



# Sistema Complemento

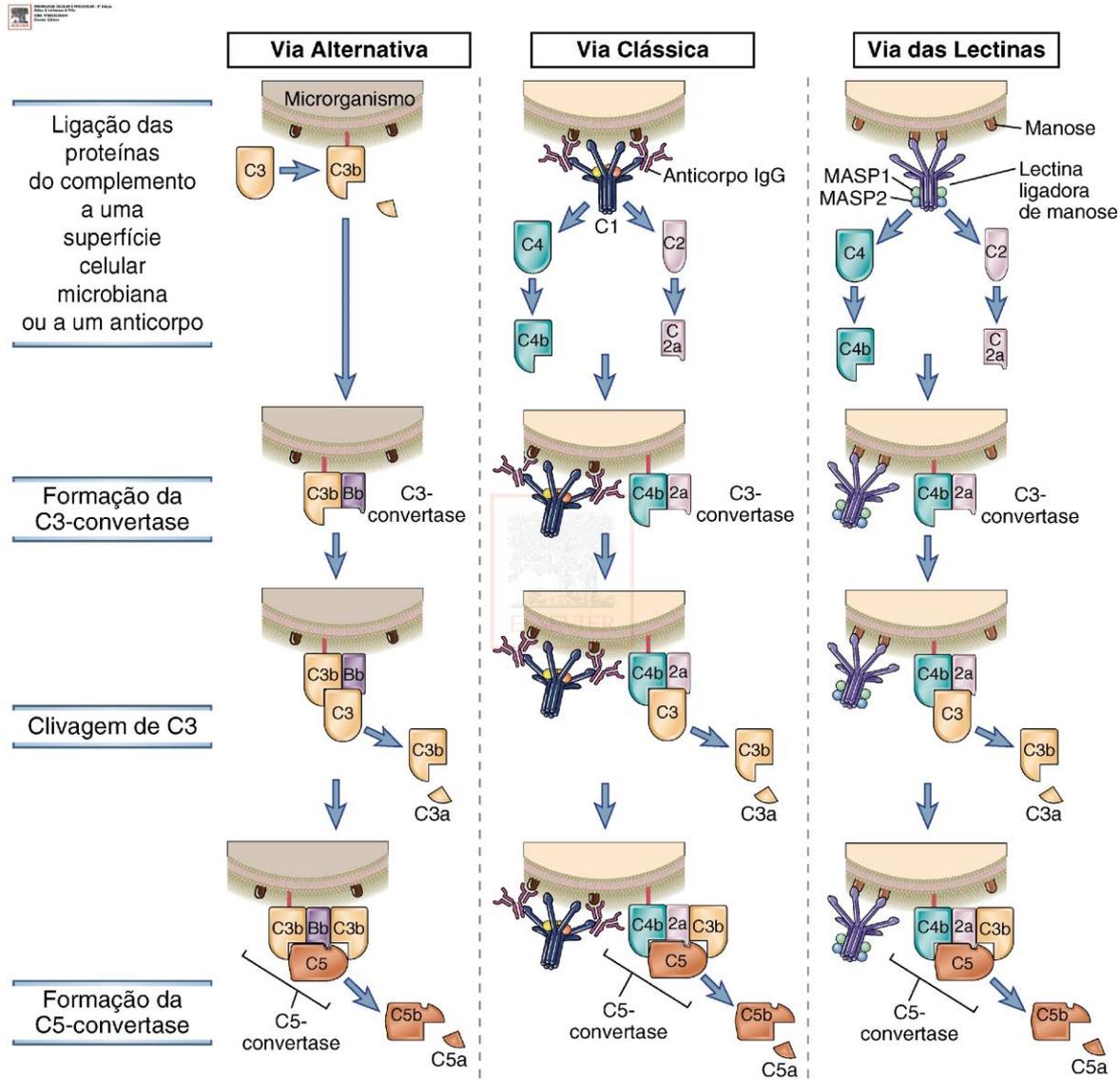
Prof. Vanessa Carregaro

Departamento de Bioquímica e Imunologia

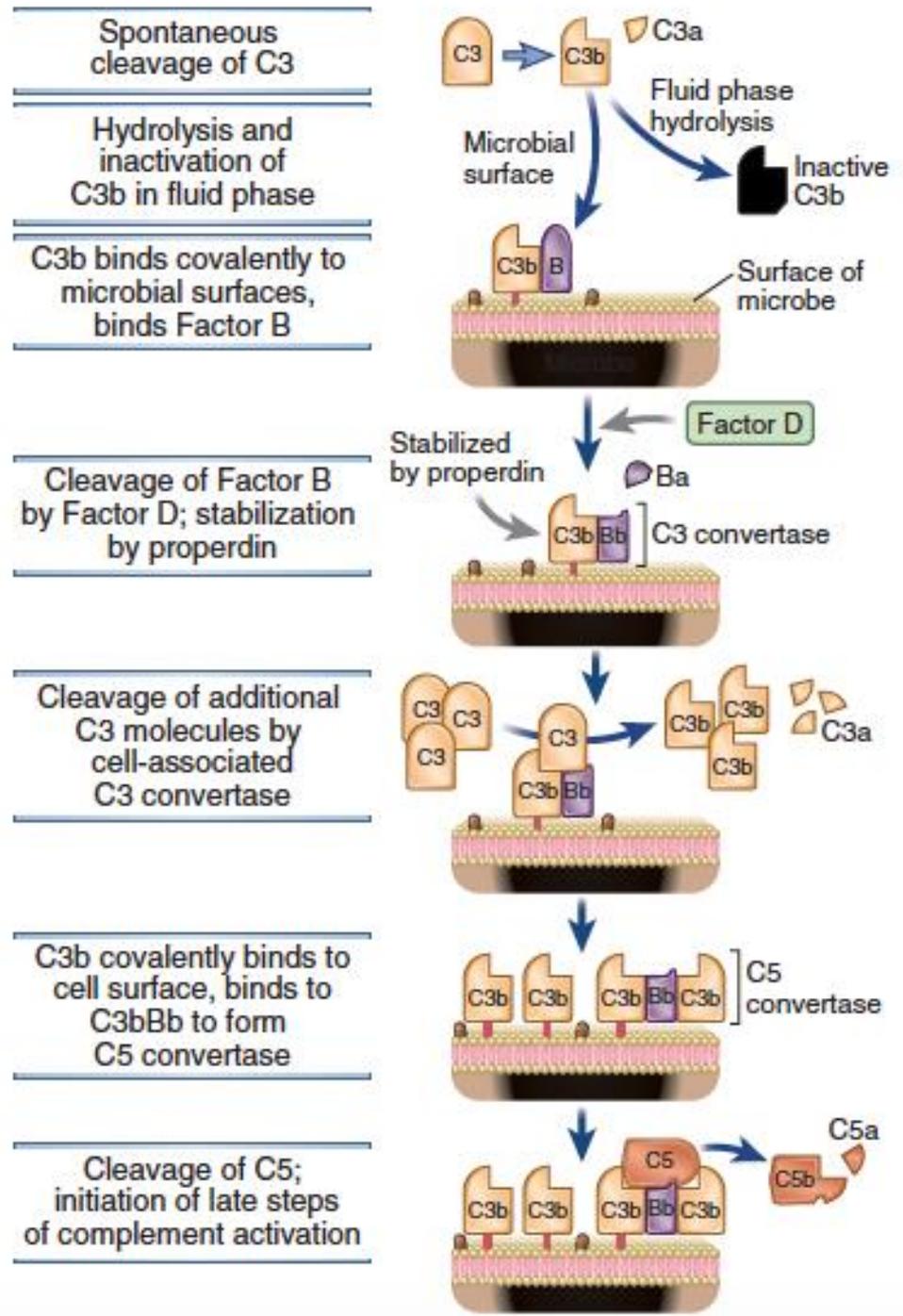
FMRP-USP

Ribeirão Preto, 21 de Março de 2023

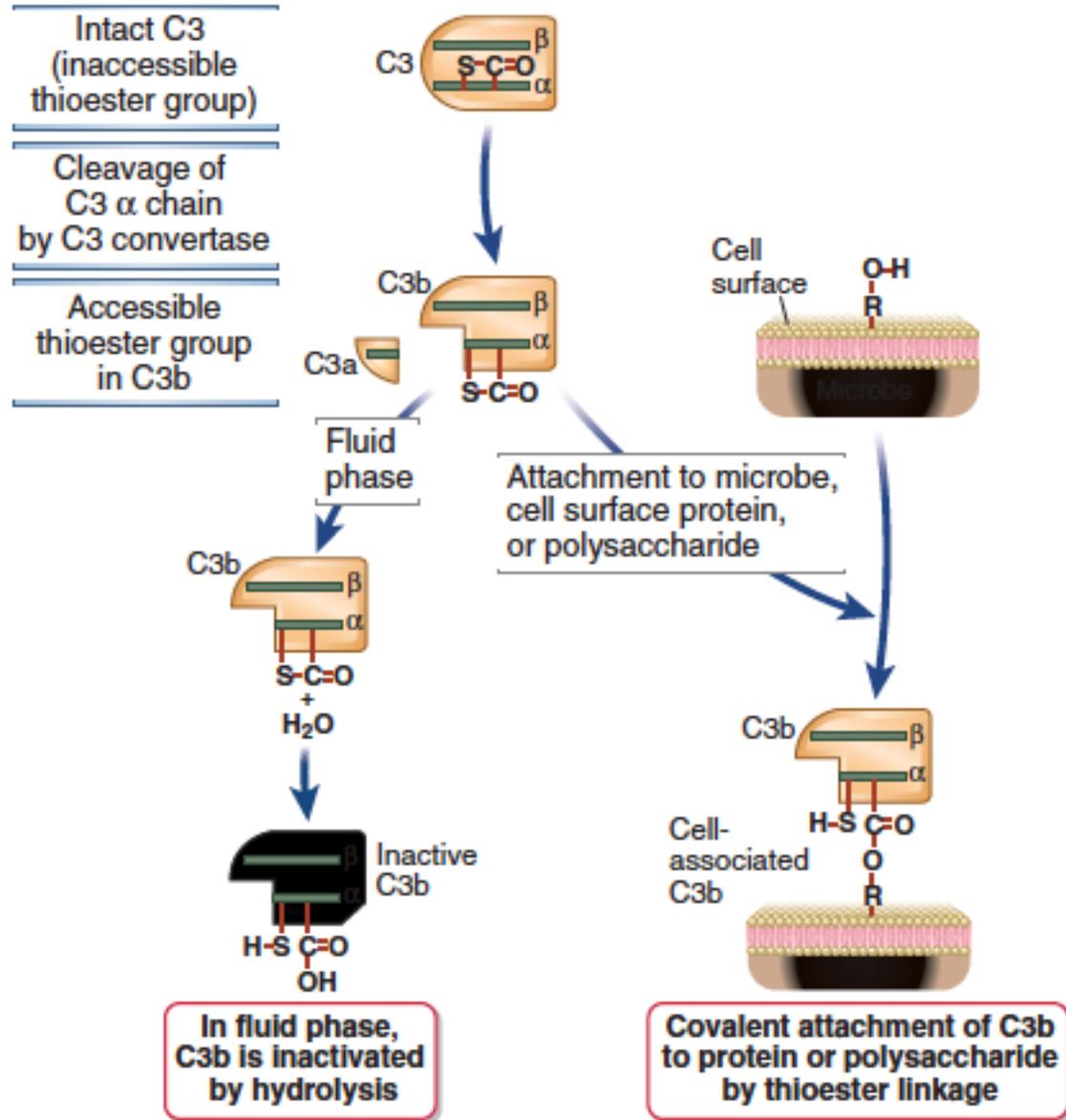
