

---

## Participación del Complemento en Glomerulonefritis Experimental

*Gustavo Parra Borges\**, *Jesús Mosquera\*\** y *Bernardo Rodríguez-Iturbe\**.

\*Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Maracaibo, División de Trasplante de la Universidad del Zulia e Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), \*\*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

**Palabras claves:** complemento, glomerulonefritis, glomerulonefritis experimental

**Resumen.** El sistema de complemento está formado por 26 proteínas plasmáticas, que al ser activadas por la vía clásica o por la vía alterna producen el complejo de ataque a la membrana C5b-C9 (CAM), el cual puede producir lesión en la membrana celular. El CAM ha sido identificado en biopsias de riñones con enfermedades inmunes y no inmunes pero no se ha podido demostrar que posea actividad enzimática sobre los componentes químicos de la membrana basal glomerular (MBG). El CAM puede tener efecto lítico o efecto sublítico sobre las células renales y esto depende de la dosis utilizada. El efecto lítico ha sido descrito *in vitro* en las células epiteliales, mesangiales y endoteliales, e *in vivo*, en la glomerulonefritis aguda producida por la administración del anticuerpo monoclonal anti-Thy 1.1. El efecto sublítico se traduce en trastornos del funcionamiento celular sin ocasionar muerte de las mismas, con producción de oxígeno reactivo, aumento en la producción de prostaglandinas, colágeno tipo IV y otros productos tales como un factor de proliferación celular parecido a la interleucina I.

Los mecanismos mediante los cuales el complemento produce lesión varían de acuerdo con el modelo experimental. En la nefritis nefrotóxica, el complemento participa en: a) mecanismos dependientes de complemento y neutrófilos; b) mecanismo dependiente del CAM y c) en los fenómenos de tipo hemodinámico. En la enfermedad aguda del suero, el complemento no es esencial para que aparezca la glomerulonefritis pero participa en la formación de depósitos de gran tamaño. En la enfermedad crónica del suero el sistema de complemento es importante para la aparición de la proteinuria en la etapa inicial de la enfermedad y para la expresión histológica de la

enfermedad. En la nefritis de Heymann, la fase heteróloga es dependiente del complemento, mientras que en la fase autóloga hay mayor participación del sistema inmune celular. En la nefritis pasiva de Heymann tanto la proteinuria como la lesión histológica son dependientes del complemento y particularmente del CAM, el cual tiene un papel central en el mecanismo de lesión de la célula epitelial.

Los mecanismos mediante los cuales el complemento puede producir daño renal son: a) liberación de sustancias quimiotáticas para neutrófilos que actuarían como células efectoras; b) produciendo lesión sublitica en las células epiteliales, endoteliales o mesangiales que determinarían por una parte trastornos en la síntesis, mantenimiento e integridad de la MBG y por otra parte liberación de mediadores que alterarían la permeabilidad de la MBG y c) produciendo trastornos de tipo hemodinámico.

*Recibido: 22-01-91 • Aceptado: 05-03-91*

El sistema de complemento fue descrito en 1896 (8) y está constituido por 26 proteínas plasmáticas, seis de las cuales tienen funciones reguladoras. Las proteínas del complemento representan un sistema enzimático en el cual al activarse una de ellas, ésta actúa sobre la proteína siguiente. La secuencia total de activación de las proteínas del complemento se extiende de C1 hasta C9 (vía directa) y de C3 a C9 (vía alterna), dejando como producto de esta activación varios fragmentos que tienen varias actividades biológicas (anafilotoxina, quimiotaxis, inmuno adherencia) y terminando con la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) que posee efecto lítico. El sistema de complemento participa en los mecanismos inmunes de defensa y de lisis celular, en reacciones inflamatorias y en la patogénesis de enfermedades de tipo inmune (57). La participación del complemento en las glomerulonefritis ha sido estudiada utilizando modelos experimentales

en animales a través de las siguientes estrategias: 1. Descomplementación con factor de veneno de cobra (DVC) (39,41); 2. Uso de anticuerpos específicos contra componentes del complemento (5); 3. Uso de agentes químicos con efecto inhibitor del complemento (45). 4. Uso de animales genéticamente deficientes en componentes del complemento (25, 60). El propósito de esta revisión es hacer un análisis de las evidencias que existen sobre la participación del complemento en los diferentes modelos de nefritis experimental.

#### **MECANISMOS DE DAÑO RENAL MEDIADOS POR LOS COMPONENTES TERMINALES DEL COMPLEMENTO**

Los mecanismos mediante los cuales el complemento participa en los diferentes modelos experimentales de nefritis están señalados en la Tabla I.

**TABLA I**  
**PARTICIPACION DEL COMPLEMENTO EN GLOMERULONEFRITIS**  
**EXPERIMENTAL.**

<b>Modelo Experimental</b>	<b>Evento Dependiente de Complemento</b>	<b>Evento Independiente de Complemento</b>
Nefritis nefrotóxica	-Infiltración de neutrófilos y severidad de la proteinuria de la fase heteróloga (14, 15, 16, 40). -Trastornos de permeabilidad de la MBG (20) -Trastornos hemodinámicos (6,7)	-Trastornos hemodinámicos (9) -Proteinuria de la fase autóloga (10,70)
Enfermedad aguda del suero	-Tamaño y número de depósitos inmunes (60)	-Severidad de la proteinuria (39, 41) -Hiperplasia celular (61)
Enfermedad crónica del suero	-Severidad de la proteinuria de la etapa inicial de la enfermedad (34,45). -Expresión histológica (25)	
Enfermedad pasiva del Heymann	-Lesión de célula epitelial. (53, 74, 23) -Trastornos hemodinámicos (29) -Producción de citocinas y sustancias de tipo inflamatorio (71,75).	-Proteinuria de fase autóloga (69)

