Aldacilene Souza da Silva

Implicações do Polimorfismo Y⁴⁰²H de Fator H para a concentração plasmática de proteínas do sistema complemento e do perfil lipídico em pacientes com degeneração da mácula relacionada a idade

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Lourdes Isaac

São Paulo

Setembro/2009

RESUMO

SILVA, A.S. **Implicações do Polimorfismo Y⁴⁰²H de Fator H para a concentração plasmática de proteínas do sistema complemento e do perfil lipídico em pacientes com degeneração da mácula relacionada a idade.** 2009. 100 f. Tese – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

A Degeneração da Mácula Relacionada à Idade (DMRI) é uma doença que acomete pessoas com mais de 50 anos de idade em todo o mundo e compromete gravemente a visão destas pessoas. Desde 2005, vários estudos genéticos sugeriram que a DMRI poderia estar associada ao polimorfismo de Fator H (FH) (Y⁴⁰²H) com taxa de risco 5 a 7 vezes maior em indivíduos homozigotos His⁴⁰² e 2 a 5 vezes maior em heterozigotos. Vários estudos têm explorado esta correlação, na tentativa de esclarecer os mecanismos pelos quais a proteína FH participa da etiopatogenia desta doença. Neste trabalho, investigamos a possível existência de uma correlação entre o polimorfismo de FH e a expressão de proteínas da via alternativa e de parâmetros do perfil lipídico de pacientes portadores de DMRI. As concentrações plasmáticas das proteínas FH, Fator B, C3 e Proteína C-reativa foram semelhantes entre os grupos (controle e pacientes de DMRI). Por outro lado, esses pacientes apresentaram concentrações plasmáticas reduzidas de Fator D e aumentadas de Fator I, em relação aos controles. Todo o perfil lipídico de plasmas dos pacientes estava mais elevado em relação ao grupo controle, à exceção da concentração de autoanticorpos (anti-LDL oxidada e anti-peptídeo D), que estavam reduzidas em relação ao grupo controle. Quanto ao estudo da habilidade reguladora das diferentes variantes de FH sobre patógenos (com superfície ativadora da via alternativa), nossos resultados sugerem que, apesar da variante FH_Tyr⁴⁰² aparentemente se ligar melhor à superfície de *Leptospira* que a variante FH_His⁴⁰², isto não implica, necessariamente, em maior potencial regulador da ativação de C3 sobre essa bactéria. Além disso, não observamos diferença de ligação entre as duas variantes de FH em células endoteliais (superfície não ativadora da via alternativa).

Palavras-chaves: Fator H. Sistema complemento. Polimorfismo. Degeneração da mácula. DMRI

ABSTRACT

SILVA, A.S. **Implications of complement factor H polymorphism Y⁴⁰²H for plasmatic levels of complement proteins and lipidic profile in patients with Age-related macular degeneration.** 2009. 100 p. Doctorate Thesis – Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil, 2009.

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease that severely undermines the vision of people over 50 years of age. Since 2005, several genetic studies have suggested that AMD might be associated with polymorphism of Factor H (FH) (Y⁴⁰²H) with hazard ratio 5 to 7 times higher in individuals homozygous for the His⁴⁰² allele and 2 to 5 times higher in heterozygotes. Several studies have explored this relationship in an attempt to clarify the mechanisms by which FH protein participates in the pathogenesis of this disease. In this study, we investigated the possible correlation between polymorphism of FH and protein expression of the alternative pathway in the patients with AMD. We also expanded this investigation of correlation to lipidic profile parameters. The concentrations of FH, Factor B, C3 and C-reactive protein were similar between the control group and patients with AMD. Moreover, these patients had reduced plasma concentrations of Factor D and increased levels of factor I, compared with controls. All plasma parameters of the lipidic profile was higher in patients, compared with the control group, except for autoantibodies levels (anti-oxLDL and anti-peptide D) which were reduced compared to the control group. We also studied the regulatory activity of the different variants of FH at the pathogen surface as a surface activator of the alternative pathway). Our results suggest that, despite the observation that variant FH_Tyr⁴⁰² displays better adhesion to the surface of *Leptospira* than the FH_His⁴⁰² variant, this does not necessarily imply better regulation of the C3 activation on the bacteria surface. Furthermore, no significant difference in adhesion in endothelial cells (surface-activating the alternative pathway) was observed between the two FH variants.

Keywords: Factor H. Complement system. Polymorphism. Age-related macular degeneration, *Leptospira*, AMD

1 INTRODUÇÃO

A resposta imune dos vertebrados pode ser didaticamente subdividida, de acordo com seu nível de especificidade e outras características, em imunidade inata ou natural e imunidade adquirida ou adaptativa (JANEWAY e MEDZHITOV, 2002). O sistema imune inato constitui uma primeira frente de defesa contra patógenos, ao passo que o sistema imune adquirido é responsável por uma resposta mais específica e mais eficiente ao agente agressor. A contribuição de cada tipo de resposta é crucial para o estabelecimento do que denominamos saúde em um indivíduo. Os diferentes mecanismos que participam da resposta imune inata proporcionam uma proteção imediata contra agressões (patogênicas ou não), bem como realizam ativamente funções moduladoras do processo inflamatório e da resposta imune propriamente dita. Da mesma forma, também podem estimular o desenvolvimento de outras patologias, como as doenças autoimunes, que levam à autodestruição dos tecidos (SHI et al., 2001). Acreditava-se que o sistema imune inato apenas mantivesse a infecção/agressão sob controle enquanto o sistema imune adquirido orquestrava uma resposta mais direcionada e eficiente. Sabe-se, no entanto, por meio de diversos estudos realizados em anos recentes, que componentes do sistema imune inato também possuem um papel relevante na ativação, no direcionamento e na modulação da resposta imune, inclusive em relação aos linfócitos B e T específicos (RAULET, 2004; COLONNA, 2003; NAUTA et al., 2004).

Um importante componente dessas respostas é o sistema complemento (SC), uma poderosa arma do sistema de defesa, descrito há mais de 100 anos. No final do século XIX, ao demonstrar que o calor inativava a atividade lítica do soro de animais imunizados e esta mesma atividade poderia ser recuperada pela adição de soro não-imune, Bordet e Gengou (1901) suspeitaram que houvesse necessidade de dois "elementos" para produzir lise: um termo-lábil e outro termo-estável. Essa idéia foi posteriormente confirmada pelos estudos sobre hemólise de Ehrlich e Morgenroth (1899). Ao princípio termo-estável, os últimos autores deram o nome de "amorreceptores", "corpos imunes" ou, como são conhecidos até os dias de hoje, "anticorpos"; ao passo que o segundo elemento, o termo-lábil, foi denominado "alexina" e, posteriormente, "complemento", uma vez que complementava a ação dos corpos imunes. Discordando desta premissa, com base em seus estudos sobre hemólise e bacteriólise, Bordet e Gengou descreveram os princípios do teste de fixação do complemento com base em seus estudos acerca da hemólise e da bacteriólise imune, apresentando o papel quantitativo do complemento no processo de lise e descartando a idéia de simples acessório no processo, como Ehrlich e Morgenroth haviam sugerido. Bordet e Gengou (1901) comprovaram que, uma vez ligados ao antígeno, os anticorpos (melhor dizendo o complexo antígeno-anticorpo)

absorviam o complemento. Pela adição de uma quantidade estipulada de complemento ao imunocomplexo, o complemento seria fixado. O complemento remanescente era quantificado pela adição de hemáceas sensibilizadas com o mesmo anticorpo. O grau de lise provocada pela presença de complemento remanescente era estimado pela alteração colorimétrica derivada da liberação de hemoglobina.

Bordet também foi o responsável por introduzir a idéia de que o complemento não interage com os anticorpos livres do soro, mas apenas após a ligação destes às bactérias (BORDET e GAY, 1908).

A despeito do nome inicialmente cunhado sugerir uma participação apenas suplementar do SC a outros componentes do sistema imune, inúmeros estudos têm demonstrado que o SC desempenha papel central e essencial tanto na imunidade inata quanto na adquirida (CARROLL, 2004; KEMPER e ATKINSON, 2006; HEPBURN et al., 2008). Atualmente, o SC não é mais visto como um simples destruidor de bactérias, mas sim como um sistema que participa do comando da complexa orquestra do sistema imune e conecta várias respostas durante as reações inflamatórias e/ou imunológicas (MARKIEWSKI e LAMBRIS, 2007).

O SC é um sofisticado e altamente eficiente sistema de defesa que pode ser ativado tanto por processos imunes inatos quanto adquiridos e também atua no direcionamento da resposta a esses agentes nestas duas frentes de proteção. Em humanos, ele é constituído de aproximadamente 40 moléculas solúveis ou de membrana (ZIPFEL et al., 2006). Muitas destas moléculas podem se encontrar sob a forma inativa na circulação e participam da ativação ou da regulação da cascata, ou ainda de propriedades biológicas inerentes aos mecanismos de defesa inatos ou adquiridos. Quando ativadas geram uma cascata biológica similar a dos sistemas de coagulação, fibrinólise e das quininas permitindo a modulação das reações humorais e celulares. O sistema complemento é considerado uma das principais vias efetoras da resposta imune e da resposta inflamatória. (MANDAL e AYYAGARI, 2006).

A ativação deste sistema pode ocorrer por, pelo menos, três vias diferentes, denominadas como vias clássica, alternativa e das lectinas. Cada uma destas vias possui eventos distintos, incluindo ligações a receptores e um conjunto próprio de componentes do SC que iniciam a cascata de ativação. É importante ressaltar que todas as três vias convergem na formação de uma enzima denominada C3-convertase.

A via clássica é a via mais recente do ponto de vista evolutivo, ativada principalmente por anticorpos ligados à superfície de um organismo — funciona geralmente, portanto, em associação à resposta imune adquirida. Já a via alternativa e a via das lectinas independem da

presença de anticorpos, podendo ser ativadas por substâncias presentes nas paredes celulares de microrganismos, tais como carboidratos microbianos — exemplos típicos de padrões moleculares associados a patógenos que desencadeiam uma resposta imune inata.

A via clássica se inicia pela fixação do componente 1 (C1) a imunocomplexos. O C1 é um grande complexo hetero-oligomérico constituído por uma molécula de C1q e de duas moléculas de C1r e de C1s, associadas entre si de forma não-covalente em presença do íon Ca^{2+} . A ativação *in vivo* da via clássica é iniciada principalmente pela ligação do C1q ao domínio CH_3 de uma IgM ou CH_2 de uma IgG ligadas ao antígeno. Essa ligação produz modificações conformacionais na molécula de C1q, o que possibilita a ativação dos outros subcomponentes do complexo, dando início a uma cascata de reações que culminam na formação do complexo de ataque à membrana (MAC).

A via clássica também pode ser ativada de uma maneira independente de anticorpo, por meio da ligação de várias outras substâncias, tais como os complexos da proteína C-reativa (CRP), determinados vírus (*i.e.*, vírus parainfluenza, vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida humana) e bactérias Gram-negativas (*i.e.*, algumas cepas de *E. coli* e de *Salmonella*) e células apoptóticas, ao componente C1q, iniciando a cascata da mesma maneira que a interação entre os anticorpos e este componente. Outras estruturas, tais como cristais de urato, proteína básica de mielina, DNA desnaturado, endotoxinas e heparina também podem ativar diretamente a via clássica (COOPER, 1985).

A via alternativa é a mais primitiva do ponto de vista evolutivo e permite a ativação do SC independentemente da presença de anticorpo. Pillemer et al. (1954) foram os primeiros a demonstrar que o complemento podia ser ativado mesmo na ausência de complexo antígeno-anticorpo, ao evidenciar que a incubação de soro não-imune com polissacarídeos contidos em partículas como zimosan podia levar ao consumo de complemento.

O C3 é o componente-chave da via alternativa, mas outras proteínas são também essenciais, como o Fator B, que apresenta função similar à de C2, e o Fator D. Esta via é continuamente ativada de forma espontânea devido a mudanças conformacionais produzidas pela hidrólise espontânea da ligação tiol-éster de C3, que levam à geração de $\text{C3}(\text{H}_2\text{O})$ (PANGBURN, 1988). Esta proteína se liga ao Fator B, tornando-o, então, suscetível à clivagem pelo Fator D em dois fragmentos, Ba e Bb. Neste ponto, ocorre a formação da primeira C3-convertase da via alternativa: $\text{C3}(\text{H}_2\text{O})\text{Bb}$, que cliva C3 e permite a deposição de C3b em diversas superfícies, amplificando a ativação da via alternativa de forma independente (MÜLLER-EBERHARD, 1988). O grupo tiol-éster do componente C3 é altamente reativo e, uma vez ativado, liga-se a grupos aceptores presentes na superfície de

muitos patógenos, sinalizando-os para a destruição pelas células do sistema imune e, em grupos aceptores similares encontrados em tecidos normais. As moléculas de C3b também podem se depositar muito próximas ao complexo C3bBb e, assim, formar a C5-convertase da via alternativa (C3bBbC3b), cuja função é clivar o componente C5, dando continuidade à cascata convergindo para a via comum, da mesma forma que a via clássica, como é explicado logo abaixo.

A via das lectinas, por sua vez, representa um segundo mecanismo para ativação do SC sobre bactérias e outros microrganismos de forma independente da presença de anticorpos. O componente-chave desta terceira via é a lectina ligante de manose (MBL). A função desta lectina *in vivo* é ligar-se a manose e a resíduos de N-acetilglicosamina presentes em abundância nas paredes celulares de bactérias (PANGBURN et al., 2008; GARRED, 2008). A MBL está associada às serino-proteases, denominadas serino-proteases associadas à MBL (MASP)–1, MASP-2 e MASP-3 (mais recentemente descoberta), que são homólogas ao C1r e C1s e clivam C2, C3 e C4 (HAJELA et al., 2002). Como consequência são formadas C3- e C5-convertases funcionais.

Todas as 3 vias de ativação levam à formação de uma via comum (via terminal) que resulta na deposição de um complexo denominado complexo de ataque à membrana (MAC). Este complexo normalmente se deposita sobre as superfícies de microrganismos patogênicos, ou sobre as membranas de células infectadas por alguns tipos de vírus e de certas linhagens de células tumorais (PANGBURN, 1988). A **figura 1** apresenta um esquema resumido das diferentes vias de ativação e da via terminal comum do SC.

A formação do MAC é iniciada pela clivagem do C5, em qualquer uma das vias descritas, e envolve a anexação de outros componentes, como o C6, C7, C8 e C9. A ligação do C8 ao complexo C5b67 já depositado permite a formação de pequenos poros nas células-alvo, tornando-as (parcialmente) vulneráveis ao desequilíbrio osmótico. A ligação da primeira molécula de C9 causa modificações conformacionais que possibilitam a associação de outras unidades do mesmo componente, permitindo o aumento do tamanho do poro na membrana do microrganismo até serem adicionadas aproximadamente 18 moléculas de C9.

Primariamente, a síntese das proteínas que constituem o SC ocorre no fígado, mas ela também pode ocorrer em diversos outros tecidos por monócitos/macrófagos (WHALEY, 1980; BEATTY et al., 1981); fibroblastos (KATZ e STRUNK, 1988; GARRED et al., 1990), células epiteliais (STRUNK et al., 1988; BROOIMANS et al., 1989; SUNDSTROM et al., 1989), queratinócitos (CHOY et al., 1992; WHITE et al., 1992), osteoblastos (HONG et al., 1991; SATO et al., 1991), mioblastos (LEGOEDEC et al., 1995; GASQUE et al., 1996;

LEGOEDEK et al., 1997), neurônios (THOMAS et al., 2000) e células dendríticas (REIS et al., 2006). Acredita-se que esta produção extra-hepática possua um importante papel no processo inflamatório local, mas também suscita a idéia de outras funções das proteínas do SC não relacionadas com a imunidade (FARKAS, 1998; NATAF, 1999).

Figura 1- Ilustração simplificada da cascata do sistema complemento e suas diferentes vias de ativação. A linha sublinhada indica as enzimas derivadas dos precursores zimógenos. As enzimas ativadas aparecem sublinhadas. M= membrana. Modificado de Morley e Walport, 2000.

Embora os estudos iniciais tenham conferido como funções principais do SC o reconhecimento, a opsonização e a estimulação da fagocitose de microrganismos, o que leva à

eliminação desses agentes (MÜLLER-EBERHARD, 1986; FEARON e LOCKSLEY, 1996), os estudos mais recentes delinearam papéis adicionais a esse sistema na inicialização e manutenção da resposta imune adquirida e também na opsonização de células apoptóticas, levando à polarização da resposta das células apresentadoras de antígenos para uma resposta mais inflamatória ou mais tolerogênica (NAUTA et al., 2004).

A ativação da cascata do SC, na verdade, gera uma diversidade de eventos relacionados à resposta imune efetora, à inflamação e à homeostasia. Dentre as chamadas funções do SC, podemos didaticamente enumerar as seguintes:

1. *Opsonização de agentes patogênicos, favorecendo sua fagocitose e morte*: a molécula C3b é rapidamente catabolizada em iC3b. Este fragmento tem uma capacidade de adesão bastante grande e funciona como opsonina, pois, uma vez aderida a uma superfície, interage com seu receptor CR3 nos fagócitos, estimulando a internalização do complexo patógeno-iC3b (GERARD e GERARD, 1994);
2. *Estimulação da resposta imune humoral*: C3d, outra molécula derivada da clivagem de C3b, também permanece ligado ao patógeno e sua ligação ao receptor CR2 nos linfócitos B leva a sua ativação, estimulando a produção de anticorpos (CHEN et al., 2000);
3. *Quimiotaxia de células do sistema imune para o local da infecção*: os fragmentos C3a e C5a são anafilatoxinas (peptídeos que induzem respostas inflamatórias locais ou sistêmicas) potentes, com ampla atividade quimiotática. Os receptores aqui envolvidos são CD88 (C5aR) e C5L2 (KÖHL, 2001; GERARD et al., 2005);
4. *Estimulação da síntese de citocinas e de histamina*: outra ação mediada por C3a e C5a ao interagir com seus receptores (KÖHL, 2001; GERARD et al., 2005); O receptor para C5a (C5aR) induz liberação de enzimas lisossomais (SHOWELL et. al., 1982), produção de reativos de O₂ por neutrófilos (ELSNER et al. 1994) e produção de prostaglandina E₂ por macrófagos (MORGAN, 1987); C3a e C3adesARG (C3a clivado pela enzima carboxipeptidase N) podem aumentar a síntese de TNF- α e IL-1 β por monócitos aderentes em sítios inflamatórios e inibir a síntese dessas mesmas citocinas em células circulantes, tendo assim, um papel modulador na inflamação (TAKABAYASHI et al., 1996);
5. *Ativação celular*: ainda, o C3a e o C5a podem estimular vias de sinalização intracelular em diversos tipos celulares, modulando, assim, a atividade destas células (MARKIEWSKI e LAMBRIS, 2007);
6. *Remoção e solubilização de imunocomplexos da circulação e de debris celulares dos tecidos*: o fragmento C3b depositado nos imunocomplexos interage com o receptor CR1

presente nos eritrócitos. No fígado e no baço, os fagócitos removem estes imunocomplexos das superfícies dos eritrócitos, antes de voltarem a circular (MEDOF et al., 1983). Com isso, obtém-se a inibição da precipitação destes complexos (FUJITA et al., 1977) e o risco potencial de se depositarem nas paredes vasculares, ativar o SC e provocar reações inflamatórias que causam dano tecidual (KRYCH-GOLDBERG e ATKINSON, 2001);

7. *Adesão celular*: os receptores CR3 e CR4 também promovem adesão celular, atuando na ligação de células do sistema imune ao endotélio e a na migração celular para os sítios de infecção e inflamação (SPETH et al., 1999).