# Sistema Complemento



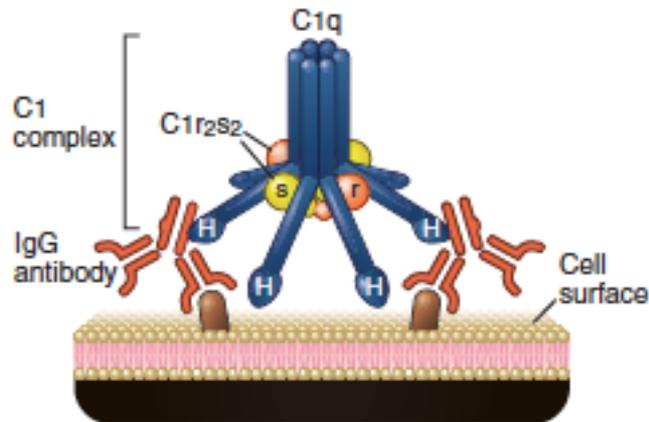
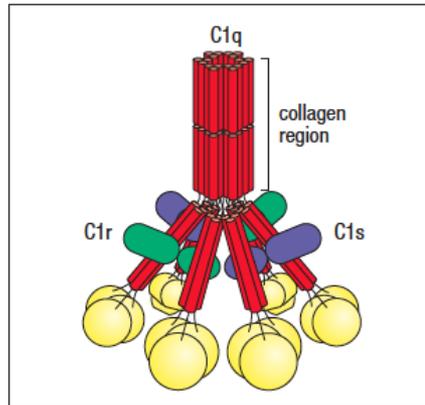
# Via Alternativa



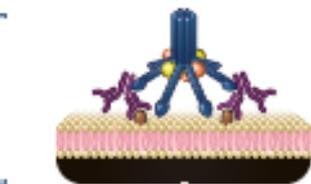
# Ligação tioéster de C3



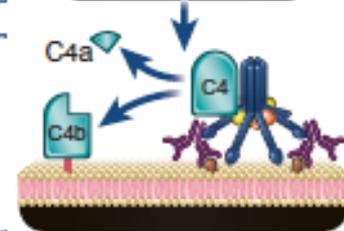
# Via Clássica



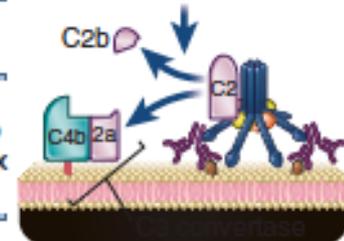
Binding of antibodies to multivalent antigen; binding of C1 to antibodies



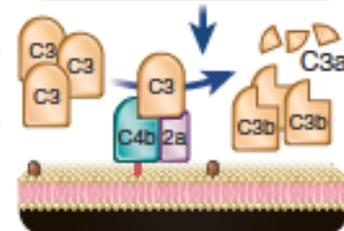
Cleavage of C4 by C1r<sub>2</sub>S<sub>2</sub> enzyme; covalent attachment of C4b to antigenic surface and to antibodies



