



Sistema Complemento

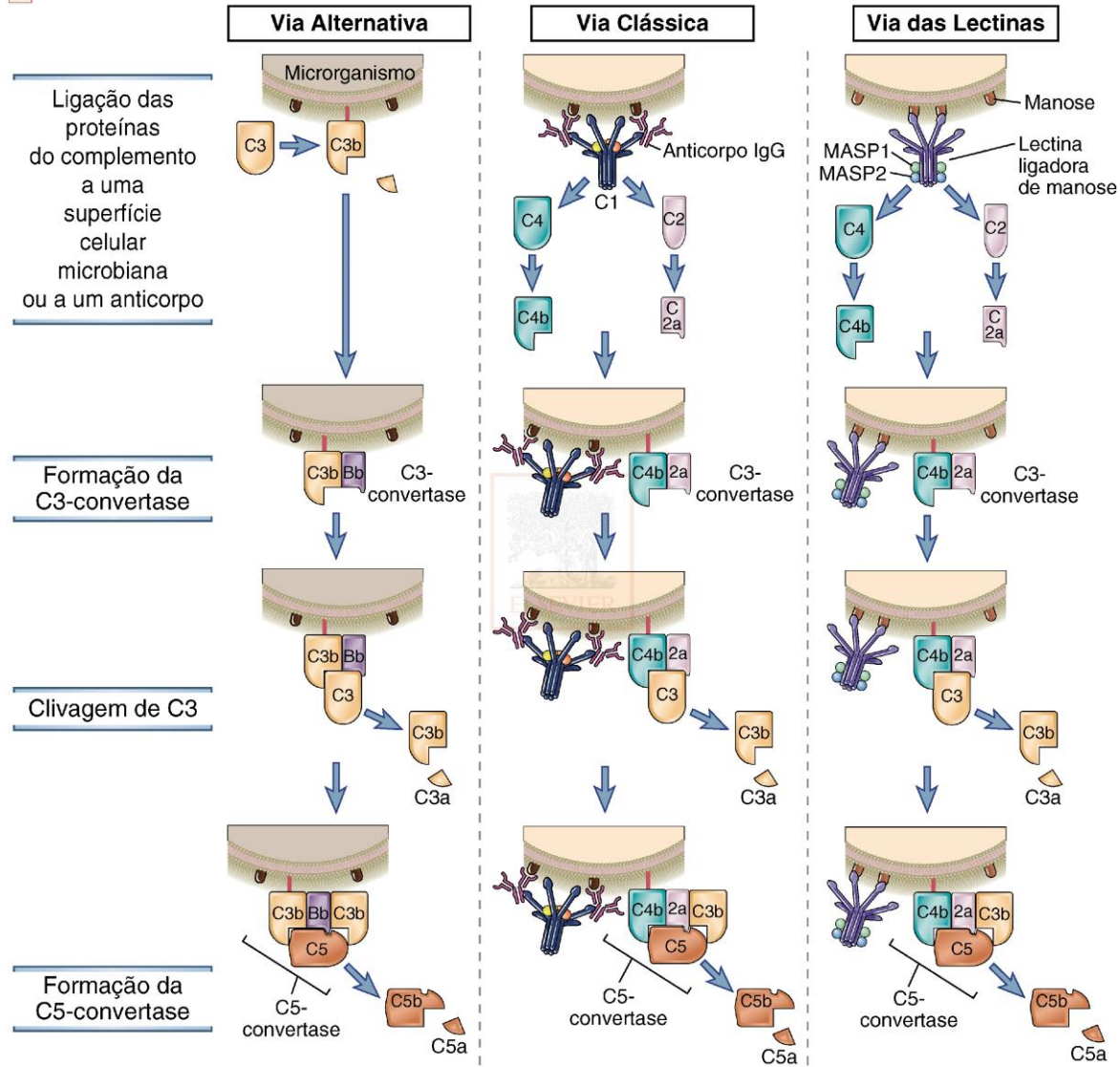
Prof. Vanessa Carregaro

Departamento de Bioquímica e Imunologia

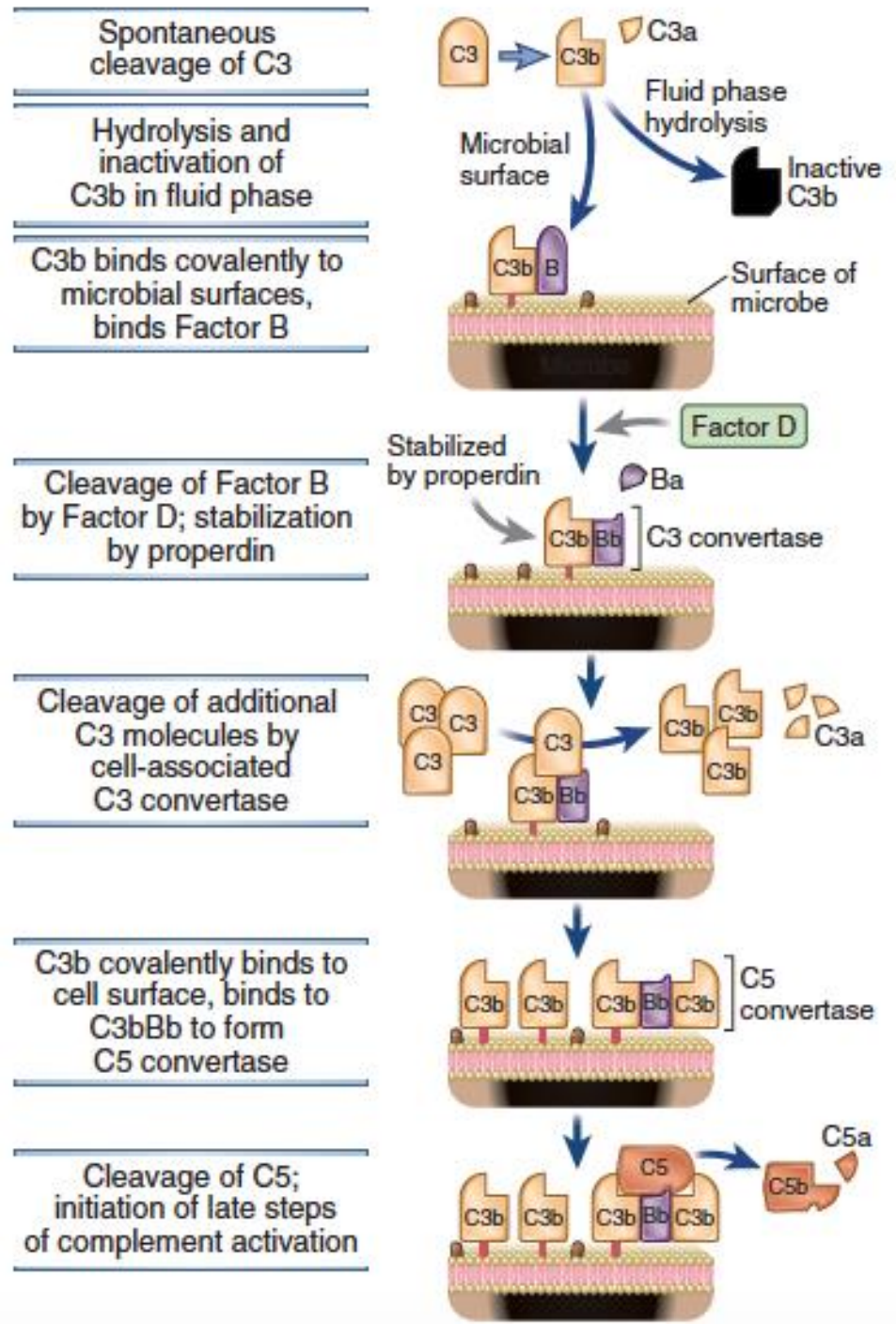
FMRP-USP

Ribeirão Preto, 21 de Março de 2023