La activación del complemento sobre la membrana celular es capaz de producir orificios que permiten el libre tránsito de electrolitos con el subsecuente daño o alteración celular. Humphrey y col. en 1969 (44) demostraron por microscopía electrónica, que el complemento podía mediar lesión estructural en la membrana celular; la lesión es producida por el complejo de ataque a la membrana (CAM), que está constituido por cinco proteínas precursoras C5, C6, C7, C8 y C9, que al ensamblarse sobre la membrana citoplasmática forman el complejo C5b-C9; éste tiene forma tubular, con un diámetro interno de 110 Å y peso molecular de  $1,7 \times 10^6$  daltons (58). El CAM, penetra

profundamente en la estructura bilipídica de la membrana celular, interactúa con las moléculas lipídicas y determina una reorientación de las mismas (63) originando orificios que pueden determinar lisis (47, 48, 58), o alteración en el metabolismo celular (revisado en 21). El mecanismo de lesión del CAM sobre el glomérulo no ha sido bien definido. El CAM puede depositarse sobre la membrana basal glomerular (MBG) pero no existen evidencias experimentales que demuestren que posea actividad enzimática sobre los componentes de la misma (colágeno tipo IV y V, fibronectina, laminina, enactina y proteoglicanos) (49), así como tampoco que produzca por si mismo

orificios capaces de alterar la permeabilidad de la MBG (21). En algunas formas de glomerulonefritis experimental el CAM puede producir lesión en las células renales con alteración secundaria de la permeabilidad de la MBG. Cybulsky y col. (23) han sugerido que el complemento participa en los fenómenos de membranolisis y lesión histológica de la célula epitelial (despegamiento y fusión de los podocitos con transformación vesicular y vellosa de los mismos). Cuando se perfunden riñones de rata con anti Fx1A y suero normocomplementémico aparecen las lesiones antes descritas y proteinuria; cuando en lugar de utilizar suero normocomplementémico, se usa suero deficiente en C8 no aparecen las lesiones ni la proteinuria antes descritas.

En otra serie de estudios Koffler y col. (53) han demostrado que existe fusión, retracción de los procesos podales y desprendimiento de las células epiteliales en áreas adyacentes a depósitos que contienen CAM, y en las cuales no hay depósitos de Inmunoglobulina G. Este autor ha sugerido que el CAM generado en el sitio de depósito de los complejos inmunes podría difundir, insertarse y producir lesión en la membrana citoplasmática de las células adyacentes con la consecuente lesión celular. Se ha demostrado que el CAM puede lisar (efecto lítico) o alterar (efecto sublítico) la célula epitelial, dependiendo de la dosis de CAM utilizada (64). El efecto lítico del CAM (3) ha sido descrito *in vivo* en la

glomerulonefritis aguda producida por la administración del anticuerpo monoclonal anti-Thy 1.1., el cual se une a las células mesangiales, produce activación del complemento y lesiones caracterizadas por lisis en el período inmediato y proliferación en una etapa posterior.

La lesión lítica producida por el CAM ha sido descrita por Yamamoto y col. quienes han observado liberación de trazador radioactivo  $Cr^{51}$  (74) y orificios de aproximadamente 80Å sobre la superficie de células mesangiales tratadas con anticuerpo anti-timocítico y complemento (73). Cuando el CAM se encuentra a dosis sublíticas no se produce lisis celular pero pueden aparecer trastornos en el funcionamiento de las células renales. Hay varios estudios que apoyan esta hipótesis. Así, algunos investigadores (13) han demostrado que cuando las células mesangiales y epiteliales de rata son tratadas con anticuerpo anti-timocítico de rata a dosis sublítica, en presencia de complemento, éstas responden aumentando la producción de prostaglandinas PGE2, tromboxano y colágeno tipo IV (13, 37, 38, 71). En otros experimentos se ha demostrado que al tratar cultivos de células mesangiales con concentraciones no líticas de CAM, aumenta la actividad de las fosfolipasas y la liberación de prostaglandinas PGE2, 6 ketoF1A, tromboxano y un péptido similar a la interleucina 1 (MC-TAF) el cual puede promover proliferación celular (54). El significado de estos mediadores en el mecanismo de proteinuria es controversial; Zoja y

col. (75) demostraron que el uso de inhibidores de la cicloxigenasa reduce en un 60%-70% la proteinuria de la nefritis pasiva de Heymann (NPH). En ese mismo modelo experimental, utilizando perfusión aislada de riñón, se ha demostrado que la inhibición de la síntesis de tromboxano mediante el agente OK4-046 disminuye en un 75% la proteinuria dependiente de complemento (24). Contradictoriamente, el uso del agente inhibidor de tromboxano UK38485 *in vivo* durante la fase heteróloga de la enfermedad, no tiene efecto inhibitorio sobre la proteinuria (69).

Otros mediadores liberados por las células mesangiales (2) y endoteliales (66) como consecuencia de la lesión sublitica mediada por CAM, son los radicales de oxígeno reactivo, que participan en los mecanismos de proteinuria de algunas formas de glomerulonefritis (20, 21, 28, 65).