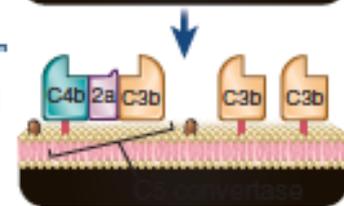
Cleavage of C2; binding of C2a to C4b to form C4b2a complex (C3 convertase)



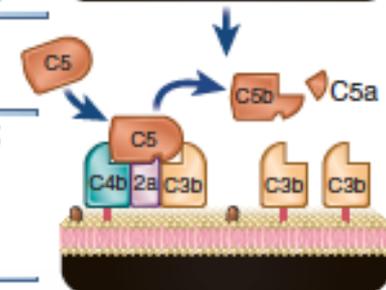
Cleavage of C3 by C3 convertase



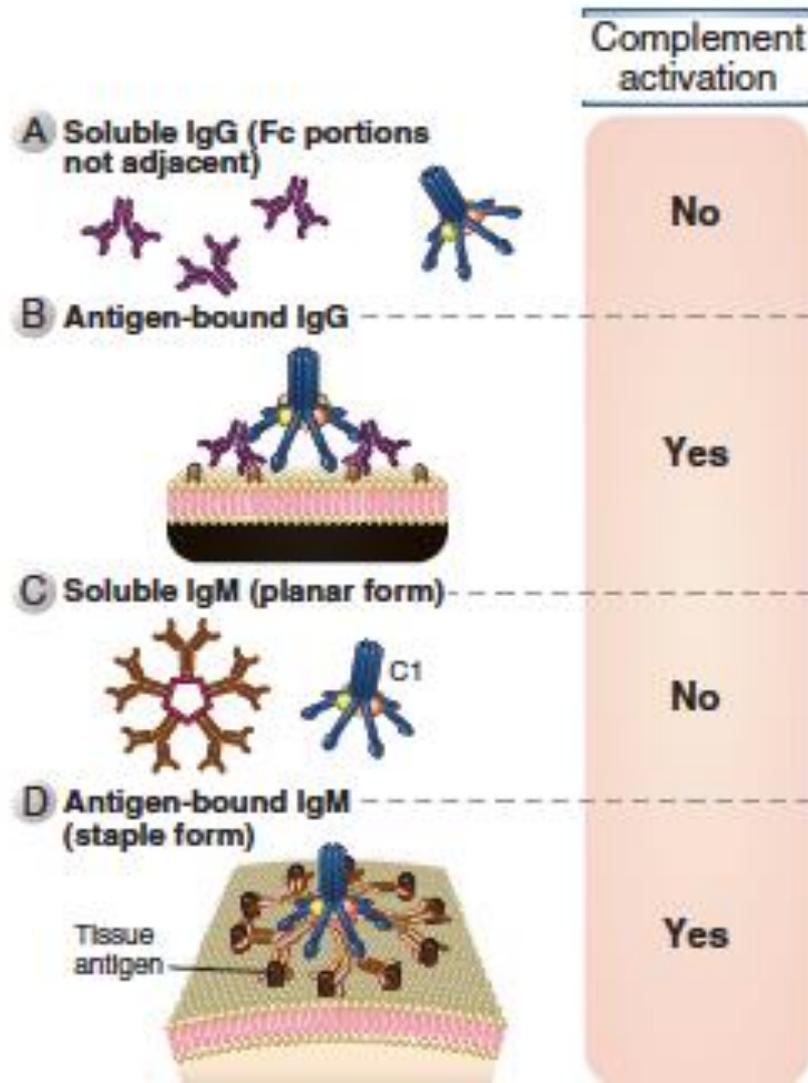
Binding of C3b to antigenic surface and to C4b2a to form C4b2a3b complex (C5 convertase)



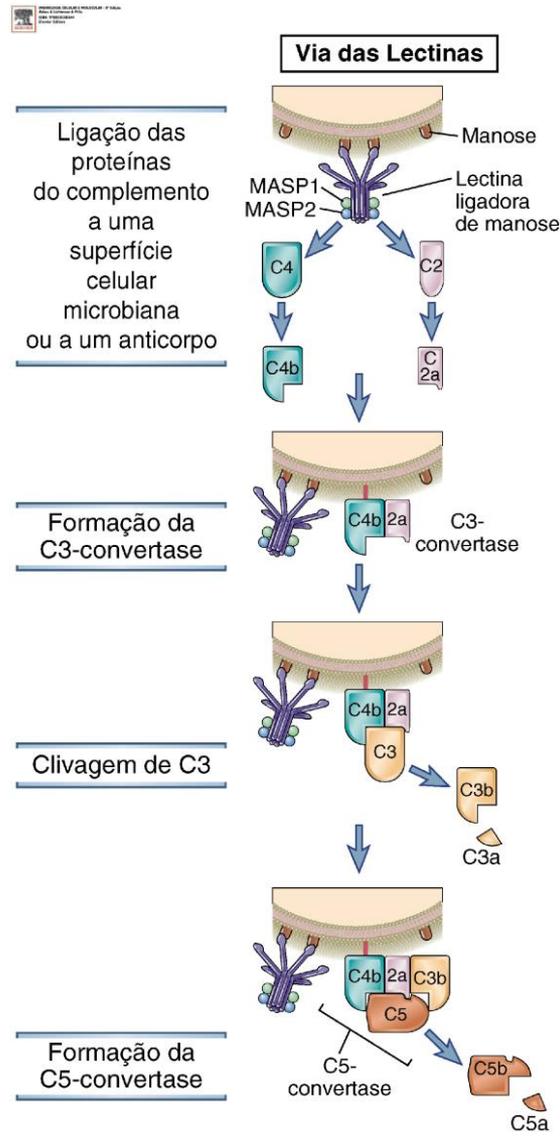
Cleavage of C5; initiation of late steps of complement activation



