

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Cuando el complemento se desregula: implicaciones para el riñón



Prof. Santiago Rodríguez de Córdoba |
Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, Madrid

AMPLIANDO EL HORIZONTE
EN EL ABORDAJE DE LAS NEFROPATÍAS RARAS.

Conflictos de interés

Santiago Rodríguez de Córdoba ha recibido honorarios de Alexion Pharmaceuticals, Swedish Orphan Biovitrum AB, UCB PHARMA, S.A., Novartis Farmacéutica, S.A. y AstraZeneca por su participación en comités asesores, reuniones de expertos y cursos de docencia. Asimismo, ha desarrollado proyectos de investigación financiados por Alexion Pharmaceuticals y AstraZeneca. Santiago Rodríguez de Córdoba es miembro fundador y accionista de Secugen S.L. y Abvance Biotech S.L.

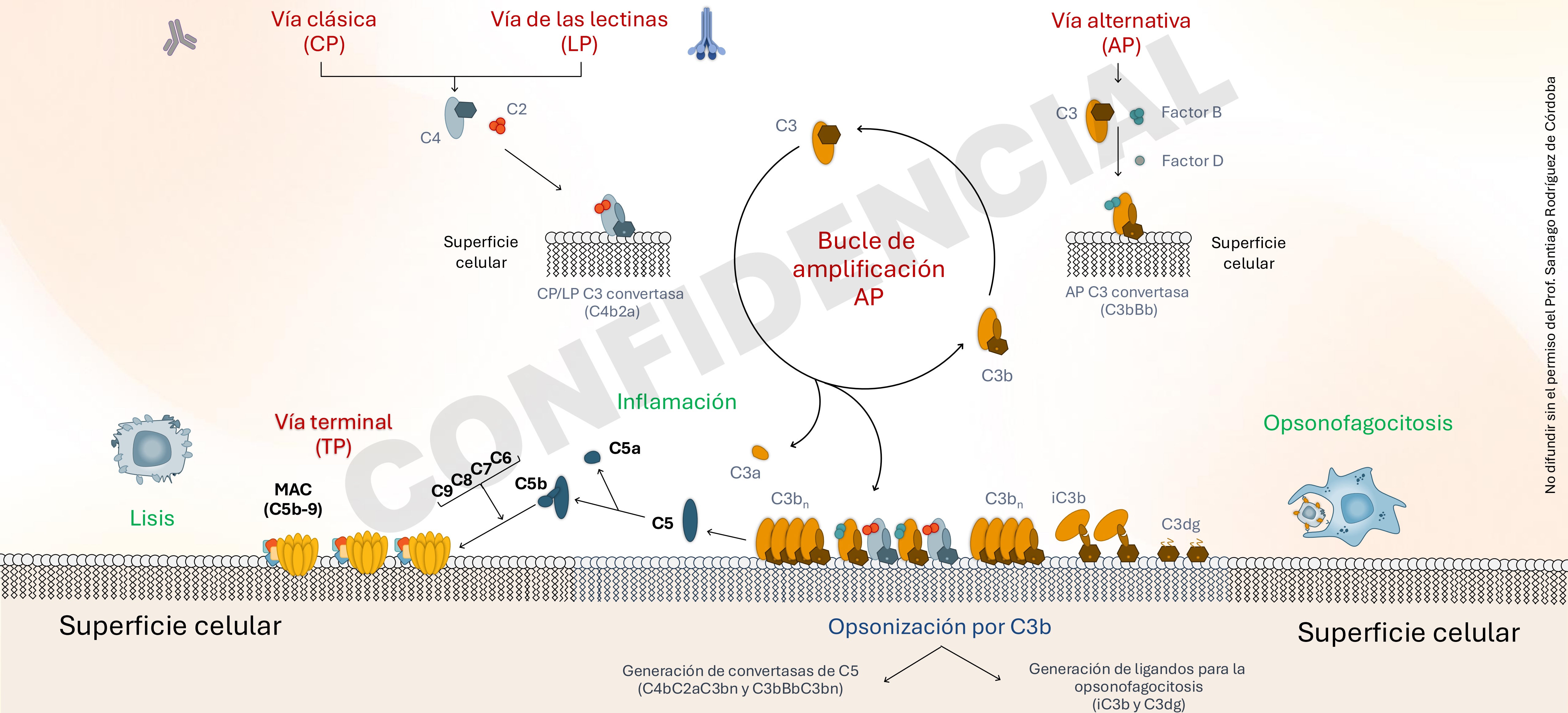
CONFIDENCIAL

Comprender cómo funciona el complemento para definir la desregulación en C3G

CONFIDENCIAL

Sistema del complemento

El sistema del complemento ha evolucionado para combatir infecciones, eliminar restos celulares, tejido dañado y complejos inmunes, y para amplificar y/o modular la inmunidad adaptativa.



¿Por qué el complemento tiene que estar regulado?

- Para asegurar la especificidad.

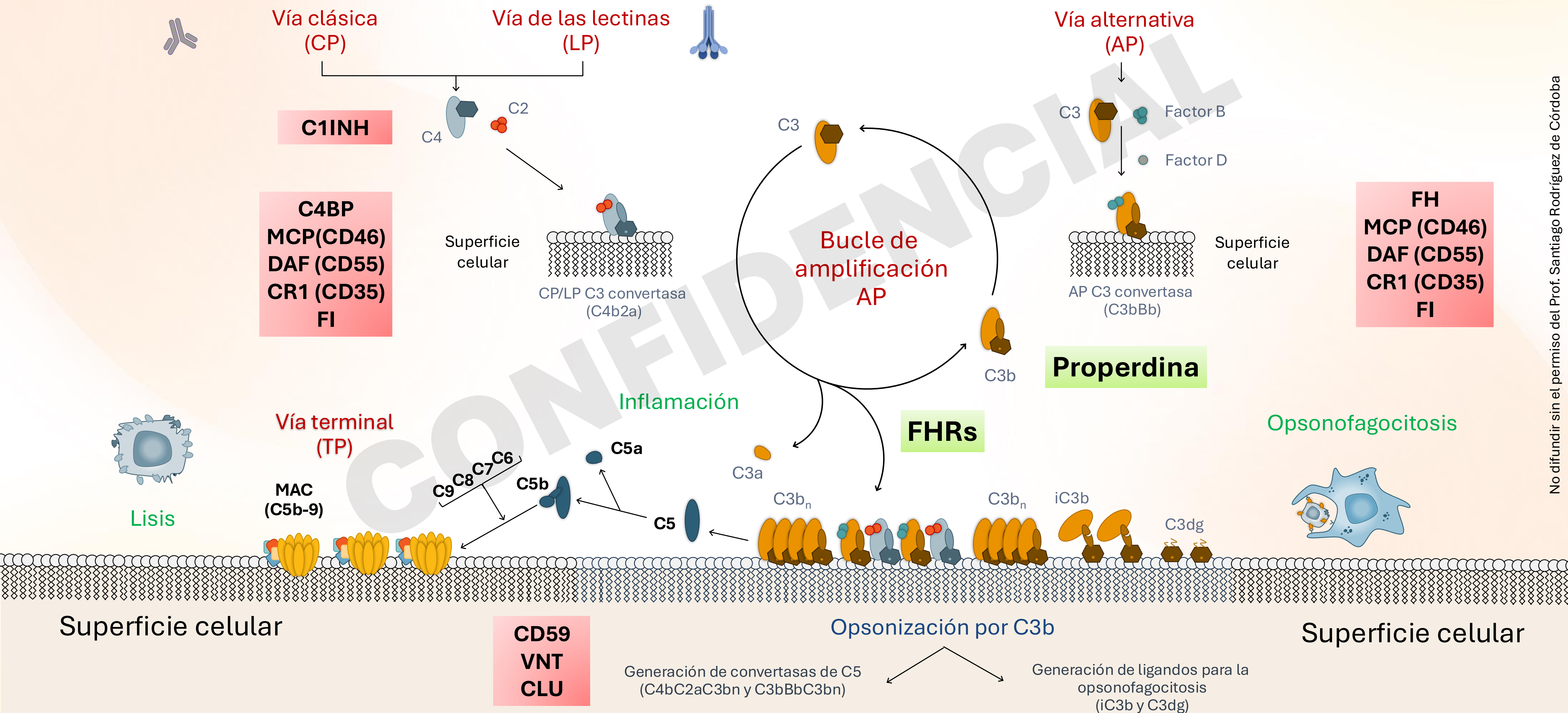
Para prevenir daños a las células del huésped.

- Para mantener el equilibrio entre protección y patología.

