

O Sistema Complemento

Vera Calich-2021

O Sistema Complemento

- Descrito por Pfeiffer e Isaef em 1894

Vibrião colérico em peritônio de animal imune = lise

- Bordet em 1895

Vibrião + soro de animal imune + soro fresco normal = lise
Ac- termoestável Complemento- termo-lábil

- Princípio de Funcionamento

Ativação de Proteínas “em Cascata” que utiliza mais do que 30 diferentes proteínas séricas

Vias de Ativação do Sistema Complemento

ATIVACÃO por 3 VIAS:

Via clássica: Requer complexos Ag-Ac e inicia-se pela ligação da proteína C1q

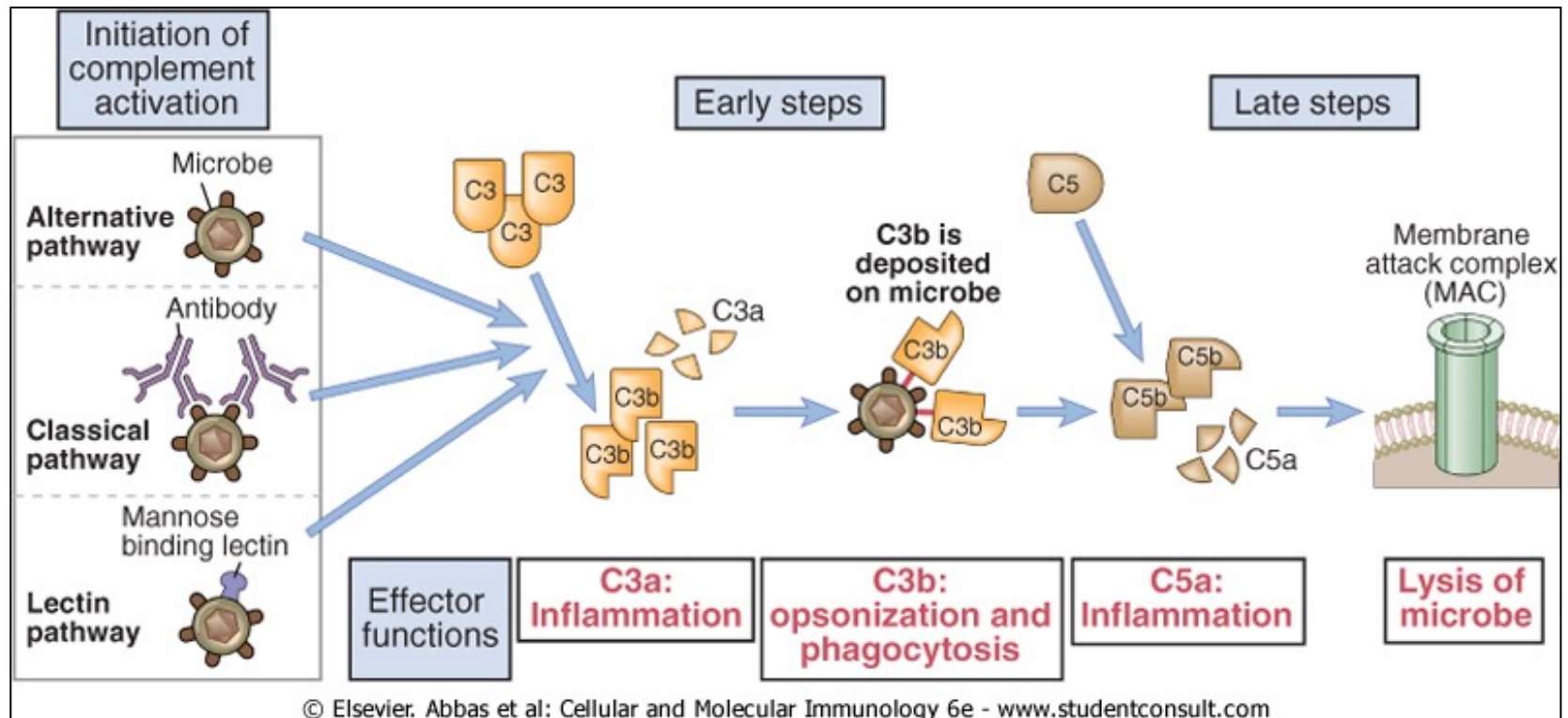
Via alternativa : Requer partícula ativadora (sup. micróbio) e inicia-se pela ativação de C3

Via das lectinas: Inicia-se pela ligação de MBP (Mannose Binding Lectin) a resíduos de manose da superf. dos micróbios