Além da interação entre imunidade inata e adquirida, os fragmentos gerados durante a cascata atuam também como uma ponte entre a imunidade inata e outros sistemas em cascata do organismo, como o sistema de coagulação e o sistema das quininas (WALPORT MJ, 2001a).

Uma vez ativada, a cascata do complemento inicia uma série de eventos importantes e, por esta razão, precisa ser mantida sob estrito controle, evitando, assim, sua excessiva ativação sobre células próprias, o que produziria inflamação e lesão tecidual (MANDAL e AYYAGARI, 2006), que frequentemente resultam no desenvolvimento de doenças. Sob condições normais, os indivíduos estão protegidos desta auto-agressão devido à existência de outros componentes deste sistema, cuja função é inibir e/ou inativar pontos específicos da amplificação enzimática da cascata, assegurando que a ativação do SC seja proporcional à concentração e à duração da presença dos ativadores desse sistema e protegendo as células do hospedeiro (HEPBURN et al., 2008). Os componentes que atuam nesta função são denominados proteínas reguladoras do SC.

A regulação da via clássica e da via das lectinas se dá por meio de C1-INH — Inibidor de C1, que inibe C1r, C1s, MASP-1 e MASP-2 ativados (SHEN et al., 1997). Diversas proteínas presentes no plasma ou associadas à membrana controlam a taxa de formação e a atividade das convertases do complemento. Dentre essas proteínas estão C4BP (proteína ligadora de C4b), Fator H (FH), DAF (fator acelerador de decaimento), MCP (proteína de membrana com atividade de cofator) e CR1. Algumas dessas proteínas atuam como co-fatores obrigatórios para a enzima proteolítica Fator I, que cliva C4b (onde a proteína C4BP exerce o papel de cofator) e C3b (FH como cofator, na via alternativa) em fragmentos menores. Duas proteínas séricas, a vitronectina (também chamada de S proteína) e a clusterina, bem como uma proteína associada a células, CD59, e o fator de restrição homólogo (HRF), inibem a formação do MAC. Por fim, a C3a/C5a INA, uma carboxipeptidase, inativa as anafilatoxinas

do complemento (HEPBURN et al., 2008). A **figura 2** apresenta uma ilustração dos diversos pontos de regulação durante a ativação do SC.

Figura 2- Regulação das vias de ativação do sistema complemento. Modificado de Francis et al. (2003).

A regulação da via alternativa é particularmente importante porque esta via é ativada de maneira contínua e espontânea. O FH é uma das principais proteínas reguladoras da via alternativa (SHARMA e PANGBURN, 1996). Esta glicoproteína solúvel de 155 kDa é encontrada no plasma de adultos em concentrações que variam entre 241,80 µg/mL e 758,91 µg/mL (FERREIRA DE PAULA et al., 2003). Nilsson et al. (1965) foram os primeiros a descrever uma proteína de função desconhecida presente nas preparações de C3 e a denominaram β-1-globulina e a caracterizaram como quinto componente do sistema complemento. Seu papel como fator acelerador do decaimento e como co-fator do Fator I só foi descrito em 1976 (WEILER et al., 1976; WHALEY e RUDDY, 1976). O FH exerce sua

função reguladora competindo com o Fator B (FB) pela ligação ao C3b e deslocando o fragmento Bb da ligação com o C3b, o que se traduz, portanto, na prevenção da formação da C3-convertase da via alternativa (PANGBURN et al., 1977; SUANKRATAY et al., 1999); acelerando a dissociação (decaimento) dos complexos C3-convertase e C5-convertase (C3bBbC3b)_n; ou como co-fator do Fator I (FI) na clivagem de C3b, bloqueando a atividade deste fragmento, resultando na formação de iC3b e C3c. Dessa maneira, o FH impede a formação e manutenção das C3- e C5-convertases da via alternativa e também auxilia a formação dos fragmentos iC3b e C3c e C3dg de conhecidas funções biológicas para a resposta inflamatória (SUANKRATAY et al., 1999).

Assim, o FH exerce um papel chave na manutenção da integridade tecidual e dos níveis séricos de C3 (Figura 3). Este fenômeno faz com que o FH seja considerado um fator de distinção do próprio e do não-próprio do organismo (MERI e PANGBURN, 1990).

Figura 3- Representação esquemática simplificada do papel regulador de FH.

Assim, num organismo bem regulado, o C3b é rapidamente destruído após sua formação. Quando o FH interage com a superfície de uma célula normal, as glicoproteínas ricas em ácido siálico e outros polissacarídeos neutros ou aniônicos aumentam sua ligação a C3b, o FI cliva, então, o fragmento C3b em iC3b. Como os microorganismos, em sua maioria, não apresentam ácido siálico em suas superfícies, o FH não interage com a mesma intensidade com as moléculas de C3b ali depositadas, favorecendo a ativação da cascata do SC sobre suas superfícies. Este fenômeno faz com que o FH seja considerado um fator de distinção do próprio e do não-próprio do organismo (MERI e PANGBURN, 1990).

The diagram illustrates the structure of Factor H, a protein composed of 20 domains. A central horizontal bar represents the full protein, with domains numbered 1 to 20. Each domain is represented by a colored circle. Lines connect specific domain pairs to 3D ribbon models of their structures: fH-1-2 (pink), fH-2-3 (blue), fH-5 (green), fH-7 (magenta), fH-13 (purple), fH-15-16 (brown), fH-19-20 (cyan), and fH-13 (dark blue). The 3D models show the complex folding of the protein chains, with various loops and beta-sheets visible.

Ao menos dois destes pontos são capazes de interagir com marcadores da superfície celular do hospedeiro, provavelmente poliânions e há diversos pontos de ligação para C3b, o que permite ao FH interagir com as moléculas de C3b/C3d depositadas sobre a superfície do hospedeiro e controlar, efetivamente, a ativação espontânea da via alternativa sobre as

superfícies celulares do hospedeiro (GORDON et al., 1995; KUHN e ZIPFEL, 1996; SHARMA e PANGBURN, 1996).

Há vários sítios de ligação a C3b na molécula de FH, incluindo os quatro primeiros da extremidade amino-terminal; aqueles SCRs localizados no meio da molécula de Fator H se ligam a C3c e os últimos (SCRs 18 a 20) ligam-se ao C3d (ZIPFEL et al., 1999). Graças à sua capacidade de adesão celular, além da propriedade de se ligar a fragmentos de C3 (em três sítios, nos SCRs 1-4, 8-11 e 19-20), o FH pode ainda se ligar à heparina (SCRs 7, 9, 12-14 e 19-20), à proteína de superfície bacteriana de diversos patógenos (proteína M), à proteína de fase aguda CRP (SCRs 6-8 e 8-11) (MOLD et al., 1999; ORMSBY et al., 2006), fibromodulina (SJOBERG et al., 2005), adrenomodulina (PIO et al., 2001) e receptores celulares de superfície (JARVA et al., 1999; ZIPFEL et al., 2002). Mais recentemente foi demonstrado que o FH é capaz de se ligar à integrina CR3 (CD11b/CD18) localizada em várias células fagocitárias como neutrófilos, ativando-os. A **figura 5** ilustra os principais sítios de ligação na molécula e seus respectivos ligantes, relacionados à ativação do SC (ZIPFEL et al., 1999).

Figura 5- Esquema ilustrativo da cadeia de FH e seus domínios de ligação a produtos de clivagem de C3, heparina e CRP. Os números representam domínios SCR. (Adaptado de JÓZSI e ZIPFEL, 2008).

O fígado é o principal local de síntese, mas outras células como monócitos, células endoteliais, fibroblastos e mioblastos são também capazes de sintetizar esta proteína (SCHLAF et al., 2001). Recentemente, nosso grupo demonstrou que células dendríticas humanas também são capazes de expressar FH, assim como macrófagos (REIS et al., 2007).

É interessante notar que tais células expressam mais de um tipo de transcrito de RNAm capaz de hibridar com o cDNA de FH. Assim, além do próprio FH, o rearranjo alternativo do mesmo gene *HF* resulta na expressão de outra proteína — *Factor H-like protein* (FHL). Outras proteínas que estruturalmente e antigenicamente estão relacionadas ao

FH, conhecidas por “Factor H-related proteins” (FHR) são codificadas por genes separados, encontrados no mesmo cromossomo (ZIPFEL et al., 1999). Desta forma, já foram identificadas cinco outras proteínas (FHR-1, FHR-2, FHR-3, FHR-4 e FHR-5 — **figura 6**). Além da localização no mesmo cromossomo, pertencem ao conjunto de genes chamados de RCA (*regulators of complement activation*), localizados proximamente ao *HF*. Até o momento, pouco se sabe sobre as propriedades reguladoras destas proteínas (ZIPFEL et al., 1999). Não existem dados na literatura científica a respeito das concentrações plasmáticas das proteínas relacionadas ao FH, exceto de FHR-1 (SKERKA e ZIPFEL, 2008). A concentração plasmática de FHR1 em humanos é de 70-100 µg/mL, mas, devido ao fato de FHR1, bem como FHR2 e FHR5, se ligar fortemente a HDL, esta concentração pode ser maior (PARK e WRIGHT, 1996). Apesar do alto nível de similaridade com o FH, as funções dessas proteínas também não foram completamente elucidadas até o momento. Acredita-se que atuem principalmente como potencializadoras da atividade de cofator do FH (MCRAE et al., 2005). Recentemente, McRae et al. (2005) mostraram que FHR-5, além da capacidade de se ligar à heparina e à CRP, pode exercer atividade de co-fator de FI após se ligar ao fragmento C3b, exercendo assim sua atividade reguladora na via alternativa. Também foi demonstrado ser importante nos processos de evasão de diversos microorganismos das ações do SC (ZIPFEL et al., 2002).

A proteína FHL-1 é um produto truncado alternativo do mesmo gene que codifica FH e é formada apenas pelos mesmos 7 primeiros SCRs que formam o FH. Assim como o FH, FHL-1 também desempenha um papel regulador na ativação da via alternativa e está presente na circulação na concentração de 10 a 50 µg/mL.

O SCR 7 é capaz de permitir a ligação de Fator H e FHL-1 à heparina e também à proteína M presente na parede celular de bactérias como, por exemplo, *Streptococcus pyogenes*. Sabe-se que a proteína M dificulta a interiorização de microorganismos por células fagocitárias como macrófagos. Por meio do SCR 7, presente tanto no Fator H como no FHL-1, estas duas proteínas ligam-se a estes microorganismos propiciando assim a sua eliminação por macrófagos. Por outro lado, tanto o Fator H como a FHL-1, mesmo estando ligados à proteína M, ainda mantêm ativo o sítio de interação com C3b, desfavorecendo a formação e funcionalidade das C3- e C5-convertases, o que certamente pode constituir uma tentativa de escape destes agentes microbianos.

Figura 6- Figura ilustrativa das proteínas relacionadas ao Fator H. Cortesia da Dra. Pillar Sanchez-Corral, Hospital La Paz, Madri, Espanha. No alto, o arranjo genômico do *locus* do FH. Abaixo, as estruturas estão alinhadas de acordo com o nível de identidade em relação ao FH. Cen=centrômero; Tel=telômero.

As deficiências de proteínas do SC são raras (DENSEN et al., 1987) — respondem por aproximadamente 5% dos casos clínicos de imunodeficiências — e o impacto clínico destas deficiências ainda está sob fortes investigações, especialmente em nível experimental. Em geral, os indivíduos afetados são mais predispostos a infecções por bactérias, particularmente as Gram-negativas. Em humanos, a mais desastrosa deficiência é a deficiência do componente C3, na qual os pacientes sofrem de infecções recidivantes, notabilizando a importância do SC na resposta aos agentes patogênicos (REIS et al., 2006). De fato, quase todas as células efectoras do sistema imune (p.ex., macrófagos, células dendríticas foliculares, linfócitos B e subpopulações de células T) possuem receptores para C3 ou para seus produtos de clivagem/degradação em sua superfície (SALEHEN e STOVER, 2008).

As alterações na expressão e funcionalidade das proteínas reguladoras do SC podem levar ao desenvolvimento de doenças. A ativação descontrolada desse sistema resulta em lesão tecidual, ao passo que a regulação excessiva pode favorecer a sobrevivência de microorganismos *in vivo* e, portanto, causar maior suscetibilidade a infecções (WELSCH e

RAM, 2008). Diversas patologias foram associadas a alterações genéticas destas proteínas, particularmente do FH, inclusive quando esta proteína se encontra completamente ausente. A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (MPGN-II), uma patologia caracterizada pelo acúmulo de material eletrondenso na membrana basal do glomérulo, tem sido fortemente associada à deficiência de FH. A MPGN-II é clinicamente caracterizada por proteinúria nefrítica e evolução progressiva para nefropatia de estágio terminal (JOH et al., 1993; APPEL et al., 2005). A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é outra patologia associada com uma regulação defeituosa da via alternativa do SC (LEVY et al., 1986; ROUGIER et al., 1998). Nesta doença, ocorre uma microangiopatia trombótica (HOGASEN et al., 1995; YING et al., 1999) que faz com que os pacientes com SHU apresentem trombocitopenia, teste de Coombs negativo, anemia hemolítica microangiopática e falência renal aguda. Além do FH, outras proteínas do SC foram relacionadas a esta patologia.

Os pacientes com deficiência total ou parcial de FH apresentam infecções microbianas recorrentes e esta deficiência também foi relacionada à maior facilidade de células tumorais se evadirem do sistema imune (JÓZSI et al., 2004; ZIPFEL et al., 2006). Pode ocorrer deficiência secundária de C3 em pacientes com deficiência de FH e de FI. Tais pacientes comportam-se, clinicamente, como aqueles que apresentam deficiências primárias de C3 (REIS et al., 2006; FALCÃO et al., 2008).

Em 2005, vários grupos independentes de investigadores relacionaram o polimorfismo da proteína FH à degeneração macular associada à idade (DMRI) (KLEIN et al., 2005; EDWARDS et al., 2005; HAINES et al., 2005; HAGEMAN et al., 2005). Um polimorfismo do gene *HF*, localizado no éxon 9, no qual ocorre uma substituição de uma timidina por uma citosina, resulta na troca do aminoácido tirosina da proteína por histidina na posição 402 (Y⁴⁰²H). Tem-se postulado que este polimorfismo poderia alterar algumas das propriedades de ligação do FH. Foi proposto que, além de ser um marcador genético, este seja um dos mecanismos responsáveis pela patogênese da DMRI, mediada pelo FH (EDWARDS et al., 2005; HAGEMAN et al., 2005), uma vez que a não regulação da via alternativa de ativação do SC pode gerar potentes mediadores da inflamação e, portanto, promover lesão tecidual. Esse mesmo polimorfismo também foi associado à doença de Alzheimer em alguns estudos (ZETTERBERG et al., 2008), embora outros estudos (HAMILTON, 2007) tenham constatado a inexistência de tal associação.

A DMRI, como outras doenças crônicas, é uma doença complexa, causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores de risco relacionados à DMRI estão tabagismo, alto consumo de lipídeos, alcoolismo, idade e história familiar, e estes

fatores exercem influência na etiopatogenia da DMRI de maneira independente (SCHAUMBERG et al., 2007; SEPP et al., 2006). A formação de pequenos depósitos amarelos, denominados drusas, entre o epitélio pigmentar e a camada externa da retina, ao redor da mácula, constitui a apresentação típica desta patologia (EDWARDS et al., 2005).

O papel da inflamação na patogênese da DMRI foi muito bem documentado por Bok (2005) e por Donoso et al. (2006). A importância da inflamação, particularmente da participação de macrófagos, no desenvolvimento da DMRI já havia sido sugerida pelos resultados de Ambati et al. (2003), que empregaram camundongos deficientes para a quimiocina CCL-2 (antiga MCP-1 *monocyte chemoattractant protein*) ou para seu receptor CCR-2. À medida que estes animais envelheciam, desenvolviam alterações semelhantes à DMRI humana (seca e úmida), tanto do ponto de vista morfológico, quanto estrutural. Essa quimiocina é capaz de suprimir a produção de IL-12, estimular uma resposta Th₂ e suprimir a resposta Th₁. MCP-1 pode também provocar tolerância em células dendríticas imaturas. Segundo estes autores, MCP-1 atrairia macrófagos residentes (não ativados) e células dendríticas imaturas para a região da retina e membrana de Bruch. Na ausência de MCP-1 ou de seu receptor, macrófagos poderiam ativar-se na presença dos depósitos formadores de drusas e liberar fatores angiogênicos capazes de estimular a neoformação de vasos (AMBATI et al., 2003).

As drusas foram extensivamente estudadas e muito do material encontrado nestes depósitos são produzidos normalmente pelas células constituintes do sistema ocular, mas há, também, material proveniente de fontes extra-oculares (ANDERSON et al., 2004; HAGEMAN et al., 2001; JOHNSON et al., 2000; MULLINS et al., 2000; RUSSELL et al., 2000). Crabb et al. (2002) identificaram mais de 100 diferentes constituintes. Dentre esses muitos componentes das drusas estão as proteínas da via terminal do SC, bem como C1q, C3, C4, C5 e vitronectina, além de diversas lipoproteínas, peptídeo β -amilóide, ésteres de colesterol e IgG. Outro estudo documentou a presença, nas drusas, de C3, C3d, C3dg, iC3b, C2, C5, C8, C9, MAC, FH, FHL-1, MCP, DAF e CR1 (SKERKA et al., 2007).

A mácula representa a área mais central da retina e, por ser muito rica em células fotorreceptoras, é responsável pela acuidade visual e pela visualização de cores. A membrana de Bruch (Figura 7) separa o epitélio da retina da corióide, que é uma região bastante vascularizada. Há necessidade de se manter a integridade desse epitélio (e, portanto, das células fotorreceptoras) para que a visão central possa ser mantida em boas condições.

Figura 7- Esquema geral da organização estrutural da retina (FORRESTER, 2003). RPE: Epitélio pigmentar da retina.

A DMRI pode se manifestar de duas formas distintas: seca ou exsudativa. A forma seca é a mais comum (responde por cerca de 90% dos casos) e também a menos grave. Com o tempo, há atrofia progressiva das células do epitélio pigmentar da retina com subsequente perda de vasos na coriós e de células fotorreceptoras da mácula (TEZEL et al., 2004), levando à perda da visão central. O processo é lento e não causa cegueira total. A forma exsudativa é a forma mais rara (10% dos casos) e mais grave. Caracteriza-se pela presença de vasos sanguíneos que se instalam atrás da retina, formando uma membrana neovascular. Esta neomembrana, proveniente da coriós, penetra na membrana de Bruch, no espaço sub-retinal e causa extravasamento para a mácula, destruindo-a rapidamente e podendo provocar cegueira em um período de até dois anos. Pode ser acompanhada por hemorragia, levando, inicialmente a um quadro de distorção da visão.