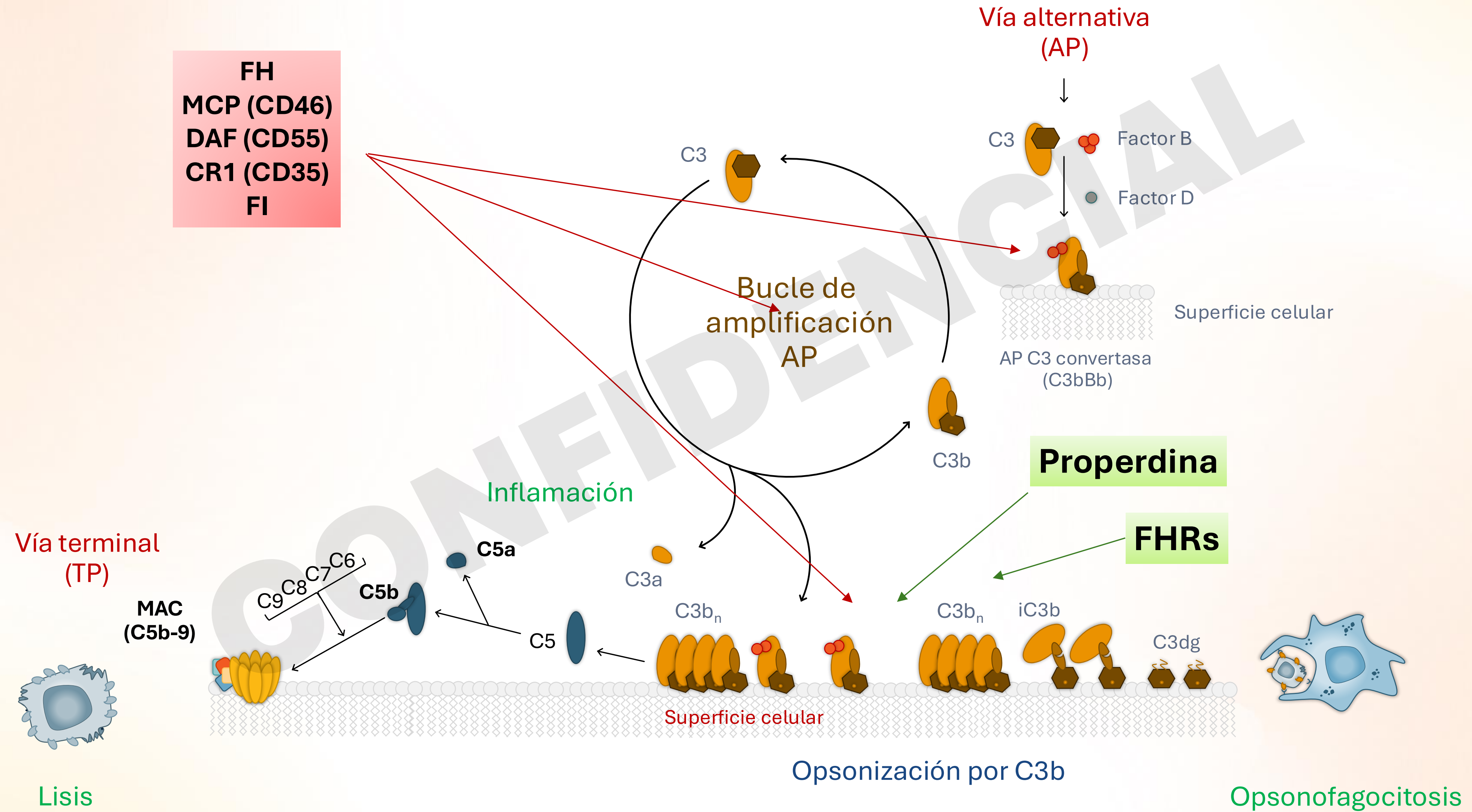
Para evitar una inflamación excesiva.

- Para prevenir el consumo de los componentes del complemento.

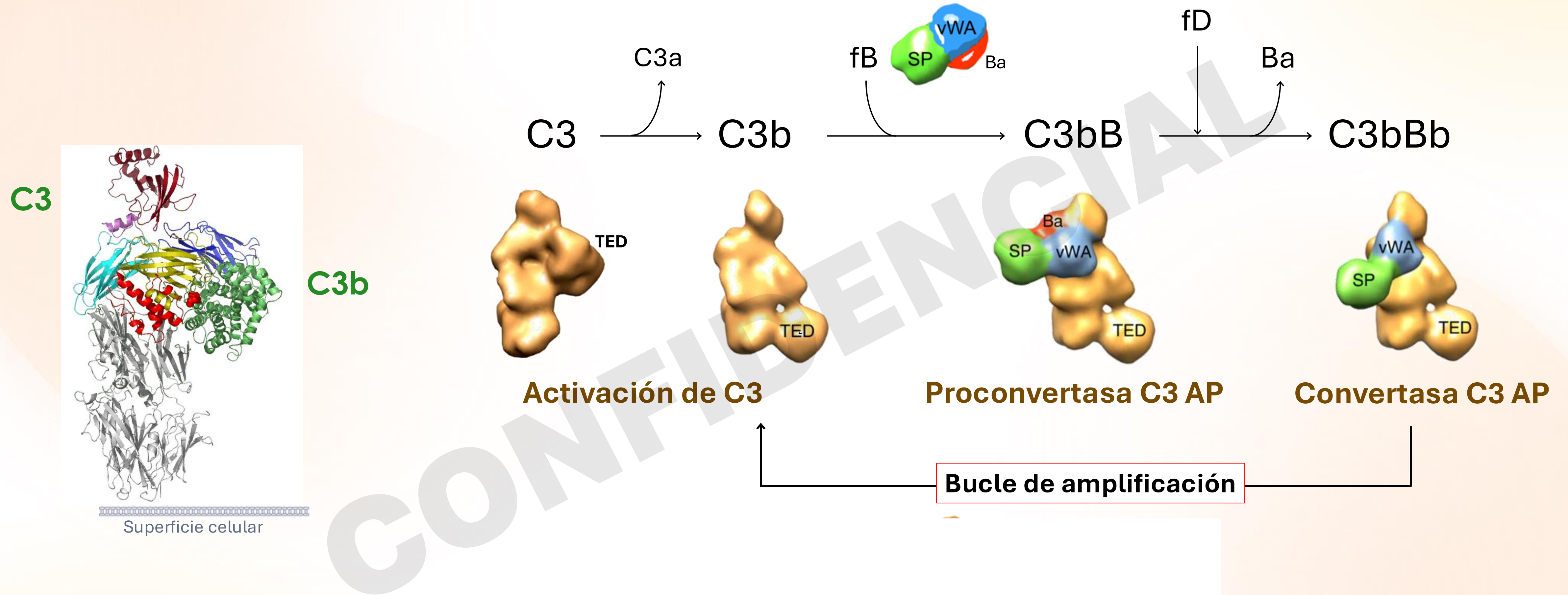
Regulación del sistema del complemento



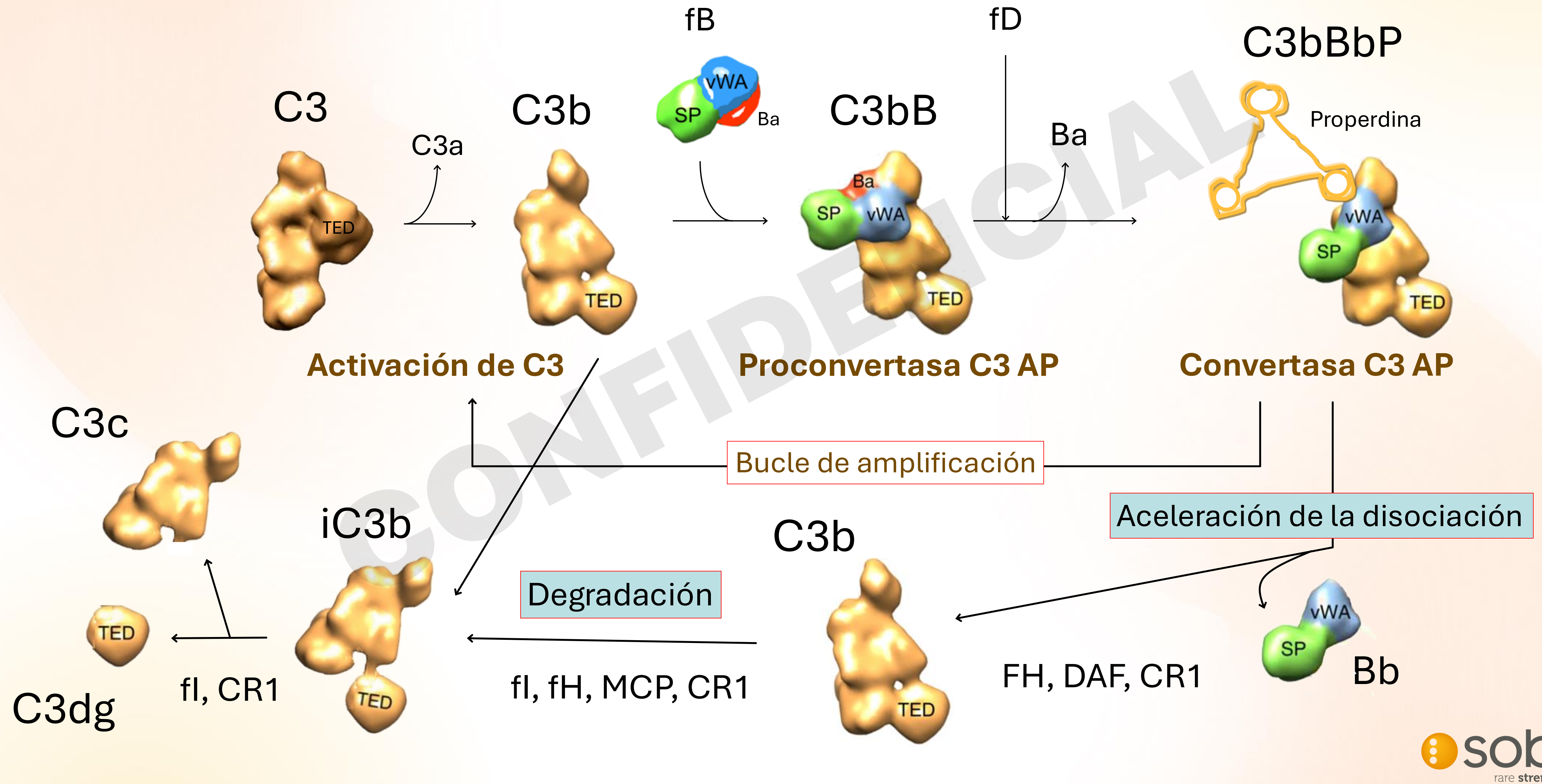
Activación y regulación de la vía alternativa