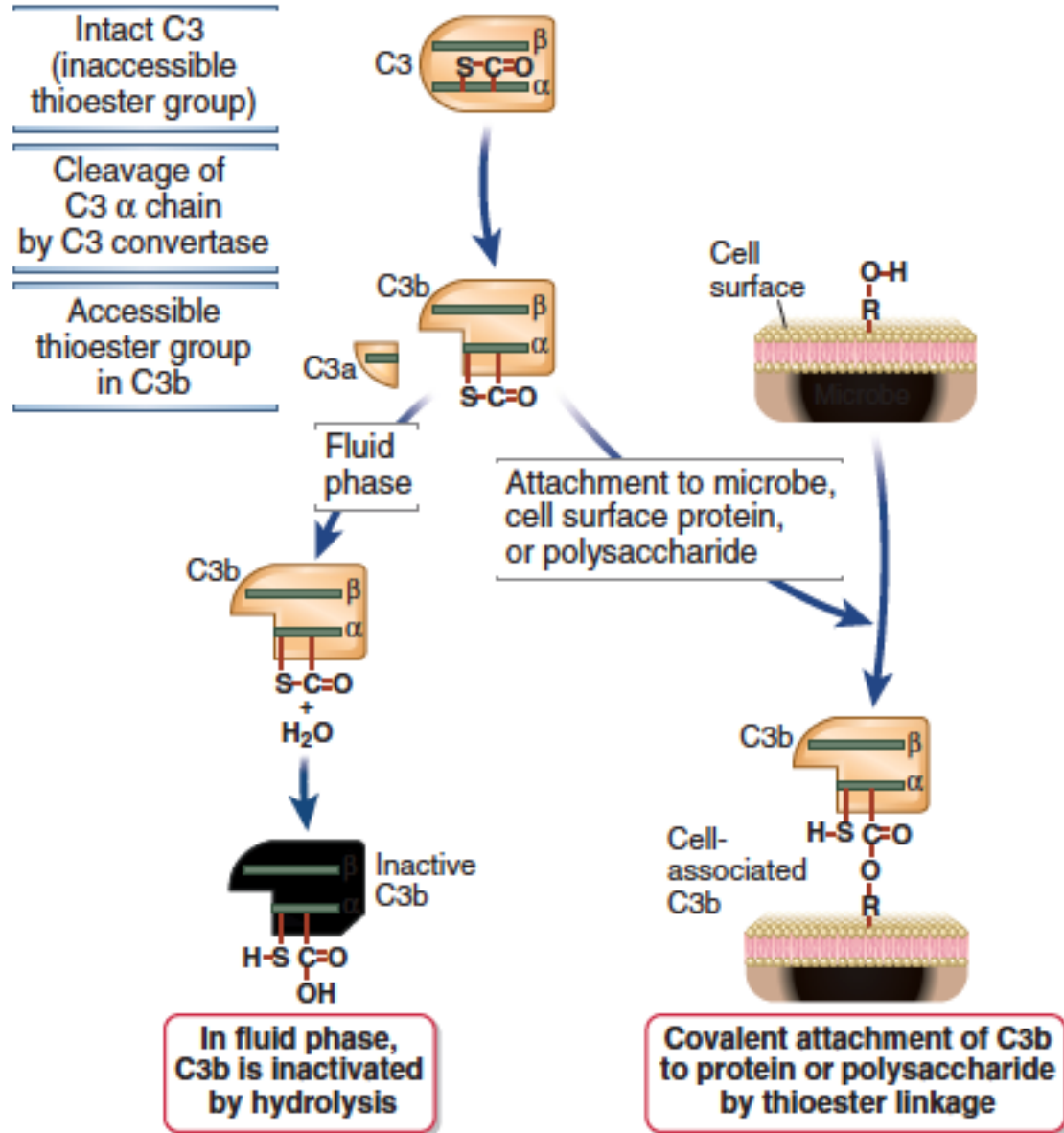
Sistema Complemento



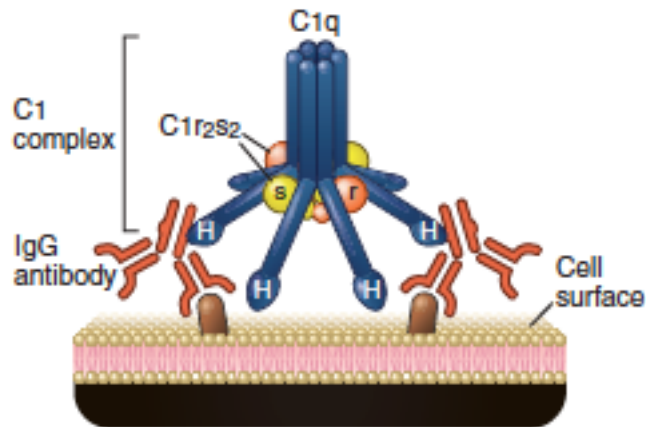
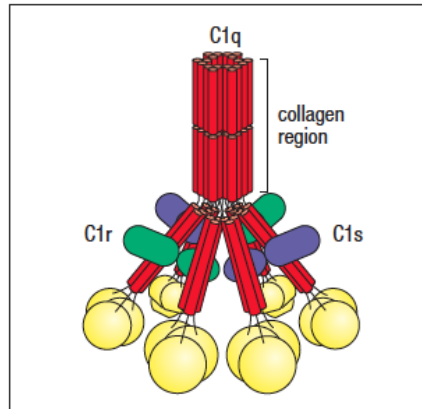
Via Alternativa



Ligação tioéster de C3