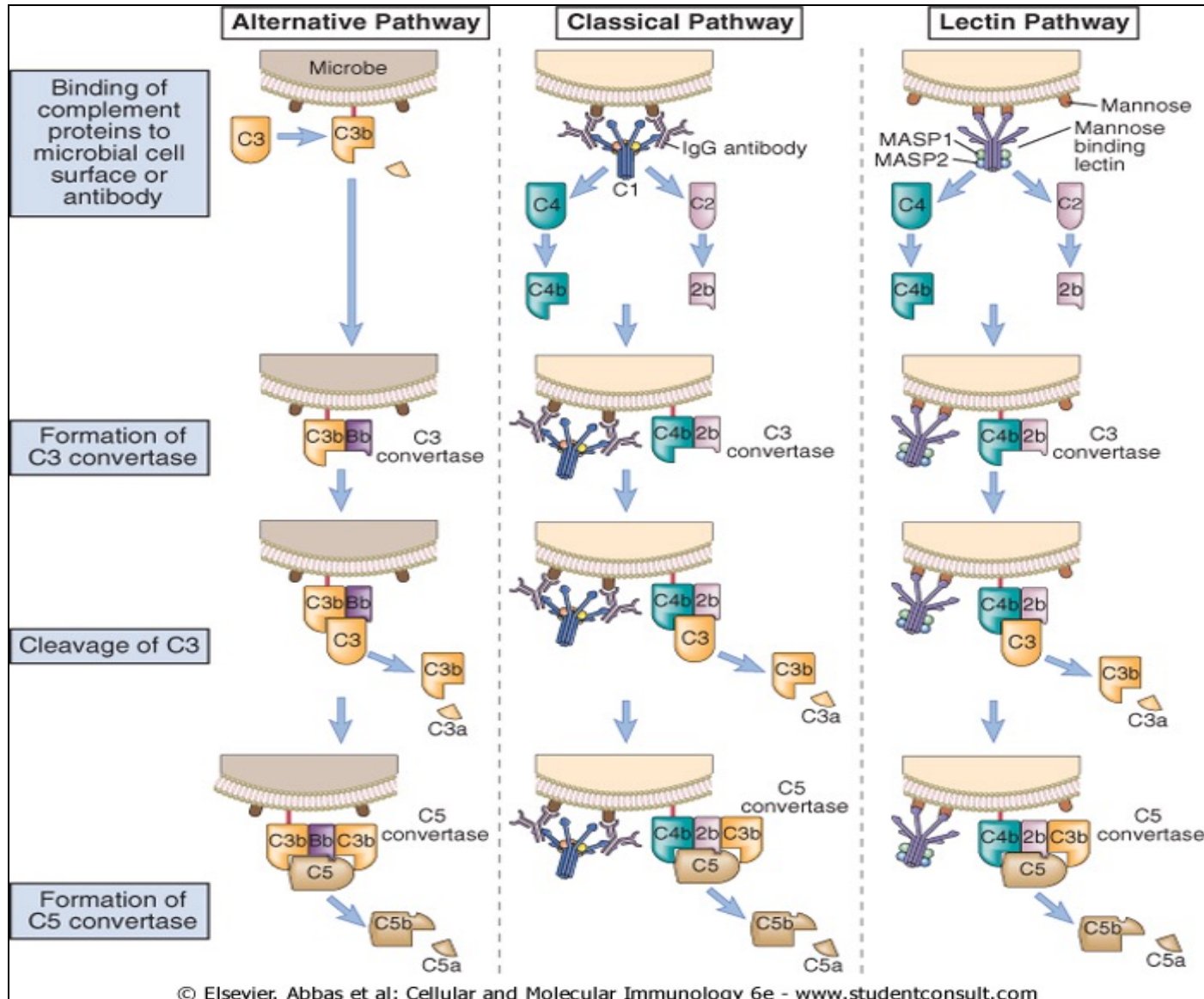
VIA EFETORA: Comum às 3 VIAS

ATIVIDADES BIOLÓGICAS: facilitação da fagocitose, quimiotaxia, ativação celular, lise celular

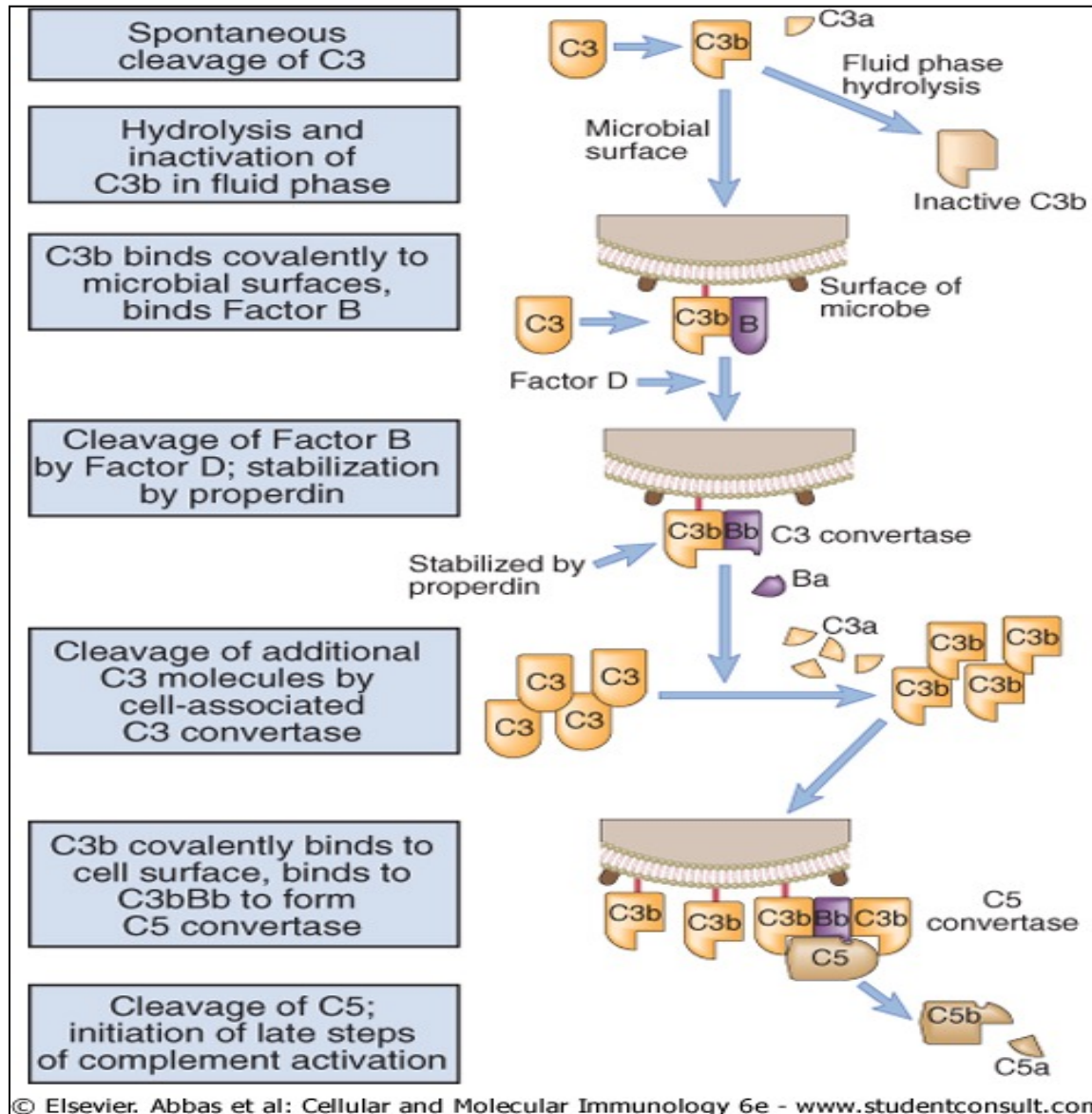
As Três Vias de Ativação do Sist. Complemento