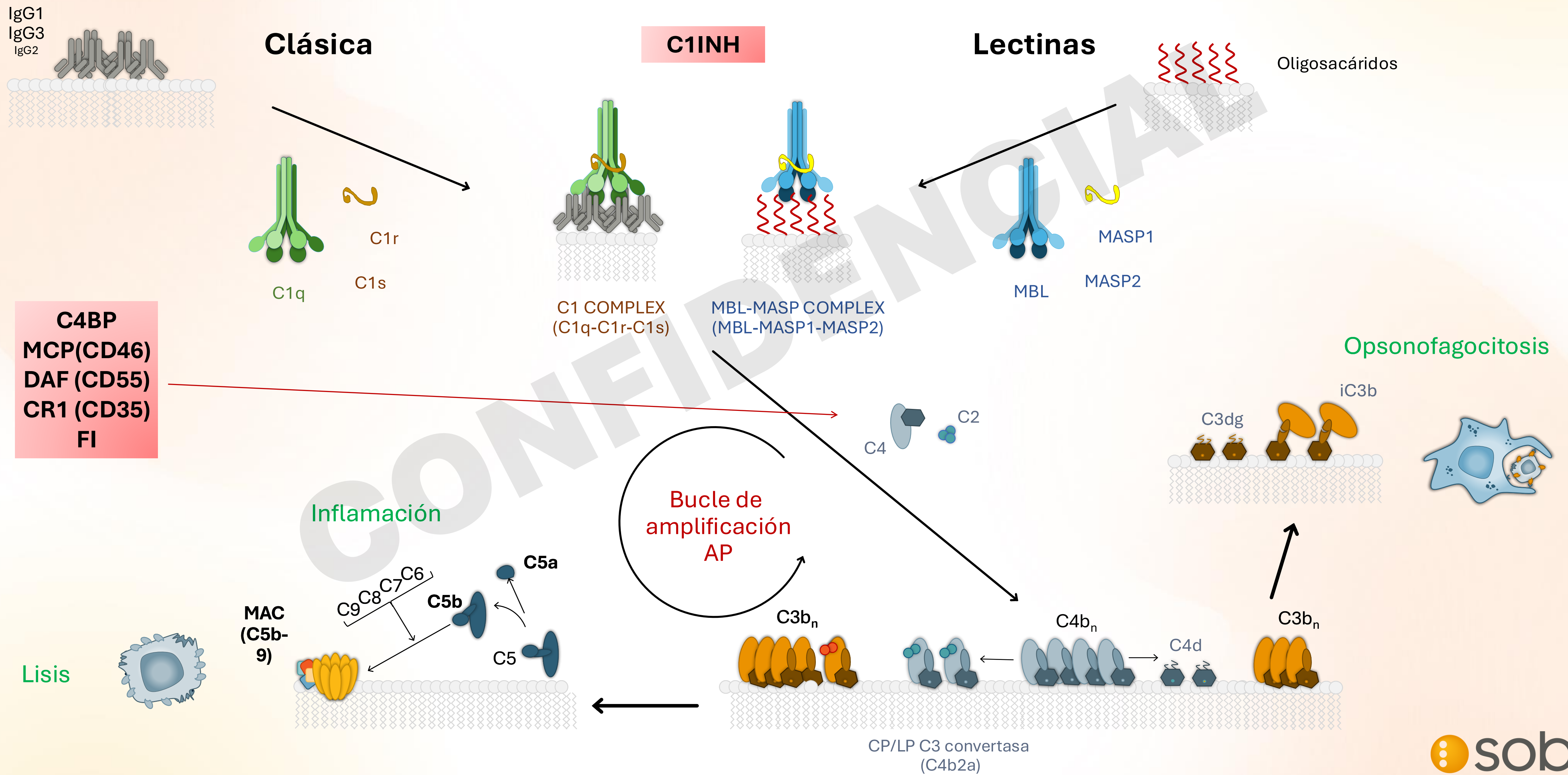
Activación del C3 y ensamblaje de la C3 convertasa de la AP



Regulación de la vía alternativa



Activación y regulación de la vía clásica/lectinas

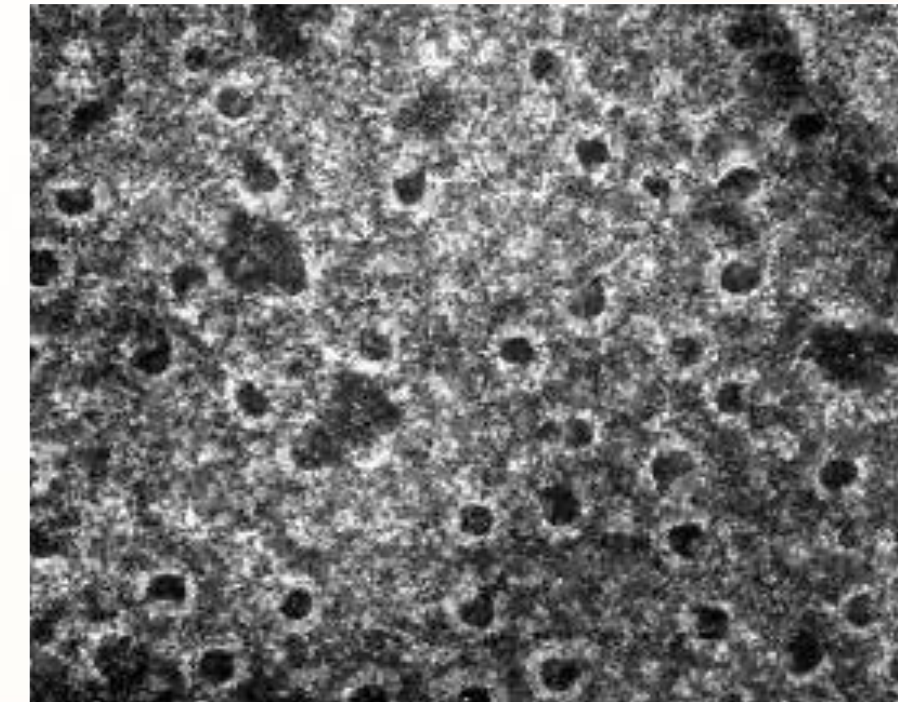
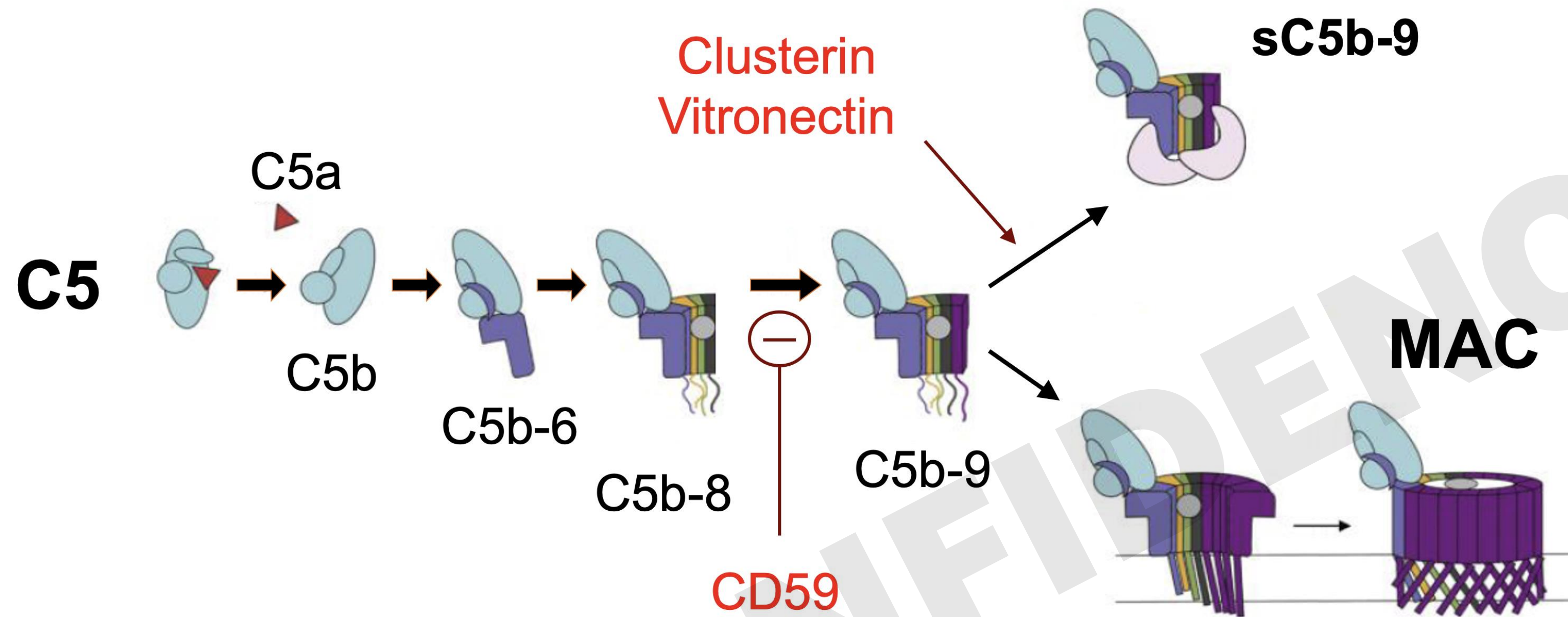