Essa patologia é uma das principais causas da perda irreversível de visão no mundo e tem sido objeto de intensa investigação nos últimos anos (NIEDERKORN, 2005). Também chamada de maculopatia relacionada à idade ou degeneração macular senil, a DMRI foi descrita pela primeira vez em 1903 e pouco mais de vinte anos depois foi reconhecida como a principal causa de cegueira legal em pessoas com mais de 55 anos, idade considerada como marco a partir do qual a doença começa a se manifestar. Sua incidência é relativamente alta e crescente, constituindo um sério problema de saúde pública. Afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O impacto social, emocional e econômico desta afecção torna-se cada vez

maior com o aumento da expectativa de vida da população mundial. Especula-se que, em termos de redução da qualidade de vida, a DMRI esteja entre as grandes afecções que interferem intensamente na qualidade de vida dos idosos no mundo todo (BROWN et al., 2005). A **figura 8** nos mostra como a visão destes pacientes fica prejudicada pela perda de foco central causado pelo dano à região da mácula.

De acordo com estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira em novembro de 2005 é de 185 milhões de pessoas, dos quais aproximadamente 20% têm mais de 55 anos. Cálculos efetuados pelo Dr. Marcos Ávila, chefe do Serviço de Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás (UFG) e professor orientador da Universidade de Brasília (UnB), apontam que cerca de 14% deste grupo, ou cinco milhões de brasileiros, são portadores da DMRI em pelo menos um olho e destes últimos, algo entre 500 mil e 800 mil indivíduos deverão desenvolver a forma exsudativa da doença nos próximos cinco anos (ÁVILLA et al., 2009).

Figura 8 – A imagem acima apresenta fundo de olho de paciente com DMRI, mostrando as drusas (*setas*) características desta doença. Na imagem ao lado, visão dos indivíduos acometidos por DMRI.

O tratamento da forma exsudativa da doença foi iniciado na década de 80, com a utilização de laser térmico, primeiramente de xenônio e posteriormente de argônio verde. O processo, denominado fotocoagulação, provoca a destruição dos neovasos da coriós e, desta

forma, elimina a transudação anormal dos vasos afuncionais que comprometem a retina na área adjacente à lesão.

Outro tipo de tratamento é o controle cirúrgico, ou remoção do crescimento da membrana neovascular subretiniana, com a utilização de técnicas específicas de vitrectomia via *pars plana*, prática cada vez mais em desuso.

Contudo, no final dos anos 90 ocorreu a "revolução" no controle e tratamento da doença surgiu com o surgimento da terapia fotodinâmica, ou PDT, que, por meio do uso da verteporfirina (Visudyne®, Novartis) e laser frio, provoca a fototrombose dos neovasos e a cicatrização do tecido retiniano. A partir de 2002, passou-se a se utilizar o corticóide acetinado de triancinolona, em tratamentos combinados com o laser. A triancinolona revelou-se um agente capaz de potencializar o tratamento nas várias doenças retinianas que têm em comum a proliferação de neovasos, o crescimento de membranas neovasculares e edemas.

Em todos estes casos, o objetivo das intervenções médicas é reduzir o risco de perda progressiva da acuidade visual pelo controle do crescimento dos neovasos. Com a utilização da triancinolona, pela primeira vez, obteve-se a melhoria temporária da acuidade visual de alguns pacientes. Em todos os tratamentos é necessário o acompanhamento constante para determinar intervenções e repetição do tratamento assim que houver o ressurgimento de neovasos, o que ocorre com maior ou menor frequência.

Em parceria com os médicos Prof. Dr. Rubens Belfort Júnior e Dr. Anderson G. Teixeira, realizamos um estudo sobre a associação deste polimorfismo do FH e DMRI nos pacientes atendidos pelo Serviço de Oftalmologia da UNIFESP, resultando na elaboração do manuscrito que se encontra anexo a esta tese (**Anexo A**).

A **tabela 1** ilustra os números obtidos entre os grupos de pacientes e controles durante este estudo. Pudemos observar que, entre os pacientes acometidos por DMRI, 29 (24,4%) apresentam o alelo T em homozigose, resultando na variante Tyr⁴⁰²; 44 (37%) são homozigotos em relação ao alelo C, resultando na variante fenotípica de FH His⁴⁰²; e 46 (38,6%) são heterozigotos. No grupo controle, no entanto, os resultados obtidos foram consideravelmente diferentes: 61 (40,1%) indivíduos são Tyr⁴⁰², apenas 20 (13,2%) são His⁴⁰² e 71 (46,7%) são heterozigotos.

Tabela 1. Distribuição dos fenótipos de FH (variantes em homozigose TT [Tyr⁴⁰²] ou CC [His⁴⁰²] e variante TC, em heterozigose) entre os grupos estudados.

	Pacientes	Controles	Total
TT	29	61	90
TC	46	71	117
CC	44	20	64
Total	119	152	271

Como conclusão final deste trabalho, a correlação encontrada entre o polimorfismo de FH e a DMRI foi menos acentuada em nossa população quando confrontada com outras populações estudadas, mas esta correlação ainda é observável e importante. As frequências do alelo C (His⁴⁰²) para o polimorfismo em questão foram de 56,3% entre os pacientes com DMRI e de 36,5% entre os indivíduos que compunham o grupo controle ($P < 0.0005$). Os pacientes que apresentavam apenas 1 alelo C apresentavam um risco 1,36 vezes maior para a doença e os pacientes que possuíam 2 alelos C estavam submetidos a um risco 4,63 vezes maior em relação aos controles.

A associação entre o polimorfismo Y⁴⁰²H do FH e DMRI foi amplamente documentada em várias populações. Na América do Norte, o fator de risco para DMRI na variou de 2,45 a 4,6 para a presença de apenas 1 alelo C (His⁴⁰²) e de 7,4 a 3,33 para a presença de dois alelos C (homozigoto) (KLEIN et al., 2005; HAINES et al., 2005; EDWARDS et al., 2005; SIMONELLI et al., 2006; FISHER et al., 2007). Na Europa, este fator variou de 3,0 a 4,6 para 1 alelo e de 7,4 a 6,93 para dois alelos, respectivamente (SOUIED et al., 2005; SCHOLL et al., 2005), ao passo que na Ásia esta variação foi 3,0 a 1,76 (1 alelo C) e 4,44 a 2,51 (2 alelos C) (LAU et al., 2006; KAUR et al., 2006; KIM et al., 2008) e em Israel, 1,9 para 1 alelo e 3,4 para 2 (CHOWERS et al., 2008). Na população japonesa, no entanto, essa correlação não foi confirmada (GOTOH et al., 2006).

Nosso trabalho foi o primeiro a apresentar essa associação em uma população altamente miscigenada como a brasileira, o que o torna bastante relevante. Sabe-se que as frequências dos dois alelos variam muito nas diferentes etnias (GRASSI et al., 2006) e o mesmo vale para os riscos da DMRI (MUNOZ et al., 2000; OSHIMA et al., 2001; VARMA et al., 2004). Por exemplo, segundo Grassi et al.(2006), a frequência do alelo C (responsável pela variante FH His⁴⁰²) em caucasianos é de 0,34; em hispânicos 0,17; em afro-americanos 0,35. Já para japoneses, esta frequência é de apenas 0,08 (GOTOH et al., 2006). Grandes

diferenças nas frequências alélicas de sub-populações de uma mesma etnia, também pode existir como foi constatado por Cruickshanks et al. (1997), em cujo estudo encontraram uma diferença de 33% na prevalência de DMRI nas sub-populações de caucasianos com ancestralidades européias diferentes. Por exemplo, a frequência do alelo C em japoneses é muito menor que aquela encontrada nas populações caucasianas e a proporção de pacientes com DMRI segue esta mesma tendência. Isto indica fortemente que ambas estejam relacionadas. No entanto, ainda não podemos chegar a uma conclusão definitiva, uma vez que os hábitos de vida e as dietas alimentares entre os grupos estudados são diferentes, não esquecendo que estes fatores são de grande importância na etiopatogenia da doença. Além disso, a incidência de DMRI em populações nipônicas vem aumentando (BIRD e BARNES, 2003; ISHIKO et al., 2002; MIYAZAKI et al., 2005) e isto possivelmente está associado a mudanças de hábitos de vida por influência da cultura ocidental. Isto sugere que não só o polimorfismo discutido está relacionado à patologia. De fato, Gotoh et al. (2006) em um trabalho que analisou vários polimorfismos no gene *HF* não conseguiram fazer uma associação segura entre japoneses com DMRI e os polimorfismos estudados. Até o presente momento, a frequência do alelo C entre nossos pacientes e controles tem sido 0,46 e o alelo T é apresentado com uma frequência de 0,54.

Nos últimos anos, outros genes relacionados ao SC foram associados ao aumento do risco de ocorrência e/ou à progressão de DMRI. Alterações genéticas responsáveis por polimorfismos, além do Y⁴⁰²H, no gene *HF*, tais como V⁶²I do FH (DE JONG, 2006) e no gene *C3*, que produzem polimorfismos na proteína, como o R¹⁰²G (YATES et al., 2007) e o L³¹⁴P (MALLER et al., 2007), estão relacionados ao risco aumentado para DMRI (EDWARDS et al., 2005; HAGEMAN et al., 2005; KLEIN et al., 2005; RIVERA et al., 2005; HAINES et al., 2005; GOLD et al., 2006; HAGEMAN et al., 2006; YATES et al., 2007). Além destes, recentemente foi identificado um polimorfismo próximo ao gene que codifica o FI, na extremidade 3' do cromossomo 4, que apresenta correlação com DMRI (FAGERNESS et al., 2009).

Há, no entanto, polimorfismos que acarretam proteção ao desenvolvimento de DMRI — caso do *BF* e do *C2* (GOLD et al., 2006; MONTEZUMA et al., 2007). Curiosamente, um destes polimorfismos “protetores” leva à deleção dos genes *CFHR1* e *CFHR3* (HUGHES et al., 2006). No polimorfismo no gene *BF*, há uma troca de bases que acarreta a substituição R³²G da proteína; já no gene *C2* (GOLD et al., 2006), o principal polimorfismo relacionado à DMRI se encontra numa sequência intrônica (rs547154) (GOICOECHEA et al., 2007). Estes dois genes se encontram no mesmo cromossomo 6p21.

Outra região cromossômica, 10q26, mostrou evidências convincentes de associação, tanto em estudos individuais (WEEKS et al., 2004), como em estudos de meta-análise (FISHER et al., 2005). Muita controvérsia foi feita acerca de uma sequência de DNA, antes considerada como um gene hipotético, LOC387715 (atualmente denominado *ARMS2*), e seu polimorfismo localizado na região do cromossomo 10q26. Kanda et al. (2007) finalmente demonstraram não somente a existência deste gene, como também seu produto, uma proteína mitocondrial abundante na placenta humana e moderadamente expressa na retina. Além disso, comprovou a existência de correlação com a DMRI ($A^{69}S$, rs10490924), sugerindo que esta ocorreria principalmente devido à participação desta proteína mitocondrial no dano oxidativo da retina, condição de extremo estresse mitocondrial, com grande produção de radicais livres. Isto explica também a relação entre tabagismo, conhecido fator de risco, e DMRI, uma vez que este hábito produz dano oxidativo em diversos tecidos, inclusive a retina. Outro estudo de ampla associação genômica forneceu evidências de correlação entre DMRI e outro gene dessa região — *HTRA1* — na etiopatogenia desta patologia (DEWAN et al., 2006; YANG et al., 2006).

O gene responsável pela codificação de uma importante molécula transportadora de lípidos, *APOE*, também foi implicado na etiopatogenia de DMRI. O alelo *APOE* $\epsilon 4$ parece exercer um efeito protetor, ao passo que o alelo $\epsilon 2$ se encontra aumentado entre os pacientes de DMRI. (SCHMIDT ET AL., 2002). O gene *APOE* humano apresenta 3 variantes alélicas (*APOE* $\epsilon 2$, *APOE* $\epsilon 3$, e *APOE* $\epsilon 4$), com maior frequência do alelo *APOE* $\epsilon 3$ na população caucasiana (78%) (MAHLEY e RALL, 2000). As isoformas polimórficas da ApoE variam bastante entre si em termos de estrutura e função (ZANNIS, 1986; LAWS et al., 2003) e a isoforma E4 está muito relacionada a concentrações elevadas de colesterol e doença cardiovascular (MAHLEY e HUANG, 1999; SMITH, 2000; RIBALTA et al., 2003) e com várias doenças degenerativas, particularmente com a doença de Alzheimer (CHAPMAN et al., 2001; LAWS et al., 2003).

O polimorfismo $Y^{402}H$ localiza-se no SCR7 do FH, um SCR que possui sítios de ligação para C3b, heparina, CRP e proteína M (*Streptococcus*) (MERI et al., 2002; GIANNAKIS et al., 2003). Além da propriedade de ligação do FH a C3b, heparina e CRP, tem-se discutido, cada vez mais, o papel do FH na estratégia de evasão de patógenos ou aumento da eficiência da resposta imune.

Vários autores têm apontado diferenças quanto à capacidade de ligação entre as duas possíveis variantes fenotípicas do polimorfismo $Y^{402}H$ de FH. De fato, a variante Tyr^{402} tem

menor capacidade de ligação à proteína M do *Streptococcus pyogenes* que a variante His⁴⁰² (YU et al., 2007). Haapasalo et al. (2008) demonstraram que a variante His⁴⁰² não somente se liga melhor a *Streptococcus pyogenes*, mas também aumenta sua taxa de opsonização.

A substituição do aminoácido tirosina pelo aminoácido histidina pode, em última análise, alterar as propriedades de interação da molécula de FH com diversos ligantes. Isto foi verificado por Skerka et al. (2007) que, utilizando as técnicas de citometria de fluxo e microscopia confocal, demonstraram que a variante His⁴⁰² possui uma menor habilidade de ligação ao epitélio pigmentar da retina (RPE) e às células endoteliais e, além disso, esta variante apresentou atividade de cofator de FI reduzida na superfície celular, embora as duas variantes tenham apresentado a mesma atividade funcional na fase solúvel.

O endotélio é particularmente afetado durante o desenvolvimento e a progressão da DMRI. Além disso, a ligação defeituosa de FH é responsável pela ativação descontrolada do sistema complemento sobre o endotélio em diversas patologias, incluindo a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II (PICKERING et al., 2002). Adicionalmente, a terapêutica baseada em fatores antiangiogênicos tem apresentado excelentes resultados no controle e, até mesmo, na reversão de alguns sintomas relacionados à DMRI (comunicação pessoal — Dr. Anderson Teixeira).

Uma vez recrutado sobre a superfície microbiana, o FH impede a progressão da ativação da cascata do SC pela via alternativa contribuindo para a resistência do patógeno e favorecendo a invasão tecidual pelo mesmo. De fato, uma característica-chave que diferencia um microorganismo patogênico de um não patogênico é a sua habilidade de superar as defesas imunes inatas. Durante a batalha pela sobrevivência, todos os patógenos (bactérias, vírus, fungos, protozoários, ectoparasitas e endoparasitas) desenvolveram uma série de estratégias para evitar que sejam rapidamente destruídos e, considerando que as proteínas do SC apresentam um grau alto de conservação filogenética, não é surpreendente que, dentre essas estratégias, a mimetização de proteínas e/ou de receptores é uma das mais observadas. Um belo exemplo desta subversão das proteínas do SC em seu proveito é o do vírus Epstein-Barr, que utiliza uma proteína C3-símile a fim de interagir com o receptor CR2 no linfócito B e, assim, ter acesso a esta célula (MASILAMANI et al., 2003).

Um dos mecanismos de evasão mais frequentes é a ligação a moléculas reguladoras do SC, tais como o FH e o C4BP. Diversos agentes patogênicos que seguem essa estratégia foram identificados nos últimos anos, levando a um crescente número de proteínas de superfície de patógenos com essa habilidade de se ligar ou mimetizar proteínas reguladoras do SC que vem sendo caracterizadas (ROOIJAKKERS e VAN STRIJP, 2008; LAMBRIS et al.,

2008). Dentre as numerosas bactérias com esse mecanismo de evasão, encontram-se diversas bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, fungos e parasitas (KRAICZY e WÜRZNER, 2006). *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Borrelia burgdorferi*, *B. afzelii*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Onchocerca volvulus* e *Echinococcus granulosus* são alguns dos agentes nos quais se identificou a existência de proteínas capazes de interagir fortemente com o FH (ZIPFEL et al., 2008; OLIVER et al., 2008; MERI et al., 2008; BLOM e RAM, 2008; HOSTETTER, 2008; DIAZ et al., 1997). Também já foi comprovado por Meri et al. (2008) que o FH é capaz de se ligar a *Leptospira*, bem como a outros espiroquetas, como a *Borrelia* (Figura 9). Mas não se sabe, ainda, se há diferenças na ligação em função do polimorfismo Y⁴⁰²H.

Figura 9- Representação esquemática da estrutura do FH, apresentando os pontos de interação com microrganismos (Rodríguez de Córdoba et al., 2004)

A CRP tem sido apontada como um importante marcador do processo inflamatório e, além disso, tem estreita relação com o SC tanto por sua habilidade em ativar a cascata, quanto por se ligar a C1q e ao FH. A CRP também é secretada e recrutada para a superfície da membrana de Bruch lesionada. (GERSHOV et al., 2000). Em outros estudos, demonstrou-se que há mais CRP presente nas drusas e nos olhos dos pacientes de DMRI com a variante His⁴⁰² (JOHNSON et al., 2006; SJOBERG et al., 2007) e isto foi apontado como um forte indicativo do papel do processo inflamatório na etiopatogenia desta patologia. Além disso, Laine et al. (2007) mostraram que a variante His⁴⁰² liga-se com menor afinidade a CRP, mas como esta molécula pode interagir com outros SCRs além do SCR7, esta redução de afinidade talvez seja compensada biologicamente em relação à molécula inteira de FH. No entanto,

como se sabe que o polimorfismo Y⁴⁰²H também está presente na proteína FHL-1, em relação a esta proteína, a redução de ligação a CRP assume maior importância.

Como mencionamos anteriormente, muito se tem discutido a respeito do papel do FH na etiopatogenia da DMRI e de outras doenças. Várias outras doenças estão sendo relacionadas à DMRI, seja como fator de risco predisponente, seja como doença de aspecto etiopatogênico similar ou até decorrente do mesmo mecanismo (ANDERSON et al., 2002). Um bom exemplo de uma delas é a aterosclerose. Essas duas patologias apresentam similaridades patológicas e seus sinais patognomônicos são os depósitos lipoprotéicos (KOVACS et al., 2007) — drusas na DMRI e ateromas na aterosclerose — e podem representar respostas paralelas à injúria tecidual induzida por múltiplos fatores intercalados como variações genéticas, estresse oxidativo, resposta imune inapropriadamente direcionada ou doença inflamatória complexa (SIVAPRASAD et al., 2005). Vine et al. (2005) encontraram associações entre DMRI, altos níveis de CRP e aterosclerose, sugerindo a CRP como um dos marcadores das duas afecções. Além disso, um estudo recente relacionou a molécula transportadora de colesterol (ApoE) e seus níveis plasmáticos à prevalência de DMRI (MICHALSKA-MALECKA et al., 2008). Vale salientar, também, a associação entre as variantes de *APOE* e DMRI, anteriormente mencionada.