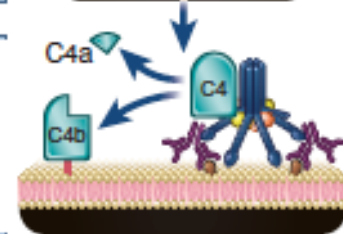
Via Clássica



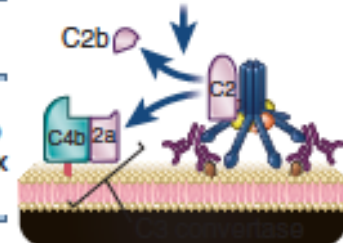
Binding of antibodies to multivalent antigen; binding of C1 to antibodies



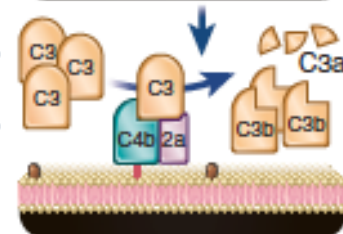
Cleavage of C4 by C1r2S2 enzyme; covalent attachment of C4b to antigenic surface and to antibodies



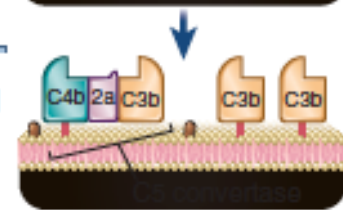
Cleavage of C2; binding of C2a to C4b to form C4b2a complex (C3 convertase)