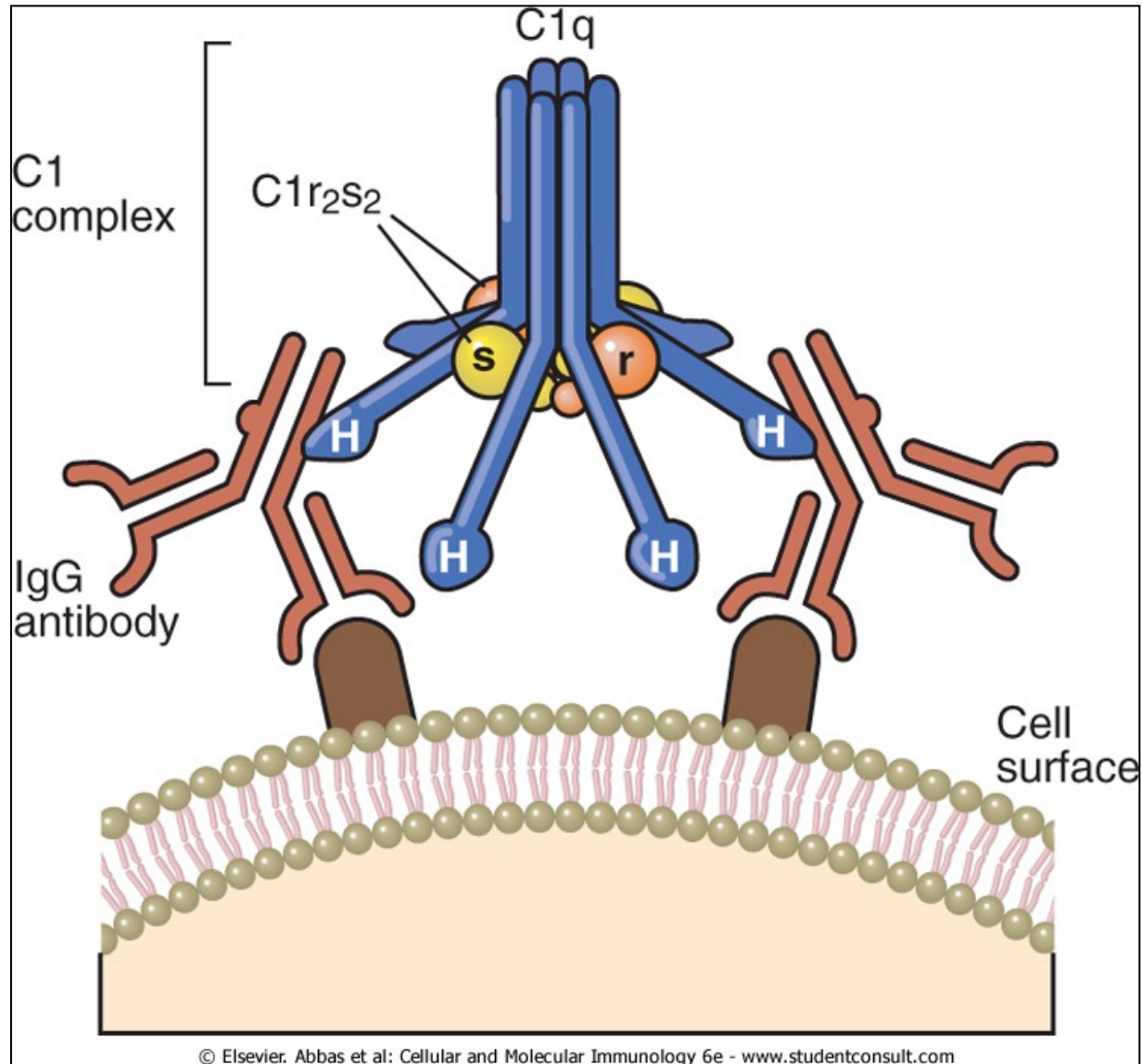
Etapas iniciais da ativação do complemento pelas vias alternativa, das lectinas e clássica



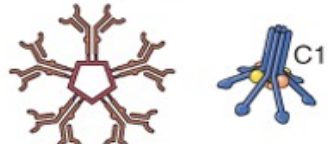
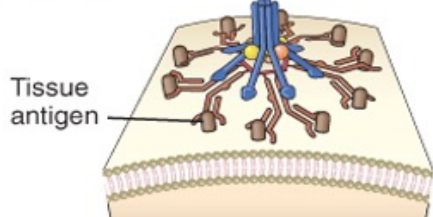
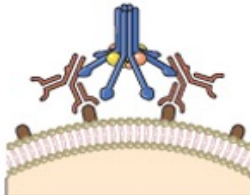
A Via Alternativa da Ativação do Complemento



A via Clássica se inicia pela ligação do complexo C1 (C1q, r, s) com a região Fc dos Acs(IgG ou IgM)