Nos últimos anos, muitos pesquisadores procuram entender o papel do *APOE* no desenvolvimento da DMRI (BAIRD et al., 2004; ZAREPARSI et al., 2004). Tem-se postulado que a ApoE facilita o efluxo lipídico nas células do RPE e o transporte de lipídeos através da membrana de Bruch, reduzindo, dessa forma, os níveis de depósito lipídico (SOUIED et al., 1998), o que é bastante discutido, considerando-se que a própria ApoE é um dos constituintes das drusas (ANDERSON et al., 2001). Na retina, a ApoE é expressa nos segmentos mais externos dos fotorreceptores, na camada nervosa da retina e na membrana de Bruch, sendo secretada pelas células do RPE (ISHIDA et al., 2004).

A ApoE também pode estar envolvida na patogenia da DMRI devido à sua associação com as concentrações de CRP — teoria inflamatória (ANDERSON et al., 2001). Pessoas que apresentam duas cópias de *APOE* ε4 apresentam níveis de CRP reduzidos, comparados aos indivíduos que não apresentam *APOE* ε4 (AUSTIN et al., 2004; JUDSON et al., 2004; MARZ et al., 2004).

O colesterol é um importante constituinte das drusas e sua concentração é influenciada pelo gene *APOE*, tornando plausível uma associação entre concentrações de colesterol e DMRI. Adicionalmente, as frações lipídicas ricas em colesterol obtidas da aorta humana

também são capazes de ativar o SC pela via alternativa de uma maneira dose-dependente (SEIFERT et al., 1990).

Alguns estudos documentaram altas concentrações de HDL (*high density lipoprotein*) em pacientes com DMRI (KLEIN et al., 1993; HYMAN et al., 2000), mas não estabeleceram correlação entre estes fatores. O estudo conduzido por Leeuwen et al. (2004), dentro do *Rotterdam Study*, estabeleceu essa associação entre HDL e DMRI, embora essa associação não tenha sido observada em relação a *APOE*.

Rudolf et al. (2004), trabalhando com animais geneticamente deficientes para o receptor de LDL e dieta rica em lipídeos, estabeleceu um belo modelo de DMRI experimental. Os animais, além do esperado aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol, apresentaram degeneração da membrana de Bruch, com deposição de partículas lipídicas similares às drusas encontradas em pacientes com DMRI.

O acúmulo de lipoproteínas na membrana de Bruch nos estágios iniciais da DMRI, a internalização de LDL via receptores presentes nesta membrana (GORDIYENKO et al., 2004) e a descoberta do acúmulo de ferro no mesmo local em pacientes com DMRI (HAHN et al., 2003; YUAN et al., 2004) sugerem um grande potencial catalítico intra-ocular levando à oxidação da LDL ali presente. Além disso, oxLDL possui grande afinidade por CRP (NICULESCU e RUS, 2004) e pode também induzir a formação de autoanticorpos anti-oxLDL capazes de ativar a via clássica (BINDER et al., 2002).

Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no surgimento e na evolução da DMRI se encontram sob forte investigação nos recentes anos. Muita informação tem sido gerada desde as primeiras evidências acerca dos fatores genéticos predisponentes desta patologia. No entanto, ainda resta muita discussão a respeito da importância dos diversos aspectos estudados. Este projeto teve a ambição de contribuir para a elucidação deste problema. A forte implicância do SC, particularmente, do FH vem se confirmando cada vez mais intensamente. Como exatamente, funciona esta participação é o principal foco de interesse atual na comunidade científica. Acreditamos, como a maioria dos pesquisadores envolvidos com tal questão, que a etiologia da DMRI é extremamente complexa, envolvendo fatores genéticos (em maior ou menor grau), hábitos alimentares e de consumo de determinadas substâncias, como o cigarro ou mesmo o álcool, e outros fatores ainda indeterminados.

Neste trabalho, investigamos a influência do polimorfismo Y⁴⁰²H do FH sobre outras proteínas relacionadas à via alternativa e a relação deste polimorfismo com concentrações plasmáticas do perfil lipídico em pacientes e controles. Além disso, iniciamos trabalhos que buscam entender o papel deste polimorfismo para a molécula FH, usando para isto, modelos

bacterianos e celulares. A continuidade destes trabalhos se encontra em franco desenvolvimento em nosso laboratório.

6 CONCLUSÕES

- O polimorfismo Y⁴⁰²H do FH não influencia a concentração plasmática da proteína FH, seja nos pacientes com DMRI, seja nos indivíduos do grupo controle;
- Este polimorfismo não parece estar relacionado a alterações de outros componentes da via alternativa do SC, uma vez que não interferiu em suas concentrações;
- Independente da variante polimórfica expressa, os pacientes e os controles, no entanto, diferem quanto às concentrações de FD (reduzidas) e de FI (aumentadas), sugerindo interferência de algum outro fator na ativação do SC;
- O perfil lipídico está diretamente relacionado à presença de DMRI, pois todos os parâmetros analisados comportaram-se de maneira diferente entre pacientes e controles. Mas, esta relação não parece ser influenciada pelo polimorfismo estudado;
- A função de cofator de FI na clivagem da molécula C3b parece permanecer intacta nas duas variantes de FH na presença de leptospiros;
- Em relação a células endoteliais, no entanto, as duas variantes ligam-se de maneira semelhante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

AGRAWAL, A. CRP after 2004. **Mol. Immunol.**, 42, n. 8, p. 927-930, 2005.

ALITALO, A.; MERI, T.; COMSTEDT, P.; JEFFERY, L.; TORNBERG, J.; STRANDIN, T.; LANKINEN, H.; BERGSTRÖM, S.; CINCO, M.; VUPPALA, S.R.; AKINS, D.R.; MERI, S. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. **Eur. J. Immunol.**, v. 35, n. 10, p. 3043-3053, 2005.

AMBATI, J.; ANAND, A.; FERNANDEZ, S.; SAKURAI, E.; LYNN, B.C.; KUZIEL, W.A.; ROLLINS, B.J.; AMBATI B.K. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. **Nat. Med.**, v. 9, n. 11, p. 1390-1397, 2003.

ANDERSON, D.H.; OZAKI, S.; NEALON, M.; NEITZ, J.; MULLINS, R.F.; HAGEMAN, G.S.; JOHNSON, L.V. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 131, n. 6, p. 767-781, 2001.

ANDERSON, D.H.; MULLINS, R.F.; HAGEMAN, G.S.; JOHNSON, L.V. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 134, n. 3, p. 411-431, 2002.

ANDERSON, D.H.; TALAGA, K.C.; RIVEST, A.J.; BARRON, E.; HAGEMAN, G.S.; JOHNSON, L.V. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. **Exp. Eye Res.**, v. 78, n. 2, p. 243-256, 2004.

APPEL, G.B.; COOK, H.T.; HAGEMAN, G.; JENNETTE, J.C.; KASHGARIAN, M.; KIRSCHFINK, M.; LAMBRIS, J.D.; LANNING, L.; LUTZ, H.U.; MERI, S.; ROSE, N.R.; SALANT, D.J.; SETHI, S.; SMITH, R.J.; SMOYER, W.; TULLY, H.F.; TULLY, S.P.; WALKER, P.; WELSH, M.; WÜRZNER, R.; ZIPFEL, P.F. Membranoproliferative

* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023:** Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.120

glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, n. 5, p. 1392-1403, 2005.

AUGOOD, C.A.; VINGERLING, J.R.; DE JONG, P.T.; CHAKRAVARTHY, U.; SELAND, J.; SOUBRANE, G.; TOMAZZOLI, L.; TOPOUZIS, F.; BENTHAM, G.; RAHU, M.; VIOQUE, J.; YOUNG, I.S.; FLETCHER, A.E. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). **Arch. Ophthalmol.**, v. 124, n. 4, p. 529-535, 2006.

AUSTIN, M.A.; ZHANG, C.; HUMPHRIES, S.E.; CHANDLER, W.L.; TALMUD, P.J.; EDWARDS, K.L.; LEONETTI, D.L.; MCNEELY, M.J.; FUJIMOTO, W.Y. Heritability of C-reactive protein and association with apolipoprotein E genotypes in Japanese Americans **Ann. Hum. Genet.**, v. 68, n., p. 179-88, 2004. Pt 3.

ÁVILLA, M.; FARAH, M.E.; SANTOS, A.; DUPRAT, J.P.; WOODWARD, B.W.; NAU, J. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 93, n. 3, p. 305-9, 2009.

BAIRD, P.N.; CHU, D.; GUIDA, E.; VU, H.T.; GUYMER, R. Association of the M55L and Q192R paraoxonase gene polymorphisms with age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 138, n. 4, p. 665–666, 2004.

BARBOSA, A.S.; ABREU, P.A.; VASCONCELLOS, S.A.; MORAIS, Z.M.; GONÇALES, A.P.; SILVA, A.S.; DAHA, M.R.; ISAAC, L. Immune evasion of leptospira species by acquisition of human complement regulator C4BP. **Infect. Immun.**, v. 77, n. 3, p. 1137-1143, 2009.

BARLOW, P.N.; HAGEMAN, G.S.; LEA, S.M. Complement factor H: using atomic resolution structure to illuminate disease mechanisms. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 632, p. 117-42, 2008.

BARROS M.R.; BERTOLAMI, M.C.; ABDALLA, D.S.; FERREIRA, W.P. Identification of mildly oxidized low-density lipoprotein (electronegative LDL) and its auto-antibodies IgG in children and adolescents hypercholesterolemic offsprings. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 103-107, 2006.

BATLOUNI, M. The oxidative hypothesis of atherosclerosis and the use of antioxidants in coronary disease. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 68, n. 1, p. 55-63, 1997.

BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. **Immunol. Today**, v. 15, n. 2, p. 74-80, 1994.

BEATTY, D.W.; DAVIS, A.E.; SESSIONS-COLE, F.; EINSTEIN, L.P.; COLTEN, H.R. Biosynthesis of complement by human monocytes. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 18, n. 3, p. 334-343, 1981.

BINDER, C.J.; CHANG, M.K.; SHAW, P.X. Innate and acquired immunity in atherogenesis. **Nat. Med.**, v. 8, n. 11, p. 1218-1226, 2002.

BIRD, A.C.; BARNES, R.M. Age-related macular disease: an ongoing challenge. **Clin. Exp. Ophthalmol.**, v. 31, n. 6, p. 461-463, 2003.

BIESMA, D.H.; HANNEMA, A.J.; VAN VELZEN-BLAD, H.; MULDER, L.; VAN ZWIETEN, R.; KLUIJT, I.; ROOS, D. A family with complement factor D deficiency. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 2, p. 233-240, 2001.

BLACKMORE, T.K.; FISCHETTI, V.A.; SADLON, T.A.; WARD, H.M.; GORDON, D.L. M protein of the group A Streptococcus binds to the seventh short consensus repeat of human complement factor H. **Infect Immun.**, v. 66, n. 4, p. 1427-1431, 1998.

BLOM, A.M.; RAM, S. Contribution of interactions between complement inhibitor C4b-binding protein and pathogens to their ability to establish infection with particular emphasis on *Neisseria gonorrhoeae*. **Vaccine**, v. 26, p. I49-55, 2008. Suppl. 8.

BOEKHOORN, S.S.; VINGERLING, J.R.; WITTEMAN, J.C.; HOFMAN, A.; DE JONG, P.T. C-reactive protein level and risk of aging macula disorder: The Rotterdam Study. **Arch. Ophthalmol.**, v. 125, n. 10, p. 1396-1401, 2007.

BOK, D. Evidence for an inflammatory process in age-related macular degeneration gains new support. **Proc. Natl. Acad.**, v. 102, n. 20, p. 7053-7054, 2005.

BOLIN, S.R.; RIDPATH, J.F. Prevalence of bovine viral diarrhea virus genotypes and antibody against those viral genotypes in fetal bovine serum. **J. Vet. Diagn. Invest.**, v. 10, n. 2, p. 135-9, 1998.

BORDET, J.; GENGOU, O. Sur l'existence de substance sensibilisatrices dans la plupart des sérum antimicrobiens. **Ann. Inst. Pasteur**, v. 15, p. 289–302, 1901.

BORDET, J.; GAY, F.P. L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. **Ann. Inst. Pasteur**, v. 22, p. 625–643, 1908.

BRITO, T.; BOHM, G.M.; YASUDA, P.H. Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. **J. Pathol.**, v. 128, p. 177–181, 1979.

BROOIMANS, R.A.; HIEMSTRA, P.S.; VAN DER ARK, A.A.J.; SIM, R.B.; VAN ES, L.A.; DAHA, M.R. Biosynthesis of complement factor and IFN- γ . **J. Immunol.**, v. 142, p. 2024–2030, 1989.

CARROLL, M. The role of complement receptors in induction and regulation of immunity. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 16, p. 545–568, 1998.

CARROLL, M.C. The complement in regulation of adaptive immunity. **Nat. Immunol.**, v. 5, n. 10, p. 981–986, 2004.

CARTER, R.H.; FEARON, D.T. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. **Science**, v. 256, n. 5053, p. 105–107, 1992.

CARVALHO, K.M.; MONTEIRO, G.B.; ISAAC, C.R.; SHIROMA, L.O.; AMARAL, M.S. Causes of low vision and use of optical aids in the elderly. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v. 59, n. 4, p. 157–160, 2004.

CASJENS, S.; PALMER, N.; VAN VUGT, R.; HUANG, W. M.; STEVENSON, B.; ROSA, P.; LATHIGRA, R.; SUTTON, G.; PETERSON, J.; DODSON, R. J.; HAFT, D.; HICKEY, E.; GWINN, M.; WHITE, O.; FRASER, C. M. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. **Mol. Microbiol.**, v. 35, p. 490–516, 2000.

CHAPMAN, P.F.; FALINSKA, A.M.; KNEVETT, S.G.; RAMSAY, M.F. Genes, models and Alzheimer's disease. **Trends Genetics**, v. 17, n. 5, p. 254–261, 2001.

CHEN, L.J.; LIU, D.T.; TAM, P.O.; CHAN, W.M.; LIU, K.; CHONG, K.K.; LAM, D.S.; PANG, C.P. Association of complement factor H polymorphisms with exudative age-related macular degeneration. **Mol. Vis.**, v. 12, p. 1536-42, 2006.

CHEN, M.; MUCKERSIE, E.; ROBERTSON, M.; FORRESTER, J.V.; XU, H. Up-regulation of complement factor B in retinal pigment epithelial cells is accompanied by complement activation in the aged retina. **Exp. Eye Res.**, 87, n. 6, p. 543-50, 2008.

CHEN, Z.; KORALOV, S.B.; KELSOE, G. Regulation of the humoral immune responses by CD21/CD35. **Immunol. Rev.**, 176:194-204, 2000.

CHERUKURI, A.; CHENG, P.C.; PIERCE, S.K. The role of the CD19/CD21 complex in B cell processing and presentation of complement-tagged antigens. **J. Immunol.**, 167, n. 1, p. 163-172, 2001.

CHINA, B.; SORY, M. P.; N'GUYEN, B. T.; DE BRUYERE, M.; CORNELIS, G. R. Role of the YadA protein in prevention of opsonization of *Yersinia enterocolitica* by C3b molecules. **Infect. Immun.**, 61, n. 8, p. 3129-3136, 1993.

CHOWERS, I.; CHOWERS, I.; COHEN, Y.; GOLDENBERG-COHEN, N.; VICUNA-KOJCHEN, J.; LICHTINGER, A.; WEINSTEIN, O.; POLLACK, A.; AXER-SIEGEL, R.; HEMO, I.; AVERBUKH, E.; BANIN, E.; MEIR, T.; LEDERMAN, M. Association of complement factor H Y402H polymorphism with phenotype of neovascular age related macular degeneration in Israel. **Mol. Vis.**, v. 14, p. 1829-1834, 2008.

CHOY, L.N.; ROSEN, B.S.; SPIEGELMAN, B.M. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. **J. Biol. Chem.**, v. 267, n. 18, p. 12736-12741, 1992.

CHU, K.M.; RATHINAM, R.; NAMPERUMALSAMY, P.; DEAN, D. Identification of leptospira species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in South India. **J. Infect. Dis.**, v. 177, n. 5, p. 1314-21, 1998.

CINCO, M.; BANFI, E.; SORANZO, M.R. Studies on the interaction between macrophages and leptospirae. **J. Gen. Microbiol.**, v. 124, n. 2, p. 409-13, 1981.

CINCO, M.; BANFI, E.; SORANZO, M.R. Leptospirae macrophage interactions. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 141, n. 167-74, 1982.

CINCO, M.; CINI, B.; PERTICARARI, S.; PRESANI, G. *Leptospira interrogans* binds to the CR3 receptor on mammalian cells. **Microb. Pathog.** 33, n. 6, p. 299–305, 2002.

CINCO, M.; CINI, B.; PERTICARARI, S.; PRESANI, G. *Leptospira interrogans* binds to the CR3 receptor on mammalian cells. **Microb. Pathog.**, v. 33, n. 6, p. 299–305, 2002.

COLONNA, M. TREMs in the immune system and beyond. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 445–453, 2003.

CONLEY, Y. P.; THALAMUTHU, A.; JAKOBSDOTTIR, J.; WEEKS, D. E.; MAH, T.; FERREL, R. E.; GORIN, M. B. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. **Hum. Mol. Genetics**, v. 14, p. 1991–2002, 2005.

CONLEY, Y. P.; JAKOBSDOTTIR, J.; MAH, T.; WEEKS, D. E.; KLEIN, R.; KULLER, L.; FERRELL, R. E.; GORIN, M. B. CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. **Hum. Mol. Genet.**, v. 15, n. 21, p. 3206–18, 2006.

COOPER, N. R. The classical complement pathway: Activation and regulation of the first complement component. **Adv. Immunol.**, v. 37, p. 151, 1985.

CRABB, J. W.; MIYAGI, M.; GU, X.; SHADRACH, K.; WEST, K. A.; SAKAGUCHI, H.; KAMEI, M.; HASAN, A.; YAN, L.; RAYBORN, M. E.; SALOMON, R. G.; HOLLYFIELD, J. G. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 99, n. 23, p. 14682–7, 2002.

CURCIO, C. A.; MILLICAN, C. L.; BAILEY, T.; KRUTH, H. S. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 42, n. 1, p. 265–274, 2001.

CRUICKSHANKS, K. J.; HAMMAN, R. F.; KLEIN, R.; NON DAHL, D. M.; SHETTERLY, S. M. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. The Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. **Arch. Ophthalmol.**, v. 115, n. 2, p. 242–50, 1997.

DAMASCENO, N. R.; SEVANIAN, A.; APOLINÁRIO, E.; OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, I.; ABDALLA, D. S. Detection of electron negative low density lipoprotein (LDL-) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays. **Clin. Biochem.**, v. 39, n. 1, p. 28-38, 2006.

DAVE, S.; CARMICLE, S.; HAMMERSCHMIDT, S.; PANGBURN, M. K.; McDANIEL, L. S. Dual roles of PspC, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, in binding human secretory IgA and factor H. **J. Immunol.**, v. 173, n. 1, p. 471-7, 2004.

DE JONG, P. T. Age-related macular degeneration. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, p. 1474-1485, 2006.

DEMPSEY, P. W.; ALLISON, M. E.; AKKARAJU, S.; GOODNOW, C. C.; FEARON, D. T. C3d of complement as a molecular adjuvant: binding innate and acquired immunity. **Science**, v. 271, n. 5247, p. 348-350, 1996.