Recientemente se ha sugerido que el complemento podría participar en los fenómenos hemodinámicos observados en NPH y nefritis nefrotóxica. En NPH, el complemento es importante para el aumento de gradiente transcáptilar, la disminución del coeficiente de ultrafiltración y la disminución de la reabsorción tubular en ese modelo (29). Estos efectos podrían ser debidos a la acción directa de C5a (62) o a la liberación de mediadores inflamatorios (69). Finalmente, en la nefritis experimental por complejos inmunes subendoteliales, el complemento participa en el

mecanismo de acumulación de plaquetas y neutrófilos (46).

### **GLOMERULONEFRITIS EXPERIMENTAL. PAPEL DEL COMPLEMENTO.**

Los modelos experimentales de GN en los cuales ha sido mejor estudiada la participación del complemento y sus componentes terminales son la nefritis nefrotóxica, la enfermedad del suero y la nefritis de Heymann.

#### **Nefritis nefrotóxica.**

En este modelo la inyección de suero heterólogo antimembrana basal se une a las zonas externa e interna de la MBG produciendo una lesión glomerular progresiva que evoluciona hacia la cronicidad (revisado en 72). La enfermedad se desarrolla en dos fases, la fase heteróloga que sigue a la administración del anticuerpo, se caracteriza por infiltración de neutrófilos y proteinuria, y es dependiente del complemento. Posteriormente se desarrolla la fase autóloga que se inicia cuando el huésped produce anticuerpos contra el anticuerpo heterólogo localizado en la membrana basal. Durante esta fase hay proteinuria masiva y glomerulonefritis que evoluciona independientemente de la integridad del complemento, y depende de la infiltración de células mononucleares (revisado en 56). En esta fase el complemento parece ser importante para la eliminación de los complejos inmunes y para la expresión de la enfermedad (36). Los

mecanismos de proteinuria en nefritis nefrotóxica son los siguientes:

a) Mecanismo dependiente de anticuerpo e independiente del sistema de complemento. Este consiste en alteración de la permeabilidad glomerular que aparece inmediatamente después de la administración del anticuerpo anti MBG o antiglomerulo que no requiere la integridad del complemento. Este mecanismo fue demostrado en cobayos mediante la técnica de perfusión aislada de riñón utilizando una gran variedad de anticuerpos heterólogos no fijadores de complemento (20). En la actualidad se piensa que este efecto podría ser debido a unión del anticuerpo a las células epiteliales viscerales y no por efecto sobre la MBG (56).

b) Mecanismos dependientes de complemento y neutrófilos. Participa durante la fase heteróloga y es responsable de la hiper celularidad y la proteinuria de esta fase de la enfermedad (14, 15, 40). Cuando se administra anticuerpo anti-MBG aparece un infiltrado de neutrófilos en las dos horas siguientes a la inyección, que coincide con el inicio de una proteinuria no selectiva (21, 30), esta proteinuria puede ser inhibida con DVC (16), así como también con la depleción de neutrófilos (14, 40). La presencia de neutrófilos ha sido atribuida a factores quimotácticos (C5a) liberados durante la activación del complemento, los neutrófilos, al desgranularse liberan enzimas sobre las células endoteliales y la MBG que pueden producir

alteraciones de la permeabilidad (15, 41).

c) Mecanismo dependiente de CAM. Participa en la fase heteróloga de la enfermedad, su mecanismo íntimo no se conoce y ha sido demostrado en experimentos de tipo funcional en los cuales se ha observado que los conejos deficientes en C6 desarrollan menor proteinuria que aquellos con el sistema de complemento normal (CN) (35).

d) Factores hemodinámicos. Posterior a la inyección del anticuerpo anti-MBG, hay una disminución de la tasa de filtración glomerular (FG) con disminución del flujo plasmático renal y del coeficiente de ultrafiltración (Kf) (6,7). Boyce y col. (9) utilizando perfusión aislada de riñón, han demostrado que el anticuerpo anti-MBG puede producir cambios hemodinámicos caracterizados por aumento de la resistencia vascular renal y disminución del (FG) independientemente de neutrófilos y complemento. El sistema de complemento y en particular C5 y CAM contribuyen parcialmente a la reducción de la inhibición del complemento con DVC sobre la fase heteróloga de la nefritis nefrotóxica mediante un efecto hemodinámico directo (62) y también atrayendo neutrófilos mediante su actividad quimotáctica (7).

e) Inmunidad mediada por células. Este mecanismo, independientemente del complemento, actúa durante la fase autóloga de la enfermedad anti-MBG; se caracteriza por acumulación de células

mononucleares, las cuales son posiblemente responsables por la lesión histológica y la proteinuria (10, revisado en 70).