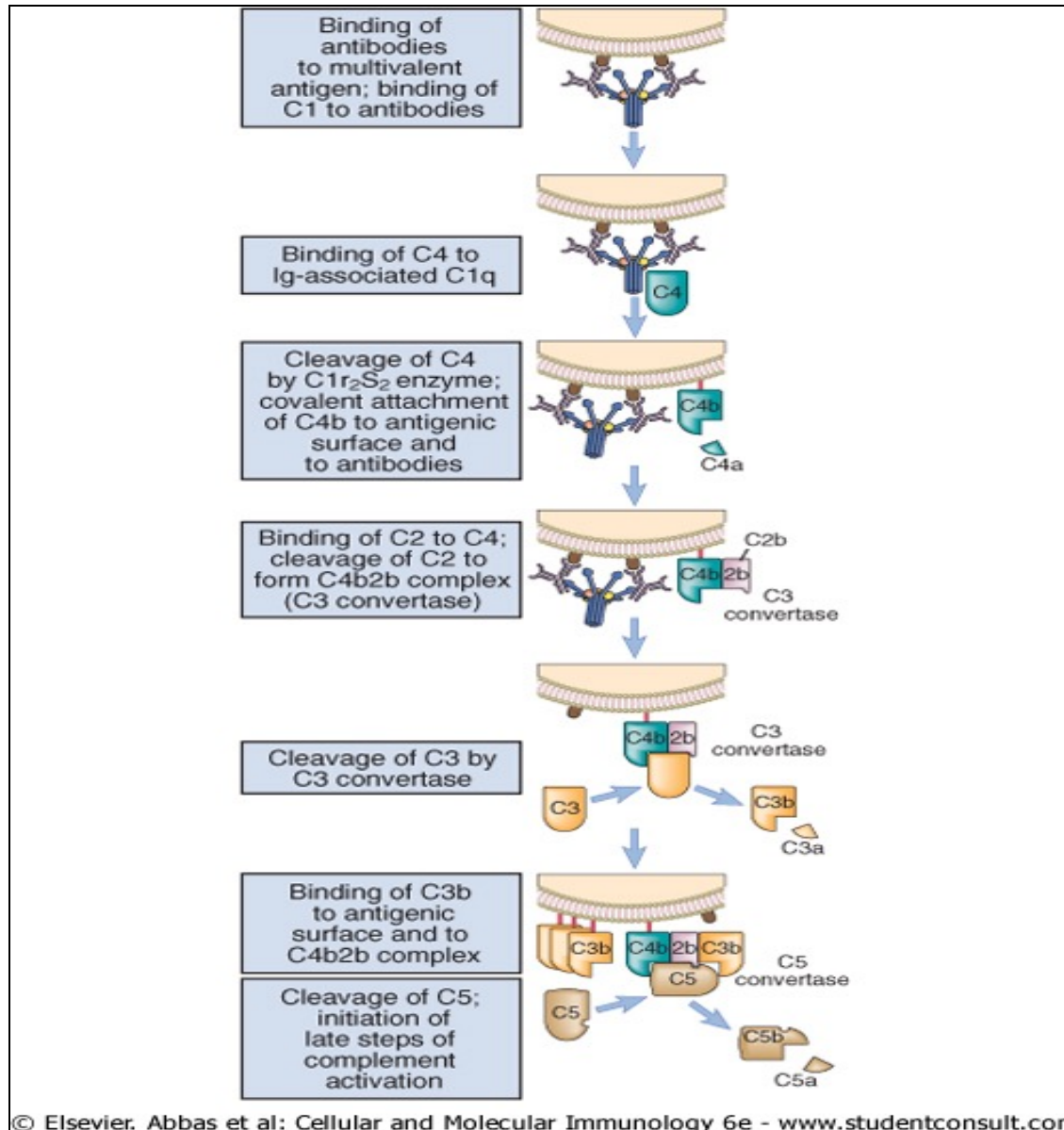


Para Ativar C1, IgM ou IgG devem estar modificadas pela ligação ao antígeno

	Complement activation
(A) Soluble IgM (planar form) 	No
(B) Antigen-bound IgM (staple form)  Tissue antigen	Yes
(C) Soluble IgG (Fc portions not adjacent) 	No
(D) Antigen-bound IgG 	Yes

© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

A Via Clássica de Ativação do Complemento



Via das Lectinas do S. Complemento

- Ligação da MBL (Mannose Binding Lectin) a manose do micróbio.
- MBL reconhece resíduos terminais de manose e fucose em polissacarídeos microbianos.
- A MBL é similar a C1q e se associa a serino-proteases (MASP1 e MASP2) que clivam C4 e C2.
- Mesmas etapas da via clássica, mas é ativada na ausência de Acs.