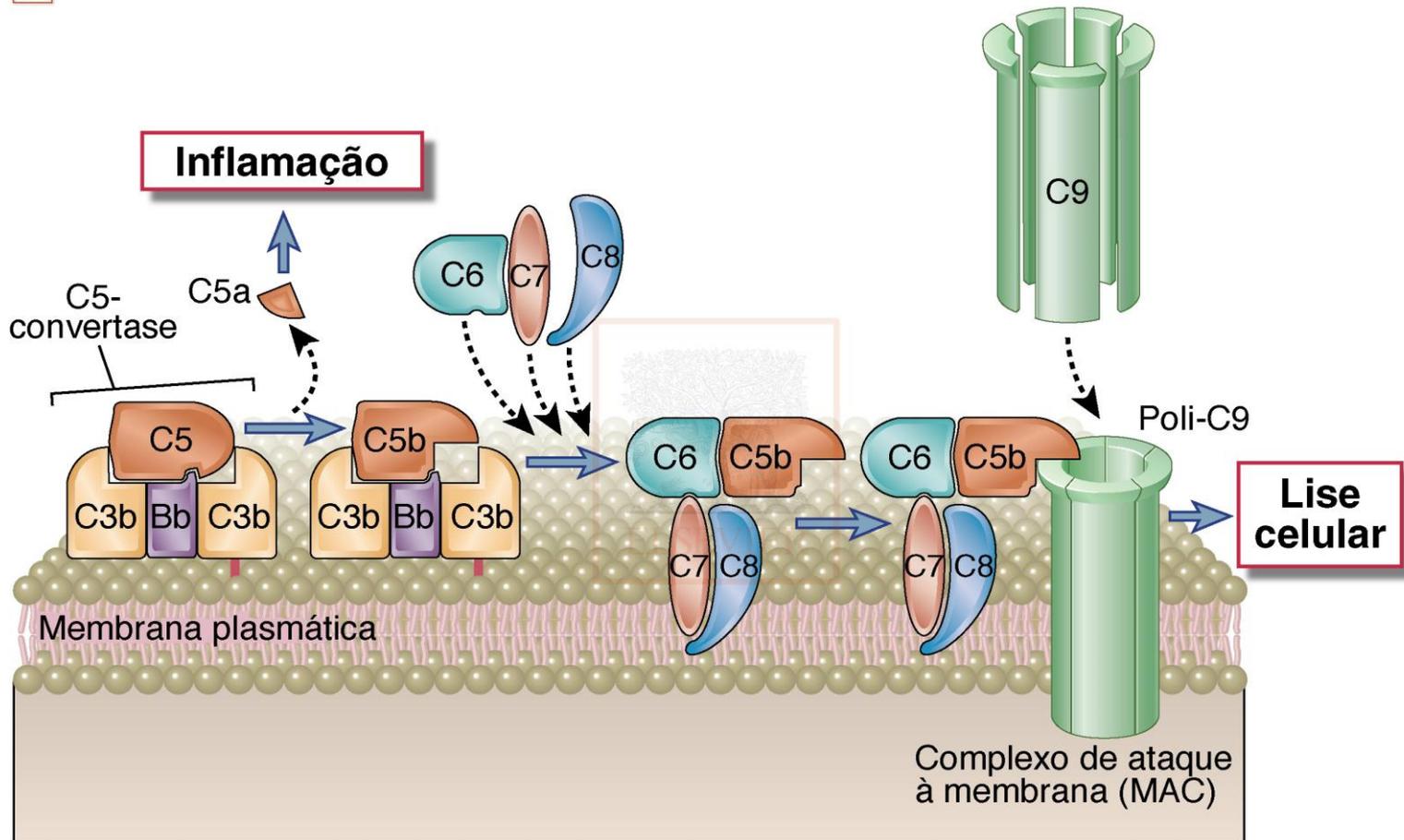
# Ligação de C1 à Fc de IgM e IgG



# Via das Lectinas ligadoras de Manose (MBL)



# Etapas finais da ativação do complemento e formação de MAC

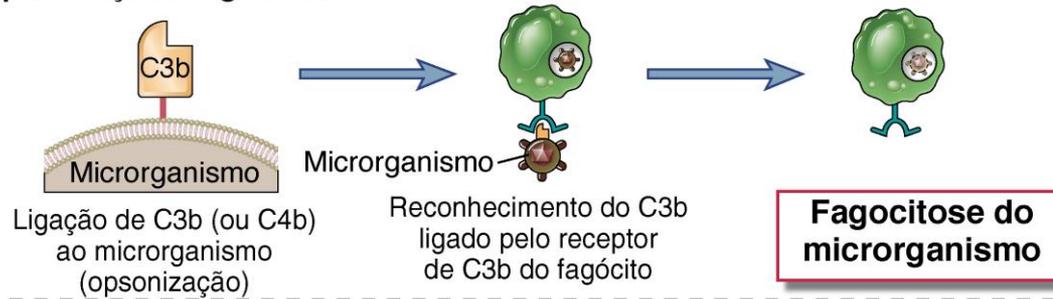


# Funções do Sistema Complemento



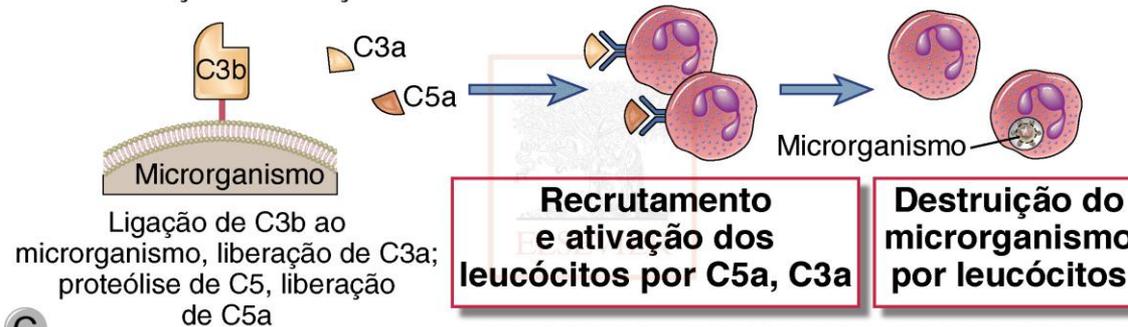
A

## Opsonização e fagocitose



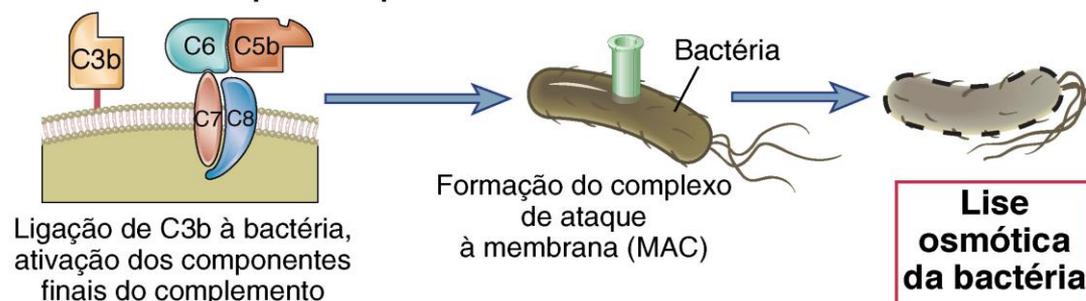
B

## Estimulação das reações inflamatórias



C

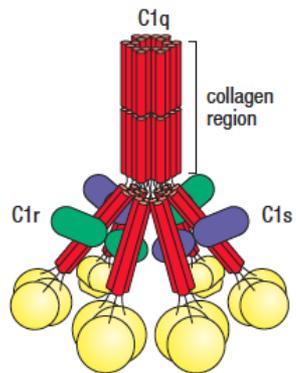
## Citólise mediada pelo complemento



# Regulação do Sistema Complemento

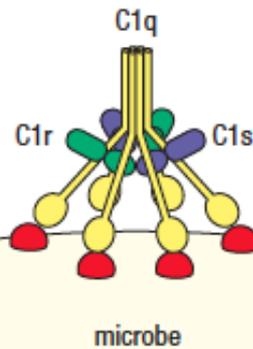
Proteínas de controle das vias clássica e alternativa	
Nome (símbolo)	Papel na regulação da ativação do complemento
Inibidor C1 (C1INH)	Liga-se ao C1r, C1s ativado, removendo-o de C1q e ativando MASP-2, removendo isso de MBL
Proteína ligadora de C4 (C4BP)	Liga-se ao C4b, deslocando C2a; cofator para a clivagem de C4b por I
Receptor do complemento 1 (CR1)	Liga-se ao C4b, deslocando C2a; ou a C3b deslocando Bb; cofator para I
Fator H (H)	Liga-se ao C3b, deslocando Bb; cofator para I
Fator I (I)	Serina protease que cliva C3b e C4b; auxiliado por H, MCP, C4BP ou CR1
Fator de aceleração do decaimento (DAF)	Proteína de membrana que desloca Bb de C3b e C2a de C4b
Proteína cofator de membrana (MCP)	Proteína de membrana que promove a inativação de C3b e C4b por I
CD59 (protectina)	Impede a formação do complexo de ataque à membrana em células autólogas ou alogênicas. Amplamente expresso em membranas.