¿Qué sucede tras la opsonización de una superficie?

¿Qué es y cómo funciona la convertasa del C5?



Activación y regulación de la vía terminal



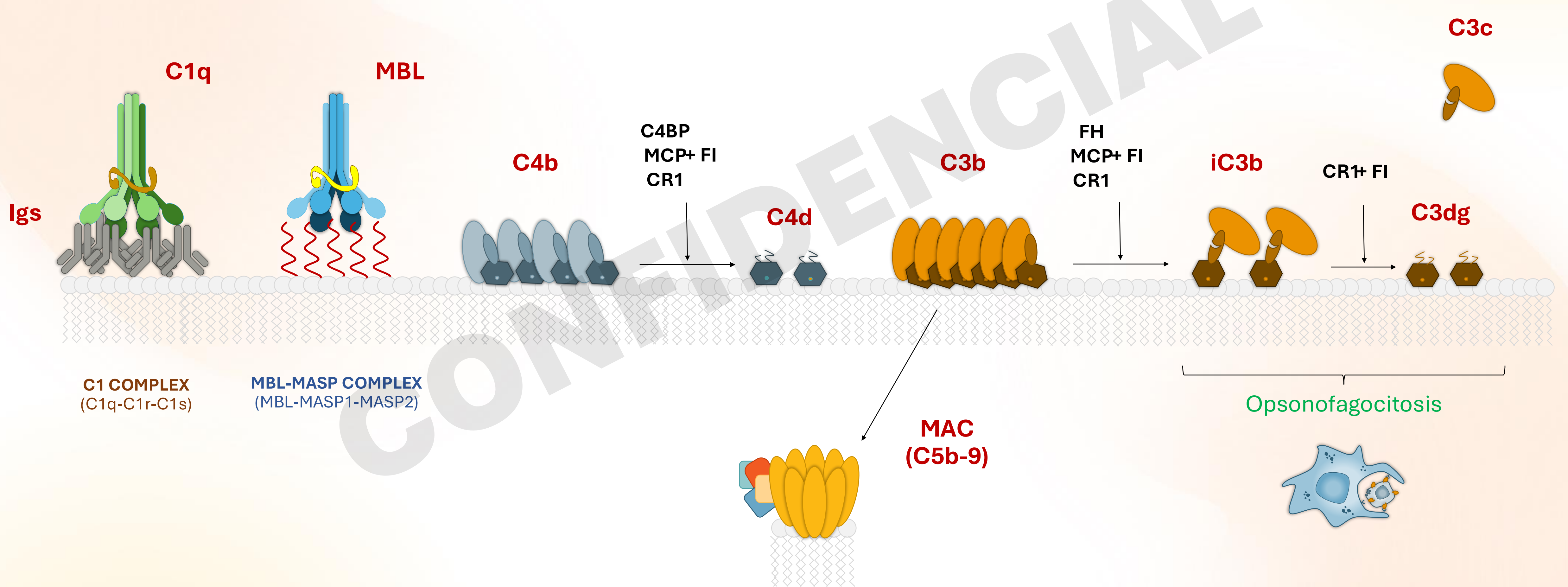
Cell Reports
Report



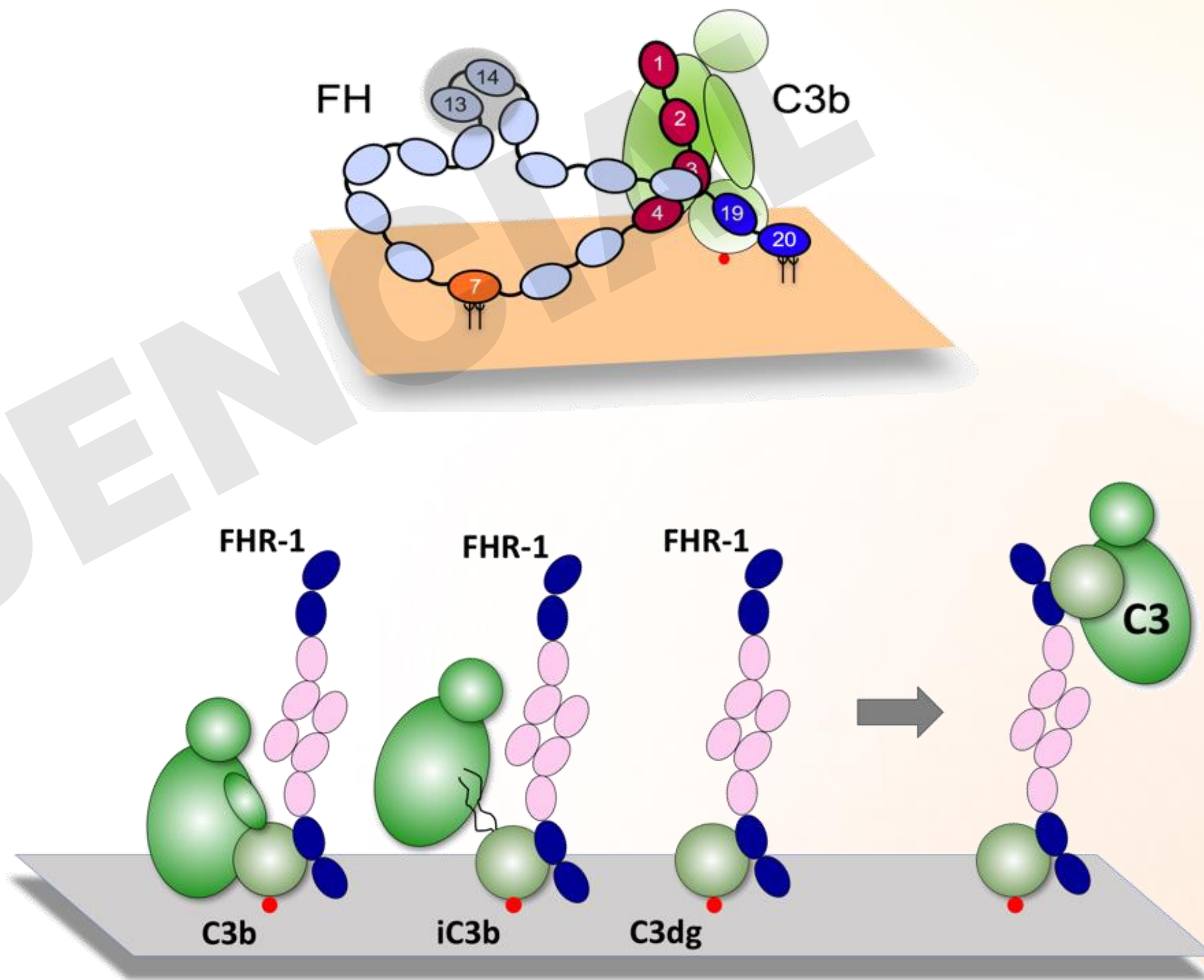
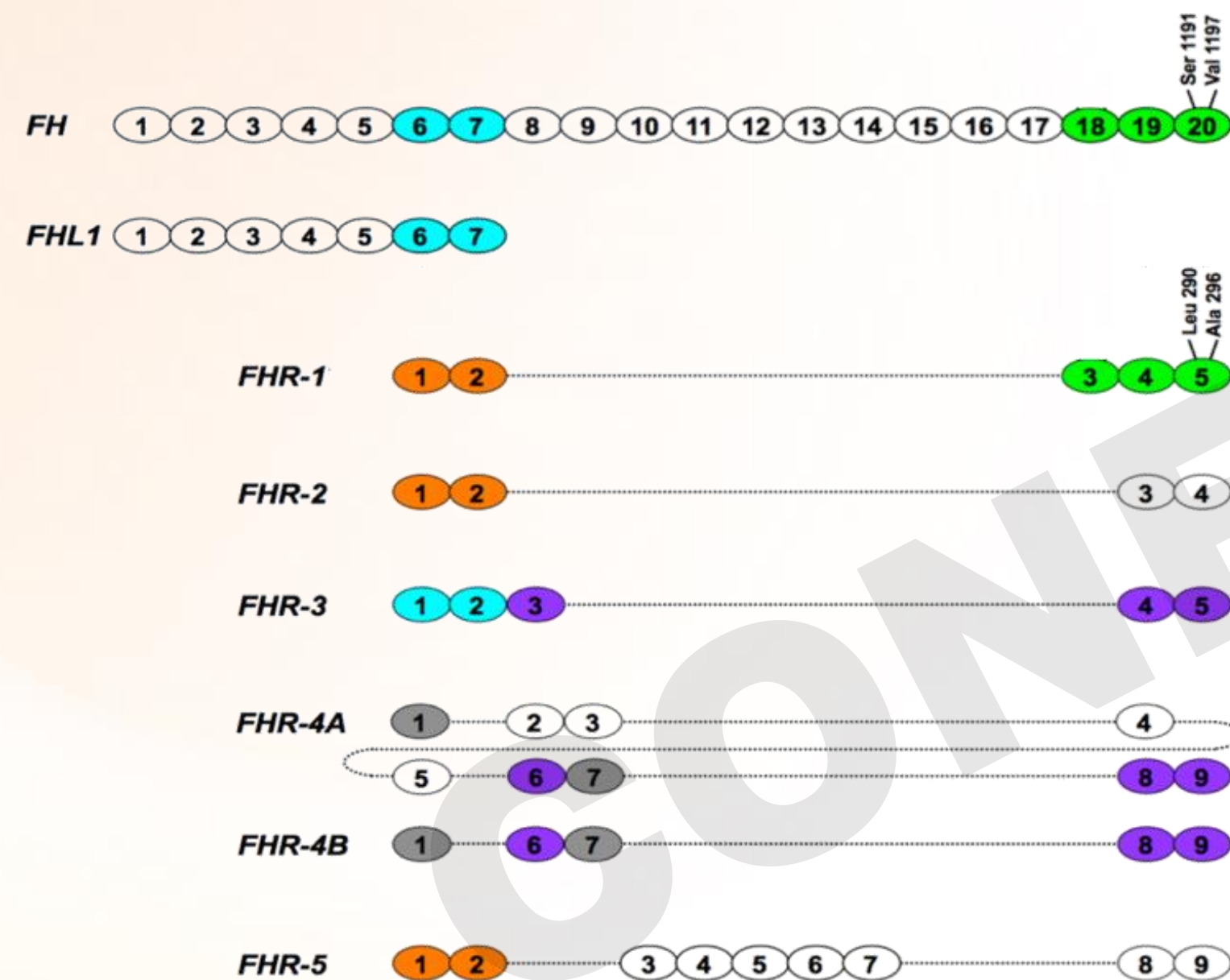
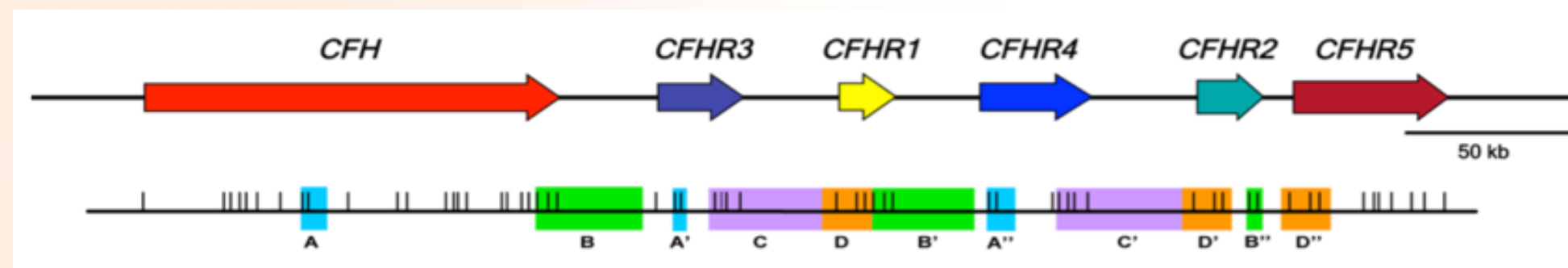
Assembly and Regulation of the Membrane Attack Complex Based on Structures of C5b6 and sC5b9

Michael A. Hadders,^{1,7,8} Doryen Bubeck,^{2,7} Pietro Roversi,³ Svetlana Hakobyan,⁴ Federico Forneris,¹ B. Paul Morgan,⁴ Michael K. Pangburn,⁵ Oscar Llorca,^{6,*} Susan M. Lea,^{3,*} and Piet Gros^{1,*}

