

Proteínas do sistema complemento na obesidade

Protein of the complement system in obesity

Yana Lucy Menezes Pereira¹, Ana Caroline Ribeiro Batista¹, Nágila Isleide da Silva¹, Wilson de Melo Cruvinel¹,
Clayson Moura Gomes^{1*}

¹ Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário, Goiânia-GO. CEP 74605-010.

Resumo: a obesidade é uma doença crônica que acomete milhões de pessoas em todo o mundo, sendo caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. A obesidade está diretamente relacionada a predisposição genética, dieta calórica, disfunções endócrinas e ao sedentarismo, sendo essa um fator agravante para uma série de doenças. O tecido adiposo é constituído por células denominadas adipócitos, que tem como funções: barreira física, isolamento térmico, armazenamento energético, produção e secreção de diversas proteínas e adipocinas com ação autócrina e endócrina. O sistema complemento (SC) atua na primeira linha de defesa contra agentes infecciosos, tendo como função primordial o reconhecimento e a eliminação do patógeno, sendo parte da resposta imune inata e envolvendo a resposta imune adquirida. Diante do processo inflamatório mediado por antígenos ocorre a produção de uma resposta imediata, induzida por uma cascata de reações estabelecida pelo SC. O SC fornece importantes funções biológicas para promover a homeostase do organismo e dentre essas funções temos a formação da Proteína Estimulante de Acilação (ASP). A ASP é uma adipocina derivada de interações entre C3, Fator B e Fator D no caminho da via alternativa do SC. A ASP ainda, pode derivar-se do C3 produzido pelas outras duas vias do SC, a via clássica e a via das lectinas, além de ser gerada pelo C3 da via alternativa e ser secretada em consideráveis concentrações pelos adipócitos. Com o intuito de desenvolver um estudo mais aprofundado de algumas dessas proteínas liberadas pelo tecido adiposo, o presente estudo pretende revisar a literatura sobre os produtos do sistema complemento envolvidos na obesidade e as proteínas secretadas pelos adipócitos, para melhor compreensão dos fatores contribuintes para a obesidade e doenças relacionadas com estas proteínas.

Palavras-chave: Obesidade. Adipócito. Sistema complemento. Proteína Estimulante de Acilação.

Abstract: obesity is a chronic disease that affects millions of people worldwide and is characterized by excessive body fat. Obesity is directly related to genetic predisposition, diet, endocrine disorders and sedentary lifestyle, this state can be an aggravating for a number of diseases. Adipose tissue is composed of cells called adipocytes, that can act as: physical barrier, thermal insulation, energy storer, production and secretion of various proteins and adipokines with autocrine and endocrine action. The complement system (CS) acts on first line of defense against infectious agents, whose primary function recognition and elimination the pathogen. It is part of the innate immune response and is involving in adaptative response. In inflammatory process mediated by antigens occurs an immediate response induced by a cascade reactions established by the CS. The CS provides important biological functions to promote homeostasis, among these functions they can formation Acylation Stimulating Protein (ASP). The ASP is a adipokine derived from interactions between C3, B factor and D factor in the alternative pathway of CS. The ASP also may derivative of C3 produced by other two CS paths, the classical pathway and the lectin pathway. Furthermore the C3 can be generated by alternative pathway and is secreted in considerable concentrations from adipocytes. With the aim to develop a more profound study of some these proteins released by adipose tissue, this study reviewed the literature on the complement system products involved in obesity and proteins secreted by adipocytes, to better understand the factors contributing to obesity and diseases related to these proteins.

Keywords: Obesity. Adipocytes. Complement system. Acylation Stimulating Protein.

DOI 10.18224/evs.v45i1.6231

Autor correspondente: claysonmoura@yahoo.com.br

Recebido: fevereiro, 2017 | Aceito: agosto, 2017 | Publicado: dezembro, 2018



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons. Atribuição Sem Derivações 4.0 CC BY-NC-ND.

Introdução

A obesidade é uma doença crônica que acomete milhões de pessoas em todo o mundo com proporções epidêmicas. Segundo a Organização Mundial da Saúde mais da metade da população brasileira tem algum grau de excesso de massa corpórea ¹, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual está diretamente relacionada à predisposição genética, dieta calórica, disfunções endócrinas e ao sedentarismo, sendo um fator agravante para uma série de doenças ^{2,3}. A obesidade apresenta-se de forma complexa e está relacionada a fatores emocionais e socioeconômicos, estando diretamente associada a outras doenças, como cardiovasculares, dislipidemias, diabetes e hipertensão arterial, podendo atingir todas as faixas etárias ⁴.

Na obesidade evidencia-se uma série de respostas inflamatórias, envolvendo eventos celulares e bioquímicos como: a migração celular, o extravasamento de fluidos, a ativação enzimática, a liberação de mediadores, a ativação de receptores, a lise tecidual e de reparo, onde teremos a migração dos leucócitos e macrófagos, que se envolvem em um mecanismo de regulação e adesão destas células ao endotélio e em seguida a migração transendotelial. Esta interação adesiva com o endotélio constitui um processo dinâmico que compreende a ativação tanto do endotélio quanto dos leucócitos, onde se tem a liberação de um grande número de moléculas de adesão, incluindo as selectinas e as integrinas, os fatores quimiotáticos, o óxido nítrico e os receptores de adesão. O processo inflamatório acentua-se a medida em que o indivíduo eleva sua ingestão calórica ou a mantém de forma contínua, o que eleva a quantidade de armazenamento de gorduras na forma de triglicerídeos e consequentemente o aumento de tecido adiposo ^{5,6}.