### **Enfermedad del suero**

La enfermedad del suero es el modelo clásico de glomerulonefritis aguda experimental iniciada por depósitos de complejos inmunes en la MBG (26). En la enfermedad aguda del suero (EAS) se administra una dosis única de seroalbúmina bovina (BSA) que estimula la producción de anticuerpos, los cuales se combinan con el antígeno (BSA) para formar los complejos inmunes (33) y el animal desarrolla una nefritis transitoria (32) similar a la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica del humano. En este modelo se pueden identificar depósitos inmunes que contienen componentes de la vía clásica, alterna, (27) y depósitos de CAM en los glomérulos (59, 60). El papel del complemento como elemento patogénico en la producción de la proteinuria en la EAS fue cuestionado por los estudios de Henson y col. (39, 41), quienes señalaron que la cuantía de la proteinuria no era modificada por la deplementación con DVC. Estudios de Parra y col. (61) sugieren que el CAM puede participar en este modelo experimental pero no es indispensable para que aparezca la proteinuria. Cuando se inmunizan conejos deficientes de C6 (CDC6) y conejos normales para producir EAS, ambos grupos desarrollan proteinuria, pero hay diferencias en la expresión de la enfermedad puestas en evidencia por estudios de

inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

En los conejos normales con EAS es posible identificar depósitos sub-epiteliales y mesangiales de C3, CAM e IgG que aumentan de tamaño al transcurrir los días hasta adquirir en muchos casos forma y tamaño nodular; en los CDC6 hay depósitos muy pequeños, escasos y a veces ausentes, que no adquieren gran tamaño con el transcurso de los días, éstos hallazgos sugieren que el CAM es importante para que aparezcan depósitos de gran tamaño. El mecanismo no se conoce, pero quizás podría ser mediado por lesión en las células glomerulares con la consecuente alteración en la eliminación de dichos complejos inmunes; en EAS es poco probable que el CAM participe en forma significativa en los mecanismos de proteinuria y esta última posiblemente es debida a alteraciones en la permeabilidad de la MBG mediada por macrófagos y linfocitos (43, 61) y quizás otras células.

En la enfermedad crónica del suero (ECS) clásica, la administración diaria de pequeñas dosis de antígeno (clásicamente BSA) resulta en glomerulonefritis progresiva cuya lesión ocurre cuando los complejos inmunes se forman en exceso de antígeno (72). En este modelo hay depósitos de complemento e inmunoglobulinas localizados principalmente en la región subepitelial y mesangial.

En la ECS el complemento participa:

a) En la proteinuria de la etapa inicial de la enfermedad, la cual ha

sido estudiada en experimentos realizados en conejos y en ratas. Cuando se administra BSA cationizada durante 2 semanas a conejos normales y a CDC6, unicamente los conejos normales desarrollan proteinuria en la primera semana, a partir de la segunda semana y coincidiendo con el influjo de células mononucleares y neutrófilos, tanto los conejos normales como los CDC6 presentan proteinuria (34). Un efecto similar ha sido observado al inducir ECS mediante la administración de BSA en ratas de complemento deficiente mediante el uso del agente K-76 ácido monocarboxílico, el cual inhibe la actividad de C5 (45).

b) En la Expresión histológica de la enfermedad Falk y col. (25) han demostrado que la lesión histológica (localización de los depósitos inmunes, como también en el infiltrado de leucocitos, necrosis y formaciones en media luna) es más severa en ratones con complemento normal que en aquellos genéticamente deficientes en C5.

#### **Nefritis de Heymann (42).**

Este modelo se asemeja a la nefritis membranosa del humano (69). Hay dos formas: la activa y la pasiva. La forma activa se produce al administrar a un animal el antígeno Fx1A, obtenido a partir del ribete estriado del túbulo contorneado proximal (18). Este antígeno estimula la producción de anticuerpos que reaccionan tanto con el ribete estriado de las células epiteliales tubulares como con antígenos localizados en la membrana de las células epiteliales

glomerulares. Usualmente transcurren 4 - 8 semanas desde la administración de dicho antígeno hasta el inicio de la enfermedad lo cual hace difícil los experimentos de DVC. La segunda modalidad es la nefritis pasiva de Heymann (NPH) en la cual hay dos fases y en ambas interviene el CAM (19): una fase heteróloga en la cual es indispensable la integridad del complemento y una fase autóloga en la cual también participa el CAM (1) y posiblemente otros mecanismos ya que cuando la proteinuria aparece no puede ser bloqueada con DVC; la NPH es inducida al administrar un anticuerpo heterólogo contra la fracción Fx1A y la nefritis aparece dentro de los 5 días de la administración del anticuerpo (11) permitiendo la manipulación con estudios de DVC.

La nefritis en este modelo es producida por la formación de complejos inmunes "in situ" y no por complejos inmunes circulantes depositados (17). El antígeno patogénico es una glucoproteína con peso molecular de 330 KD la cual ha sido denominada gp 330 y se encuentra en el ribete estriado de las células epiteliales tubulares y en las células epiteliales glomerulares (5). La formación de los complejos inmunes ocurre "in situ" en la región de los procesos podales que está en contacto con la MBG (51) localizándose posteriormente en la lámina rara externa (12). En NPH el CAM participa de manera importante en el daño de la célula epitelial. Salant y col. (67, 68) han demostrado que en los 5 días previos al inicio de la proteinuria se



producen depósitos de complemento y anticuerpo en la MBG en forma continua que alcanzan el máximo cuando comienza la proteinuria. Los experimentos de tipo funcional han demostrado la importancia del complemento para la integridad de la permeabilidad de la MBG; en este modelo, se ha demostrado que la proteinuria puede ser abolida con la DVC pero no con la depleción de los neutrófilos de la circulación mediante anticuerpo antineutrófilos (67). Esta observación ha sido confirmada utilizando un anticuerpo anti C6 el cual reduce la actividad de C6 en un 85% y produce una inhibición de la proteinuria similar a la observada en los experimentos con DVC (5). La magnitud de la lesión que el CAM produce a la célula epitelial está relacionada con la dosis administrada y los trastornos de permeabilidad en la MBG no aparecen paralelamente con los depósitos de complemento. Una vez ensamblado el CAM, la proteinuria aparece y continúa aún si cesa la formación de nuevo CAM (22). Finalmente, se ha sugerido que existe un mecanismo que protege a la célula epitelial de los efectos del CAM y consiste en un proceso de endocitosis mediante el cual el CAM es transportado desde la membrana citoplasmática hacia el interior de la célula evitando así su efecto lítico (52).