Dinámica del depósito de complemento en superficies



FHRs y desregulación del complemento

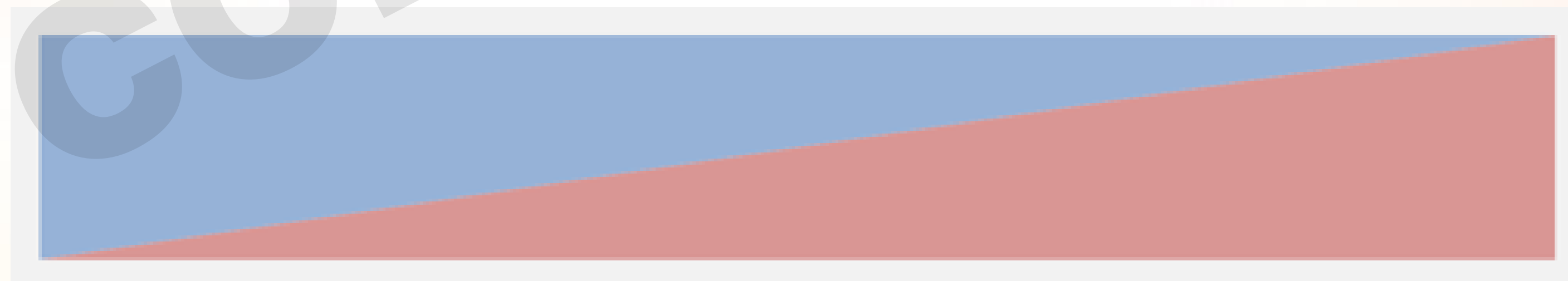


Antagonizar al factor H promoviendo la activación del complemento

Factores que predisponen a la desregulación del complemento

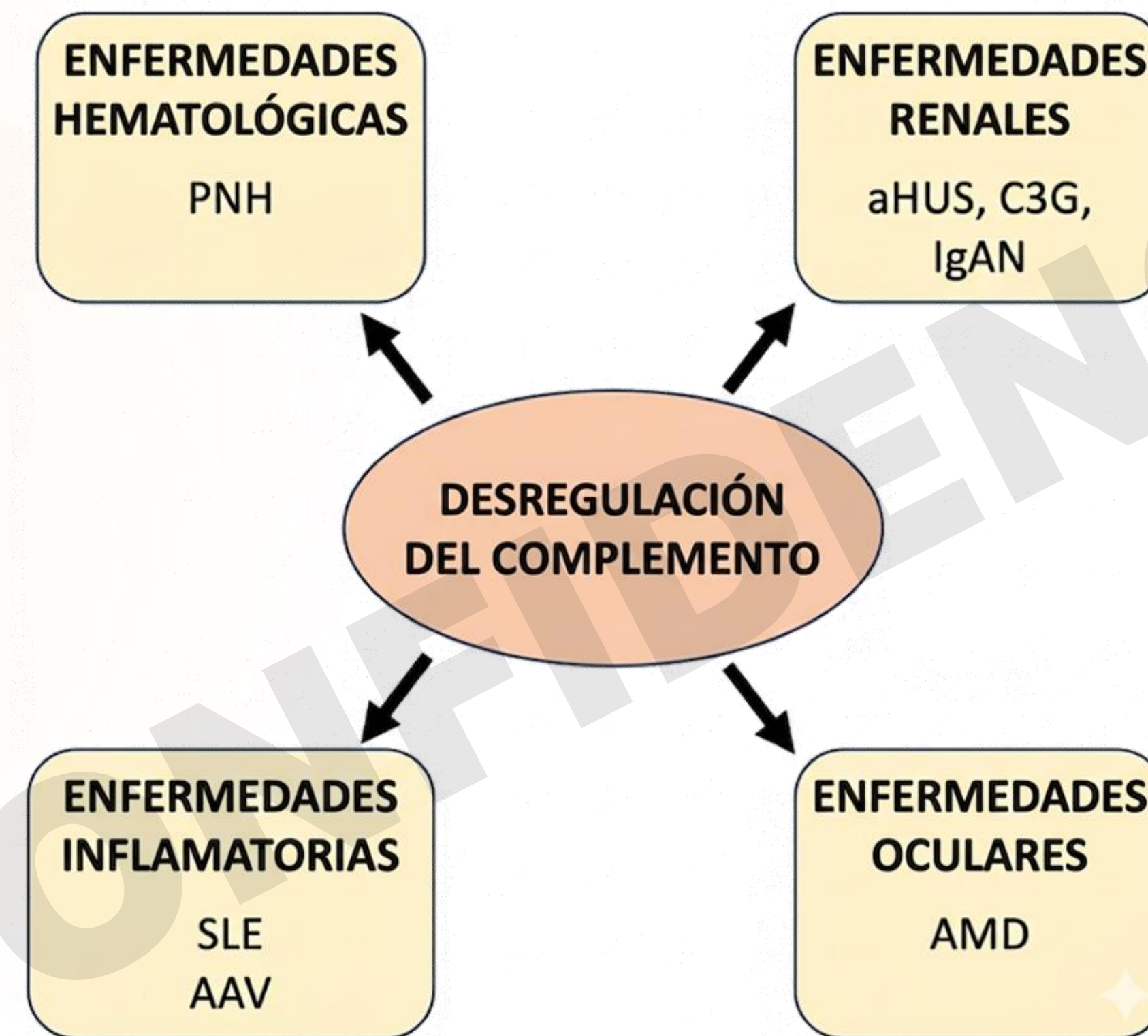
- 1. Genetic factors** (complement genes or non complement genes)
- 2. Acquired factors** (autoantibodies, MGRS, somatic mutations, etc.)
- 3. Pathological/environmental complement activating conditions**
(autoimmunity, drugs, infections, trauma, etc.)

GENETIC/ACQUIRED FACTORS



ENVIRONMENTAL TRIGGERS (CACs)

La desregulación del complemento causa múltiples enfermedades



El sistema del complemento actúa en numerosos tejidos, vías y procesos fisiológicos, y su regulación está a cargo de múltiples proteínas con funciones especializadas.

¿Qué causa el depósito glomerular de C3?

¿Cómo podemos explicar que, en la C3G/IC-MPGN, el daño mediado por el complemento esté limitado a los glomérulos renales?

Causas y consecuencias de la desregulación del complemento en C3G e IC-MPGN

En C3G/IC-MPGN el depósito glomerular de C3 es consecuencia de la desregulación de la VA.