DENSEN, P.; WEILER, J. M.; GRIFFISS, J. M.; HOFFMANN, L. G. Familial properdin deficiency and fatal meningococcemia. Correction of the bactericidal defect by vaccination. **N. Engl. J. Med.**, v. 316, n. 15, p. 922-6, 1987.

DESPRIET, D. D.; KLAVER, C. C.; WITTEMAN, J. C.; BERGEN, A. A.; KARDYS, I.; DE MAAT, M. P.; BOEKHOORN, S. S.; VINGERLING, J. R.; HOFMAN, A.; OOSTRA, B. A.; UITTERLINDEN, A. G.; STIJNEN, T.; VAN DUIN, C. M.; DE JONG, P. T. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. **JAMA**, v. 296, n. 3, p. 301-9, 2006.

DEWAN, A.; LIU, M.; HARTMAN, S.; ZHANG, S. S.; LIU, D. T.; ZHAO, C.; TAM, P. O.; CHAN, W. M.; LAM, D. S.; SNYDER, M.; BARNSTABLE, C.; PANG, C. P.; HOH, J. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. **Science**, v. 314, n. 5801, p. 989-992, 2006.

DIAZ, A.; FERREIRA, A.; SIM, R.B. Complement evasion by *Echinococcus granulosus*: sequestration of host factor H in the hydatid cyst wall. **J. Immunol.**, v. 158, n. 8, p. 3779-3786, 1997.

DIEUDON NÉ-VATRAN, A.; KRENTZ, S.; BLOM, A. M.; MERI, S.; HENRIQUES-NORMARK, B.; RIESBECK, K.; ALBIGER, B. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* bind the complement inhibitor C4b-binding protein in a PspC allele-dependent fashion. **J. Immunol.**, v. 182, n. 12, p. 7865-7877, 2009.

DONOSO, L. A.; KIM, D.; FROST, A.; CALLAHAN, A.; HAGEMAN, G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. **Surv. Ophthalmol.**, v. 51, n. 2, p. 137-52, 2006.

DRAGON-DUREY, M. A.; FREMEAUX-BACCHI, V.; LOIRAT, C.; BLOUIN, J.; NIAUDET, P.; DESCHENES G.; COPPO, P.; HERMAN-FRIDMAN, W.; WEISS, L. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 15, n. 3, p. 787-795, 2004.

DUTHY, T. G.; ORMSBY, R. J.; GIANNAKIS, E.; OGUNNIYI, A. D.; STROEHER, U. H.; PATON, J. C.; GORDON, D. L. The human complement regulator factor H binds pneumococcal surface protein PspC via short consensus repeats 13 to 15. **Infect. Immun.**, v. 70, n. 10, p. 5604-11, 2002.

EDWARDS, A. O.; RITTER III, R.; ABEL, K. J.; MANNING, A.; PANHUYSEN, C.; FARRER, L. A. Complement Factor H polymorphism and age-related macular degeneration. **Science**, v. 308, n. 5720, p. 421-424, 2005.

EHRlich, R.; MORGENROTH, J. Ueber Haemolysine: zweite Mittheilung. **Berl. Klin. Woch.**, v. 36, p. 481-486, 1899.

ELSNER, J.; OPPERMANN, M.; CZECH, W.; KAPP, A. C3a activates the respiratory burst in human polymorphonuclear neutrophilic leukocytes via pertussis toxin-sensitive G-proteins. **Blood**, v. 83, n. 11, p. 3324-3331, 1994.

ESPARZA-GORDILLO, J.; SORIA, J. M.; BUIL, A.; ALMASY, L.; BLANGERO, J.; FON TCUBERTA, J.; RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA, S. Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. **Immunogenetics**, v. 56, n. 2, p. 77-82, 2004a.

ESPARZA-GORDILLO, J.; SORIA, J. M.; BUIL, A.; SOUTO, J. C.; ALMASY, L.; BLANGERO, J.; DE CÓRDOBA, S. R.; FON TCUBERTA, J. Genetic correlation between plasma levels of C4BP isoforms containing beta chains and susceptibility to thrombosis. **J. Med. Genet.**, v. 41, n. 1, p. e5, 2004b.

FAGERNESS, J. A.; MALLER, J. B.; NEALE, B. M.; REYNOLDS, R. C.; DALY, M. J.; SEDDON, J. M. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. **Eur. J. Hum. Gen.**, v. 17, p. 100–104, 2009.

FAINE, S. **Leptospira and leptospirosis**. Boca Raton: CRC Press, 1994.

FALCÃO, D. A.; REIS, E. S.; PAIXÃO-CAVALCANTE, D.; AMANO, M. T.; DELCOLLI, M. I.; FLORIDO, M. P.; ALBUQUERQUE, J. A.; MORAES-VASCONCELOS, D.; DUARTE, A. J.; GRUMACH, A. S.; ISAAC, L. Deficiency of the human complement regulatory protein factor h associated with low levels of component C9. **Scand. J. Immunol.**, v. 68, n. 4, p. 445-55, 2008.

FARKAS, I.; BARANYI, L.; LIPOSITS, Z. S.; YAMAMOTO, T.; OKADA, H. Complement C5a anaphylatoxin fragment causes apoptosis in TGW neuroblastoma cells. **Neuroscience**, v. 86, n. 3, p. 903-11, 1998.

FEARON, D. T.; LOCKSLEY, R. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. **Science**, v. 272, n. 5258, p. 50-53, 1996.

FERREIRA DE PAULA, P.; DE PAULA, P. F.; BARBOSA, J. E.; FERRIANI, V. P. L.; JUNIOR, P. R.; NUDELMAN, V.; LATORRE, M. R. D. O.; ISAAC, L. Ontogeny of complement regulatory proteins: concentrations of factor H, factor I, C4b binding protein, properdin and vitronectin in healthy children of different age and in adults. **Scand. J. Immunol.**, v. 58, n. 5, p. 572-577, 2003.

FISHER, S. A.; ABECASIS, G. R.; YASHAR, B. M.; ZAREPARSI, S.; SWAROOP, A.; IYENGAR, S. K.; KLEIN, B. E.; KLEIN, R.; LEE, K. E.; MAJEWSKI, J.; SCHULTZ, D. W.; KLEIN, M. L.; SEDDON, J. M.; SANTANGELO, S. L.; WEEKS, D. E.; CONLEY, Y. P.; MAH, T. S.; SCHMIDT, S.; HAINES, J. L.; PERICAK-VANCE, M. A.; GORIN, M. B.; SCHULZ, H. L.; PARDI, F.; LEWIS, C. M.; WEBER, B. H. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. **Hum. Mol. Genet.**, v. 14, n. 15, p. 2257–2264, 2005.

FISHER, S. A.; RIVERA, A.; FRITSCHKE, L. G.; BABADJANOVA, G.; PETROV, S.; WEBER, B. H. Assessment of the contribution of CFH and chromosome 10q26 AMD susceptibility loci in a Russian population isolate. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 91, n. 5, p. 576-578, 2007.

FORRESTER, J. V. Macrophages eyed in macular degeneration. **Nat. Med.**, v. 9, n. 11, p. 1350-1351, 2003.

FRANCIS, K.; VAN. BEEK, J.; CANOVA, C.; NEAL, J. W.; GASQUE, P. Innate immunity and brain inflammation: the key role of complement. **Exp. Rev. Mol. Med.**, v. 5, n. 15, p. 1-19, 2003.

FRIEDMAN, E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 130, n. 5, p. 658-663, 2000.

FUJITA, T.; TAKIUCHI, M.; IIDA, K.; NAGAKI, K.; INAI, S. The activation mechanism of the alternative pathway of the human complement system by the immune precipitate formed with F (ab')₂ of rabbit IgG antibody: the generation of C3- and C5-cleaving enzymes on the immune precipitate. **Immunochemistry**, v. 14, n. 1, p. 25-30, 1977.

FUSE, N.; MIYAZAWA, A.; MENGKEGALE, M.; YOSHIDA, M.; WAKUSAWA, R.; ABE, T.; TAMAI, M. Polymorphisms in Complement Factor H and Hemicentin-1 genes in a Japanese population with dry-type age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 142, n. 6, p. 1074-1076, 2006.

GARRED, P.; HETLAND, G.; MOLLNES, T. E.; STOERVOLD, G. Synthesis of C3, C5, C6, C7, C8 and C9 by human. fibroblasts. **Scand. J. Immunol.**, v. 32, n. 5, p. 555-560, 1990.

GARRED, P. Mannose-binding lectin genetics: from A to Z. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 36, p. 1461-1466, 2008. Pt. 6.

GASQUE, P.; MORGAN, B. P.; LEGOEDDEC, J.; CHAN, P.; FONTAINE, M. Human. skeletal myoblasts spon taneously activate allogenic complement but are resistant to killing. **J. Immunol.**, v. 156, n. 9, p. 3402-3411, 1996.

GASS, J. D. M. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatmente. 4th ed. In: **Diseases causing choroidal exudative and hemorrhagic localized (diiform) detachment of the reina and retinal pigmentum epithelium**. St Louis: Mosby, 1997. p. 49-286.

GERARD, C.; GERARD, N. P. C5a anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 12, p. 775-808, 1994.

GERARD, N. P.; LU, B.; LIU, P.; CRAIG, S; FUJIWARA, Y; OKINAGA, S; GERARD, C. AN. anti-inflammatory function for the complement anaphylatoxin C5a-binding protein C5L2. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 48, p. 39677-39680, 2005.

GERL, V. B.; BOHL, J.; PITZ, S.; STOFFELNS, B.; PFEIFFER, N.; BHAKDI, S. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 43, n. 4, p. 1104-8, 2002.

GERSHOV, D.; KIM, S.; BROTH, N.; ELKON, K. B. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. **J. Exp. Med.**, v. 192, n. 9, p. 1353-64, 2000.

GIANNAKIS, E.; JOKIRANTA, T. S.; MALE, D. A.; RANGANATHAN, S.; ORMSBY, R. J.; FISCHETTI, V. A.; MOLD, C.; GORDON, D. L. A common site within factor H SCR 7 responsible for binding heparin, C-reactive protein and streptococcal M protein **Eur. J. Immunol.**, v. 33, n. 4, p. 962-9, 2003.

GOLD, B.; MERRIAM, J. E.; ZERNANT, J.; HANCOX, L. S.; TAIBER, A. J.; GEHRS, K.; CRAMER, K.; NEEL, J.; BERGERON, J.; BARILE, G. R.; SMITH, R. T.; AMD GENETICS CLINICAL STUDY GROUP; HAGEMAN, G. S.; DEAN, M.; ALLIKMETS, R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 38, n. 4, p. 458-462, 2006.

GOLD, B.; MERRIAM, J. E.; ZERNANT, J.; HANCOX, L. S.; TAIBER, A. J.; GEHRS, K.; CRAMER, K.; NEEL, J.; BERGERON, J.; BARILE, G. R.; SMITH, R. T.; AMD GENETICS CLINICAL STUDY GROUP; HAGEMAN, G. S.; DEAN, M.; ALLIKMETS, R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 38, n. 4, p. 458-62, 2008.

GOICOECHEA, J. M.; HULL, M. W.; SEVOV, S. C. Heteroatomic deltahedral clusters: synthesis and structures of closo-[Bi₃Ni₄ (CO)₆]³⁻, closo-[Bi₄Ni₄ (CO)₆]²⁻, the open cluster [Bi₃Ni₆ (CO)₉]³⁻, and the intermetalloid closo-[Nix@[Bi₆Ni₆ (CO)₈]]⁴⁻. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 25, p. 7885-93, 2007.

GORDIYENKO, N; CAMPOS, M; LEE, J.W.; FARISS, R.N.; SZTEIN, J.; RODRIGUEZ, I.R. RPE cells internalize low-density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL (oxLDL) in

large quantities in vitro and in vivo. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 45, p. 2822-2829, 2004.

GORDON, D. L.; KAUFMAN, R. M.; BLACKMORE, T. K.; KWON G, J.; LUBLIN, D. M.; Identification of complement regulatory domains in human factor H. **J. Immunol.**, v. 155, n. 1, p. 348-356, 1995.

GOTOH, N.; YAMADA, R.; HIRATANI, H.; RENAULT, V.; KUROIWA, S.; MON ET, M.; TOYODA, S.; CHIDA, S.; MANDAI, M.; OTANI, A.; YOSHIMURA, N.; MATSUDA, F. No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration. in Japanese. **Hum. Genet.**, v. 120, n. 1, p. 139-43, 2006.

GOTOH, N.; KUROIWA, S.; KIKUCHI, T.; ARAI, J.; ARAI, S.; YOSHIDA, N.; YOSHIMURA, N. Apolipoprotein E polymorphisms in Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 138, n. 4, p. 567-573, 2004.

GRASSI, M.A.; FINGERT, J.H.; SCHEETZ, T.E.; ROOS, B.R.; RITCH, R.; WEST, S.K.; KAWASE, K.; SHIRE, A.M.; MULLINS, R.F.; STONE, E.M. Ethnic variation in AMD-associated complement factor H polymorphism p. Tyr402His. **Hum. Mutat.**, v. 27, n. 9, p. 921-5, 2006.

GRASSI, M. A.; FOLK, J. C.; SCHEETZ, T. E.; SCHEETZ, T. E.; TAYLOR, C. M.; SHEFFIELD, V. C.; STON E, E. M. Complement factor H polymorphism p. Tyr402His and cuticular Drusen. **Arch. Ophthalmol.**, v. 125, n. 1, p. 93-97, 2007.

GREENFIELD, J. R.; SAMARAS, K.; JENKINS, A. B.; KELLY, P. J.; SPECTOR, T. D.; GALLIMORE, J. R.; PEPYS, M. B.; CAMPBELL, L. V. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. **Circulation**, v. 109, n. 24, p. 3022-3028, 2004.

GUPTA, O. P.; BROWN, G. C.; BROWN, M. M. Age-related macular degeneration: the costs to society and the patient. **Curr. Opin. Ophthalmol.**, v. 18, n. 3, p. 201-5, 2007.

HAAB, O. Erkrankungen der macula lutea. **Zentralblatt Augenheilkd.**, v. 9, p. 384-391, 1885.

HAAPASALO, K.; JARVA, H.; SILJANDER, T.; TEWODROS, W.; VUOPIO-VARKILA, J.; JOKIRANTA, T. S. Complement Factor H allotype 402H is associated with increased C3b opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes*. **Mol. Microbiol.**, v. 70, n. 3, p. 583-94, 2008.

HAAPASALO, J.; NORDFORS, K.; JÄRVELÄ, S.; BRAGGE, H.; RANTALA, I.; PARKKILA, A. K.; HAAPASALO, H.; PARKKILA, S. Carbonic anhydrase II in the endothelium of glial tumors: a potential target for therapy. **Neuro Oncol.**, v. 9, n. 3, p. 308-13, 2007.

HADDAD, S.; CHEN, C. A.; SANTANGELO, S. L.; SEDDON, J. M. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. **Surv. Ophthalmol.**, v. 51, n. 4, p. 316-63, 2006.

HAGEMAN, G. S.; ANDERSON, D. H.; JOHNSON, L. V.; HANCOX, L. S.; TAIBER, A. J.; HARDISTY, L. I.; HAGEMAN, J. L.; STOCKMAN, H. A.; BORCHARDT, J. D.; GEHRS, K. M.; SMITH, R. J.; SILVESTRI, G.; RUSSELL, S. R.; KLAVER, CC; BARBAZETTO, I.; CHANG, S.; YANUZZI, L. A.; BARILE, G. R.; MERRIAM, J. C.; SMITH, RT.; OLSH, A. K.; BERGERON, J.; ZERNANT, J.; MERRIAM, J. E.; GOLD, B.; DEAN, M.; ALLIKMETS, R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 102, p. 7227-7232, 2005.

HAGEMAN, G. S.; LUTHER, P. J.; CHON, N. H.; JOHNSON, L. V.; ANDERSON, D. H.; MULLINS, R. F. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immunemediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. **Prog. Retin Eye Res.**, v. 20, n. 6, p. 705-732, 2001.

HAGEMAN, G. S.; HANCOX, L. S.; TAIBER, A. J.; GEHRS, K. M.; ANDERSON, D. H.; JOHNSON, L. V.; RADEKE, M. J.; KAVANAGH, D.; RICHARDS, A.; ATKINSON, J.; MERI, S.; BERGERON, J.; ZERNANT, J.; MERRIAM, J.; GOLD, B.; ALLIKMETS, R.; DEAN, M.; AMD CLINICAL STUDY GROUP Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. **Ann. Med.**, v. 38, n. 8, p. 592-604, 2006.

HAHN, P.; MILAM, A. H.; DUNAIEF, J. L. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. **Arch. Ophthalmol.**, v. 121, n. 8, p. 1099-1105, 2003.

HAINES, J. L.; HAUSER, M. A.; SCHMIDT, S.; SCOTT, W. K.; OLSON, L. M.; GALLINS, P.; SPENCER, K. L. KWAN, S. Y.; NOUREDDINE, M.; GILBERT, J. R.; SCHNETZ-BOUDAUD.; AGARWAL, A.; POSTEL, E. A.; PERICAK-VANCE, M. A. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. **Science**, 308, n. 5720, p. 419-421, 2005.

HAJELA, K.; KOJIMA, M.; AMBRUS, G.; WON G, K. H.; MOFFATT, B. E.; FERLUGA, J.; HAJELA, S.; GÁL, P.; SIM, R. B. The biological functions of MBL-associated serine proteases (MASPs). **Immunobiology**, v. 205, n. 4-5, p. 467-475, 2002.

HAMILTON, G.; PROITSIS, P.; WILLIAMS, J.; O'DONOVAN, M.; OWEN, M.; POWELL, J.; LOVESTON, S. Complement Factor H Y402H polymorphism is not associated with late onset Alzheimer's disease. **Neuromol. Med.**, v. 9, n. 4, p. 331-334, 2007.

HAWKINS, M. A. Markers of increased cardiovascular risk: are we measuring the most appropriate parameters? **Obes Res.**, v. 12, p. 107S-14S, 2004. Suppl. 2.

HANSSON, G. K. Regulation of immune mechanisms in atherosclerosis. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 947, p. 157-65, 2001.

HANSSON, G. K.; LIBBY, P.; SCHÖNBECK, U.; YAN, Z. Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Circ. Res.**, v. 91, n. 4, p. 281-91, 2002.

HEATH, S. E.; JOHNSON, R. Leptospirosis. **J. Am. Vet Med. Assoc.**, v. 205, n. 11, p. 1518-23, 1994.

HELLWAGE, J.; MERI, T.; HEIKKILÄ, T.; ALITALO, A.; PANELIUS, J.; LAHDENNE, P.; SEPPÄLÄ, I. J. T.; MERI, S. The Complement Regulator Factor H Binds to the Surface Protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 11, p. 8427-8435, 2001.

HEPBURN, N. J.; RUSEVA, M. M.; HARRIS, C. L.; MORGAN, B. P. Complement, roles in renal disease and modulation for therapy, **Clin. Nephrol.**, v. 70, n. 5, p. 357-76, 2008.

HIEMSTRA, P. S.; LANGELER, E.; COMPIER, B.; KEEPERS, Y.; LEIJH, P. C.; VAN DEN BARSELAAR, M. T.; OVERBOSCH, D.; DAHA, M. R. Complete and partial deficiencies of complement factor D in a Dutch family. **J. Clin. Invest.**, v. 84, n. 6, p. 1957-61, 1989.