Los mecanismos mediante los cuales el CAM produce proteinuria en NPH no ha sido totalmente definidos. Se ha especulado sobre los siguientes mecanismos: 1) Alteración en la permeabilidad debido a despegamiento o ruptura

de las hendiduras de filtración. 2) Trastornos en la síntesis de los elementos que constituyen la MBG. Es posible que en NPH exista una alteración de la biología de la célula epitelial mediada por un efecto no lítico de CAM que determine reducción y alteración de la síntesis proteica de los componentes de la MBG. Esta posibilidad ha sido sugerida por los estudios de Baker y col. (4) utilizando Gelonina, un inactivador del ribosoma 30 Kd, no tóxico a la célula intacta, el cual penetra en la misma a través de los canales producidos por CAM e inhibe la síntesis de proteínas sin alterar la actividad del complemento in vitro y que al ser utilizado en NPH determina una reducción significativa de la proteinuria sin alteración de los depósitos inmunes. 3) Liberación de mediadores producidos por las células glomerulares tales como prostaglandinas, oxígeno reactivo etc. como consecuencia del efecto no lítico del CAM (71, 75).

Resumiendo las observaciones obtenidas de los diferentes modelos de nefritis experimental se puede concluir que el complemento puede producir lesión renal de tipo no inflamatorio, o de tipo inflamatorio, de tal forma, que en algunos modelos (nefritis nefrotóxica) cuando ocurre la activación del complemento, se liberan sustancias con propiedades quimiotácticas que facilitan la acumulación de neutrófilos en el glomérulo y éstos, actuarían como células efectoras produciendo daño renal. En otros modelos (nefritis de Heymann, enfermedad del suero, glomerulonefritis por anticuerpo

anti célula mesangial), el CAM puede producir lesión directa o por contiguidad en la células glomerulares, con seguridad en las epiteliales y quizás también en las mesangiales, determinando alteraciones en dichas células que se refleja en una producción disminuída o alterada de los elementos que constituyen la membrana basal glomerular. También puede provocar lesiones mediante la producción de sustancias como prostaglandinas, oxígeno reactivo, interleucina 1 y otros que contribuyen al daño renal. Los mecanismos de participación del complemento y sus componentes terminales en enfermedad renal parecen ser varios y la forma como éstos actúan parecen diferir en los distintos modelos experimentales.

### AGRADECIMIENTO

Financiamiento económico de la Fundación para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (FUNDACITE-ZULIA) y la Asociación de Amigos del Riñón, Maracaibo.

### ABSTRACT

**Participation of Complement in Experimental Glomerulonephritis.** Parra-Borges G. (Servicio de Nefrología, H.U.M., Apartado Postal 1430, Maracaibo, Venezuela), Mosquera J., Rodríguez- Iturbe B. *Invest Clin* 32 (2) 91 - 105, 1991.

The complement system is composed by 26 plasmatic proteins. The activation of either the classical or alternative complement pathway leads to the formation of the membrane attack complex C5b-C9 (MAC) which is capable of producing damage of the cellular membrane. MAC has been identified in renal biopsies from human and experimental, immune and nonimmune renal diseases, but it has not been possible to demonstrate any enzymatic activity on the glomerular basement membrane components (GBM).

MAC can produce a lytic or a nonlytic effect on renal cells depending upon the dose used. The lytic effect in vitro has been demonstrated in epithelial, mesangial and endothelial cells, whereas the lytic effect in vivo has been described in a model of acute glomerulonephritis produced by the administration of monoclonal antibody anti- Thy 1.1. which reacts with mesangial cells. The nonlytic effect of MAC on renal cells is characterized by alterations in cell metabolism which can lead the production of prostaglandins, type IV collagen, reactive oxygen species, and a growth factor resembling interleukin I which can contribute to glomerular damage, to the modification of the filtration barrier permeability and hemodynamic changes in experimental glomerulonephritis.

The effector mechanisms by which the complement system participates in the pathogenesis of glomerulonephritis are different in the various experimental models of nephritis. In nephrotoxic nephritis

the complement pathway participates at least in 3 different ways: a) complement-neutrophil mediated injury, b) MAC dependent mechanism and c) producing hemodynamic alterations.

In acute serum sickness the complement system beyond C2 is not necessary for the development of proteinuria and glomerular inflammation, but the MAC assembly seems to be important for the formation of large deposits. In the chronic serum sickness model, the complement system participates in the early proteinuria as well as in the histological expression of the disease.

In the heterologous phase of Heymann's nephritis, the proteinuria is complement dependent whereas in the autologous phase the damage depends upon cellular mediated immunity. In passive Heymann's nephritis the complement system and particularly MAC, has a central role for the histological lesion of the epithelial cell as well as in the proteinuria.