O tecido adiposo é constituído por células denominadas adipócitos, que tem como funções: barreira física, isolamento térmico, armazenamento energético, produção e secreção de diversas proteínas e adipocinas com ação autócrina e endócrina ⁷. Esse órgão ainda é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM) ⁸. O TAB localiza-se na periferia das regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triglicerídeos, participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise e é inervado pelo sistema nervoso simpático ⁹. Já o TAM é mais vascularizado, suas células possuem

maior número de mitocôndrias, sendo encontrado, principalmente em fetos e recém nascidos, diminuindo com a idade, agindo principalmente no sistema nervoso central (função termogênica) ¹⁰.

Acreditava-se que o TAB funcionava simplesmente como um tecido fornecedor de energia em que o principal lipídio armazenado era o triglicerídeo, mas aos poucos, foi se consolidando a ideia de que este desempenha outros papéis importantes no organismo, tal como a secreção de uma ampla variedade de proteínas, que participam dos processos fisiológicos e metabólicos, caracterizando-o como o responsável pela produção de hormônios, o que esclarece sua correlação com a função endócrina ¹¹. A função metabólica do TAB varia de acordo com a sua localização, podendo ser designado como tecido adiposo subcutâneo e/ou visceral, o que influencia na concentração de adipocinas secretadas ¹².

Entre as proteínas produzidas e secretadas pelos adipócitos, podemos destacar a leptina, a adiponectina, a resistina, o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina-6 (IL-6), o inibidor de plasminogênio ativado-I (PAI-I), o angiotensinogênio, a proteína C reativa (PCR) e a proteína estimulante de acilação (ASP) e alguns produtos do sistema complemento ¹³⁻¹⁵. Cada uma desempenha diversas funções no equilíbrio homeostático do organismo. As adipocinas influenciam numa variedade de processos fisiológicos, dentre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão e a coagulação sanguínea e principalmente durante o processo inflamatório ¹⁵.

O processo inflamatório é uma resposta imune do organismo que causa lesão nos níveis celular ou tecidual frente à uma agressão ¹⁶. Durante esse processo o sistema imunológico é ativado, ocorrendo liberação de várias citocinas que atuam estimulando o organismo a produzir uma resposta imediata diante da alteração, sendo que uma dessas respostas pode ocorrer por meio do sistema complemento que é um conjunto de proteínas plasmáticas que formam uma cascata proteica que promove a lise osmótica do antígeno ¹⁷. Algumas dessas citocinas do processo inflamatório, como o TNF e a IL-6, são liberadas por macrófagos que se encontram infiltrados no tecido adiposo em indivíduos obesos ¹⁸.

Visando a relação entre as adipocinas liberadas pelo tecido adiposo, e suas alterações nos casos de obesidade, é de extrema importância compreender as funções

das adipocinas envolvidas nesse processo¹⁹. Com o intuito de discutir e aprofundar sobre algumas dessas proteínas liberadas pelo tecido adiposo, o presente estudo revisou a literatura sobre os produtos do sistema complemento, envolvidos na obesidade e as proteínas secretadas pelos adipócitos, para melhor compreensão dos fatores contribuintes para a obesidade e doenças relacionadas com estas proteínas²⁰. O sistema complemento (SC), além de ser um importante mecanismo de defesa do organismo, desempenha ainda um papel fundamental na formação da proteína estimulante de acilação (ASP), que está envolvida no metabolismo lipídico e foi mencionada em quadros de promoção da obesidade²¹.

Material e Métodos

Neste estudo foi realizada uma revisão da literatura, utilizando, como instrumento de pesquisa, artigos, livros e publicações científicas nacionais e internacionais, no que concerne à temática da relação entre ao sistema complemento, a ASP e à obesidade. A pesquisa utilizou as principais bases de dados, como: Medline, Periódico da Capes, Scielo e PubMed com os termos de indexação em português e inglês: “Obesidade. Adipócito. Sistema complemento e Proteína Estimulante de Acilação”. Nosso estudo propôs o desenvolvimento de figuras esquemáticas para melhor compreensão do leitor.

Resultados

1. O Sistema Complemento (SC)

O SC atua na primeira linha de defesa contra agentes infecciosos, tendo como função primordial o reconhecimento e a eliminação do antígeno, sendo parte da resposta imune inata e integrante da resposta imune adquirida^{22,23}. Diante do processo inflamatório mediado por agentes estranhos ao organismo, ocorre a produção de uma resposta imediata, induzida por uma cascata de reações estabelecida pelo SC²⁴. A cascata do SC pode ser ativada de modo sequencial, dependendo de estímulos gerados por antígenos, por meio de três vias: a clássica, a via das lectinas e a alternativa, que convergem em uma via comum caracterizada pela formação de um complexo de ataque a membrana (MAC)²⁵. Este sistema constitui-se de cerca de 32 proteínas plasmáticas e de membrana, que são sintetizadas principalmente no fígado²⁶.