Via das Lectinas

MBL liga-se a fucose e manose corretamente espaçadas

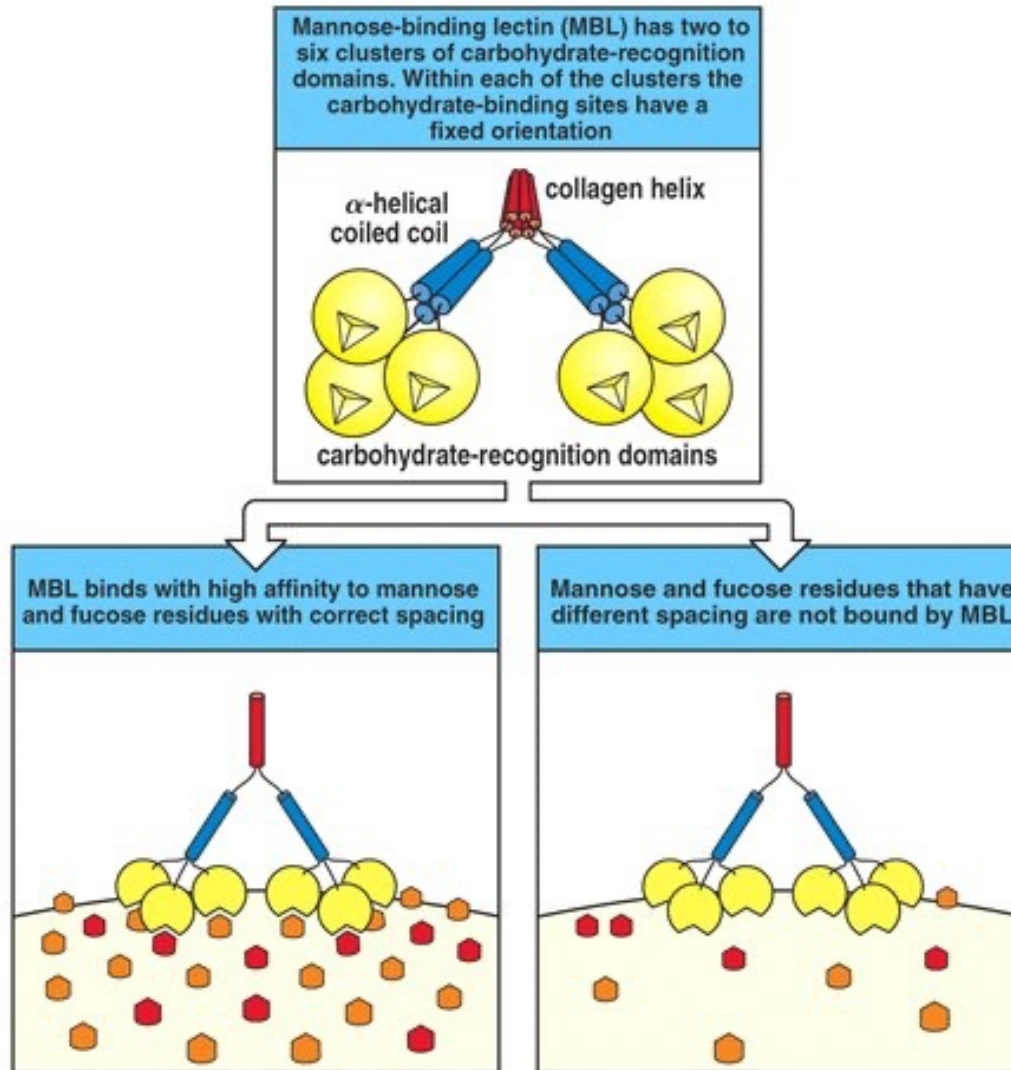
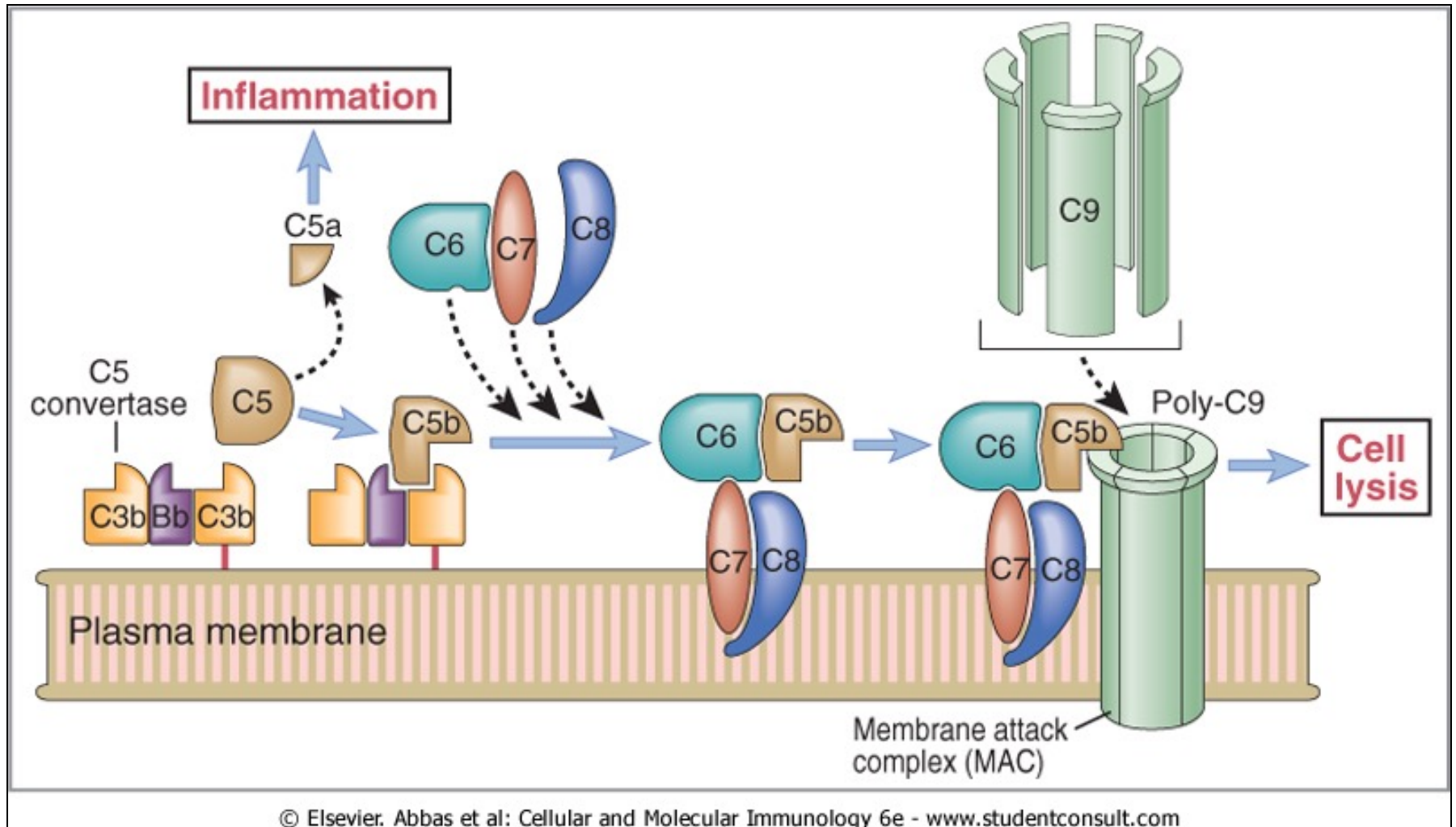