In conclusion, the complement system can mediate renal damage by the following mechanism: a) Releasing chemotatic factors which result in neutrophil recruitment and neutrophil mediated glomerular damage. b) Inducing lytic or nonlytic damage on endothelial, epithelial and mesangial cells resulting in abnormal production in GBM synthesis as well as in the release of inflammatory mediators which may alter the GBM permeability; and c) producing hemodynamic changes which can contribute to changes in capillary permeability.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ADLER S., SALANT D.J., DITTMER J.E., RENNKE H.G., MADAIO M.P., COURSER W.G.: Mediation of proteinuria in membranous nephropathy due to a planted glomerular antigen. *Kidney Int* 23: 807-815, 1983.
- 2- ADLER S., BAKER P.J., JOHNSON R.J., OCHI R.F., PRITZL P., COURSER W.G.: Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen species by rat mesangial cells. *J Clin Invest* 77:762-767, 1986.
- 3- BAGCHUS W.M., HOEDEMAEKER P.J., ROZING J., BAKKER W.W.: Glomerulonephritis induced by monoclonal anti-Thy 1.1 antibodies. A sequential histological and ultrastructural study in the rat. *Lab Invest* 55: 680-687, 1986.
- 4- BAKER P.J., CHEN Y.P., SCHULZE M., STAHL R.A.K., OCHI R.F., JOHNSON R., CAMPBELL C., COURSER W.G.: The ribosomal inactivator gelonin reduces the complement (C) dependent proteinuria of experimental membranous nephropathy (Abstract). *Kidney Int* 31: 313, 1987.
- 5- BAKER P.J., OCHI R.F., SCHULZE M., JOHNSON R.J., CAMPBELL C., COURSER W.G.: Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Path* 135: 185-94, 1989.
- 6- BLANTZ R.C., WILSON C.B.: Acute effect of antiglomerular basement membrane antibody on the process of glomerular filtration in rats. *J. Clin Invest* 58: 899-911, 1976.
- 7- BLANTZ R.C., TUCKER B.J., WILSON C.B.: The acute effect of antiglomerular basement membrane antibody on the process of

- glomerular filtration in the rat. Influence of dose and complement depletion. *J Clin Invest* 61: 910-921, 1978.
- 8- BORDET J.: Sur le mode d'action des serums preventifs. *Annals of Institute Pasteur (Paris)* 10: 193-219, 1896.
  - 9- BOYCE N.W., HOLDSWORTH S.R.: Intrarenal hemodynamics alterations induced by anti-GBM antibody. *Kidney Int* 31:8-14, 1987.
  - 10- BOYCE N.W., TIPPING P.G., HOLDSWORTH S.R.: Lymphokine (MIF) production by glomerular T Lymphocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 30: 673-677, 1987.
  - 11- BRETIJENS J.R., ANDRES G.: Lesion of the kidney caused by the interaction of antibodies with antigen on the surface of renal cells. *Kidney Int* 35: 954-968, 1989.
  - 12- CAMUSSI G., BRENTJEN J.R., NOBLE B., KERJASCHKID., LAVASI F., ROHOLTON O., FARQUHAR M.G., ANDRES G.: Antibody-induced redistribution of Heymann antigen on the surface of cultured glomerular visceral cells: possible role in the pathogenesis of Heymann. *J Immunol* 135: 2409-2416, 1985.
  - 13- CHEN Y.P., STHAL R.A.K., ADLER S., BAKER P., PRITZL P., COUSER W.G.: Antibody to mesangial cell (MC) membrane antigen stimulates prostaglandin production by complement dependent mechanism. *Kidney Int* 31: 315, 1987.
  - 14- COCHRANE C.G., UNANUE E., DIXON F.J.: A role of polymorphonuclear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis. *J. Exp Med* 122: 99-110, 1965.
  - 15- COCHRANE C.G.: Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes. *Adv Immunol* 9: 97-162, 1968.
  - 16- COCHRANE C.G., MULLER-EBERHARD H.J., ATKIN B.S.: Depletion of plasma complement in vivo by a protein of cobra venom: its effect on various immunological reactions. *J Immunol* 105: 55-69, 1970.
  - 17- COUSER W.G., STEINMULLER D.R., STILMANT M.M., SALANT D.J., LOWESTEIN L.M.: Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest.* 62: 1275-1287, 1978.
  - 18- COUSER W.G., STILMANT M.M., DARBY C.: Autologous Immune complex nephropathy I. Sequential study of immune complex deposition, ultrastructural changes, proteinuria and alteration in glomerular sialoprotein. *Lab Invest* 34: 23-30, 1976.
  - 19- COUSER W.G.: Mediation of immune glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1: 13-29, 1990.
  - 20- COUSER W.G., SALANT D.J.: Immunopathogenesis of glomerular capillary wall injury in nephrotic states. *Cont Nephrol* 9: 47-83, 1982.
  - 21- COUSER W.G., BAKER P., ADLER S.: Complement and the direct mediation of immune glomerular injury: A new perspective. *Kidney Int* 28: 879-890, 1985.
  - 22- CYBULSKY A.V., QUIGG R.J., SALANT D.J.: The membrane attack complex in complement mediated glomerular epithelial cell injury: formation and stability of C5b-C9 and C5b-C7 in rat membranous nephropathy. *J Immunol* 137: 1511-1516, 1987.
  - 23- CYBULSKY A.V., RANNKE H.G., FEINTZEIG I.D., SALANT D.J.: Complement induced glomerular epithelial cell injury. Role of membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J C in Invest* 77: 1096-1107, 1986.
  - 24- CYBULSKY A.V., LIEBERTHAL W., QUIG R.J., RENKKE H.G., SALANT D.J.: A role for thromboxane in complement mediated glomerular injury. *Am J Path* 128: 45-51, 1987.