A ativação da via clássica ocorre pelo reconhecimento do complexo antígeno-anticorpo (imunocomplexo) através de C1 que é composto de subunidades (C1q, C1r e C1s). O C1s se liga à porção Fc (*fragment crystalline*) de imunoglobulinas (IgG e IgM), sendo necessário para esta ativação duas moléculas de IgG ou uma molécula de IgM, onde estas, expõe seus sítios de ligação permitindo que C1qrs, que reconhece os componentes do antígeno, se ligue e inicie a cascata enzimática através da clivagem de C4 em C4a e C4b e de C2 em C2a e C2b. C4a e C2b são solúveis e tem outras funções no organismo²⁷. O componente C4b por sua vez, possui um radical tioéster, que permite a sua ligação ao antígeno, favorecendo a ligação de C2a²⁸. A ligação de C4b e C2a forma C4b2a que é denominada C3 convertase de via clássica que cliva C3 em C3a e C3b, C3a também é solúvel e C3 complementa o complexo C4b2a3b que é designado como C5 convertase iniciando a via comum²⁹ (Figura 1).

A via das lectinas é ativada na presença de carboidratos presentes na membrana do antígeno, que gera estímulos e promove a produção de IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral que tem ação no fígado, fazendo com que ocorra a produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e a lectina ligadora de manose (MBL)^{18,30}. A MBL liga-se a esses carboidratos, sofre uma mudança conformacional e expõe seus sítios de ligação, fornecendo um receptor para a MASP1 e MASP2 (Serino proteases). A MASP 2 é uma enzima com função semelhante ao C1s da via clássica, formando assim, depois da ligação entre MBL e MASP's, uma via semelhante a via clássica, através da clivagem de C4 e C2 até a formação de C5 convertase³¹ (Figura 1).

A via alternativa pode ser ativada pela presença de C3b livre e/ou mediante a hidrólise espontânea do componente C3 no plasma. O C3b possui radical tioéster e liga-se ao antígeno permitindo a ligação do fator B, onde o fator B muda sua conformação e permite que o fator D possa agir sobre ele clivando – o em Ba e Bb. O Ba é solúvel e Bb se une a C3b formando C3bBb, denominada C3 convertase de via alternativa, que sofre ação da properdina, que é uma proteína que promove a estabilização conformacional e aumenta a vida média desse complexo³². Logo em seguida, C3 convertase cliva C3 em C3a e C3b, formando C3bBb3b, conhecida como C5 convertase de via alternativa, dando origem a via comum do sistema^{25,27} (Figura 1).