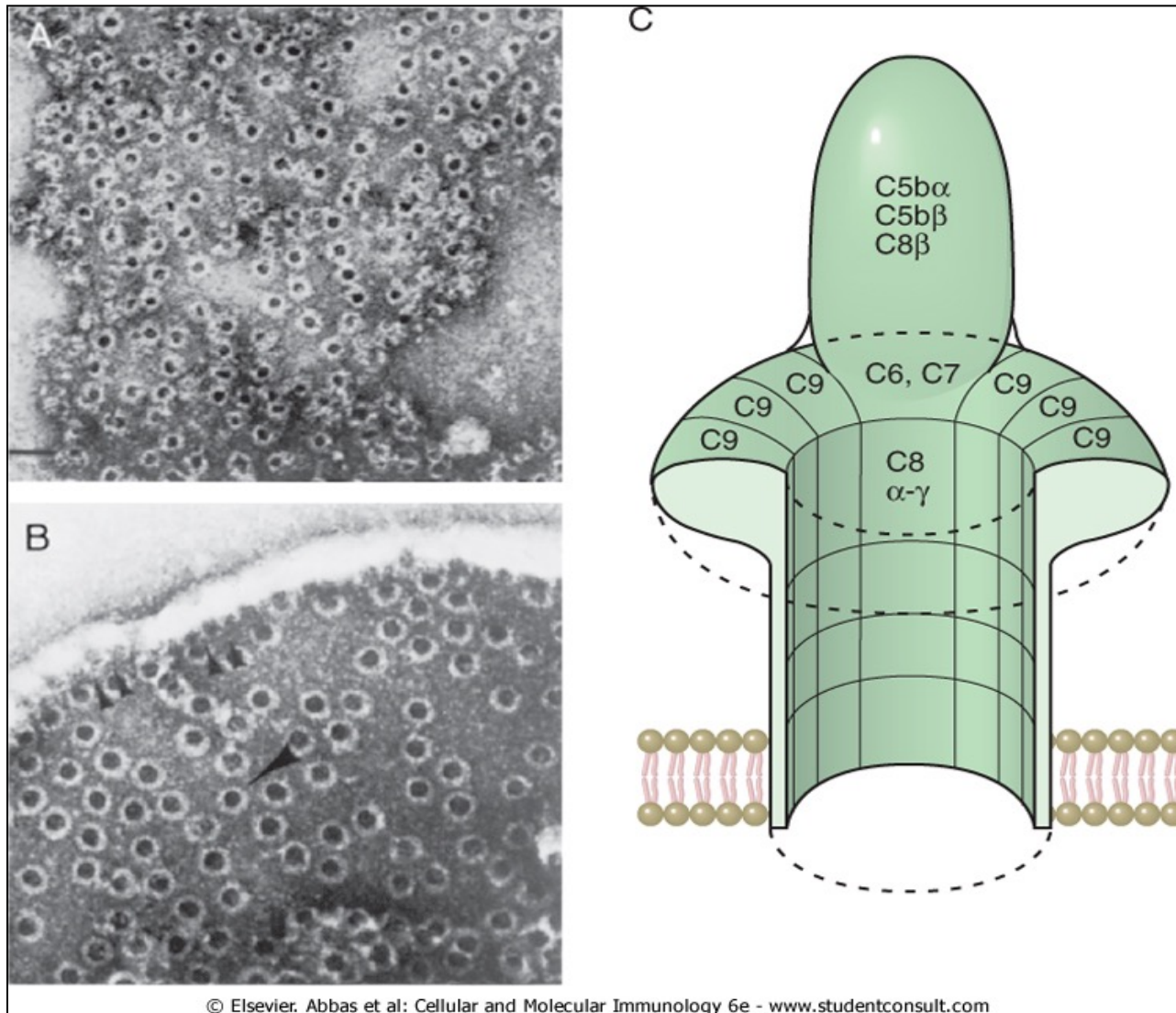
Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A Via Efetora e Formação do MAC

(Complexo de Ataque à Membrana)



Estrutura do the MAC nas Membranas Celulares. Lesões do Complemento em Membrana de Eritrócito (Micrografia Eletrônica).



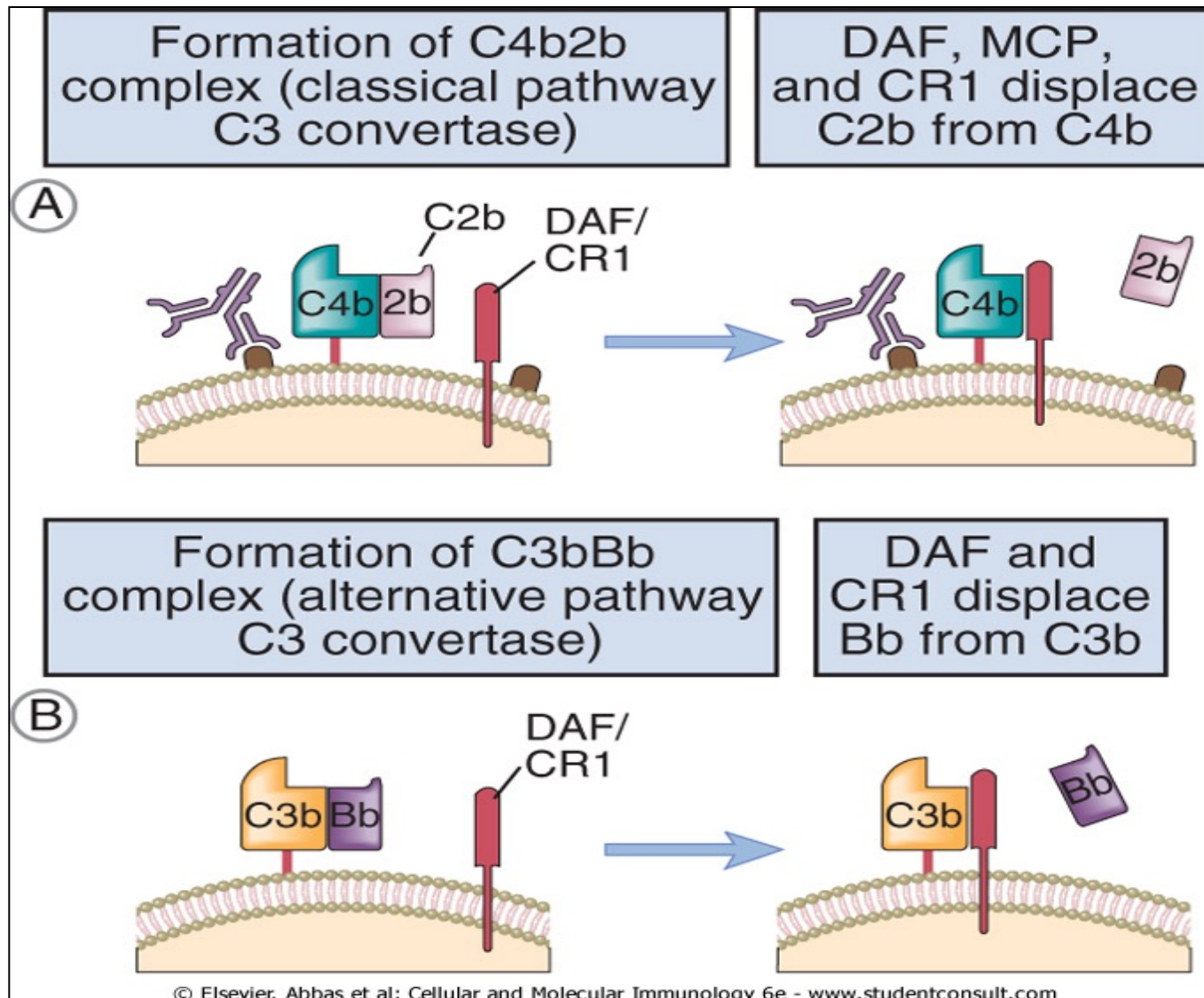
C1 INH desloca C1r2s2 de C1q e abole a ativação da via clássica