- 25- FALK R., JENETTE C.: Immune complex induced glomerular lesion in C5 sufficient and deficient mice. *Kidney Int* 30: 678-686, 1986.
- 26- FISH A.J., MICHAEL A.F., VERNIER R.L., GOOD R.A.: Acute serum sickness in the rabbit an immune deposit disease. *Am J Pathol* 49: 997-1021, 1966.
- 27- FISH A.J., MICHAEL A.F., GOOD R.A., VERNIER R.L.: Correlation of experimental serum sickness in rabbits with acute poststreptococcal glomerulonephritis in man. En: *Acute glomerulonephritis. Proceedings of 17th Annual Conference on the Kidney.* pp 227-236. Metcalf, ed. Little Brown and Co., Boston, 1967.
- 28- FREEMAN B.A., CRAPO J.D.: Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47: 412-426, 1982.
- 29- GABBI R.B., MUNDY C.A., WILSON C.B., BLANTZ R.C.: An evaluation of the role of complement depletion in experimental membranous nephropathy. *Lab Invest* 58: 539-548, 1988.
- 30- GANG N.F., MAUTHER W., KALANT N.: Nephrotoxic serum nephritis II. Chemical morphologic and functional correlates of glomerular basement membrane at onset of the proteinuria. *Lab Invest* 23: 150-157, 1970.
- 31- GARCIA-ESTAN J., ROMAN R.J., LIANOS E.A., GARANCIS J.: Effect of complement depletion on glomerular eicosanoid production and renal hemodynamics in rat nephrotoxic serum nephritis. *J Lab Clin Med* 114: 389-393, 1989.
- 32- GERMUTH F.G.: A comparative histologic study in rabbits of induced hypersensitivity of serum sickness type. *J Exp Med* 97: 257-292, 1952.
- 33- GERMUTH F.G., RODRIGUEZ E.: Immunological processes in kidney disease. En *Pediatric Nephrology*, p 193, Holliday M.A, Barrat T.M, Vernier R.L., eds. Williams and Wilkins, Baltimore, 1987.
- 34- GROGGEL G.C., ADLER S., RENNKE H.G., COUSER W.G. SALANT D.R.J.: Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest* 72: 1948-1957, 1983.
- 35- GROGGEL G.C., SALANT D.J., DARBY C., RENNKE H.G., COUSER W.G.: Role of terminal complement pathway in heterologous phase of antiglomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 27: 643-651, 1985.
- 36- GROGGEL G.C., TERREROS D.A.: Role of the terminal complement pathway in accelerated autologous antiglomerular basement membrane nephritis. *Am J Pathol* 136: 533-540, 1990.
- 37- HÄNSCH G.M. BETZ M., GÜNTHER J., ROTHER K.O., STERLZ B.: The complement membrane attack complex stimulates the prostanoid production of cultured glomerular epithelial cells. *Inter Arch Appl Immunol* 85: 87-93, 1988.
- 38- HÄNSCH G.M., TORBOHN I., ROTHER K.O.: Chronic glomerulonephritis: inflammatory mediators stimulates the collagen synthesis in glomerular epithelial cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 88: 139-143, 1989.
- 39- HENSON P.M., COCHRANE C.G.: Acute immune complex disease in rabbits. The role of complement and of leukocyte dependent release of vasoactive amines from platelets. *J Exp Med* 133: 554-571, 1970.
- 40- HENSON P.M.: Pathologic Mechanisms in neutrophil mediated injury. *Am J Pathol* 68: 593-612, 1972.
- 41- HENSON P.M., COCHRANE C.G.: The effect of complement depletion on experimental tissue injury. *Ann New York Acad Sci* 256: 426-440, 1975.