# 1- C1-INH: Inibidor da ativação de C1

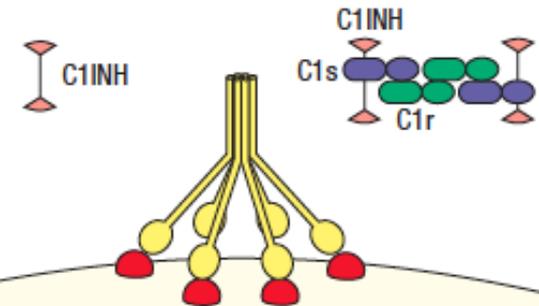


## Stages at which complement activity is regulated

C1q binding to antigen:antibody complexes activates C1r and C1s



C1 inhibitor (C1INH) dissociates C1r and C1s from the active C1 complex



# Imunodeficiência de C1-INH: Angioedema hereditário

Tabela 5. Deficiências do complemento e doença

Via/Componente	Doença	Mecanismo
<b>Via Clássica</b>		
C1INH	Angioedema hereditário	Superprodução de C2b (procinina)
C1, C2, C4	Predisposição ao SLE	Oponização de complexos imunes ajuda a mantê-los solúveis, a deficiência resulta no aumento da precipitação em tecidos e inflamação
<b>Via da Lectina</b>		
MBL		
<b>Via Alternativa</b>		
Fatores B ou D		
C3		
C5, C6, C7 C8,		
Properdina (liga		
Fatores H ou I	Deficiência de C3 e susceptibilidade a infecções bacterianas	Ativação descontrolada de C3 pela via alternativa em depleção de C3

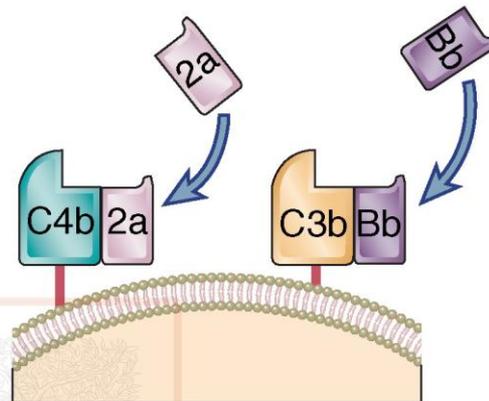
**Fator hereditário**  
O angioedema é causado por uma deficiência hereditária de uma proteína chamada inibidor de C1-esterase (C1-INH). Normalmente, a C1-INH ajuda a regular a atividade do C1, impedindo a liberação de um produto chamado **procinina**. No paciente com angioedema, a deficiência de C1-INH causa um aumento da liberação de um produto chamado **procinina**. Essa substância provoca dilatação dos vasos sanguíneos, o que leva à formação de **edema**. Uma pessoa com ACH tem 50% de probabilidade de transmitir a doença a um filho. Em cerca de 20% a 25% dos casos, a doença não é herdada, mas ocorre devido a uma mutação genética espontânea.

**Não alguma relação: angioedema hereditário**  
Não, C1-INH não tem nenhuma relação com a doença. Não, C1-INH não tem nenhuma relação com a doença. Não, C1-INH não tem nenhuma relação com a doença.

