatía membranosa debe ir dirigido a reducir los niveles de anticuerpos frente al receptor de la fosfolipasa A2, y esto se consigue con diversas estrategias inmunosupresoras ya conocidas. Sin embargo, el papel de los inhibidores del complemento no ha sido explorado en profundidad, y es posible que tengan algún efecto beneficioso en determinados enfermos.

Vasculitis asociadas a ANCA y Gn rápidamente progresivas. Modelos experimentales⁹ de vasculitis asociadas a ANCA han mostrado que la activación del complemento a través de la vía alternativa podría tener un papel patogénico en esta enfermedad. En este aspecto existen suficientes evidencias clínicas e histológicas^{10,11}. Un estudio de nuestro grupo mostró que el depósito de C3 en la biopsia renal es un factor independiente de peor pronóstico a largo plazo¹². Se están investigando terapias dirigidas a modular la activación del complemento en estas enfermedades. Avacopan, un inhibidor selectivo del C5aR, ha sido ensayado en pacientes con vasculitis ANCA positiva¹³. La conclusión es que avacopan tiene la misma eficacia que altas dosis de corticoides pero sin sus efectos secundarios.

Nefropatía IgA (NigA). Hay un gran número de evidencias que sugieren que la activación de la vía alternativa y de las lectinas está implicada en la patogenia de esta enfermedad. Estudios de asociación genómica mostraron que la delección homocigota de proteína relacionada con factor H1 y3 (CFHR1, CFHR3) era un factor protector¹⁴. En esta línea, dos grupos diferentes^{15,16} han demostrado que en la progresión de la NigA está implicado un aumento del cociente entre FHR1-5/FH. Interesantemente, uno de estos trabajos¹⁶ sugiere que el desarrollo de insuficiencia renal por sí mismo puede contribuir a esta disregulación del complemento incrementando los niveles de FHR1. La vía alternativa del complemento parece claramente implicada en la patogenia de la NigA. Por otra parte, el depósito de C4d, que resulta de la activación de la vía de las lectinas, se asocia a un peor pronóstico a largo plazo¹⁷. Hay casos clínicos con NigA que han respondido al tratamiento con eculizumab^{18,19}. Avacopan también se ha usado en unos pocos pacientes con NigA, mostrando un efecto beneficioso sobre la proteinuria²⁰. Ahora mismo hay en marcha ensayos clínicos (NCT03608033) que van a explorar el papel que pueden tener inhibidores de la vía de las lectinas. Este es un panorama muy prometedor, y es posible que en un futuro cercano empecemos a tratar esta enfermedad actuando sobre estas dianas.

Hipertensión. Recientemente se ha propuesto que la activación del complemento puede tener un papel importante en la patogenia de la HTA, y aunque todavía existen más dudas que

respuestas, los trabajos de investigación no dejan de aportar datos sorprendentes.

En la literatura existen muchos casos clínicos descritos que han documentado la frecuente asociación de HTA maligna con la aparición de anemia hemolítica microangiopática/SHUa²¹. Clásicamente esta anemia hemolítica se ha justificado por el trastorno hemodinámico asociado a la HTA severa. Algunas revisiones ya mostraron que el 25% de los pacientes con HTA maligna presentan datos de microangiopatía trombótica²². Datos recientes del grupo de enfermedades glomerulares de la Sociedad Española de nefrología (Glosen)²³ estiman que el 32% de los pacientes con SHUa presentan HTA maligna. Estas evidencias plantean la hipótesis de que la HTA maligna no es más que otra manifestación de la MAT/SHUa y que en su génesis está implicada una alteración en la regulación del complemento. En esta línea, algunos trabajos han explicado claramente cómo estos pacientes con HTA maligna tienen las mismas mutaciones genéticas que los pacientes con SHUa²⁴. Otros trabajos que utilizan otra metodología no han encontrado ninguna mutación²⁵.

La asociación entre disregulación del complemento e HTA (no maligna) no es tan clara y las evidencias son sobre todo a nivel experimental²⁶. Se especula que la activación del complemento genera C5a que ejerce sus funciones a través de su receptor (C5aR) que se expresa en la superficie de varios tipos de células, entre ellas células endoteliales^{27,28}. Por ejemplo, en un modelo experimental de ratas tratadas con angiotensina II el bloqueo del C5aR redujo significativamente la inflamación, la fibrosis perivascular y la hipertrofia cardíaca²⁹. Curiosamente, en este modelo el bloqueo no modificó las cifras tensionales, aunque sí todas esas manifestaciones asociadas a la hipertensión. En este sentido no dejan de aparecer datos sorprendentes. Recientemente Békássy et al³⁰ han mostrado claramente *in vitro* que la renina plasmática es capaz de activar el complemento de una manera idéntica a la C3 convertasa. La renina escindiría el C3 formando sus productos C3a y C3b, poniendo en marcha la activación de la vía alternativa. Además, esta activación es inhibida *in vitro* por el inhibidor de renina, aliskiren. En este sorprendente trabajo se aportan además pruebas clínicas que sugieren un efecto beneficioso en el perfil del complemento a nivel sistémico (aumento de los niveles séricos de C3) y renal (disminución de la proteinuria e intensidad de los depósitos de C3) en 3 pacientes con enfermedad por depósitos densos tratados durante 4-7 años con aliskiren. Todo esto sugiere que la inhibición de la renina podría tener un efecto beneficioso en un buen número de patologías en las que existe activación del complemento. También (y esto es mucho más conflictivo) es posible que el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o el de los bloqueadores de la angiotensina no sean los más indicados en pacientes con depósitos importantes de C3.