En los casos de C3G con causa identificada, el factor clave son esas variantes raras en genes del complemento o autoanticuerpos (anti-FH, NEFs, etc.). Qué activa en primer lugar la AP en C3G no está bien definido.

En IC-MPGN el disparador está relacionado con ICs (infección crónica, autoinmunidad, gammapatía) que activan el complemento localmente (VC/VL), generando depósito glomerular de C3. Factores genéticos o adquiridos perpetúan este depósito.

Tropismo glomerular

- **Hemodinámica y filtración** en el glomérulo concentra proteínas del complemento e ICs circulantes, favoreciendo la activación local y la amplificación de la AP
- **Baja expresión de reguladores de superficie** en podocitos y células mesangiales (CD55, CD46) hace al glomérulo especialmente vulnerable a la desregulación de la AP
- **Regulación local de la AP en la MBG mediada por FH:** cuando FH falta o es disfuncional, no se puede proteger adecuadamente la MBG
- **Afinidad de las FHRs por la MBG** compitiendo con FH por unión a GAGs y C3b

Causas y consecuencias de la desregulación del complemento en C3G e IC-MPGN

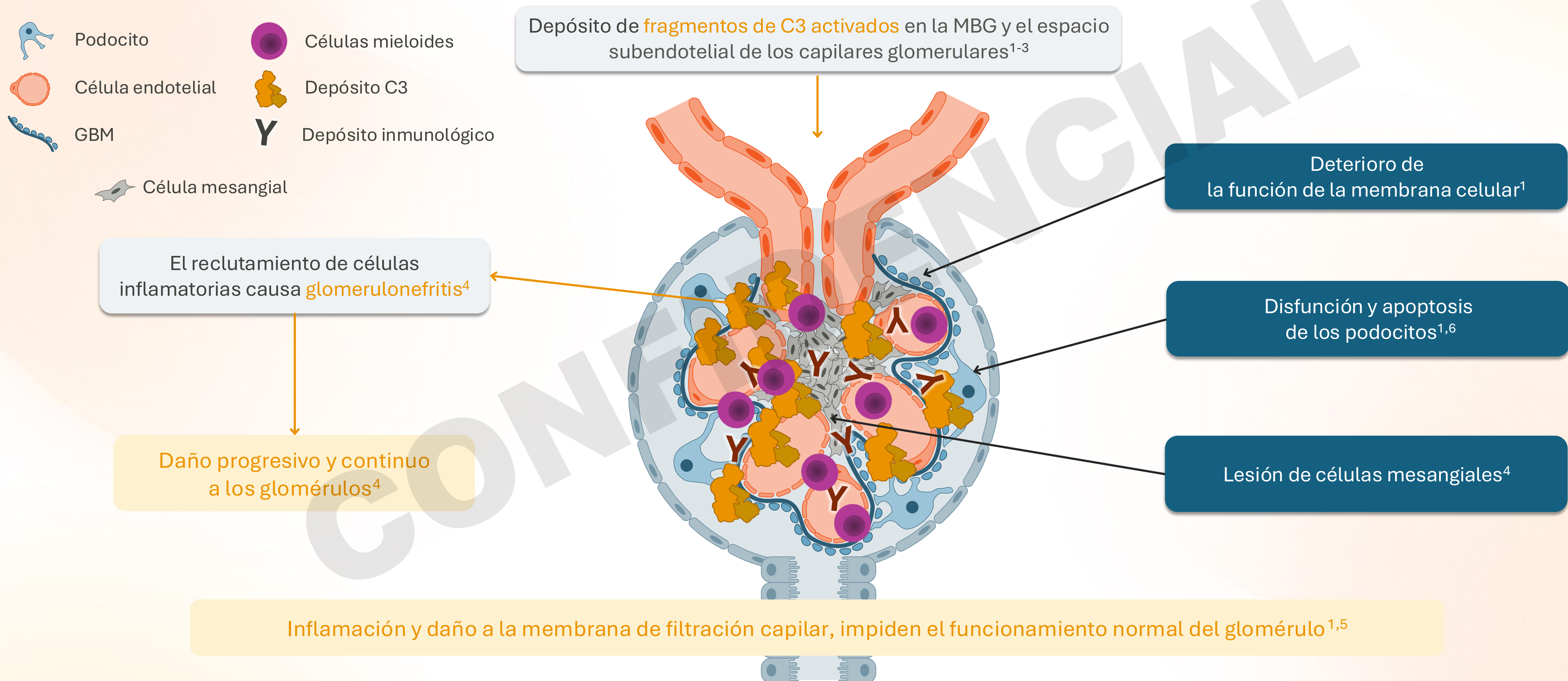
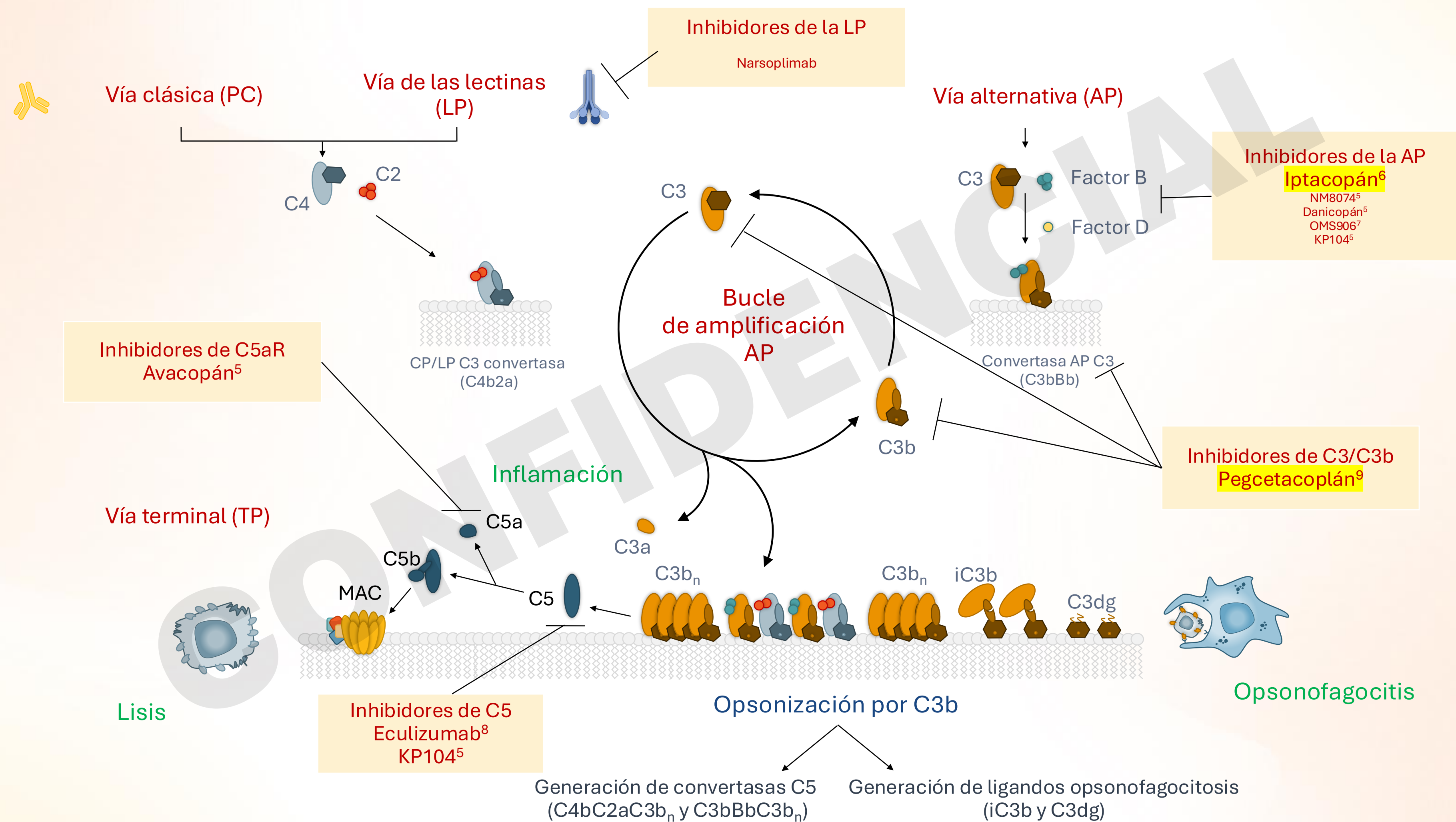