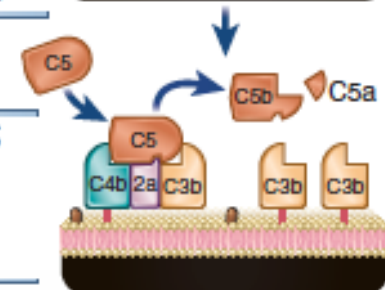
Cleavage of C3 by C3 convertase



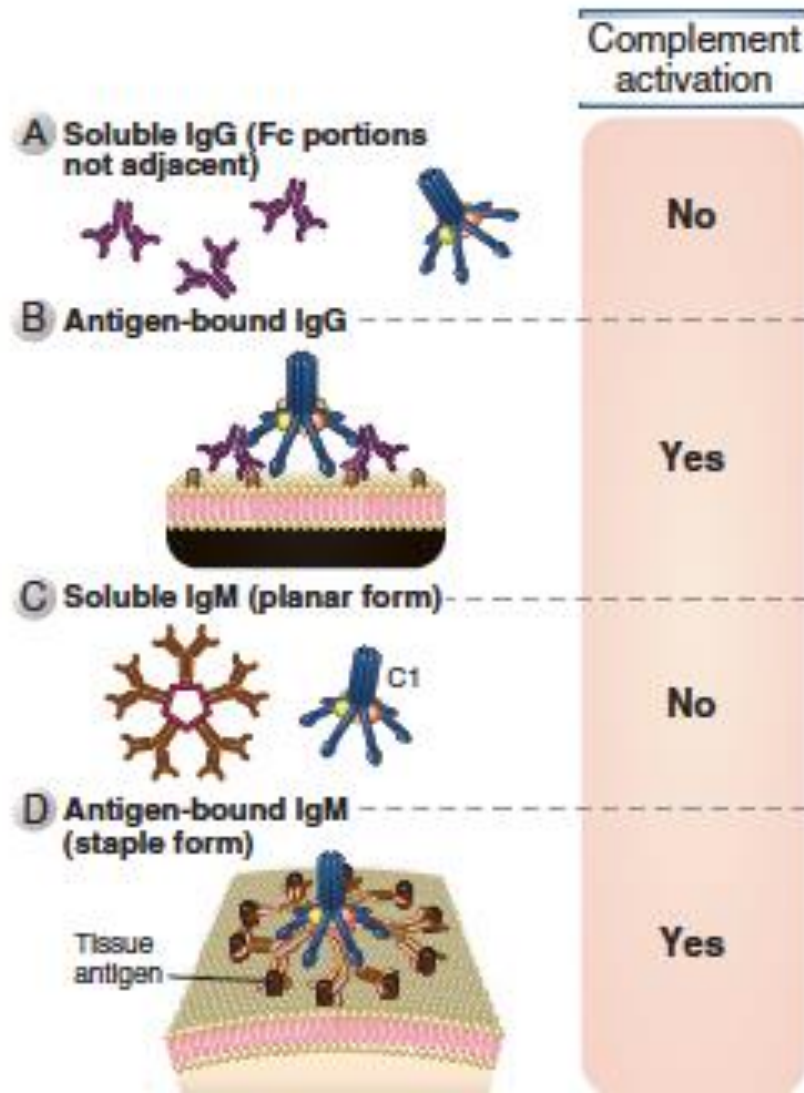
Binding of C3b to antigenic surface and to C4b2a to form C4b2a3b complex (C5 convertase)



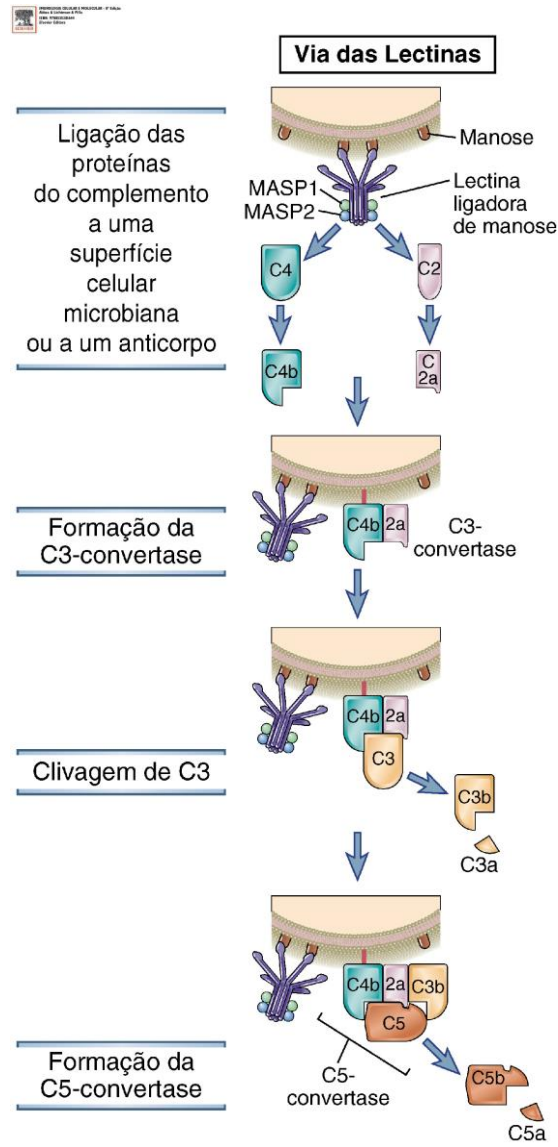
Cleavage of C5; initiation of late steps of complement activation