La posible activación de complemento por renina está relacionado con el papel cada vez más relevante que tiene la activación de C5 y C3 por enzimas proteolíticas, independiente de las C3 y C5 convertasas clásicas. Estos mecanismos de activación del complemento que se podrían considerar atípicos se describieron por primera vez en un modelo experimental en el que se demostró que la trombina (en ausencia de C3) era capaz de activar el C5 y formar C5a³¹. Estas evidencias de activación

extrínseca o indirecta también se han observado en algunos tumores donde células tumorales de pulmón eran capaces de generar C5a en ausencia de suero³².

Está claro que la visión de que el sistema del complemento es solo una red compleja de proteínas cuya única misión es protegernos de patógenos es sencillamente errónea. Probablemente tampoco será cierto que el complemento va a ser el principal mediador patogénico en todas estas enfermedades renales, ni probablemente en la HTA. Lo que está claro es que hay razones para explorar estas hipótesis y aclarar en cada enfermedad el papel concreto que tienen las alteraciones del complemento, y sobre todo si su inhibición o regulación (por ejemplo con inhibidores de la renina) puede tener algún papel en su manejo clínico.

Conflicto de intereses

SRC y ME han recibido honorarios de Alexion por charlas de formación, pero ello no ha tenido ninguna influencia en la redacción del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35:421-47.
- Pruchno CJ, Burns MW, Schulze M, Johnson RJ, Baker PJ, Couser WG. Urinary excretion of C5b-9 reflects disease activity in passive Heymann nephritis. *Kidney Int*. 1989;36:65-71.
- Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989;135:185-94.
- Kon SP, Coupes B, Short CD, Solomon LR, Raftery MJ, Mallick NP, et al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48:1953-8.
- Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2013;33:531-42.
- Espinosa M, Ortega R, López M, Gómez JM, Pérez-Sáez MJ, Pérez-Seoane C, et al. C4d como herramienta diagnóstica en la nefropatía membranosa. *Nefrologia*. 2012;32:295-9.
- Bally S, Debiec H, Ponard D, Dijoud F, Rendu J, Fauré J, et al. Phospholipase A2 receptor-related membranous nephropathy and mannan-binding lectin deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:3539-44.
- Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: An update. *Semin Immunopathol*. 2014;36:381-97.
- Jennette C, Xiao H, Hu P. Complement in ANCA-associated vasculitis. *Semin Nephrol*. 2013;33:557-64.
- Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1247-52.
- Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Guerrero C, Campos-Martín Y, García-Díez E, et al. Glomerular C3d as a novel prognostic marker for renal vasculitis. *Hum Pathol*. 2016;56:31-9.
- Sánchez-Agesta M, Rabasco C, Sánchez R, Ortega R, López M, Aljama P, et al. El depósito de C3 en la glomerulonefritis extracapilar de tipo III condiciona un mal pronóstico. *Nefrologia*. 2018;38:213-9.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al., CLEAR Study Group. Randomized trial of C5a receptor inhibitor Avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;9:2756-67.
- Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011;43:321-7.
- Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, Willicombe M, McLean AG, Brookes P, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92:942-52.
- Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, Anter J, Segarra A, Espinosa M, et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92:953-63.
- Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, Segarra A, Salcedo MT, González F, et al., for the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:897-904.
- Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Békássy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2225-8.
- Ring T, Bang Pedersen B, Salkus G, Goodship THJ. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: Proof of principle and conundrum. *Clin Kidney J*. 2015;5:489-91.
- Bruchfeld A, Nachman P, Parikh S, Lafayette R, Potarca A, Diehl J, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in IgA nephropathy study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32 Suppl 3:82-3.
- Shavit L, Reinus C, Sotki I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension — case series and review of literature. *Clin Nephrol*. 2010;73:147-215.
- Van den Born BJ, Honnebieer UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45:246-51.
- T Caverro, S. Rodríguez de Córdoba, M. Praga. ¿Microangiopatía trombótica asociada a hipertensión o a hiperactividad del complemento? Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. XLVIII Congreso de la SEN y IX de la Sociedad Iberoamericana de nefrología (abstract).
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91:1420-5.
- Larsen CP, Wilson JD, Best-Rocha A, Beggs ML, Hennigar RA. Genetic testing of complement and coagulation pathways in patients with severe hypertension and renal microangiopathy. *Mod Pathol*. 2018;31:488-94.
- Wenzel UO, Bode M, Köhl J, Ehmke H. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312:H349-54.
- Manthey HD, Thomas AC, Shiels IA, Zerneck A, Woodruff TM, Rolfe B, et al. Complement C5a inhibition reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *FASEB J*. 2011;25:2447-55.
- Peng Q, Li K, Smyth LA, Xing G, Wang N, Meader L, et al. C3a and C5a promote renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1474-85.

29. Zhang C, Li Y, Wang C, Wu Y, Du J. Antagonist of C5aR prevents cardiac remodeling in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27:857-64.
30. Békássy ZD, Kristoffersson A-C, Rebetz J, Rebetz J, Tati R, Olin A, et al. Aliskiren inhibits renin-mediated complement activation. *Kidney Int.* 2018;94:689-700.
31. 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;12:682-7.
32. Corrales L, Ajona D, Rafail S, Lasarte JJ, Riezu-Boj JI, Lambris JD, et al. Anaphylatoxin c5a creates a favorable microenvironment for lung cancer progression. *J Immunol.* 2012;189:4674-83.