Imagen adaptada de: Petr V & Thurman JM. Nat Rev Nephrol 2023; 19: 771–87.

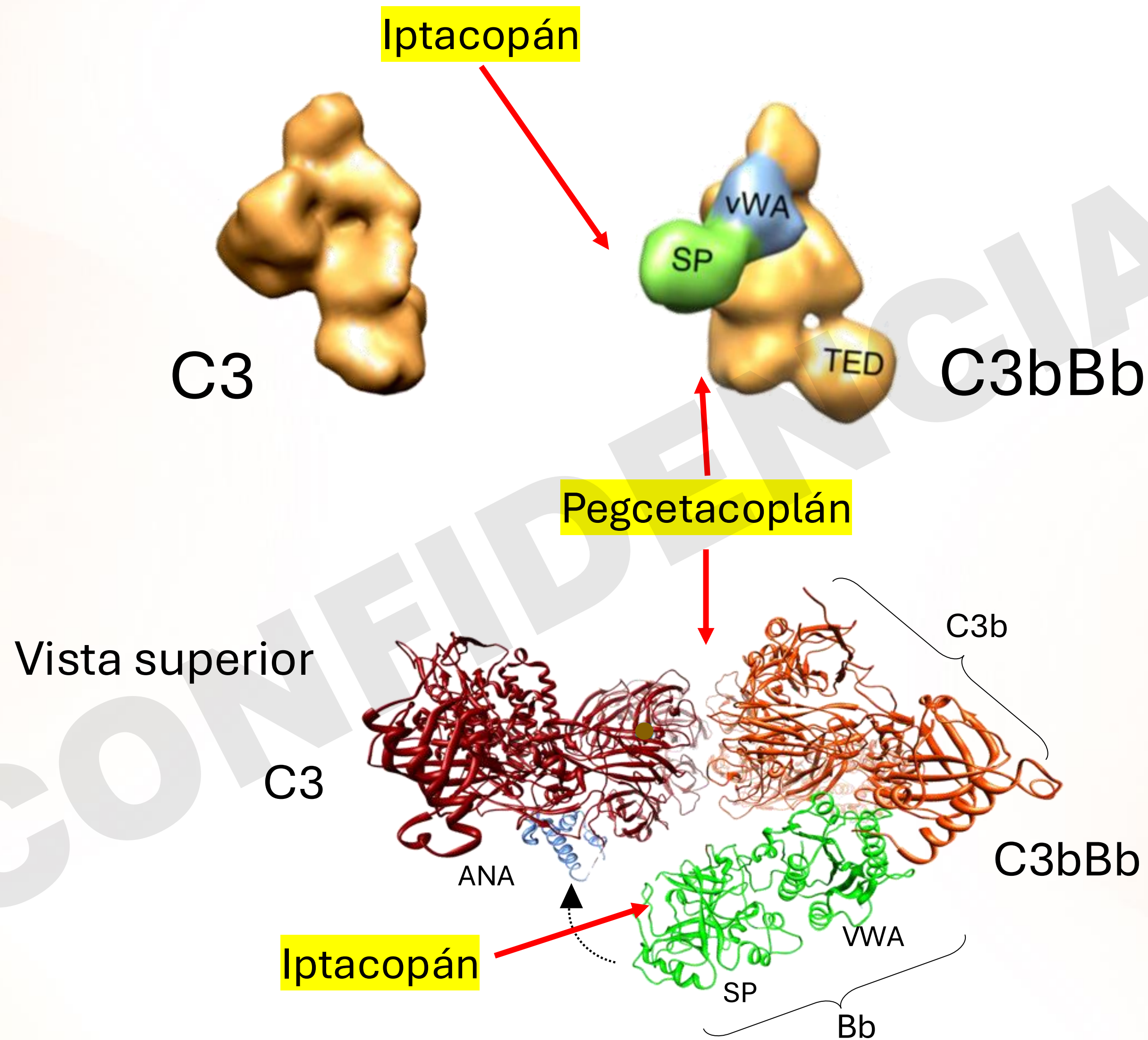
1. Willows J, et al. Clin Med 2020; 20:156–60; 2. Schena FP, et al. Int J Mol Sci 2020; 21:525; 3. Smith RJH, et al. Nat Rev Nephrol 2019; 15:129–43; 4. Caravaca-Fontán F, et al. Nephron 2020; 144:272–80; 5. Sethi S, et al. Kidney Int 2012; 81:434–41; 6. Masani N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:600–8.

Dianas terapéuticas para C3G e IC-MPGN



1. Smith RJH, et al. Nat Rev Nephrol 2019; 2. Zipfel PF, et al. Front Immunol 2019; 3. Meuleman MS, et al. Semin Immunol 2022; 4. Józsi M, et al. Trends Immunol 2015; 5. Estebanez BT & Bomback AS. Kidney Int Rep 2024; 6. Bomback AS, et al. Kidney Int Rep 2022; 7. Karnabeda O, et al. Blood 2023; 8. Bomback AS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 9. Dixon B, et al. Kidney Int Rep 2023.