C1q binds to antigen-complexed antibodies, resulting in activation of C1r₂s₂

C1 INH
prevents C1r₂s₂
from becoming
proteolytically active

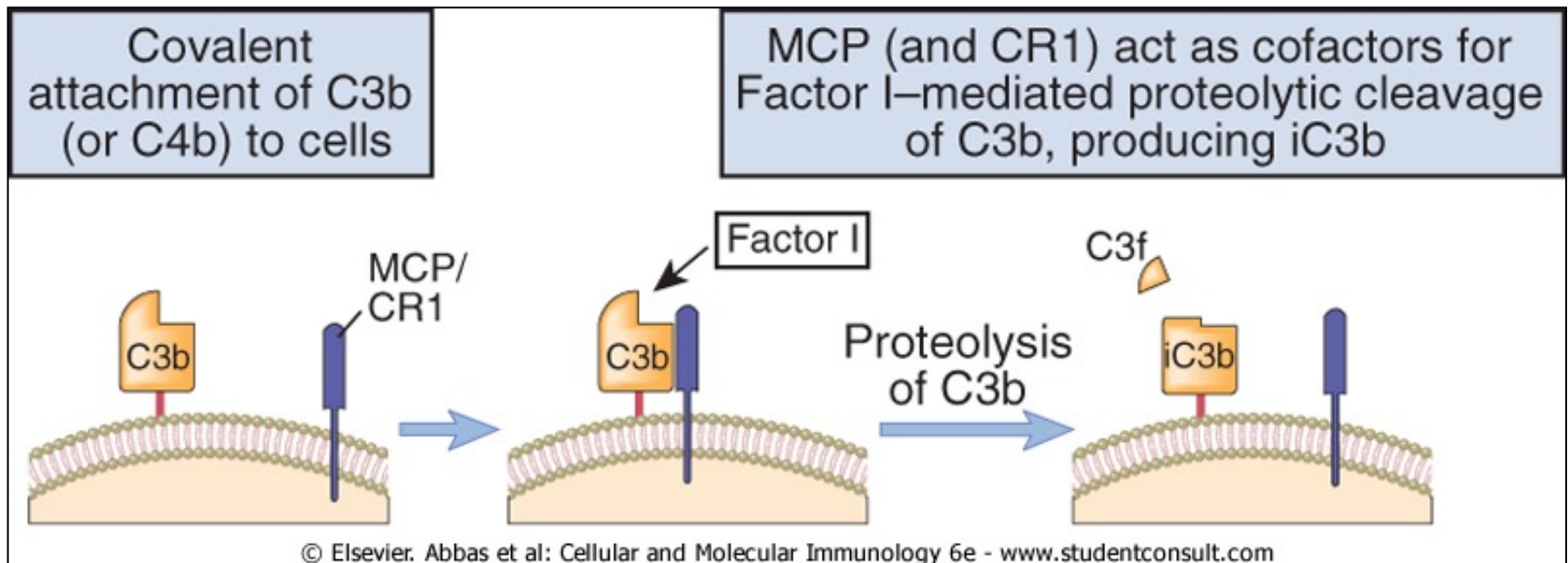


Inibição das C3-Convertases. Proteínas de membrana de células normais (DAF/CR1) deslocam ou C2b (v. clássica) ou Bb (v. alternativa) das C3-convertases e inibem a ativação do complemento



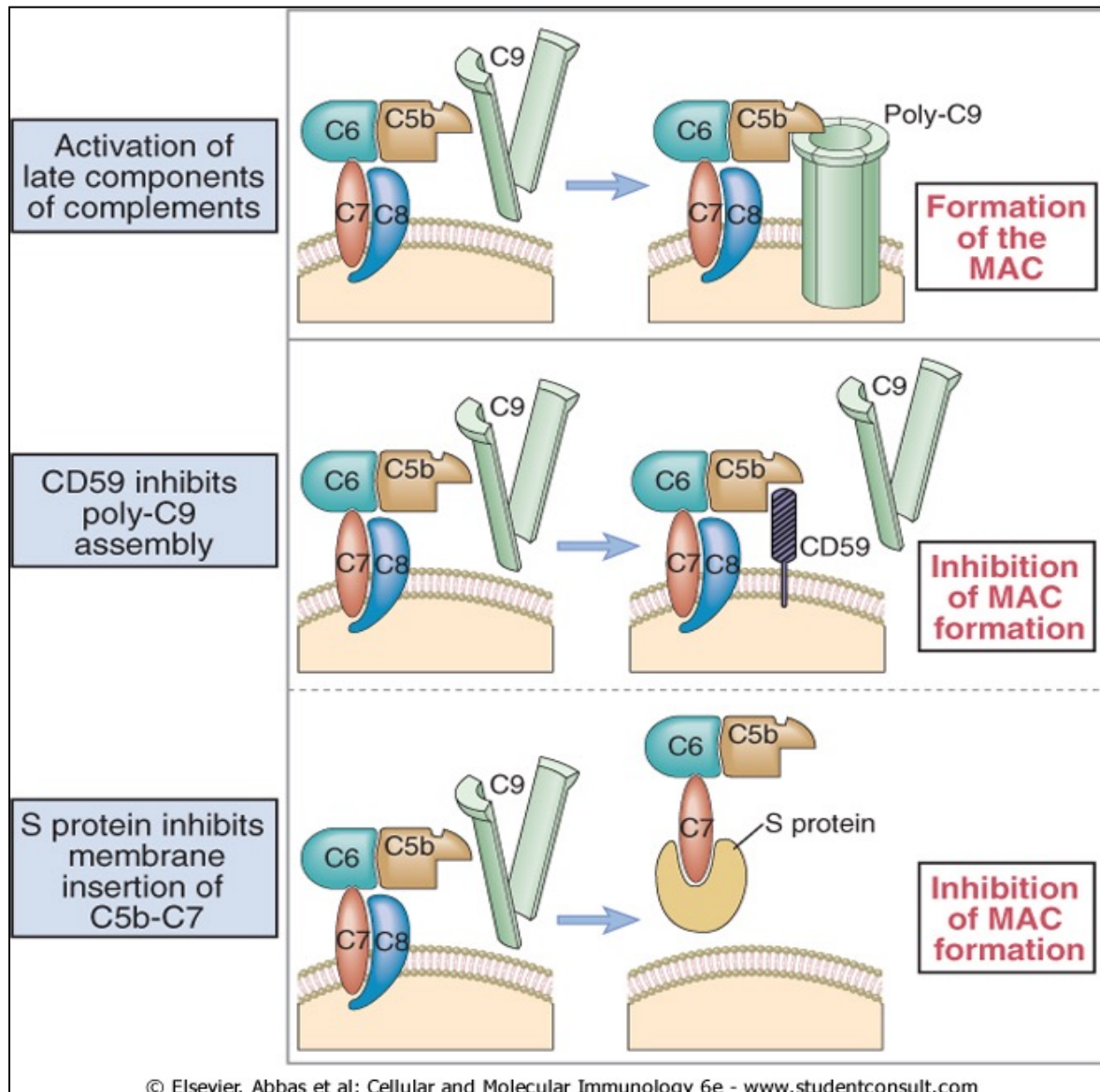
Quebra de C3b pelo Fator I.