HOGASEN, K.; JANSEN, J. H.; MOLLNES, T. E.; HOVDENES, J.; HARBOE, M. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. **J. Clin. Invest.**, v. 95, n. 3, p. 1054-61, 1995.

HONG, M. H.; JIN, C. H.; SATO, T.; ISHIMI, Y.; ABE, E.; SUDA, T. Transcriptional regulation of the production of third component of complement (C3) by $1\alpha,25$ dihydroxyvitamin D₃ in mouse marrow-derived stromal cells (ST2) and primary osteoblastic cells. **Endocrinology**, v. 129, n. 5, p. 2774, 1991.

HORSTMANN, R. D.; SIEVERTSEN, H. J.; KNOBLOCH, J.; FISCHETTI, V. A. Antiphagocytic activity of streptococcal M protein: selective binding of complement control protein factor H. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 85, n. 5, p. 1657-1661, 1988.

HOSTETTER, M. K. The iC3b receptor of *Candida albicans* and its roles in pathogenesis. **Vaccine**, v. 26, p. 1108-112, 2008. Suppl. 8.

HOVIS, K. M.; MCDOWELL, J. V.; GRIFFIN, L.; MARCONI, R. T. Identification and characterization of a linear-plasmid-encoded factor H-binding protein (FhbA) of the relapsing fever spirochete *Borrelia hermsii*. **J. Bacteriol.**, v. 186, p. 2612-2618, 2004.

HYMAN, L.; SCHACHAT, AP; HE, Q; LESKE, MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration. Risk Factors Study Group. **Arch. Ophthalmol.**, v. 118, n. 9, p. 351-358, 2000.

HUGHES, A. E.; ORR, N.; ESFANDIARY, H.; DIAZ-TORRES, M.; GOODSHIP, T.; CHAKRAVARTHY, U. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 38, n. 10, p. 1173-1177, 2006.

ISHIDA, B. Y.; BAILEY, K. R.; DUNCAN, K. G.; CHALKLEY, R. J.; BURLINGAME, A. L.; KANE, J. P.; SCHWARTZ, D. M. Regulated expression of apolipoprotein E by human retinal pigment epithelial cells. **J. Lipid. Res.**, v. 45, n. 2, p. 263-71, 2004.

ISHIDA, O.; OKU, H.; IKEDA, T.; NISHIMURA, M.; KAWAGOE, K.; NAKAMURA, K. Is *Chlamydia pneumoniae* infection a risk factor for age related macular degeneration? **Br. J. Ophthalmol.**, v. 87, n. 5, p. 523-4, 2003.

ISHIKO, S.; AKIBA, J.; HORIKAWA, Y.; YOSHIDA, A. Detection of drusen in the fellow eye of Japanese patients with age-related macular degeneration using scanning laser ophthalmoscopy. **Ophthalmology**, v. 109, n. 11, p. 2165-9, 2002.

JAKOBSDOTTIR, J.; CON LEY, Y. P.; WEEKS, D. E.; MAH, T. S.; FERRELL, R. E.; GORIN, M. B. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 77, n. 3, p. 389-407, 2005.

JANEWAY, C. A. Jr; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 20, p. 197-216, 2002.

JANULCZYK, R.; IANNELLI, F.; SJOHOLM, A. G.; POZZI, G.; BJÖRCK, L. Hic, a novel surface protein of *Streptococcus pneumoniae* that interferes with complement function. **J. Biol. Chem.**, v. 275, n. 47, p. 37257-63, 2000.

JARVA, H.; JANULCZYK, R.; HELLWAGE, J.; ZIPFEL, P. F.; BJÖRCK, L.; MERI, S. *Streptococcus pneumoniae* evades complement attack and opsonophagocytosis by expressing the pspC locus-encoded Hic protein that binds to short consensus repeats 8-11 of factor H. **J. Immunol.**, 168, n. 4, p. 1886-94, 2002.

JARVA, H.; JOKIRANTA, T. S.; HELLWAGE, J.; ZIPFEL, P. F.; MERI, S. Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with short consensus repeat domains 7 and 8-11. **J. Immunol.**, v. 163, n. 7, p. 3957-62, 1999.

JHA, P.; BORA, P. S.; SOHN, J. H.; KAPLAN, H. J.; BORA, N. S. Complement system and the eye. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 586, p. 53-62, 2006.

JI, S. R.; WU, Y.; POTEMPA, L. A.; LIANG, Y. H.; ZHAO, J. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 26, n. 4, p. 935-941, 2006.

JOH, K.; AIZAWA, S.; MATSUYAMA, N.; YAMAGUCHI, Y.; KITAJIMA, T.; SAKAI, O.; MOCHIZUKI, H.; USUI, N.; HAMAGUCHI, K.; MITARAI, T. Morphologic variations of dense deposit disease: light and electron microscopic, immunohistochemical and clinical findings in 10 patients. **Acta Pathol. Jpn.**, v. 43, n. 10, p. 552-65, 1993.

JOHNSON , L. V.; OZAKI, S.; STAPLES, M. K.; ERICKSON , P. A.; ANDERSON , D. H. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. **Exp. Eye Res.**, v. 70, n. 4, p. 441-449, 2000.

JOHNSON , L. V.; LEITNER W. P.; STAPLES, M. K.; ANDERSON , D. H. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. **Exp. Eye Res.**, v. 73, n. 6, p. 887-96, 2001.

JOHNSON , P. T.; BETTS, K. E.; RADEKE, M. J.; HAGEMAN, G. S.; ANDERSON , D. H.; JOHNSON , L. V. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 103, n. 46, p. 17456-17461, 2006.

JOHNSON , E.; BERGGARD, K.; KOTARSKY, H.; HELLWAGE, J.; ZIPFEL, P. F.; SJÖBRING, U.; LINDAHL, G. Role of the hypervariable region in streptococcal M proteins: binding of human complement inhibitor. **J. Immunol.**, v. 161, n. 9, p. 4894–4901, 1998.

JOZSI, M.; MANUELIAN, T.; HEINEN, S.; OPPERMAN, M.; ZIPFEL, P. F. Attachment of the soluble complement regulator factor H to cell and tissue surfaces: relevance for pathology. **Histol. Histopathol.**, v. 19, n. 1, p. 251-8, 2004.

JUDSON , R.; BRAIN, C.; DAIN, B.; WINDEMUTH, A.; RUAÑO, G.; REED, C. New and confirmatory evidence of an association. between APOE genotype and baseline C-reactive protein in dyslipidemic individuals. **Atherosclerosis**, v. 177, n. 2, p. 345-51, 2004.

KANDA, A.; CHEN, W.; OTHMAN, M.; BRANHAM, K. E. H.; BROOKS, M. KHANNA, R.; HE, S.; LYON S, R.; ABECASIS, G. R.; SWAROOP, A. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 104, n. 41, p. 16227–16232, 2007.

KATZ, Y.; STRUNK, R. C. Synovial fibroblast-like cells synthesize seven proteins of the complement system. **Arthritis Rheum.**, v. 31, n. 11, p. 1365, 1988.

KAUR, I.; HUSSAIN, A.; HUSSAIN, N.; DAS, T.; PATHANGAY, A.; MATHAI, A.; HUSSAIN, A.; NUTHETI, R.; NIRMALAN, P. K.; CHAKRABARTI, S. Analysis of CFH, TLR4, and APOE polymorphism in India suggests the Tyr402His variant of CFH to

be a global marker for age-related macular degeneration. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 9, p. 3729-35, 2006.

KEMPER, C.; ATKINSON, J. P.; T-cell regulation: with complements from innate immunity, **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, n. 1, p. 9-18, 2007.

KERR, A. R.; PATERSON, G. K.; McCLUSKEY, J.; IANNELLI, F.; OGGIONI, M. R.; POZZI, G.; MITCHELL, T. J. The contribution of PspC to pneumococcal virulence varies between strains and is accomplished by both complement evasion and complement-independent mechanisms. **Infect. Immun.**, v. 74, n. 9, p. 5319-24, 2006.

KIJLSTRA, A.; LAHEIJ, E.; HENDRIKSE, F. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. **Ocul. Immunol. Inflamm.**, v. 13, n. 1, p. 3-11, 2005.

KIM, N. R.; KANG, J. H.; KWON, O. W.; LEE, S. J.; OH, J. H.; CHIN, H. S. Association between complement factor H gene polymorphisms and neovascular age-related macular degeneration in Koreans. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 49, n. 5, p. 2071-6, 2008.

KLASKA, I.; NOWAK, J. Z. The role of complement in physiology and pathology **Postepy Hig. Med. Dosw.**, v. 61, p. 167-77, 2007.

KLAVER, C. C.; KLIFFEN, M.; VAN DUIN, C. M.; HOFMAN, A.; CRUTS, M.; GROBBEE, D. E.; VAN BROECKHOVEN, C.; DE JONG, P. T. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 63, n. 1, p. 200-206, 1998.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; FRANKE, T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Study. **Ophthalmology**, v. 100, n. 3, p. 406-414, 1993.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; TOMANY, S. C.; WONG, T. Y. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 137, n. 3, p. 435-444, 2004.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; KNUDSON, M. D.; COTCH, M. F.; WONG, T. Y.; LIU, K.; BURKE, G. L.; SAAD, M. F.; JACOBS, D. R. JR.; SHARRETT, A. R. Subclinical atherosclerotic cardiovascular disease and early age-related macular degeneration. in a

multiracial cohort: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. **Arch. Ophthalmol.**, v. 125, n. 4, p. 534-543, 2007.

KLEIN, R. J.; ZEISS, C.; CHEW, E. Y.; TSAI, J-T.; SACKLER, R. S.; HAYNES, C.; HENNING, A. K.; SANGIOVANNI, J. P.; MANE, S. M.; MAYNE, S. T.; BRACKEN, M. B.; FERRIS, F. L.; OTT, J.; BARNSTABLE, C.; HOH, J. Complement Factor H polymorphism in age-related macular degeneration. **Science**, v. 308, n. 5720, p. 385-389, 2005.

KLUIN-NELEMANS, H. C.; VAN VELZEN-BLAD, H.; VAN HELDEN, H. P.; DAHA, M. R. Functional deficiency of complement factor D in a monozygous twin **Clin. Exp. Immunol.**, v. 58, n. 3, p. 724-730, 1984.

KÖHL, J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases. **Mol. Immunol.**, v. 38, n. 2-3, p. 175-187, 2001.

KOTARSKY, H.; HELLWAGE, J.; JOHNSON, E.; SKERKA, C.; SVENSSON, H. G.; LINDAHL, G.; SJOBRING, U.; ZIPFEL, P. F. Identification of a domain in human factor H and factor H-like protein-1 required for the interaction with streptococcal M proteins. **J. Immunol.**, v. 160, n. 7, p. 3349-3354, 1998.

KOVACS, A.; TORNVALL, P.; NILSSON, R.; TEGNÉR, J.; HAMSTEN, A.; BJÖRKEGREN, J. Human C-reactive protein slows atherosclerosis development in a mouse model with human-like hypercholesterolemia. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 104, n. 34, p. 13768-73, 2007.

KRAICZY, P.; HELLWAGE, J.; SKERKA, C.; KIRSCHFINK, M.; BRADE, V.; ZIPFEL, P. F.; WALLICH, R. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: mapping of a complement-inhibitor factor H-binding site of BbCRASP-3, a novel member of the Erp protein family. **Eur. J. Immunol.**, v. 33, n. 3, p. 697-707, 2003

KRAICZY, P.; WÜRZNER, R. Complement escape of human pathogenic bacteria by acquisition of complement regulators. **Mol. Immunol.**, v. 43, n. 1-2, p. 31-44, 2006.

KRISHNAIAH, S.; DAS, T.; NIRMALAN, P. K.; NUTHETI, R.; SHAMANNA, B. R.; RAO, G. N.; THOMAS, R. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 12, p. 4442-4449, 2005.

KRYCH-GOLDBERG, M.; ATKINSON, J. P. Structure-function relation ship of complement receptor type 1. **Immunol. Rev.**, v. 180, p. 112-122, 2001.

KUHN, S.; ZIPFEL, P. F. Mapping of domains required for decay acceleration activity of the human factor H-like protein 1 and factor H. **Eur. J. Immunol.**, v. 26, n. 10, p. 2383-2387, 1996.

LARAKEB, A.; LEROY, S.; FRÉMEAUX-BACCHI, V.; MON TCHILOVA, M.; PELOSSE, B.; DUNAND, O.; DESCHÊNES, G.; BENSMAN, A.; ULINSKI, T. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency are there therapeutic con sequences? **Pediatr Nephrol.**, v. 22, n. 11, p. 1967-1970, 2007.

LACKUM, K.; MILLER, J. C.; BYKOWSKI, T.; RILEY, S. P.; WOODMAN, M. E.; BRADE, V.; KRAICZY, P.; STEVENSON , B.; WALLICH, R. *Borrelia burgdorferi* regulates expression of complement regulator-acquiring surface protein 1 during the mammal-tick infection cycle. **Infect. Immun.**, v. 73, n. 11, p. 7398–7405, 2005.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, n. 5259, p. 680-685, 1970.

LAMBRIS, J. D.; RICKLIN, D.; GEISBRECHT, B. V. Complement evasion by human pathogens. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 6, n. 2, p. 132-142, 2008.

LAINE, M.; JARVA, H.; SEITSON EN, S.; HAAPASALO, K.; LEHTINEN, M. J.; LINDEMAN, N.; ANDERSON , D. H.; JOHNSON , P. T.; JÄRVELÄ, I.; JOKIRANTA, T. S.; HAGEMAN, G. S.; IMMON EN, I.; MERI, S. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein **J. Immunol.**, v. 178, n. 6, p. 3831-3836, 2007.

LAU, L. I.; CHEN, S. J.; CHENG, C. Y.; YEN, M. Y.; LEE, F. L.; LIN, M. W.; HSU, W. M.; WEI, Y. H. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 8, p. 3242-6, 2006.

LAWS, S. M.; HON E, E.; GANDY, S.; MARTINS, R. N. Expanding the association. between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. **J. Neurochem.**, v. 84, n. 6, p. 1215-36, 2003.

LEGOEDEDEC, J.; GASQUE, P.; JEANNE, J. F.; FON TAINÉ, M. Expression. of the complement alternative pathway by human myoblasts in vitro. Biosynthesis of C3, factor B, factor H and factor I. **Eur. J. Immunol.**, v. 25, n. 12, p. 3460, 1995.

LEGOEDEDEC, J.; GASQUE, P.; JEANNE, J. F.; SCOTT, M.; FON TAINÉ, M. Complement classical pathway expression by human skeletal myoblasts in vitro. **Mol. Immunol.**, v. 34, n. 10, p. 735, 1997.

van LEEUWEN, R.; IKRAM, M. K.; VINGERLING, J. R.; WITTEMAN, J. C.; HOFMAN, A.; DE JON, G. P. T. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 44, n. 9, p. 3771-3777, 2003.

van LEEUWEN, R.; KLAVER, C. C.; VINGERLING, J. R.; HOFMAN, A.; van DUIJN, C. M.; STRICKER, B. H.; de JONG, P. T. Cholesterol and age-related macular degeneration : is there a link? **Am. J. Ophthalmol.**, v. 137, n. 4, p. 750-752, 2004.

LEVY, N. J.; NICHOLSON -WELLER, A.; BAKER, C. J.; KASPER, D. L. Potentiation of virulence by group B streptococcal polysaccharides. **J. Infect Dis.**, v. 149, n. 6, p. 851-60, 1986.

LI, M.; ATMACA-SON MEZ, P.; OTHMAN, M.; BRANHAM, K. E.; KHANNA, R.; WADE, M. S.; LI, Y.; LIANG, L.; ZAREPARSI, S.; SWAROOP, A.; ABECASIS, G. R. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 38, n. 9, p. 1049-54, 2006.

LOMAR, A. V.; VERONESI, R.; BRITO, T.; DIAMENT, D. Leptospiroses. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R (Ed.). **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997.

LOWE, G. D. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non -cardiovascular disease. **J. Thromb. Haemost.**, v. 3, p. 1618-27, 2005.

MAGNUSSON, K. P.; DUAN, S.; SIGURDSSON, H.; PETURSSON, H.; YANG, Z.; ZHAO, Y.; BERNSTEIN, P. S.; GE, J.; JOHNSON, F.; STEFANSSON, E.; HELGADOTTIR, G.; ZABRISKIE, N. A.; JOHNSON, T.; BJÖRNSSON, A.; THORLACIUS, T.; JONSSON, P. V.; THORLEIFSSON, G.; KON G, A.; STEFANSSON,

H.; ZHANG, K.; STEFANSSON, K.; GULCHER, J. R. CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. **PLoS Med.**, v. 3, n. 1, p. e5, 2006.

MAHLEY, R. W.; HUANG, Y. Apolipoprotein E: from atherosclerosis to Alzheimer's disease and beyond. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 10, n. 3, p. 207-217, 1999.

MAHLEY, R. W.; RALL, S. C., Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein **Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.**, v. 1, p. 507-537, 2000.

MALLER, J.; GEORGE, S.; PURCELL, S.; FAGERNESS, J.; ALTSHULER, D.; DALY, M. J.; SEDDON, J. M. Common variation in three genes, including a non coding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 38, n. 9, p. 1055-9, 2006.

MALLER, J. B.; FAGERNESS, J. A.; REYNOLDS, R. C.; NEALE, B. M.; DALY, M. J.; SEDDON, J. M.. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. **Nat. Genet.**, v. 39, n. 10, p. 1200-1201, 2007.

MANCINI, G.; CARBON ARA, A. O.; HEREMANS, J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. **Immunochemistry**, v. 2, p. 235-241, 1965.

MANDAL, M. N.; AYYAGARI, R. Complement factor H: spatial and temporal expression and localization in the eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 9, p. 4091-4097, 2006.

MARKIEWSKI, M. M.; LAMBRIS, D. The role of complement in inflammatory disease from behind the scenes into the spotlight. **Am. J. Pathol.**, v. 171, n. 3, p. 715-727, 2007.

MARX, J. Genetics. A clearer view of macular degeneration. **Science**, v. 311, n. 5768, p. 1704-5, 2006.

MÄRZ, W.; SCHARNAGL, H.; HOFFMANN, M. M.; BOEHM, B. O.; WINKELMANN, B. R. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). **Eur. Heart J.**, v. 25, n. 23, p. 2109-2119, 2004.

MATASUURA, E.; KOBAYASHI, K.; HURLEY, B. L.; LOPEZ, L. R. Atherogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I (oxLDL/beta2GPI) complexes in

patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. **Lupus**, v. 15, n. 7, p. 478-483, 2006.

MASILAMANI, M.; KASSAHN, D.; MIKKAT, S.; GLOCKER, M. O.; ILLGES, H. B. cell activation leads to shedding of complement receptor type II (CR2/CD21) **Eur. J. Immunol.**, v. 33, n. 9, p. 2391-2397, 2003.

MCGWIN, G. JR; XIE, A.; OWSLEY, C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 112, n. 3, p. 488-94, 2005.