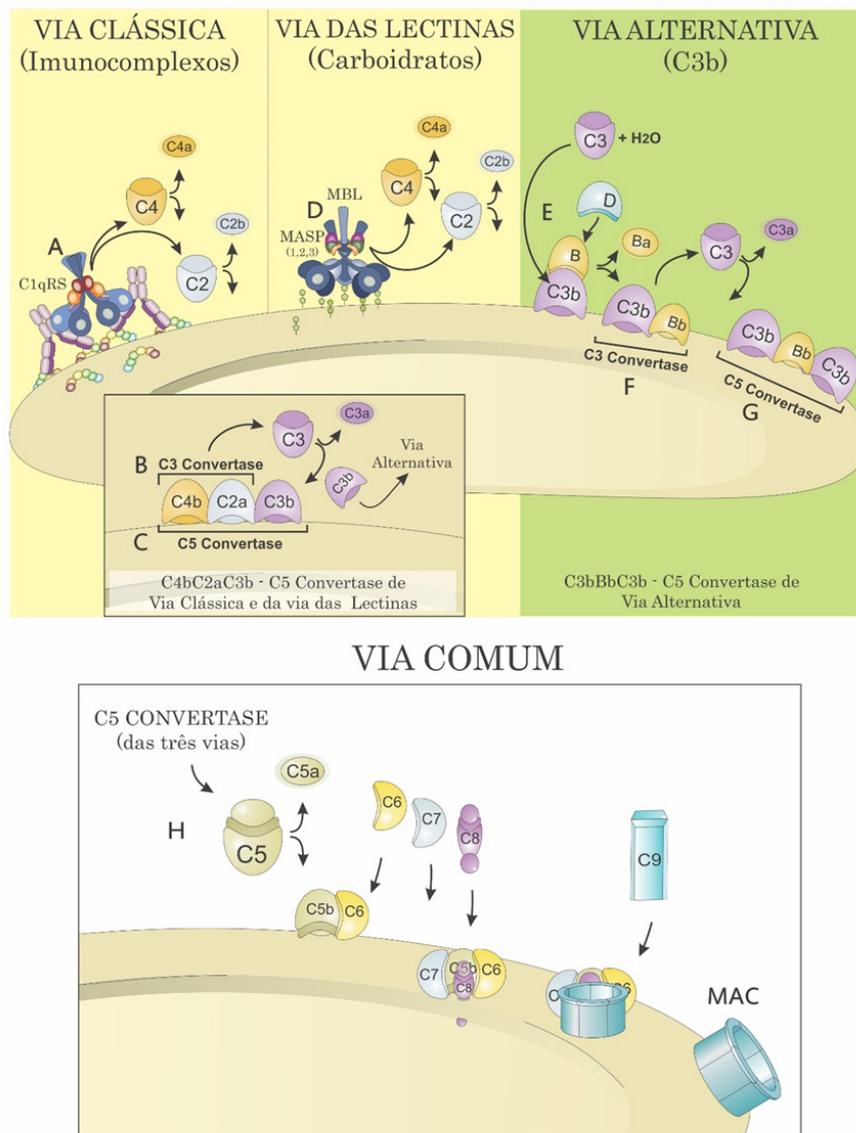


Figura 1. Representação esquemática das vias do Sistema Complemento. VIA CLÁSSICA Legenda: A.Ligação do complexo C1qRS às moléculas de IgG com subsequente ativação do complexo C1qRS com indução da quebra dos componentes C4 e C2, gerando os fragmentos solúveis C4b e C2a e fragmentos C4b e C2a (membrana). B. Inserção dos componentes C4bC2a na membrana do patógeno com a formação da C3 convertase que promove a clivagem do componente C3, gerando o fragmento solúvel C3a e o fragmento sólido C3b. C. Ligação do C3b à membrana do patógeno e ao complexo C4b2b formando a C5 convertase que promoverá a clivagem do componente C5. VIA DAS LECTINAS D. Ligação do complexo MBL à superfície bacteriana e ativação dos componentes MASP 1, 2 e 3 para promover a quebra das frações C4 e C2 gerando os fragmentos solúveis C4a e C2b e fragmentos C4b e C2a (membrana). B. Inserção dos componentes C4bC2a na membrana do patógeno com a formação da C3 convertase que promove a clivagem do componente C3, gerando o fragmento solúvel C3a e o fragmento sólido C3b. C. Ligação do C3b à membrana do patógeno e ao complexo C4b2b formando a C5 convertase que promoverá a clivagem do componente C5. VIA ALTERNATIVA E.Ligação do C3b à superfície bacteriana, proveniente das vias Clássica ou MBL, ou ainda do processo de hidrólise espontânea do componente C3. Ligação do Fator B ao componente C3b que em seguida é clivado pelo Fator D gerando os fragmentos Ba (solúvel) e Bb. F. Ligação do fragmento Bb à C3b formando a C3 convertase da via alternativa que promove a clivagem proteolítica do componente C3. Geração dos fragmentos C3a e C3b. G. Ligação do fragmento C3b à C3bBb constituindo a C5 convertase de via alternativa que promoverá a clivagem do componente C5 (Via Comum). VIA COMUM H.Ação da C5 convertase sobre o componente C5 gerando o fragmento C5a solúvel e C5b que adere-se à membrana. Ligação dos componentes solúveis C6 e C7 e montagem do receptor (C5bC6C7) para ligação do componente C8 que Inse na membrana do patógeno. Ligação do componente C9 com consequente polimerização, gerando o complexo de ataque à membrana (MAC).

Sendo assim, o SC fornece importantes funções biológicas para promover a homeostase do organismo: a lise ósmótica a partir do MAC, a opsonização decorrente do excesso de C3, que melhora o reconhecimento do antígeno pelas células fagocitárias, a quimiotaxia mediada principalmente pela C5a, que funciona como uma substância de atração para neutrófilos fazendo o processo de sinalização para que essa célula fagocitária possa penetrar no tecido inflamado, a ativação do processo de desgranulação mediada por C4a, C3a e C5a que promove aumento da permeabilidade vascular facilitando ainda mais a entrada de células fagocitárias para o sítio de inflamação, e ainda a formação da proteína estimulante de acilação (ASP)^{18,22}.

A via comum é semelhante as três vias do SC, sendo formada por C5b, C6, C7, C8 e e vários polímeros de C9, onde estas proteínas promovem a formação do complexo de ataque a membrana (MAC)²⁵. O MAC tem como função, perfurar a membrana do antígeno através de um poro transmembrânico, esse poro permite a entrada de água para dentro desse antígeno deixando-o túrgido e fazendo com que ocorra o rompimento de sua membrana, este fenômeno é conhecido por lise osmótica²⁹ (Figura 1).

2. Proteína Estimulante de Acilação (ASP)

A ASP é uma adipocina constituída de interação entre os componentes C3, o Fator B e o Fator D da via alternativa do SC, também conhecida como C3adesArg, sendo esta a sua composição química estrutural³³. A ASP pode ainda, derivar-se do C3 produzido pelas outras duas vias do SC (clássica e a das lectinas), além de ser gerada pelo C3 da via alternativa, sendo também secretada em consideráveis proporções pelos adipócitos, sendo esta última a principal fonte dessa adipocina³⁴ (figura 2).

A ASP desempenha sua função ligando-se ao receptor C5L2, altamente expresso no fígado, no baço e no tecido adiposo, resultando no aumento no armazenamento da gordura corporal, aumentando o transporte de glicose nos adipócitos, estimulando, portanto a síntese e o acúmulo de triglicerídeos no tecido adiposo. Atua também, diminuindo a lipólise no tecido adiposo por meio da inibição da lipase sensível a hormônio, estimulando a lipogênese por meio do aumento da translocação de transportadores de glicose (GLUT-4) do citosol para membrana, promovendo o aumento da produção de glicerol-3-fosfato e a elevação da atividade da diacilglicerol aciltransferase, enzima que tem ação catalizadora na síntese de triglicerídeos^{35,36}.

A ASP possui ainda um efeito sinérgico à insulina, intensificando a esterificação de ácidos graxos livres no período pós-prandial e na reesterificação pós-lipólise¹⁵. Quando combinada com a insulina, a ASP pode promover uma redução de ácidos graxos em células isoladas³⁴. A ASP está diretamente associada ao diabetes, doenças cardiovasculares e principalmente, ao aumento de tecido adiposo visceral^{13,37} (Figura 2).

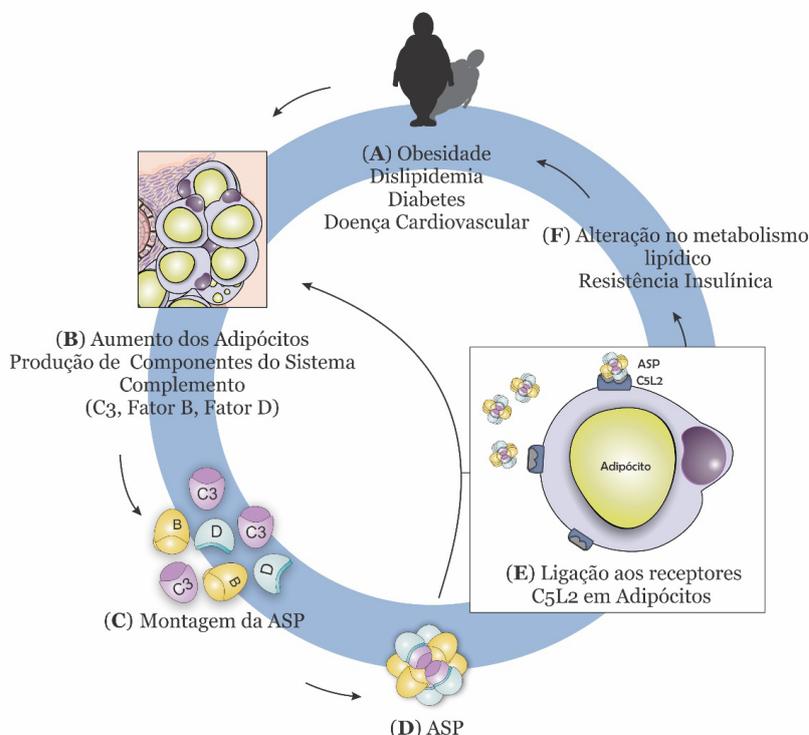


Figura 2. Formação da ASP (Proteínas Estimulante de Acilação) através do tecido adiposo (adipócitos). A. Doenças metabólicas associadas com o aumento de adipócitos e aumento da ASP

Legenda: B. Aumento dos adipócitos e produção dos componentes do sistema complemento. C e D. ASP sendo montada a partir das interações de C3, fator B e fator D. E. Ligação da ASP aos receptores C5L2 em adipócitos. F. Alteração no metabolismo lipídico e resistência insulínica decorrentes do aumento da ASP.

3. Proteínas da via alternativa envolvidas na formação da ASP

3.1 C3 de via alternativa

O C3 é a proteína mais abundante do SC sendo sintetizada no fígado, esta proteína também é secretada por macrófagos e células do tecido adiposo, podendo ser ativada por adipócitos em locais de inflamação³⁴. Desempenhando um papel central na cascata das três vias do SC, o C3 é mais comumente mencionado na via alternativa, sendo pré ativado a partir do fator B³⁸. A ausência de C3 ou mesmo de um dos fatores que são importantes para as três vias, desencadeia uma infecção acentuada, pois assim, gera a inatividade da resposta imune imediata e compromete a resposta imune adquirida³⁹. Estudos evidenciaram que as concentrações de C3 são menores no tecido adiposo subcutâneo sendo essa concentração influenciada pelo tamanho corporal e grau de obesidade^{40,41}.

Tendo em vista as importantes funções de C3 no organismo, como: regulação do armazenamento de triglicerídios, produção de anafilatoxinas (C3a), formação de ASP (Proteína Estimulante de Acilação) e precursor de ativação da via alternativa do SC, estudos procuram correlacionar a interação direta dessa proteína com alterações metabólicas e principalmente seu envolvimento com a ASP^{42,43}. Existe uma relação direta com o aumento dos níveis de C3 e seu produto de clivagem (ASP), com processos de obesidade, síndrome metabólica, resistência a insulina no diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, também correlacionados com o índice de massa corpórea (IMC)⁴⁴.

3.2 Fator B

O fator B é uma betaglobulina termolábil e responsável por iniciar a via alternativa do SC por meio da ativação da C3 convertase de via alternativa (C3bBb) na presença de magnésio. Logo após ser clivado pelo fator D, a C3 convertase será estabilizada pela properdina⁴⁵. Atribui-se também aos fragmentos de fator B outros papéis relevantes como fator de crescimento celular, estimulante da citotoxicidade de células mononucleares, de quimiotaxia para macrófagos e imunossupressão⁴⁶.

Inicialmente acreditou-se que o fator B era produzido somente pelo fígado, mas sabe-se atualmente que pode ser produzido por células extra hepáticas,

incluindo células mononucleares, fibroblastos, células epiteliais, células endoteliais e adipócitos^{47,48}.

3.3 Fator D

O fator D, identificado inicialmente como adiposina, foi a primeira adipocina a ser descrita sendo considerada uma das principais proteínas expressas e secretadas quase exclusivamente por células adiposas em seu processo de diferenciação⁴⁹, produção possivelmente maior nos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo se comparado ao tecido adiposo visceral⁵⁰.

O fator D é uma alfa globulina termolábil encontrada na circulação sanguínea em sua forma ativa e que exerce importante papel na formação do complexo de ataque a membrana e produção de anafilatoxinas (C3a e C5a). É responsável também por clivar fator B em Ba e Bb dando sequência à via alternativa do complemento já elucidada anteriormente, o que lhe confere propriedades das chamadas serino proteases^{51,52}. A relação dessa proteína com a homeostasia energética não é bem conhecida sendo que seu principal papel na obesidade ainda seria a formação da ASP³⁰.

4. C5 de via comum

C5 é uma proteína componente da cascata de ativação do complemento, sobre clivagem proteolítica promovida pela C5 convertase produzida nas três vias e após interação com C3, C5 dá origem a dois produtos distintos: C5a e C5b. O C5a estimula o recrutamento de células do sistema imune, como: neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos, atuando como anafilatoxinas e promove a desgranulação de mastócitos, que liberam aminas vasoativas e leucotrienos no sítio inflamatório^{26,53}. O componente C5a atua por meio do seu receptor C5aR expresso em células endoteliais e granulócitos e a interação do ligante ao receptor estimula a quimiotaxia de leucócitos contribuindo para o processo inflamatório^{29,53}. Um estudo demonstrou que C5a pode ainda ligar-se ao receptor C5L2, competindo com a ASP pelo mesmo (figura 2)^{53,54}.

O outro produto originado, C5b, participa da formação de um complexo de proteínas ligando-se as moléculas de C6, C7 e C8 em seguida recrutando o componente C9 que polimeriza-se formando o complexo de ataque a membrana (MAC). O MAC é um poro

transmembrânico que permite o influxo de água e íons culminando com a lise celular^{43,55}.

5 ASP na obesidade

As interações de ASP com o tecido adiposo, mais exclusivamente com o adipócito, ocorre através do receptor C5L2, acoplado a proteína G transmembrantar^{56,57,53}. Sendo assim, C5L2 desempenha papel no metabolismo energético, como o receptor para o ASP⁵⁸. A presença desse receptor no tecido adiposo mostrou-se indispensável para que a completa interação de ASP com as células adiposas ocorra. Baixa expressão celular de C5L2 está diretamente interligado com diminuição da atividade de ASP, o que patologicamente promoveria uma melhora no desvio de glicose e ácidos graxos para outros tecidos³⁸.

Em indivíduos obesos as concentrações plasmáticas de ASP está aumentada, tendo relação positiva principalmente com o acúmulo de tecido adiposo subcutâneo⁴¹. Foi demonstrado que a ausência de ASP em camundongos resultou em moderada redução de tecido adiposo, associada à diminuição nos estoques de triglicérides bem como da massa corporal, permitindo sugerir que a redução nas concentrações de ASP pode constituir um importante papel para o tratamento da obesidade⁵⁰.

Enquanto os níveis plasmáticos de ASP na obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares estão aumentados, a absorção de lípidos é lenta⁵⁹. Altos níveis de ASP em jejum estão associados a altas concentrações de insulina e com a diminuição da síntese de triglicérides pós-prandial⁶⁰. Essa evidência sugere

uma potencial interferência na sinalização de ASP levando a um estado de resistência a ASP que em um contexto da obesidade e dislipidemia, o desenvolvimento de resistência a ASP pode ser considerada prejudicial. Mudanças como a ineficiência da ligação e/ou competição com outras substâncias que interfiram na interação ASP-C5L2 contribuem para o aumento de lipídeos circulantes o que eleva o potencial de inflamação, propiciando uma disfunção metabólica, que inclui a resistência à insulina⁴³.

Discussão

Neste artigo, revisamos o funcionamento da cascata do Sistema Complemento enfatizando a relevância desse sistema para o êxito das respostas imunológicas inatas e adaptativas contra diferentes patógenos. Foram abordados alguns estudos que demonstram a interrelação do Sistema Imunitário com a base fisiopatogênica de enfermidades crônicas como a obesidade, o diabetes tipo II e as doenças cardiovasculares. Foi demonstrada relação direta entre o aumento do tecido adiposo e o aumento na expressão de ASP e a influência do tecido adiposo na retroalimentação dos níveis de ASP. Além de relacionar diferentes componentes do Sistema Complemento (componente C3, Fator B, Fator D) ao metabolismo do tecido adiposo a partir da geração de ASP, a presente revisão nos permite refletir sobre as complexas interações metabólicas e imunológicas que precisam ser melhor compreendidas para avançarmos na compreensão de distúrbios endócrino-metabólicos.

Referências

1. Brasil, Ministério da Saúde do Brasil/SUS. 2015. *Saúde aplica recursos para a prevenção da obesidade*. Acesso em 01/04/2015. Disponível em <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/12/saude-aplica-recursos-para-prevencao-da-obesidade>
2. Lima, W. A. 2006. Principais fatores de risco relacionados às doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano* 8: 96–104.
3. Ribeiro, A. G. 2012. A Promoção da Saúde e a Prevenção Integrada dos Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares The Promotion of Health and Integrated Prevention of Risk Factors for Cardiovascular Diseases. *Revista Ciência e Saúde Coletiva* 7: 7–17.
4. Paulista, C. , & Claro, R. 2007. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. *Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia* 22: 25–33.
5. Castro, L. C. V. Franceschini, S.C.C., Priore, S.E. & Peluzio, M.C.G. 2004. Nutrição e doenças cardiovascu-

- lares : os marcadores de risco em adultos, Nutrition and cardiovascular diseases. *Revista Nutrição Campinas* 17: 369–377.
6. Paz-Filho, G. M., Mastrorardi, C., Franco, C. B., Wang, K. B., Wong, M.L., & Licinio, J. 2012. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia* 56: 597–607.
 7. Mafra, D., & Farage, N. E. 2006. O Papel do Tecido Adiposo na Doença Renal Crônica The Role of Adipose Tissue in the Chronic Kidney Disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2: 6.
 8. Silveira, M. R., Frollini, A.B., Verlengia, R., Cavaglieri, C. 2009. Correlation between obesity , adipokines and the immune system. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano* 11: 466–472.
 9. Frayn, K. 2003. Integrative physiology of human adipose tissue. *Intitute Journal Obesity* 27: 875–88.
 10. Leite, L. D., ROCHA, E.D.M. & BRANDÃO-NETO, J. 2009. Obesidade : uma doença inflamatória. *Revista Ciência Saúde* 2: 85–95.
 11. Fonseca-Alaniz, M. H. 2006. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 50: 216–229.
 12. Pinheiro, J. C. 2009. *Tecido adiposo como órgão endócrino*. Monografia de pós Graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul 1: 10.
 13. Wajchenberg, B. L. 2000. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 44: 13–20.
 14. Costa, J. V. 2006. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Médica Portuguesa* 19: 251–256.
 15. Guimarães, D. E. D., Guimaraes, D.E.D., Sardinha, F.L.C., Mizurini, D.M., Daniella & Carmo, M.G.T. 2007. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição* 20: 549–559.
 16. Macedo, D. V. 2011. Exercício físico , processo inflamatório e adaptação : uma visão geral. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano* 4: 320–328.
 17. Duncan, B. B. 2001. Inflamação subclínica , obesidade , diabetes e doenças relacionadas. *Revista HCPA* 25: 5–16.
 18. Cruvinel, W. D. M., Junior, D. M., Antonio, J., , P., Tieko, T. & Catelan, T. 2010. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia* 55: 434–61.
 19. Velloso, J. C. R. Parabocz, G.C. & Alessandra, F. 2013. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 34: 305–312.
 20. Vendrame, R. F. A. 2013. *Subcellular localization and trafficking of aminopeptidases in adipocytes of obese and food deprived rats*. Tese de doutorado, Instituto Biociências, Universidade de São Paulo. 8: 1–115.
 21. Carroll, M. 2012. Review Regulation of Humoral Immunity by Complement. *Cell Press* 24: 199–207.
 22. Carvalho, B. T. C. 1998. Mecanismos de defesa contra infecções. *Jornal Pediatria do Rio de Janeiro* 74: 1–13.
 23. Fujita, T. 2013. Extra-immunological role of complement activation in diabetic nephropathy. *OA Nephrology* 1: 1–5.
 24. Ulbrich, A. G. 1999. *Estudo de um caso de deficiência do componente C3 do sistema complemento humano*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo. 1: 1–117.
 25. Librandi, A. P. L. 2008. O envolvimento do sistema complemento nos processos de aterogênese. *Revista de Medicina de Ribeirão Preto* 41: 26 – 312.
 26. Moura, F. H. 2012. Deficiência do componente C5 do complemento em meningite meningocócica. *Arquivos Médicos Hospital Faculdade Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo* 1: 1–4.
 27. Thurman, J. M. 2006. The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *Journal of Immunology* 1: 1–6.
 28. Sim, R. B. & Tsiftoglou, S. A. (2004). Proteases of the complement system. *Biochemical Society Transactions* 32(1), 21–27.
 29. Qin, X., Gao, B. 2006. The complement system in liver diseases. *Chinese Society Immunology* 3: 333–340.

30. Ricklin, D. 2011. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* 11: 785–797.
31. Moraes, C. M. M. 2008. *Avaliação de aspectos da resposta imune de pacientes com obesidade grau III antes e após cirurgia bariátrica*. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1: 1–124.
32. Mathieson, P. W. 1993. Complement-mediated Adipocyte Lysis by Nephritic Factor Sera. *Journal of Experimental Medicine* 177: 1827–1831.
33. Nsaiba, M. J., Lapointe, M., Mabrouk, H., Douki, W., Gaha, L., Pérusse, L., Bouchard, C., Jrad, B.B., Cianflone, K. 2015. C3 Polymorphism Influences Circulating Levels of C3, ASP and Lipids in Schizophrenic Patients. *Neurochemical Research* 40: 906–14.
34. Cianflone, K. 2003. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochimica and Biophysical Acta - Biomembranes* 1609: 127–143.
35. Ahrén, B. 2003. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *International Journal of Obesity* 27: 1037–1043.
36. Hermsdorff, H. H. M. & Monteiro, J.B.R. 2004. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 48: 804–811.
37. Havel, P. J. 2004. Update on Adipocyte Hormones. *Journal of Diabetes* 53: 143–151.
38. Rezvani, R., Smith, J., Lapointe, M., Marceau, P., Tcherno, A. & Cianflone, K. 2014. Complement Receptors C5aR and C5L2 Are Associated with Metabolic Profile, Sex Hormones, and Liver Enzymes in Obese Women Pre- and Postbariatric Surgery. *Journal of Obesity* 2014, 1–12.
39. Yamamoto, I. & Portinho, C.P. 2001. Sistema Complemento: Ativação, Regulação e Deficiências Congênitas e Adquiridas. *Revista da Associação Médica Brasileira* 47: 41–51.
40. Scantlebury, T. Maslowska, M. & Cianflone, K. 1998. Chylomicron-specific Enhancement of Acylation Stimulating Protein and Precursor Protein C3 Production in Differentiated Human Adipocytes. *Journal of Biology Chemistry* 273: 20903–20909.
41. Gupta, A. 2014. Downregulation of complement C3 and C3aR expression in subcutaneous adipose tissue in obese women. *PLoS One* 9: e95478.
42. Liu, Y. & Gupta. 2014. Acylation stimulating protein, complement C3 and lipid metabolism in ketosis-prone diabetic subjects. *PLoS One* 9: 109–237.
43. Wamba, P.C., Mi, J., Zhao, X.Y., Zhang, M.X., Wen, Y., Cheng, H., Hou, D.Q. & Cianflone, K. 2008. Acylation stimulating protein but not complement C3 associates with metabolic syndrome components in Chinese children and adolescents. *European Journal of Endocrinology* 159: 781–90.
44. Poursharifi, P. Rezvani, R., Gupta, A., Lapointe, M., Marceau, P., Tcherno, A. & Cianflone, K. 2014. Association of immune and metabolic receptors C5aR and C5L2 with adiposity in women. *Mediators Inflammation* 10: 413921.
45. Alcorlo, M. & Tortajada. 2013. Structural basis for the stabilization of the complement alternative pathway C3 convertase by properdin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 13504–9.
46. Matsumoto, M. F., Fukuda, W., Circolo, A., Goellner, J., Strauss-Schoenberger, J., Wang, X., Fugita, S, Hidvegi, T., Chaplin, D.D., & Colten, H. R. 1997. Abrogation of the alternative complement pathway by targeted deletion of murine factor B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 8720–8725.
47. Taylor, P. R. N., Nash, J. T., Theodoris, E., Bygrave, A. E., Walport, M. J. & Bottio, M. 1998. A targeted disruption of the murine complement factor B gene resulting in loss of expression of three genes in close proximity factor B, C2, and D17H6S45. *Journal Biology Chemical* 273: 1699–1704.
48. Cavalcante, D. P. 2014. A humanised antibody that regulates the alternative pathway convertase : potential for therapy of renal disease associated. *Journal of immunology* 192: 4844–4851.
49. Cook, K.S., Min, H.Y., Johnson, D, Chaplinsky, R.J., Flier, J.S., Hunt, C.R., Spiegelman, B.M. 1987. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 237: 402–405.
50. Blogowski, W. Budkowska, M., Salata, D., Serwin, K., Dotegowska, B., Lokai, M., Prowans, P. & Starzysnka,

- T. 2013. Clinical analysis of selected complement-derived molecules in human adipose tissue. *Journal Translational Medicine* 11: 2–7.
51. Forneris, F. B. , BUNRLEY, B. T., & GROS, P. 2014. Ensemble refinement shows conformational flexibility in crystal structures of human complement factor D. *Acta Crystallographica Section D* 70: 733–743.
52. Lofrano, M. C. O., OYAMA, L. M. & DÂMASO, A. R. 2009. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias : Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Revista Brasileira Medicina do Esporte* 1: 378–383.
53. Poursharifi, P. 2014. C5aR and C5L2 act in concert to balance immunometabolism in adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology* 382: 325–33.
54. Phielers, J. 2015. The Complement Anaphylatoxin C5a Receptor Contributes to Obese Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *Journal of Immunology* 191: 4367–4374.
55. Mastellos, D. 2001. A Novel Role of Complement: Mice Deficient in the Fifth Component of Complement (C5) Exhibit Impaired Liver Regeneration. *Journal of Endocrinology* 166: 2479–2486.
56. Jiang, H., Gun, M., Dong, L., Cao, C., Wang, D., Liang, X., Guo, F., Xing, Z., Bu P. & Liu, J. 2014. Levels of acylation stimulating protein and the complement component 3 precursor are associated with the occurrence and development of coronary heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine* 8: 1861–1866.
57. Maclaren, R. E., Cui, W., Lu, W., Simard, S. & Cianflone, K. 2010. Association of adipocyte genes with ASP expression: a microarray analysis of subcutaneous and omental adipose tissue in morbidly obese subjects. *BMC Medical Genomics* 3: 3.
58. Gauvreau, D. 2013. Deficiency of C5L2 Increases Macrophage Infiltration and Alters Adipose Tissue Function in Mice. *PLoS One* 8: 1–12.
59. Onat, A. 2011. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clinica Chimica Acta* 412: 1171–1179
60. Fisetite, A. 2013. Biochemical and Biophysical Research Communications Obesity-inducing diet promotes acylation stimulating protein resistance. *Biochemical and Biophysical* 437: 403–407.