In the presence of cell membrane-bound cofactors (MCP or CR1), plasma **factor I** proteolytically cleaves C3b attached to cell surfaces, leaving an inactive form of C3b (iC3b). Factor H and C4-binding protein can also serve as cofactors for factor I-mediated cleavage of C3b.

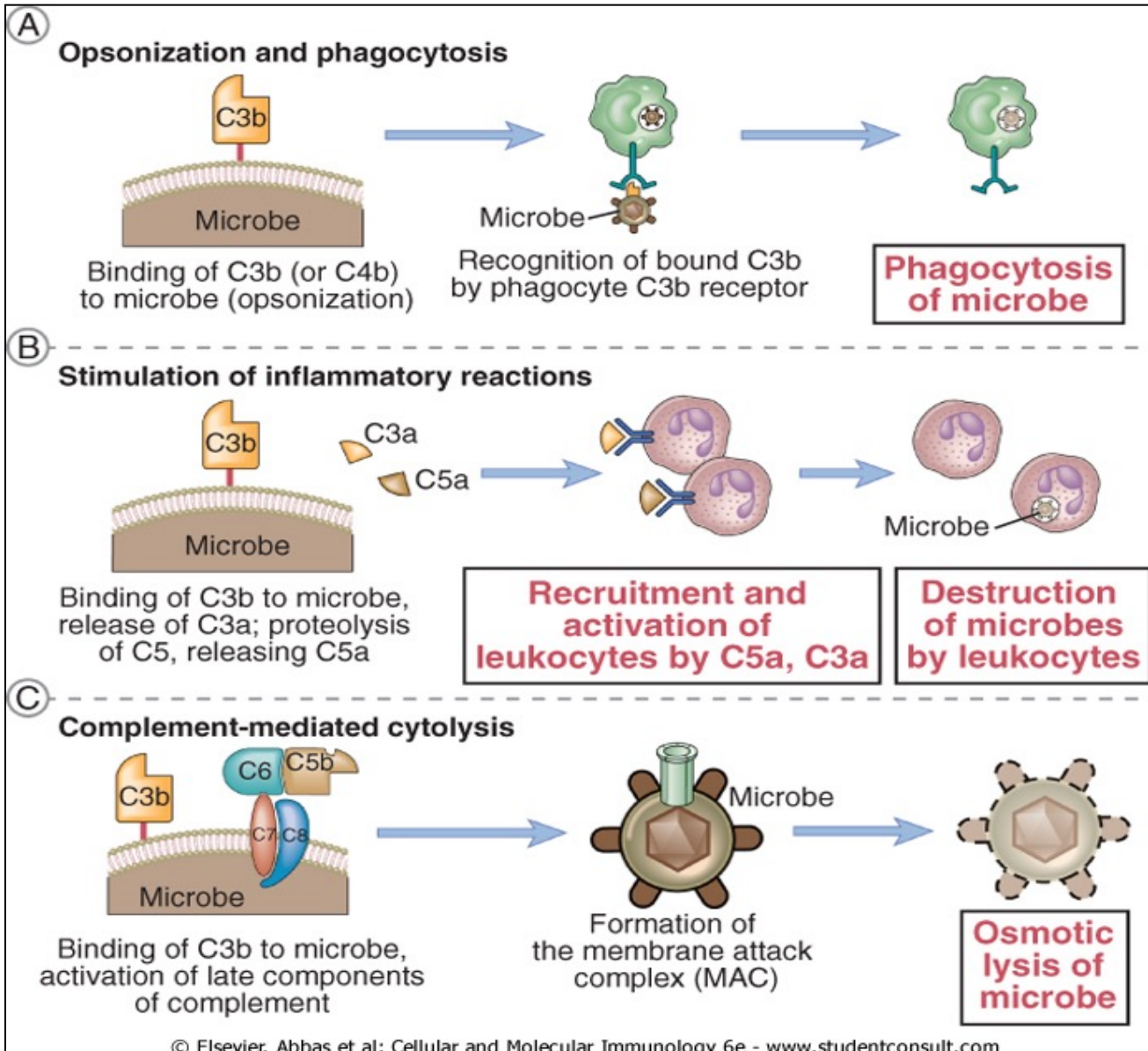


Co-Fatores para Fator I: MCP, CR1, fator H, C4BP

Regulação da formação do MAC por CD59 e Prot. S



Principais funções do sistema complemento na defesa dos hospedeiros



D

C3a e C5a
são anafilatoxinas:
Liberam histamina de mastócitos e aumentam a permeabilidade capilar

E

C3bR
promove clearance de imunocomplexos

Deficiências Primárias do Complemento

Manifestações Clínicas

- Susceptibilidade aumentada a infecções
Com Curso Sistêmico - bacteremia+meningite
 - *S. pneumoniae, S.pyogenes, H.influenzae*
(componentes iniciais, defeitos na opsonização)
 - *Neisseria meningitidis*
(defeitos em componentes terminais)
- Doenças Autoimunes (C3)
Clearance de imunecomplexos defeituoso
- Angioedema (C1 Inh)

Deficiências Primárias do Complemento

1) Componentes de Diversas Vias de Ativação

C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, MBL, D, B, C5, C6, C7, C8, C9

2) Proteínas de Regulação

- Proteínas solúveis
C1 inhibitor, factor I, factor H, C4b binding protein, S protein, SP-40,40
- Proteínas de Membrana
CD 55(DAF), MCP CD46, CD59, HRF/C8bp

3) Receptores para Complemento

C1q receptor, CR1(CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c-CD18)