MCRAE, J. L.; DUTHY, T. G.; GRIGGS, K. M.; ORMSBY, R. J.; COWAN, P. J.; CROMER, B. A.; MCKINSTRY, W. J.; PARKER, M. W.; MURPHY, B. F.; GORDON, D. L. Human Factor H-Related Protein 5 has co-factor activity, inhibits C3 convertase activity and associates with lipoprotein **J. Immunol.**, 174, n. 10, p. 6250-6256, 2005.

MEDOF, M. E.; IIDA, K.; NUSSENZWEIG, V. Role of the complement receptor CR1 in the processing of substrate-bound C3. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 421, p. 299-306, 1983.

MERI, S.; JÖRDENS, M.; JARVA, H. Microbial complement inhibitors as vaccines. **Vaccine**, v. 26S, p. I113-I117, 2008.

MERI, T.; HARTMANN, A.; LENK, D.; ECK, R.; WÜRZNER, R.; HELLWAGE, J.; MERI, S.; ZIPFEL, P. F. The yeast *Candida albicans* binds complement regulators factor H and FHL-1. **Infect. Immun.**, v. 70, n. 9, p. 5185-5192, 2002a.

MERI, T.; JOKIRANTA, T. S.; HELLWAGE, J.; BIALONSKI, A.; ZIPFEL, P. F.; MERI, S. On *Chocerca volvulus microfilariae* avoid complement attack by direct binding of factor H. **J. Infect. Dis.**, 185, n. 12, p. 1786-1793, 2002b.

MERI, T.; MURGIA, R.; STEFANEL, P.; MERI, S.; CINCO, M. Regulation of complement activation at the C3-level by serum resistant leptospire. **Microb. Pathog.**, v. 39, n. 4, p. 139-147, 2005.

MERI, S.; PANGBURN, M. K. Discrimination between activators and non activators of the alternative pathway of complement: regulation. via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 87, n. 10, p. 3982-3986, 1990.

METTS, M. S.; MCDOWELL, J. V.; THEISEN, M.; HANSEN, P. R.; MARCONI, R. T. Analysis of the OspE determinants involved in binding of factor H and OspE-targeting antibodies elicited during *Borrelia burgdorferi* infection in mice. **Infect. Immun.**, v. 71, n. 6, p. 3587-3596, 2003.

MICHALSKA-MALECKA, K.; SLOWINSKA, L.; DORECKA, M.; ROMANIUK, W. Correlations in some pathogenetic factors and values of hemorheological parameters in age-related macular degeneration. **Clin. Hemorheol. Microcirc.**, v. 38, n. 3, p. 209-216, 2008.

MILLER, E. R. 3RD; ERLINGER, T. P.; SACKS, F. M.; SVETKEY, L. P.; CHARLESTON, J.; LIN, P. H.; APPEL, L. J. A dietary pattern that lowers oxidative stress increases antibodies to oxidized LDL: results from a randomized controlled feeding study. **Atherosclerosis**, v. 83, n. 1, p. 175-182, 2005.

MIYAZAKI, M.; KIYOHARA, Y.; YOSHIDA, A.; IIDA, M.; NOSE, Y.; ISHIBASHI, T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 6, p. 1907-1910, 2005.

MOLD, C.; GEWURZ, H.; DUCLOS, T. W. Regulation of complement activation by C-reactive protein. **Immunopharmacology**, v. 42, n. 1-3, p. 23-30, 1999.

MONTEZUMA, S. R.; SOBRIN, L.; SEDDON, J. M. Review of genetics in age-related macular degeneration. **Semin. Ophthalmol.**, v. 22, n. 4, p. 229-240, 2007.

MORGAN, E. L. The role of prostaglandins in C3a-mediated suppression of human in vitro polyclonal antibody responses. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, v. 44, n. 1, p. 1-11, 1987.

MORI, K.; GEHLBACH, P. L.; KABASAWA, S.; KAWASAKI, I.; OOSAKI, M.; IIZUKA, H.; KATAYAMA, S.; AWATA, T.; YONEYA, S. Coding and non coding variants in the CFH gene, including rs1410996, influence the risk of age-related macular degeneration in a Japanese population. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 48, n. 11, p. 5315-5319, 2007.

MÜLLER-EBERHARD, H. J. Molecular organization and function of the complement system. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 57, p. 321-347, 1988.

MÜLLER-EBERHARD, H. J. The membrane attack complex of complement. **Ann. Rev. Immunol.**, v. 4, p. 503-528, 1986.

MULLINS, R. F.; RUSSELL, S. R.; ANDERSON, D. H.; HAGEMAN, G. S. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration. contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. **FASEB J.**, v. 14, n. 7, p. 835-846, 2000.

MUÑOZ, B.; WEST, S. K.; RUBIN, G. S.; SCHEIN, O. D.; QUIGLEY, H. A.; BRESSLER, S. B.; BANDEEN-ROCHE, K. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. **Arch. Ophthalmol.**, v. 118, n. 6, p. 819-825, 2000.

NATAF, S.; STAHEL, P. F.; DAVOUST, N.; BARNUM, SR. Complement anaphylatoxin receptors on neurons: new tricks for old receptors? **Trends Neurosci.**, v. 22, n. 9, p. 397, 1999.

NAUTA, A. J.; ROOS, A.; DAHA, M. R. A regulatory role for complement in innate immunity and autoimmunity, **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 134, n. 4, p. 310-323, 2004.

NEELEMAN, C.; GEELLEN, S. P.; AERTS, P. C.; DAHA, M. R.; MOLLNES, T. E.; ROORD, J. J.; POSTHUMA, G.; VAN. DIJK, H.; FLEER, A. Resistance to both complement activation and phagocytosis in type 3 pneumococci is mediated by the binding of complement regulatory factor H. **Infect. Immun.**, v. 67, n. 9, p. 4517-4524, 1999.

NICODEMO, A. C.; MEDEIROS, N.; DEL NEGRO, G.; AMATO NETO, V. Alterações hematológicas na leptospirose. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 31, n. 2, p. 71-79, 1989.

NIEDERKORN, J. Y. A renewed appreciation for ocular immune privilege. **Arch. Soc. Esp. Oftalmol.**, 80, n. 8, p. 437-8; 439-40, 2005.

NICULESCU, F.; RUS, H. The role of complement activation in atherosclerosis. **Immunol. Res.**, v. 30, n. 1, p. 73-80, 2004.

NILSSON, U. R.; MUELLER-EBERHARD, H. J. Isolation of beta 1f-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement. **J. Exp. Med.**, v. 122, p. 277-298, 1965.

NOWAK, M.; SWIETOCHOWSKA, E.; SZAPSKA, B.; MAREK, B.; WIELKOSZYNSKI, T.; KOZIOL, H.; KLIMEK, J.; KAJDANIUK, D.; KOS-KUDŁA, B.; OSTROWSKA, Z.; KARPE, J.; GŁOGOWSKA-SZELAG, J.; SIEMIŃSKA, L. The apolipoprotein E polymorphism in age related macular degeneration. **Klin. Oczna**, v. 106, p. 427–428, 2004. Suppl. 3.

OLIVER, M. A.; ROJO, J. M.; RODRÍGUEZ DE CÓRDOBA, S.; ALBERTI, S. Binding of complement regulatory proteins to group A Streptococcus. **Vaccine**, v. 26, p. 175-8, 2008. Suppl. 8.

OKAMOTO, H.; UMEDA, S.; OBAZAWA, M.; UMEDA, S.; OBAZAWA, M.; MINAMI, M.; NODA, T.; MIZOTA, A.; HONDA, M.; TANAKA, M.; KOYAMA, R.; TAKAGI, I.; SAKAMOTO, Y.; SAITO, Y.; MIYAKE, Y.; IWATA, T. Complement factor H polymorphisms in Japanese population with age-related macular degeneration. **Mol. Vis.**, v. 12, p. 156-158, 2006.

ORMSBY, R. J.; JOKIRANTA, T. S.; DUTHY, T. G.; GRIGGS, K. M.; SADLON, T. A.; GIANNAKIS, E.; GORDON, D. L. Localization of the third heparin-binding site in the human complement regulator factor H. **Mol. Immunol.**, v. 43, n. 10, p. 1624-1632, 2006.

OSHIMA, Y.; ISHIBASHI, T.; MURATA, T.; TAHARA, Y.; KIYOHARA, Y.; KUBOTA, T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population : the Hisayama study. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 85, n. 10, p. 1153-1157, 2001.

OUCHTERLON Y, Ö. Diffusion -in-gel methods for immunological analysis II. In: KALLOS, P.; WAKSMAN, B. H. (Ed.). **Progress in Allergy**. Basel: Karger, 1962. p. 30-154.

PANGBURN, M. K.; SCHREIBER, R. D.; MULLER-EBERHARD, H. J. Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein beta 1H for cleavage of C3b and C4b in solution. **J. Exp. Med.**, v. 146, n. 1, p. 257-270, 1977.

PANGBURN, M. K. Alternative pathway of complement. **Methods Enzymol.**, v. 162, p. 639-653, 1988.

PANGBURN, M. K.; FERREIRA, V. P.; CORTES, C. Discrimination. between host and pathogens by the complement system. **Vaccine**, v. 26, p. 115-21, 2008. Suppl. 8.

PAPPACHAN, J. M.; MATHEW, S.; THOMAS, B.; RENJINI, K.; SCARIA, C. K.; SHUKLA, J. The incidence and clinical characteristics of the immune phase eye disease in treated cases of human leptospirosis. **Indian J. Med. Sci.**, v. 61, n. 8, p. 441-447, 2007.

PARK, C. T.; WRIGHT, S. D. Plasma lipopolysaccharide-binding protein is found associated with a particle containing apolipoprotein A-I, phospholipid, and factor H-related proteins. **J. Biol. Chem.**, v. 271, n. 30, p. 18054-18060, 1996.

PENFOLD, P. L.; MADIGAN, M. C.; GILLIES, M. C.; PROVIS, J. M. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. **Prog. Retin Eye Res.**, v. 20, n. 3, p. 385-414, 2001.

PEREZ-CABALLERO, D.; GON ZALEZ-RUBIO, C.; GALLARDO, M. E.; VERA, M.; LOPEZ-TRASCASA, M.; RODRIGUEZ DE CORDOBA, S.; SANCHEZ-CORRAL, P. Clustering of missense mutations in C-terminal region. of Factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 68, n. 2, p. 478-484, 2001.

PÉREZ-CABALLERO, D.; GARCÍA-LAORDEN, I.; CORTÉS, G.; WESSELS, M. R.; DE CORDOBA, S. R.; ALBERTÍ, S. Interaction. between complement regulators and *Streptococcus pyogenes*: binding of C4b-binding protein and factor H/factor H-like protein 1 to M18 strains involves two different cell surface molecules. **J. Immunol.**, v. 173, n. 11, p. 6899-904, 2004.

PERKINS, S. J.; GOODSHIP, T. H. Molecular modelling of the C-terminal domains of factor H of human complement: a correlation between haemolytic uraemic syndrome and a predicted heparin binding site. **J. Mol. Biol.**, v. 316, n. 2, p. 217-24, 2002.

PICKERING, M. C.; COOK, H. T.; WARREN, J.; BYGRAVE, A. E.; MOSS, J.; WALPORT, M. J.; BOTTO, M. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. **Nat. Genet.**, v. 31, n. 4, p. 424-8, 2002.

PILLEMER, L.; BLUM, L.; LEPOW, I. H.; ROSS, O. A.; TODD, E. W.; WARDLAW, A. C. The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. **Science**, v. 120, n. 3112, p. 279-285, 1954.

PIO, R.; MARTINEZ, A.; UNSWORTH, E. J.; KOWALAK, J. A.; BENGOCHEA, J. A.; ZIPFEL, P. F.; ELSASSER, T. H.; CUTTITTA, F. Complement factor H is a serum-

binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 15, p. 12292-12300, 2001.

QUINTÃO, E. C. Is reverse cholesterol transport a misnomer for suggesting its role in the prevention of atheroma formation? **Atherosclerosis**, v. 116, n. 1, p. 1-14, 1995.

RAM, S.; SHARMA, A. K.; SIMPSON, S. D.; GULATI, S.; MCQUILLEN, D. P.; PANGBURN, M. K.; RICE, P. A. A novel sialic acid binding site on factor H mediates serum resistance of sialylated *Neisseria gonorrhoeae*. **J. Exp. Med.**, v. 187, n. 5, p. 743-52, 1998a.

RAM, S.; MCQUILLEN, D. P.; GULATI, S.; ELKINS, C.; PANGBURN, M. K.; RICE, P. A. Binding of complement factor H to loop 5 of porin protein 1A: a molecular mechanism of serum resistance of non sialated *Neisseria gonorrhoeae*. **J. Exp. Med.**, v. 188, n. 4, p. 671-680, 1998b.

RAM, S.; MACKINNION, F. G.; GULATI, S.; MCQUILLEN, D. P.; VOGEL, U.; FROSCH, M.; ELKINS, C.; GUTTORMSEN, H-K.; WETZLER, L. M.; OPPERMAN, M.; PANGBURN, M. K.; RICE, P. A. The contrasting mechanisms of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and group B *Neisseria meningitidis*. **Mol. Immunol.**, v. 36, n. 13-14, p. 915-928, 1999.

RATHINAM, S. R.; RATHNAM, S.; SELVARAJ, S.; DEAN, D.; NOZIK, R. A.; NAMPERUMALSAMY, P. Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 124, n. 1, p. 71-9, 1997.

RATHINAM, S.R. Ocular leptospirosis. **Curr. Opin. Ophthalmol.**, v. 13, n. 6, p. 381-6, 2002.

RAULET, D. H. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. **Nat. Immunol.**, v. 5, p. 996-1002, 2004.

REIS, E. S.; BARACHO, G. V.; LIMA, A S.; FARAH, C. S.; ISAAC, L. Homozygous hereditary C3 deficiency due to a premature stop codon. **J. Clin. Immunol.**, v. 22, n. 6, p. 321-330, 2002.

REIS, E. S.; BARBUTO, J. A.; ISAAC, L. Human monocyte-derived dendritic cells are a source of several complement proteins. **Inflamm. Res.**, v. 55, n. 5, p. 179-84, 2006.

REIS, E. S.; BARBUTO, J. A.; ISAAC, L. Complement components, regulators and receptors are produced by human monocyte-derived dendritic cells. **Immunobiology**, v. 212, n. 3, p. 151-7, 2007.

RIBALTA, J.; VALLVÉ, J. C.; GIRON A, J.; MASANA, L. Apolipoprotein and apolipoprotein receptor genes, blood lipids and disease. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 6, n. 2, p. 177-87, 2003.

RIVERA, A.; FISHER, S. A.; FRITSCH, L. G.; KEILHAUER, C. N.; LICHTNER, P.; MEITINGER, T.; WEBER, B. H. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. **Hum. Mol. Genet.**, v. 14, n. 21, p. 3227-36, 2005.

ROBMAN, L.; MAHDI, O. S.; WANG, J. J.; BURLUTSKY, G.; MITCHELL, P.; BYRNE, G.; GUYMER, R.; TAYLOR, H. Exposure to Chlamydia pneumoniae infection and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 48, n. 9, p. 4007-11, 2007

RODRIGUEZ DE CÓRDOBA, S.; ESPARZA-GORDILLO, J.; GOICOECHEA DE JORGE, E.; LOPEZ-TRASCASA, M.; SÁNCHEZ-CORRAL, P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. **Mol. Immunol.**, v. 41, n. 4, p. 355-67, 2004.

ROOIJAKKERS, S. H.; VAN STRIJP, J. A. Bacterial complement evasion. **Mol. Immunol.**, v. 44, n. 1-3, p. 23-32, 2008.

ROUGIER, N.; KAZATCHKINE, M. D.; ROUGIER, J. P.; FREMEAUX-BACCHI, V.; BLOUIN, J.; DESCHENES, G.; SOTO, B.; BAUDOUIN, V.; PAUTARD, B.; PROESMANS, W.; WEISS, E.; WEISS, L. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 9, n. 12, p. 2318-26, 1998.

ROHRER, B.; GUO, Y.; KUNCHITHAPATHAM, K.; GILKESON, G. S. Eliminating complement factor D reduces photoreceptor susceptibility to light-induced damage. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 48, n. 11, p. 5282-9, 2007.

RUDOLF, M.; IVANDIC, B.; WINKLER, J.; SCHMIDT-ERFURTH, U. Accumulation. of lipid particles in Bruch's membrane of LDL receptor knockout mice as a model of age-related macular degeneration. **Ophthalmologe**, v. 101, n. 7, p. 715-9, 2004.

RUSSELL, S. R.; MULLINS, R. F.; SCHNEIDER, B. L.; HAGEMAN, G. S. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 129, n. 2, p. 205-14, 2000.

SALEHEN, N.; STOVER, C. The role of complement in the success of vaccination. with con jugated vs. uncon jugated polysaccharide antigen. **Vaccine**, v. 26, n. 4, p. 451-459, 2008.

SANTANGELO, S. L.; YEN, C. H.; HADDAD, S.; FAGERNESS, J.; HUANG, C.; SEDDON, J. M. A discordant sib-pair linkage analysis of age-related macular degeneration. **Ophthalmic Genet.**, v. 26, n. 2, p. 61-67, 2005.

SANTOS, L. P. F.; DINIZ, J. R.; LEÃO, A. C. S.; SENA, M. F. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 68, p. 229-233, 2005.

SATO, T.; HONG, M. H.; JIN, C. H.; ISHIMI, Y.; UDAGAWA, N.; SHINKI, T.; ABE, E.; SUDA, T. The specific production of third component of complement by osteoblastic cells treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. **FEBS Lett.**, v. 285, n. 1, p. 21, 1991.

SCHAUMBERG, D. A.; HANKINSON, S. E.; GUO, Q.; RIMM, E.; HUNTER, D. J. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. **Arch. Ophthalmol.**, v. 125, n. 1, p. 55-62, 2007.

SCHLAF, G.; DEMBERG, T.; BEISEL, N.; SCHIEFERDECKER, H. L.; GÖTZE, O. Expression and regulation of complement factors H and I in rat and human cells: some critical notes. **Mol. Immunol.**, v. 38, n. 2-3, p. 231-9, 2001.

SCHMIDT, S.; KLAVER, C.; SAUNDERS, A.; POSTEL, E.; DE LA PAZ, M.; AGARWAL, A.; SMALL, K.; UDAR, N.; ONG, J.; CHALUKYA, M.; NESBURN, A.; KENNEY, C.; DOMURATH, R.; HOGAN, M.; MAH, T.; CONLEY, Y.; FERRELL, R.; WEEKS, D.; DE JONG, P. T.; VAN. DUIJN, C.; HAINES, J.; PERICAK-VANCE, M.;

GORIN, M. A pooled case-control study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age-related maculopathy. **Ophthalmic. Genet.**, v. 23, n. 4, p. 209-223, 2002.

SCHOLL, H. P.; WEBER, B. H.; NÖTHEN, M. M.; WIENKER, T.; HOLZ, F. G. Y402H polymorphism in complement factor H and age-related macula degeneration (AMD). **Ophthalmologe**, v. 102, n. 11, p. 1029-1035, 2005.

SCHOLL, H. P.; FLECKENSTEIN, M.; CHARBEL, I. P.; KEILHAUER, C.; HOLZ, F. G.; WEBER, B. H. An update on the genetics of age-related macular degeneration. **Mol. Vis.**, v. 13, p. 196-205, 2007.