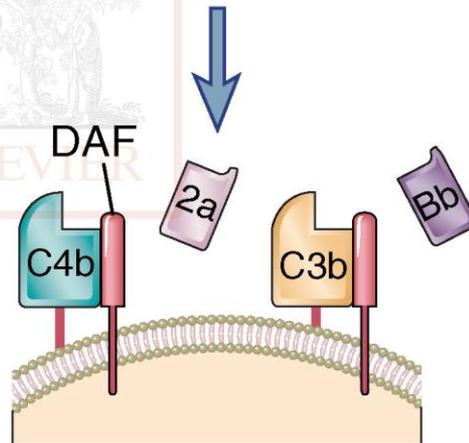


# DAF: Inibidor da formação de C3-convertase

Formação de C3-convertases



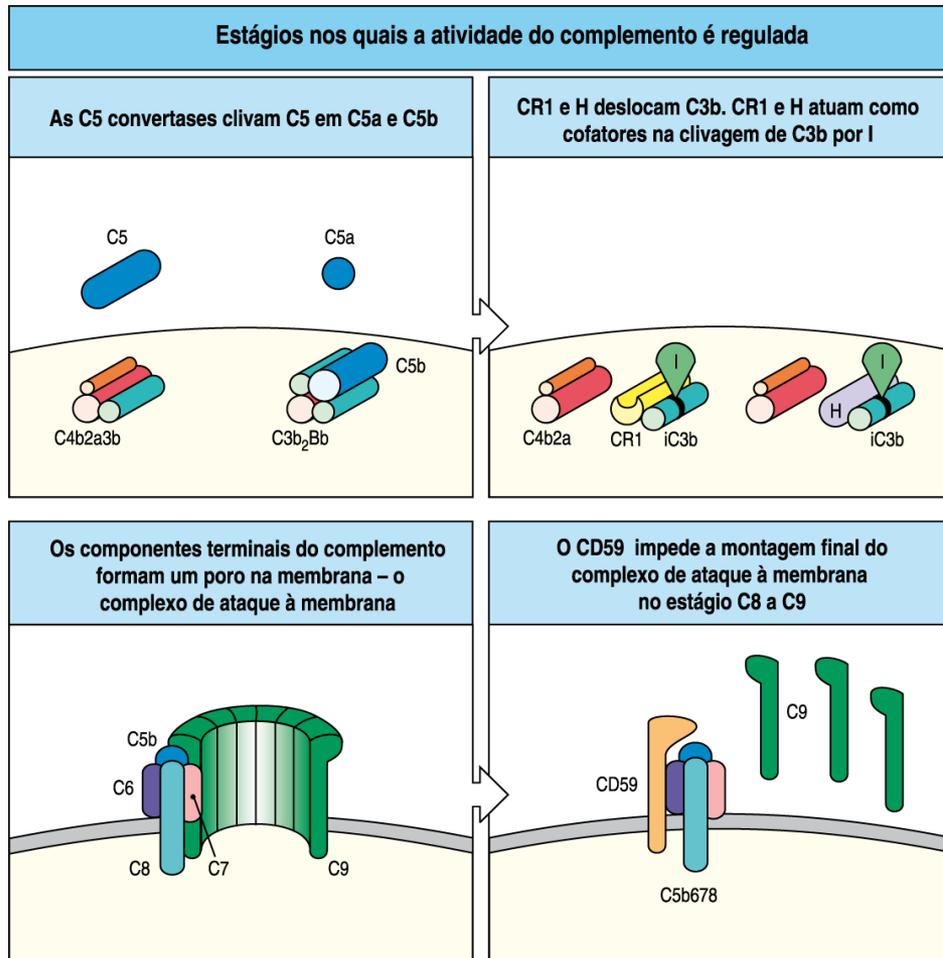
Dissociação das C3-convertases pelo DAF



Deficiência de DAF:

- ✓ Hemoglobinúria paroxística noturna
- episódios recorrentes de hemólise intra-vascular, anemia hemolítica e trombose venosa.

# Regulação do Sistema Complemento



# Defeitos nos componentes do complemento e deficiência na função imune humoral

<i>Deficiência</i>	<i>Padrão de Herança</i>	<i>Localização Cromossômica</i>	<i>Manifestação Clínica</i>
Deficiência de C1q	AR	1	Doença LES-like, doença reumatóide, infecções
Deficiência de C1r/s	AR	12	Doença LES-like, doença reumatóide, infecções
Deficiência de C4	AR	6	Doença LES-like, doença reumatóide, infecções
Deficiência de C2	AR	6	Doença LES-like, vasculite, polimiosite, infecções piogênicas
Deficiência de C3	AR	19	Infecções piogênicas recorrentes
Deficiência de C5	AR	9	Infecções por <i>Neisseria</i> , LES
Deficiência de C6	AR	5	Infecções por <i>Neisseria</i> , LES
Deficiência de C7	AR	5	Infecções por <i>Neisseria</i> , LES, vasculites
Deficiência de C8 $\alpha$	AR	1	Infecções por <i>Neisseria</i>
Deficiência de C8 $\beta$	AR	1	Infecções por <i>Neisseria</i>
Deficiência de C8 $\gamma$	AR	9	Infecções por <i>Neisseria</i>
Deficiência de C9	AR	1	Infecções por <i>Neisseria</i> , LES
Deficiência de inibidor C1	AD	11	Angioedema hereditário
Deficiência de fator I	AR	4	Infecções piogênicas recorrentes
Deficiência de fator H	AR	1	Infecções piogênicas recorrentes
Deficiência de fator D	AR	19	Infecções por <i>Neisseria</i>
Deficiência de properdina	LX	X	Infecções por <i>Neisseria</i>

AR – herança autossômica recessiva; AD – autossômica dominante; LX – ligada ao cromossoma X; LES – lúpus eritematoso sistêmico.

# Bibliografia

Murphy, K. Imunologia de Janeway – 9a ed.  
Cap 10 pags 387 – 407.

Abbas, A. K. Imunologia Celular e Molecular – 9a ed.  
Cap 13 pags 281 – 296