- 42- HEYMANN W.A., HACKEL D.B., HARDWOOD S.: Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 100: 660-664, 1959.
- 43- HOLDSWORTH S.R., NEALE T.J., WILSON C.B.: Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. *J Clin Invest* 68: 686-698, 1981.
- 44- HUMPHREY J.H., DOURMASHKIA R.R.: The lesion of cell membranes caused by complement. *Adv Immunol* 11: 75-114, 1969.
- 45- IIDA H., IZUMINO K., ASAKA M., TAKATA M., MIZUMURA Y., SASAYAMA S.: Effect of anticomplementary agent k-76 monocarboxylic acid on experimental immunocomplex glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Immunol* 67: 130-134, 1987.
- 46- JOHNSON R.J., ALPER C.E., PRUCHNO C., SCHULZE M., BAKER P.J., PRITZL P., COUSER W.G.: Mechanism and kinetics for platelet and neutrophil localization in immune complex nephritis. *Kidney Int* 36: 780-789, 1989.
- 47- JURG T., PODACK E.R.: Membranolysis by ninth component of human complement. *Biochem Biophys Res Comm* 100: 1409-1414, 1981.
- 48- JURG T., MULLER-EBERHARD H.J., PODACK E.R.: Formation of transmembrane tubules by spontaneous polymerization of hydrophilic complement protein C9. *Nature* 298: 534-538, 1981.
- 49- KANWAR Y.S.: Biology of disease. Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest* 51: 7-21, 1984.
- 50- KERJASCHKI D., FARQUHAR M.G.: The pathogenic antigen in Heymann nephritis is a membrane glycoprotein on the renal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 5557-5561, 1982.
- 51- KERJASCHKI D., FARQUHAR M.G.: Immunochemical localization of Heymann nephritis antigen (GP 330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 157: 667-686, 1983.
- 52- KERJASCHKI K.D., SCHULZE M., BINDA S., KAIN R., OJHA P.P., SUSANI M., HARVAT R., BAKER P.J., COUSER W.G.: Transcellular transport and membrane insertion of C5b-C9 membrane attack complex by glomerular epithelial cells in experimental membranous glomerulonephritis. *J Immunol* 143: 546-552, 1989.
- 53- KOFFLER D., BIESECKER G., NOBLE B., ANDRES G., MARTINEZ-HERNANDEZ A.: Localization of membrane attack complex (MAC) in experimental immune complex glomerulonephritis. *J Exp Med* 157: 1885-1905, 1983.
- 54- LOVETT D.H., HAESCH M.G., GOPPEL M., RESCH K., GEMSA D.: Activation of glomerular mesangial cells by the terminal membrane attack complex of complement. *J Immunol* 138: 2473-2480, 1987.
- 55- MENDRICK D.L., RENNKE H.G.: Induction of proteinuria in the rat by monoclonal antibody against SGP - 115/107. *Kidney Int* 33: 818-830, 1988.
- 56- MICHAEL A.F.: Immune mechanisms in renal disease. pp 485-503. *Proc Ninth Int Congr Nephrology*. Los Angeles, USA. Robinson R.R., ed., Springer Verlag, 1984.
- 57- MULLER-EBERHARD H.L.: Chemistry and function of the complement system. *Hosp Pract* 12: 33-43, 1977.
- 58- MULLER-EBERHARD H.J.: The membrane attack complex. *Spring Sem Immunopath* 7: 93-141, 1984.
- 59- PARRA G., PLATT J.L., FALK R., RODRIGUEZ-ITURBE B., MICHAEL

- A.F.: Cell populations and membrane attack complex in glomeruli of patients with post-streptococcal glomerulonephritis: Identification using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence. *Clin Immunol Immunopath* 33:324-332, 1984.
- 60- PARRA G., TAKEKOSHI Y., VERNIER R.L., MICHAEL A.F.: Acute Serum Sickness in NZW and complement (C6) deficient rabbits: Role of terminal complement components (Abstract) Xth International Congress of Nephrology. p 351, London, 1987.
- 61- PARRA G., MOSQUERA J., RODRIGUEZ-ITURBE B., NARVAEZ E., SALAZAR D.: Migration Inhibition factor in acute serum sickness nephritis. *Kidney Int* 38: 1118-1124, 1990.
- 62- PELAYO J.C., CHENOWITH D., HUGLYT.E., WILSON C.B., BLANTZ R.C.: Effect of anaphylotoxin C5a on renal and glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 30: 62-67, 1986.
- 63- PODACK E.R., BIESECKER G., MULLER-EBERHARD H.J.: Membrane attack complex of Complement: Generation of high affinity phospholipid bind sites by infusion of five hydrophilic plasma proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 897-901, 1979.
- 64- QUIGG J., CYBULSKY A.V., JACOB J.B., SALANT D.J.: Anti Fx1A produces complement- dependent cytotoxicity of glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 34: 43-52, 1988.
- 65- REHAN A., JOHNSON K.J., WIGGINS R.C., KUNKEL R.G., WARD P.A.: Evidence for the role of oxygen radicals in acute nephrotoxic nephritis. *Lab Invest* 51: 396-403, 1984.
- 66- ROSEN G.M., FREEMAN B.A.: Detection of superoxide generated by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 7269- 7273, 1984.
- 67- SALANT D.J., BELOK S., MADAIO M.P., COUSER W.G.: A new role for Complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest* 72: 1948-1957, 1980.
- 68- SALANT D.J., DARBY C., COUSER W.G.: Experimental membranous glomerulonephritis in rats. Quantitative Studies of glomerular immune deposit formation in isolated glomeruli and whole animal. *J Clin Invest* 66: 71-81, 1980.
- 69- SALANT D.J., QUIGG R.J., CYBULSKI A.V.: Heymann nephritis: mechanisms of renal injury. *Kidney Int* 35: 976-984, 1989.
- 70- SCHREINER G.F., COTRAN R.S., UNANUE E.R.: Macrophages and celular immunity in experimental glomerulonephritis. *Spring Sem Immunopath* 6: 251-267, 1982.
- 71- STHAL R.A.K., ADLER S., BAKER P.J., CHEN Y.P., PRITZL P.M., COUSER W.G.: Enhanced glomerular prostaglandin formation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 31: 1126-1131, 1987.
- 72- WILSON C.B., DIXON F.J.: The renal response to immunological injury in The Kidney. pp 1246-1255. 2nd ed., Brenner B.M and Rector F.C. eds, Saunders Co. Philadelphia, 1981.
- 73- YAMAMOTO T., WILSON C.B.: Antibody-induced mesangial cell damage: The model, funtional alterations and effect of complement (Abstract) 18th Annual Meeting of American Society of Nephrology 147A, 1985.
- 74- YAMAMOTO T., WILSON C.B.: Mesangial cell injury and proliferation produced by antibody: A role for the membrane attack complex (Abstract). *Kidney Int* 31: 333, 1987.
- 75- ZOJA C., BENIGNI A., VERRONST P., RONCO P., BERTANI T., REMUZZI G.: Indomethacin reduces proteinuria in passive Heymann nephritis in rats. *Kidney Int* 31: 1335-1343, 1987.