SCHOLL, H. P.; CHARBEL-ISSA, P.; WALIER, M.; JANZER, S.; POLLOK-KOPP, B.; BÖRNCKE, F.; FRITSCHKE, L. G.; CHON G, N. V.; FIMMERS, R.; WIENKER, T.; HOLZ, F. G.; WEBER, B. H.; OPPERMAN, M. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. **PLoS One**, v. 3, n. 7, p. e2593, 2008.

SEDDON, J. M.; GENSLER, G.; MILTON, R. C.; KLEIN, M. L.; RIFAI, N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. **JAMA**, v. 291, n. 6, p. 704-710, 2004.

SEIFERT, P. S.; HUGO, F.; TRANUM-JENSEN, J.; ZÄHRINGER, U.; MUHLY, M.; BHAKDI, S. Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions. **J. Exp. Med.**, v. 172, n. 2, p. 547-557, 1990.

SEITSON EN, S.; LEMMELÄ, S.; HOLOPAINEN, J.; TOMMILA, P.; RANTA, P.; KOTAMIES, A.; MOILANEN, J.; PALOSAARI, T.; KAARNIRANTA, K.; MERI, S.; IMMON EN, I.; JÄRVELÄ, I. Analysis of variants in the complement factor H, the elongation of very long chain fatty acids-like 4 and the hemicentin 1 genes of age-related macular degeneration in the Finnish population. **Mol. Vis.**, v. 12, p. 796-801, 2006.

SEPP, T.; KHAN, J. C.; THURLBY, D. A.; SHAHID, H.; CLAYTON, D. G.; MOORE, A. T.; BIRD, A. C.; YATES, J. R. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and non smokers. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 2, p. 536-40, 2006.

SHARMA, A. K.; PANGBURN, M. K. Identification of three physically and function ally distinct binding sites for C3b in human complement factor H by deletion mutagenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, n. 20, p. 10996-101001, 1996.

SHEN, Y.; HALPERIN, J. A.; BENZAQUEN, L.; LEE, C. M. Characterization of neuronal cell death induced by complement activation. **Brain Res. Protoc.**, v. 1, n. 2, p. 186-94, 1997.

SHEN, D.; TUO, J.; PATEL, M.; HERZLICH, A. A.; DING, X.; CHEW, E. Y.; CHAN, C. C. Chlamydia pneumoniae infection, complement factor H variants and age-related macular degeneration. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 93, n. 3, p. 405-408, 2009.

SHOBACK, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, n. 4, p. 391-403, 2008.

SHI, F-D.; LJUNGGREN, H-G.; SARVETNICK, N. Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. **Trends Immunol.**, v. 22, n. 2, p. 97-101, 2001.

SHOWELL, H. J.; GLOVSKY, M. M.; WARD, P. A. C3a-induced lysosomal enzyme secretion from human neutrophils: lack of inhibition by f met-leu-phe antagonists and inhibition by arachidonic acid antagonists. **Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.**, v. 67, n. 3, p. 227-232, 1982.

SIMONELLI, F.; FRISIO, G.; TESTA, F.; DI FIORE, R.; VITALE, D. F.; MANITTO, M. P.; BRANCATO, R.; RINALDI, E.; SACCHETTI, L. Polymorphism p. 402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 90, n. 9, p. 1142-5, 2006.

SIVAPRASAD, S.; BAILEY, T. A.; CHON G, V. N. Bruch's membrane and the vascular intima: is there a common basis for age-related changes and disease? **Clin. Exp. Ophthalmol.**, v. 33, n. 5, p. 518-23, 2005.

SJOBERG, A.; ON NERFJORD, P.; MORGELIN, M.; HEINEGARD, D.; BLOM, A. M. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 37, p. 32301-32308, 2005.

SJOBERG, A. P.; TROUW, L. A.; CLARK, S. J.; SJÖLANDER, J.; HEINEGÅRD, D.; SIM, R.B.; DAY, A.J.; BLOM, A.M. The factor H variant associated with age-related macular degeneration (H384) and the non -disease associated form bind differentially to C-reactive protein, fibromodulin, DNA, and necrotic cells. **J. Biol. Chem.**, v. 282, n. 15, p. 10894-10900, 2007.

SJÖWALL, C.; WETTERÖ, J.; BENGTSSON, T.; ASKENDAL, A.; ALMROTH, G.; SKOGH, T.; TENGVALL, P. Solid-phase classical complement activation by C-reactive protein (CRP) is inhibited by fluid-phase CRP-C1q interaction. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 352, n. 1, p. 251-258, 2007.

SKERKA, C.; LAUER, N.; HATMANN, A.; HEINAN, S.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U.; WEINBERGER, A. W. A.; KEILHAUER, C.; SUEHNEL, J.; WEBER, B. H. F.; ZIPFEL, P. F. Mutation in factor H (Y402H) associated with age-related macular degeneration (AMD) results in reduced binding activities. **Mol. Immunol.**, v. 44, n. 1-3, p. 241, 2007.

SKERKA, C.; ZIPFEL, P. F. Complement factor H related proteins in immune diseases. **Vaccine**, v. 26S, p. I9-I14, 2008.

SKERKA, C.; LAUER, N.; WEINBERGER, A. A.; KEILHAUER, C. N.; SUHNEL, J.; SMITH, R.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U.; FRITSCH, L.; HEINEN, S.; HARTMANN, A.; WEBER, B. H.; ZIPFEL, P. F. Defective complement control of factor H (Y402H) and FHL-1 in age-related macular degeneration. **Mol. Immunol.**, v. 44, n. 13, p. 3398-3406, 2007.

SMITH, J. D. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. **Ann. Med.**, v. 32, n. 2, p. 118-27, 2000.

SOUIED, E. H.; BENLIAN, P.; AMOUYEL, P.; FEINGOLD, J.; LAGARDE, J. P.; MUNNICH, A.; KAPLAN, J.; COSCAS, G.; SOUBRANE, G. The e4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. **Am. J. Ophthalmol.**, v. 125, n. 3, p. 353-359, 1998.

SOUIED, E. H.; LEVEZIEL, N.; RICHARD, F.; DRAGON -DUREY, M-A., COSCAS, G.; SOUBRANE, G.; BENLIAN, P.; FREMEAUX-BACCHI, V. Y402H Complement Factor H polymorphism associated with exudative age-related degeneration. in the French population. **Mol. Vision**, v. 11, p. 1135-1140, 2005.

SOUZA, R. C.; LAGE, L.; GOLDESNTIN-SCHAINBERG, C.; MACEDO, A. R.; CARRASCO, S.; GONÇALVES, C. R. Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement behçet's disease. **Clinics**, 62, n. 6, p. 685-690, 2007.

SPENCER, K. L.; OLSON, L. M.; ANDERSON, B. M.; SCHNETZ-BOUTAUD, N.; SCOTT, W. K.; GALLINS, P.; AGARWAL, A.; POSTEL, E. A.; PERICAK-VANCE, M.

A.; HAINES, J. L. C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. **Hum. Mol. Genet.**, v. 17, n. 12, p. 1821-1824, 2008.

STEFAN, N.; FRITSCH, A.; WEIKERT, C.; BOEING, H.; JOOST, H. G.; HARING, H. U.; SCHULZE, M. B. Plasma fetuin A levels and the risk of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 57, n. 10, p. 2762-2767, 2008.

STOIBER, H.; SCHNEIDER, R.; JANATOVA, J.; DIERICH, M. P. Human complement proteins C3b, C4b, factor H and properdin react with specific sites in gp120 and gp41, the envelope proteins of HIV-1. **Immunobiology**, v. 193, n. 1, p. 98-113, 1995.

SPETH, C.; WÜRZNER, R.; STOIBER, H.; DIERICH, M. P. The complement system: pathophysiology and clinical relevance. **Wien. Klin. Wochenschr**, v. 111/10, p. 378-391, 1999.

STRUNK, R. C.; EIDLEN, D. M.; MASON, R. J. Pulmonary alveolar type II epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. **J. Clin. Invest.**, v. 81, n. 5, p. 1419, 1988.

SUANKRATAY, C.; MOLD, C.; ZHANG, Y.; LINT, T. F.; GEWURZ, H. Mechanism of complement-dependent haemolysis via the lectin pathway: role of the complement regulatory proteins. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 117, n. 3, p. 442-8, 1999.

SUNDSTROM, S. A.; KOMM, B. S.; PONCE-DE-LEON, H.; YI, Z.; TEUSCHER, C.; LYTTLE, C. R. Estrogen regulation of tissue-specific expression of complement C3. **J. Biol. Chem.**, v. 264, n. 28, p. 16941, 1989.

SWAROOP, A.; BRANHAM, K. E. H.; CHEN, W.; ABECASIS, G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration : a paradigm for dissecting complex disease traits. **Human Mol. Genetics**, v. 16, n. 2, p. R174-R182, 2007. Review Issue.

TAKABAYASHI, T.; VANNIER, E.; CLARK, B. D.; MARGOLIS, N. H.; DINARELLO, C. A.; BURKE, J. F.; GELFAND, J. A. A new biologic role for C3a and C3a desArg: regulation of TNF-alpha and IL-1 beta synthesis. **J. Immunol.**, v. 156, n. 9, p. 3455-3460, 1996.

TEDESCHI-BLOK, N.; BUCKLEY, J.; VARMA, R.; TRICHE, T. J.; HINTON, D. R. Population-based study of early age-related macular degeneration: role of the complement

factor H Y402H polymorphism in bilateral but not unilateral disease. **Ophthalmology**, v. 114, n. 1, p. 99-103, 2007.

TEZEL, T. H.; BORA, N. S.; KAPLAN, H. Pathogenesis of age-related macular degeneration. **Trends Mol. Med.**, v. 10, n. 9, p. 417-420, 2004.

THOMAS, A.; GASQUE, P.; VAUDRY, D.; GONZALEZ, B.; FONTAINE, M. Expression of a complete and functional complement system by human neuronal cells in vitro. **Int. Immunol.**, v. 12, n. 7, p. 1015-1023, 2000.

THURMAN, J. M.; LJUBANOVIĆ, D.; ROYER, P. A.; KRAUS, D. M.; MOLINA, H.; BARRY, N. P.; PROCTOR, G.; LEVI, M.; HOLERS, V. M. Altered renal tubular expression of the complement inhibitor Crry permits complement activation after ischemia/reperfusion. **J. Clin. Invest.**, v. 116, n. 2, p. 357-68, 2006.

UKA, J.; TAMURA, H.; KOBAYASHI, T.; YAMANE, K.; KAWAKAMI, H.; MINAMOTO, A.; MISHIMA, H. K. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. **Retina**, v. 26, n. 9, p. 985-7, 2006.

VAITH, P.; PRASAUSKAS, V.; POTEMPA, L. A.; PETER, H. H. Complement activation by C-reactive protein on the HEp-2 cell substrate. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 111, n. 2, p. 107-117, 1996.

VARMA, R.; FRASER-BELL, S.; TAN, S.; KLEIN, R.; AZEN, S. P.; LOS ANGELES LATINO EYE STUDY GROUP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. **Ophthalmology**, v. 111, n. 7, p. 1288-97, 2004.

VERMA, A.; HELLWAGE, J.; ARTIUSHIN, S.; ZIPFEL, P. F.; KRAICZY, P.; TIMONEY, J. F.; STEVENSON, B. LfhA, a novel factor H-binding protein of *Leptospira interrogans*. **Infect. Immun.**, v. 74, n. 5, p. 2659-2666, 2006.

VINE, A. K.; STADER, J.; BRANHAM, K.; MUSCH, D. C.; SWAROOP, A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. **Ophthalmology**, v. 112, n. 12, p. 2076-2080, 2005.

WALPORT, M. J. Complement. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 14, p. 1058-66, 2001a.

WALPORT, M. J. Complement. Second of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 15, p. 1140-4, 2001b.

WANG, J.; OHNO-MATSUI, K.; YOSHIDA, T.; KOJIMA, A.; SHIMADA, N.; NAKAHAMA, K-I.; SAFRANOVA, O.; IWATA, N.; SAIDO, T. C.; MOCHIZUKI, M.; MORITA, I. Altered Function of Factor I Caused by Amyloid β : Implication for Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration from Drusen. **J. Immunol.**, v. 181, n. 1, p. 712-720, 2008.

WARWICKER, P.; GOODSHIP, T. H.; DONNE, R. L.; PIRSON, Y.; NICHOLLS, A.; WARD, R. M.; TURNPENNY, P.; GOODSHIP, J. A. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. **Kidney Int.**, v. 53, n. 4, p. 836-844, 1998.

WEEKS, D. E.; CONLEY, Y. P.; TSAI, H. J.; MAH, T. S.; SCHMIDT, S.; POSTEL, E. A.; AGARWAL, A.; HAINES, J. L.; PERICAK-VANCE, M. A.; ROSENFELD, P. J.; PAUL, T. O.; ELLER, A. W.; MORSE, L. S.; DAILEY, J. P.; FERRELL, R. E.; GORIN, M. B. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 75, n. 2, p. 174-189, 2004.

WEILER, J. M.; DAHA, M. R.; AUSTEN, K. F.; FEARON, D. T. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein C3b. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 73, n. 9, p. 3268-72, 1976.

WELSCH, J.A.; RAM, S. Factor H and Neisseria pathogenesis. **Vaccine**, v. 26S, p. I40-I45, 2008.

WENER, M. H.; DAUM, P. R.; MCQUILLAN, G. M. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. **J. Rheumatol.**, v. 27, n. 10, p. 2351-9, 2000.

WHALEY, K. Biosynthesis of the complement components and the regulatory proteins of the alternative complement pathway of human peripheral blood monocytes. **J. Exp. Med.**, v. 151, n. 3, p. 501-516, 1980.

WHALEY, K.; RUDDY, S. Modulation of the alternative complement pathways by beta 1 H globulin **J. Exp. Med.**, v. 144, n. 5, p. 1147-63, 1976.

WHITE, R. T.; DAMM, D.; HANCOCK, N.; ROSEN, B. S.; LOWELL, B. B.; USHER, P.; FLIER, J. S.; SPIEGELMAN, B. M. Human adipsin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. **J. Biol. Chem.**, v. 267, n. 13, p. 9210, 1992.

WILLIAMS, L. W.; BURKS, A. W.; STEELE, R. W. Complement: function and clinical relevance. **Ann. Allergy**, v. 60, n. 4, p. 293-300, 1988.

WITZTUM, J. L.; STEINBERG, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. **J. Clin. Invest.**, v. 88, n. 6, p. 1785-92, 1991.

XING, C.; SIVAKUMARAN, T. A.; WANG, J. J.; ROCHTCHINA, E.; JOSHI, T.; SMITH, W.; MITCHELL, P.; IYENGAR, S. K. Complement factor H polymorphisms, renal phenotypes and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. **Genes Immun.**, v. 9, n. 3, p. 231-9, 2008.

YANG, Z.; CAMP, N. J.; SUN, H.; TON G, Z.; GIBBS, D.; CAMERON , D. J.; CHEN, H.; ZHAO, Y.; PEARSON , E.; LI, X.; CHIEN, J.; DEWAN, A.; HARMON , J.; BERNSTEIN, P. S.; SHRIDHAR, V.; ZABRISKIE, N. A.; HOH, J.; HOWES, K.; ZHANG, K. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. **Science**, v. 314, n. 5801, p. 992–993, 2006.

YATES, J. R.; SEPP, T.; MATHARU, B. K.; KHAN, J. C.; THURLBY, D. A.; SHAHID, H.; CLAYTON , D. G.; HAYWARD, C.; MORGAN, J.; WRIGHT, A. F.; ARMBRECHT, A. M.; DHILLON, B.; DEARY, L. J.; REDMON D, E.; BIRD, A. C.; MOORE, A. T. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, n. 6, p. 553-561, 2007.

YING, L.; KATZ, Y.; SCHLESINGER, M.; CARMI, R.; SHALEV, H.; HAIDER, N.; BECK, G.; SHEFFIELD, V. C.; LANDAU, D. Complement factor H gene mutation. associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 65, n. 6, p. 1538-1546, 1999.

YOUNG, I. S.; MCENENY, J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 29, p. 358-362, 2001. Pt. 2.

YU, J.; WIITA, P.; KAWAGUCHI, R.; HONDA, J.; JORGENSEN, A.; ZHANG, K.; FISCHETTI, V.A.; SUN, H. Biochemical analysis of a common human polymorphism associate with age-related macular degeneration. **Biochemistry**, v. 46, n. 28, p. 8451-8461, 2007.

YUAN, X. M.; LI, W.; BAIRD, S. K.; CARLSSON, M.; MELEFORS, O. Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins. **Free Radic. Res.**, v. 38, n. 10, p. 1133-1142, 2004.

ZANNIS, V. I. Genetic polymorphism in human apolipoprotein E. **Methods Enzymol.**, v. 128:823-851, 1986.

ZARATIN, A.; GIDLUND, M.; BOSCHCOV, P.; CASTILHO, L.; DE FARIA, E. C. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein in normolipidemic smokers. **Am. J. Cardiol.**, v. 90, n. 6, p. 651-3, 2002.

ZAREPARSI, S.; REDDICK, A. C.; BRANHAM, K. E.; MOORE, K. B.; JESSUP, L.; THOMS, S.; SMITH-WHEELOCK, M.; YASHAR, B. M.; SWAROOP, A. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 45, n. 5, p. 1306–1310, 2004.

ZAREPARSI, S.; BRAHAM, K. E.; LI, M.; SHAH, S.; KLEIN, R. J.; OTT, J.; HOH, J.; ABECASIS, G. R.; SWAROOP, A. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. **Am. J. Hum. Genetics**, v. 77, n. 1, p. 149-153, 2005.

ZETTERBERG, M.; LANDGREN, S.; ANDERSSON, M. E.; PALMÉR, M. S.; GUSTAFSON, D. R.; SKOOG, I.; MINTHON, L.; THELLE, D. S.; WALLIN, A.; BOGDANOVIC, N.; ANDREASEN, N.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with Alzheimer's disease. **Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.**, v. 147B, n. 6, p. 720-726, 2008.

ZIPFEL, P. F.; SKERKA, C. Complement factor H and related proteins: an expanding family of complement-regulatory proteins? **Immunol. Today**, v. 15, n. 3, p. 121-126, 1994.

ZIPFEL, P. F.; HELLWAGE, J.; FRIESE, M. A.; HEGASY, G.; JOKIRANTA, S. T.; MERI, S. Factor H and disease: a complement regulator affects vital body functions. **Mol. Immunol.**, v. 36, n. 4-5, p. 241-248, 1999.

ZIPFEL, P. F.; SKERKA, C.; HELLWAGE, J.; JOKIRANTA, S. T.; MERI, S.; BRADE, V.; KRAICZY, P.; NORIS, M.; REMUZZI, G. Factor H family proteins: on complement, microbes and human diseases. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 30, p. 971-8, 2002. Pt. 6.

ZIPFEL, P. F.; HEINEN, S.; JOZSI, M.; SKERKA, C. Complement and diseases: Defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. **Mol. Immunol.**, v. 43, n. 1-2, p. 97-106, 2006.

ZIPFEL, P. F.; HALLSTRÖM, T.; HAMMERSCHMIDT, S.; SKERKA, C. The complement fitness factor H: role in human diseases and for immune escape of pathogens, like pneumococci. **Vaccine**, v. 26, p. I67-74, 2008. Suppl. 8.