La AP C3 convertasa como diana terapéutica

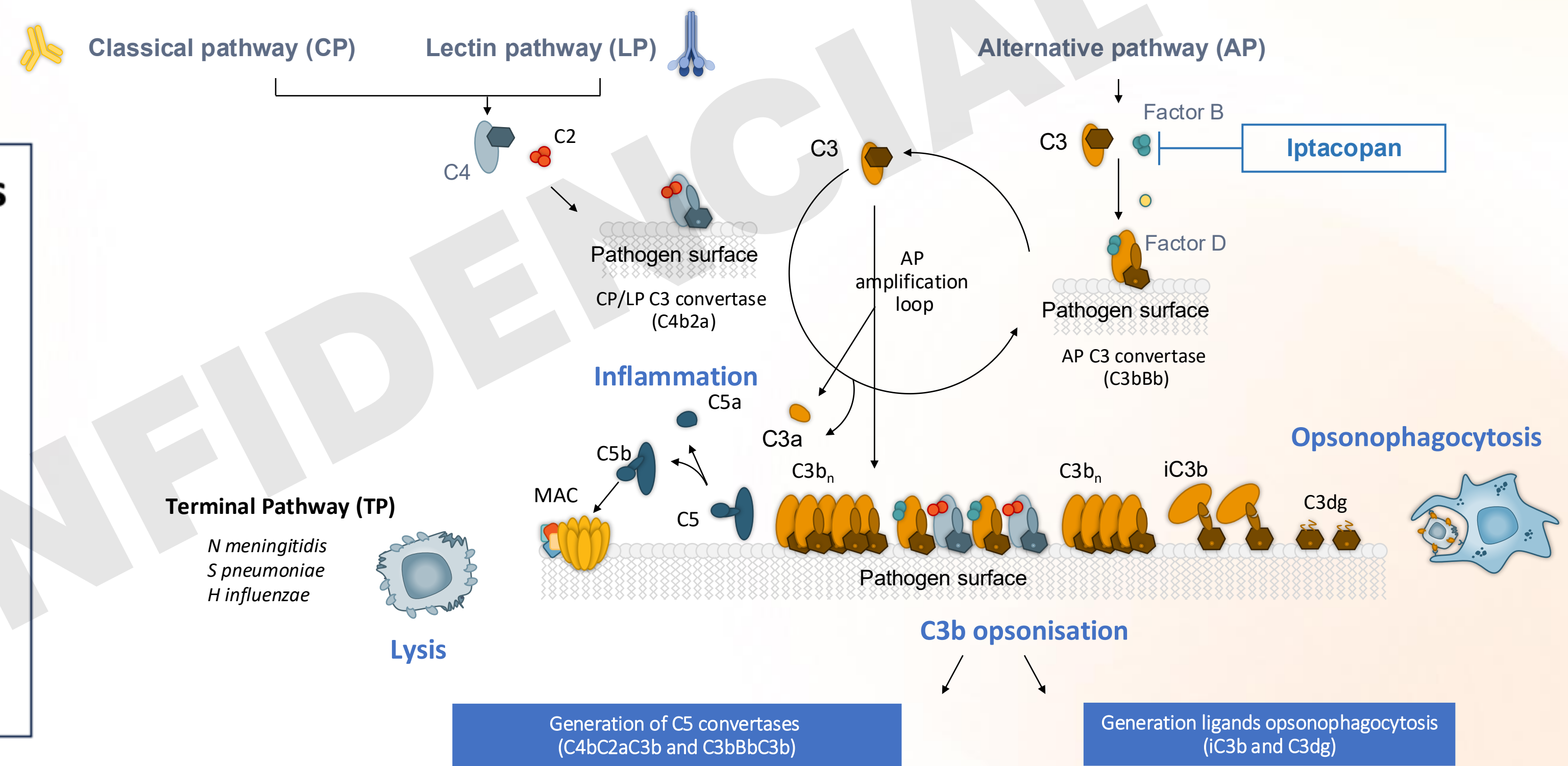


Rooijackers et al. Nat Immunol (2009); Martinez-Barricarte et al, J Clin Invest (2010); Laursen et al. EMBO J (2011).

Impacto de los inhibidores proximales en la activación del complemento

Impacto en niveles y ensayos funcionales

	Iptacopan
C3	↑
iC3b, C3dg	↓
Properdin	↔
FB	↔
sC5b-9	↓
CH50	↔
AP50	↓↓

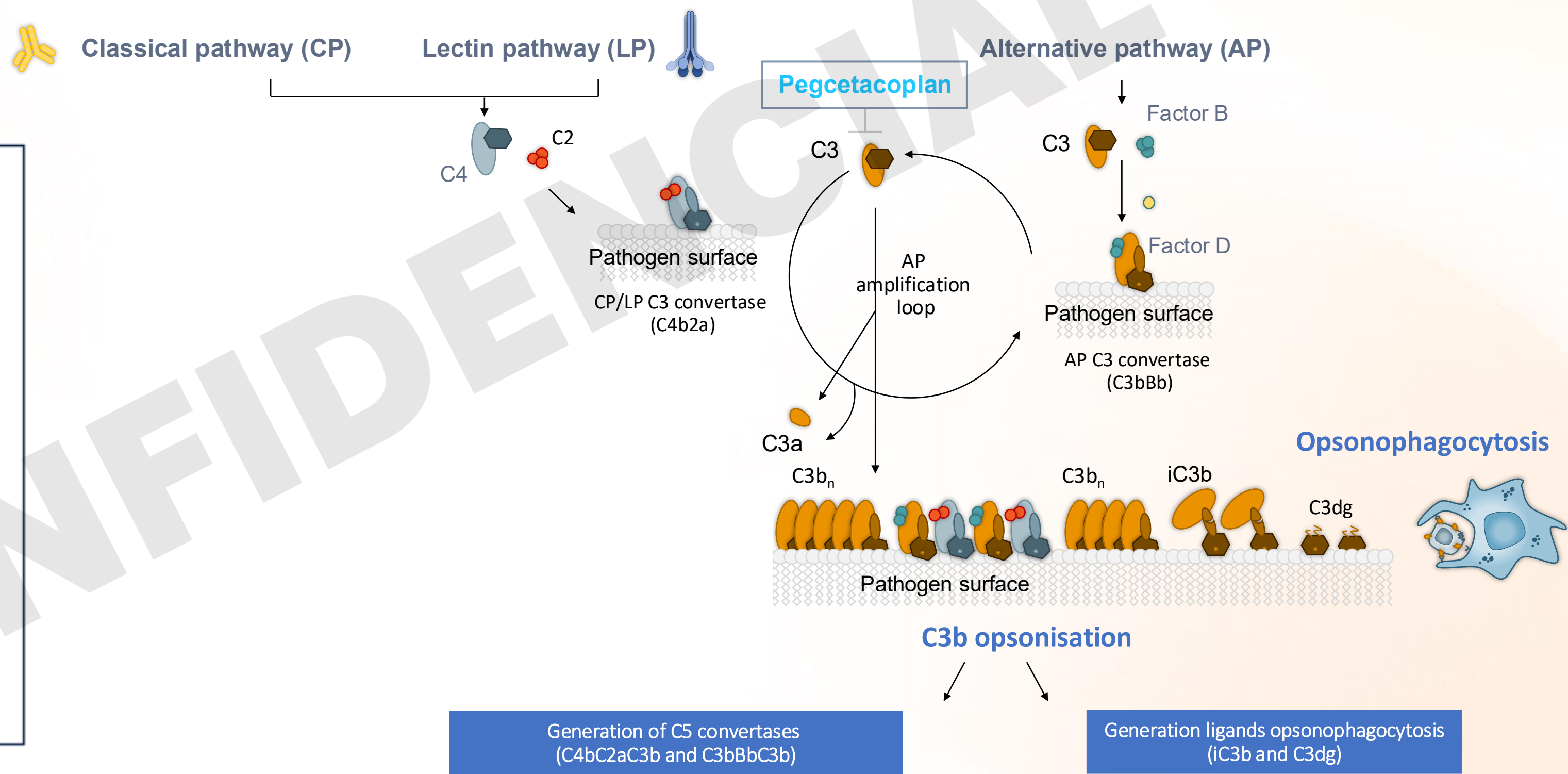


No difundir sin el permiso del Prof. Santiago Rodríguez de Córdoba

Impacto de los inhibidores proximales en la activación del complemento

Impacto en niveles y ensayos funcionales

	Pegcetacoplan
C3	↑↑
iC3b, C3dg	↓
Properdin	↑↑
FB	↔
sC5b-9	↓
CH50	↔
AP50	↓↓



Se cree que el menor acúmulo de C3 con iptacoplán respecto a pegcetacoplán se debe a que la VC/VL siguen operativas. En pacientes con C3G que tienen componente autoinmune (ICs circulantes) la CP sigue activa y sigue consumiendo C3.

Se ha manifestado una preocupación teórica de que ese pool enorme de C3 disponible pueda activar complemento localmente si el inhibidor no cubre uniformemente todos los compartimentos o generar un efecto rebote severo si se interrumpe el tratamiento bruscamente



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL