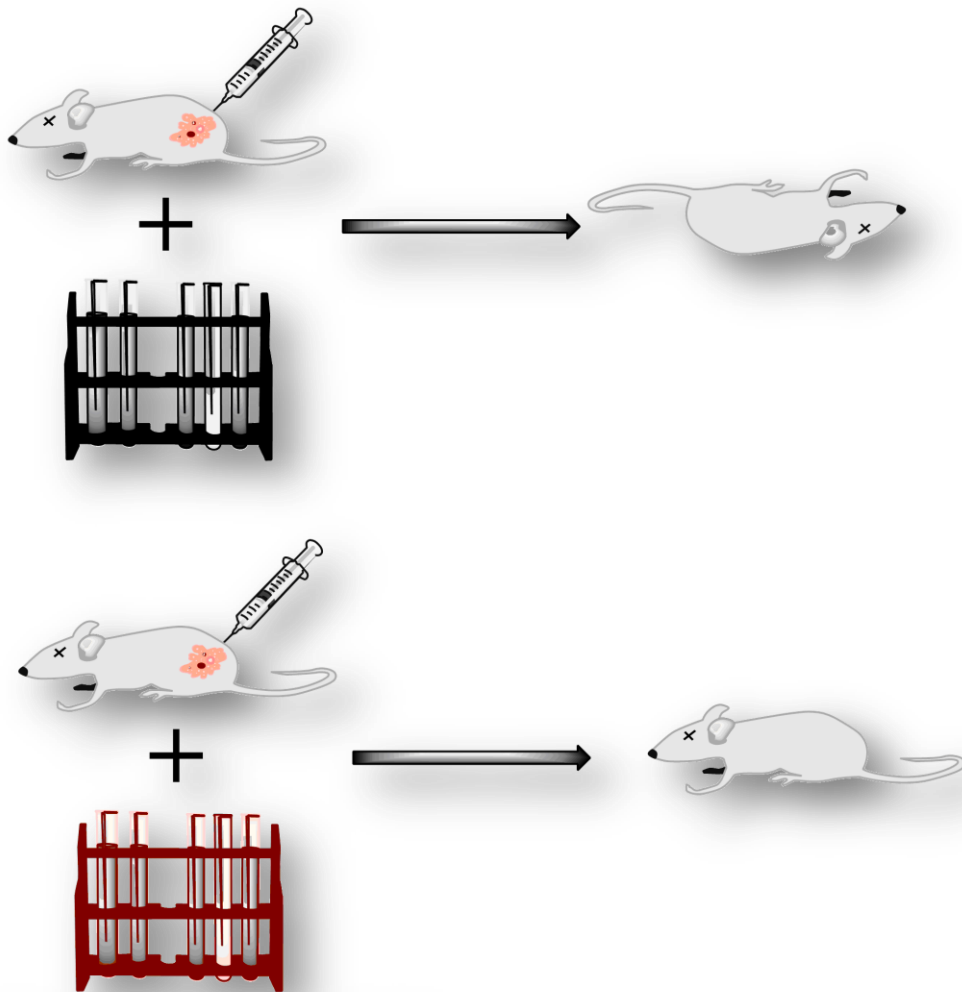


COMPLEMENTO. NOTAS HISTÓRICAS



Experimento de *Jules Bordet*.-

Imagen superior:

Cobaya con *Vibrio cholerae* + suero de cobaya inmunizado conservado (con anticuerpos - termoestables), pero sin complemento (termolábil). No se produce bacteriólisis. El animal muere.

Imagen inferior:

Cobaya con *Vibrio cholerae* + suero de cobaya inmunizado fresco (contiene anticuerpo y complemento). Se produce bacteriólisis. El animal sobrevive.

Consultar el texto para una explicación más detallada.

A finales del siglo XIX, *Richard Pfeiffer* hizo la siguiente observación: cuando se inyectaba el bacilo del cólera (*Vibrio cholerae*) en el interior de la cavidad abdominal de un cobaya inmunizado frente a la infección colérica, los bacilos introducidos sufrían una inmediata disolución (bacteriólisis) Este fenómeno no ocurría si el animal no se había inmunizado.

Si el bacilo del cólera se transfería a un animal no inmunizado con suero compatible de otro animal inmunizado frente al cólera se producía bacteriólisis. El fenómeno, no atribuible a células (el suero no contiene células), se suponía era debido a anticuerpos formados durante la *prima-infección*.

Eli Metchnikoff recreó el experimento *in vitro*. Observó que para que la bacteriólisis se pudiera reproducir era necesario mezclar en el tubo de ensayo las bacterias, el suero inmune de cobaya y una pequeña alícuota de fluido intestinal de un cobaya no inmunizado. Más adelante, otro experimento realizado por el belga *Jules Bordet* (véase esquema al inicio del texto) mostró que **el fluido abdominal de cobaya *no era necesario* para reproducir la bacteriólisis**, pero era imprescindible que el suero inmune de cobaya fuese muy reciente. Esto es, si el suero se mantenía a temperatura ambiente durante un cierto período de tiempo, la bacteriólisis ya no se producía. Dado que entonces ya se sabía que los anticuerpos eran termoestables, algún *factor* del suero fresco era necesario para *complementar* la reacción de bacteriólisis. A esta fracción del suero imprescindible para la bacteriólisis se la denominó complemento, nombre que ha perdurado. El *complemento* era termolábil y estaba presente en el suero con independencia de que hubiese producido, o no, inmunización previa.

Por este trabajo, *Jules Bordet* fue galardonado en el año 1919 con el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina](#). [La bacteria causante de la [tos](#)

ferina es *Bordetella pertussis*, su nombre genérico patronímico de *Jules Bordet*].

El *complemento* es un complejo formado por 31 glucoproteínas. De éstas, 20 se hallan en el plasma; las 11 restantes son glucoproteínas reguladoras o receptores.

El conjunto de proteínas del *complemento* se activan, mediante una cascada enzimática, por una de las tres vías siguientes:

- Clásica
- Alternativa
- Vía de la *lectina*

[Las *lectinas* son proteínas ubicuas (presentes en plantas, bacterias y animales) con multitud de funciones. En el ámbito pluricelular, facilitan la interacción entre las células. Para ello disponen de uno o varios lugares de unión a carbohidratos. Cada unión es débil, pero el conjunto de todas las uniones es fuerte, a la manera del *Velcro*®].

Con independencia de la vía de activación del complemento, las funciones efectoras resultantes son:

- Lisis de los patógenos.
- *Opsonización* de los patógenos (activación macrófagos).
- Destrucción de los complejos inmunitarios.
- Activación de las «células presentadoras de antígenos».
- Activación de las células B «de memoria».
- Inducción de quimiorreceptores y proteínas reguladoras.

Durante la primera mitad del siglo XX, el *complemento* fue una rareza por la que solo mostraban interés los inmunólogos.

A partir de la década de 1950 el progreso de la bioquímica hizo posible aislar algunas proteínas del *complemento*.

Una década más tarde (1960) se demostró que el complemento estaba relacionado con el clivaje secuencial de diversas proteínas involucradas en la inflamación. Pronto quedó clara su implicación, no solo en el proceso inflamatorio, sino también en la respuesta alérgica. La activación de las glucoproteínas del complemento se lleva a cabo mediante una reacción en cadena, a la manera de la cascada de activación durante la formación de coágulos sanguíneos.

El grupo de trabajo de *Louis Pillemer* aisló una proteína denominada *properdina*. Enseguida se demostró su implicación en una vía de activación del complemento. Esta vía de activación era innata, no relacionada con la reacción antígeno-anticuerpo. Tras un largo debate, se aceptó la vía de la *properdina* como la *vía alternativa de activación del complemento*.

Por contraposición la vía de activación relacionada con la reacción antígeno-anticuerpo se denominó *vía clásica de activación del complemento*.

Recientemente, a mediados de la década de 1990, se descubrió una tercera vía de activación, filogenéticamente más antigua, denominada *vía lectina de activación del complemento*. Esta activación, evolutivamente más antigua, se desencadena cuando los monosacáridos bacterianos se asocian a la *lectina*, hecho que da lugar a la activación del complemento.

La función del *complemento* en la activación de las células B tardó tiempo en descubrirse. *Mark Pepys* descubrió en el año 1972 que ratones que habían sufrido depleción de C3 (una de las proteínas del complemento) mediante veneno de cobra, eran incapaces de generar una respuesta inmune normal frente a antígenos comunes, como ovoalbúmina, IgG humana y varias proteínas conjugadas con *haptenos*. El experimento tuvo escasa repercusión en un tiempo en el que la

investigación en inmunología se focalizaba en las células T y B, y sus receptores.

Todo cambió a finales de la década de 1980 con el interés acerca de la importancia de los *co-receptores* y la *co-estimulación* durante la activación de los linfocitos T, y la función de las «células presentadoras de antígenos». A finales de la década de 1990 el receptor CR2 (una de las 11 glucoproteínas del complemento no plasmáticas) se identificó como parte del *co-receptor* necesario para la activación de las células B.

Finalmente se relacionó el experimento de *Mark Pepys* con estas observaciones: el componente C3 del complemento se engarza con el receptor (molécula también del complemento) CR2, desencadenando una «señal» que disminuye el umbral para la activación de las células B.

El *complemento* fue así finalmente aceptado como un actor fundamental en la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa.

Zaragoza, a 7 de diciembre de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
5002 Zaragoza