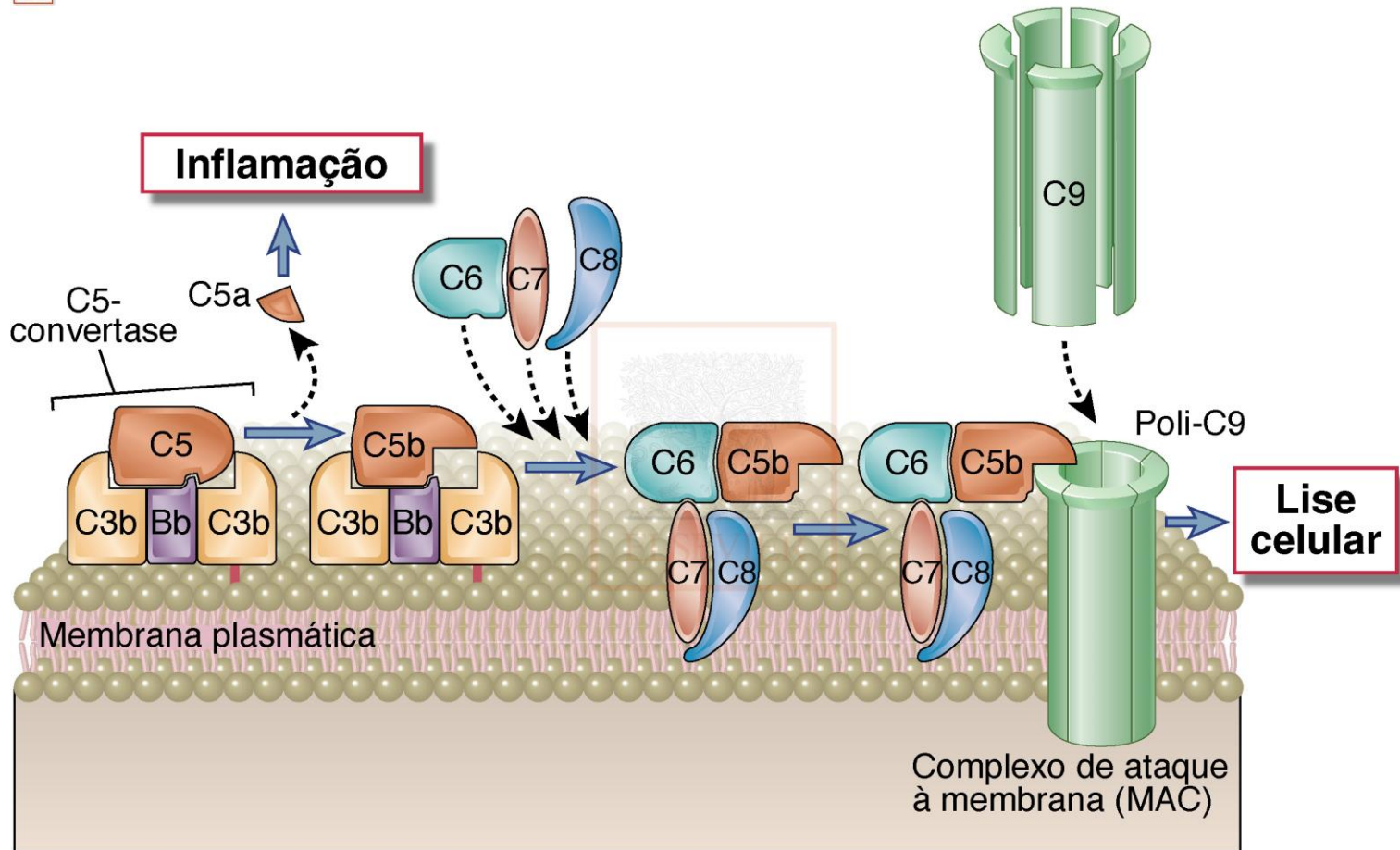
Ligação de C1 à Fc de IgM e IgG



Via das Lectinas ligadoras de Manose (MBL)



Etapas finais da ativação do complemento e formação de MAC

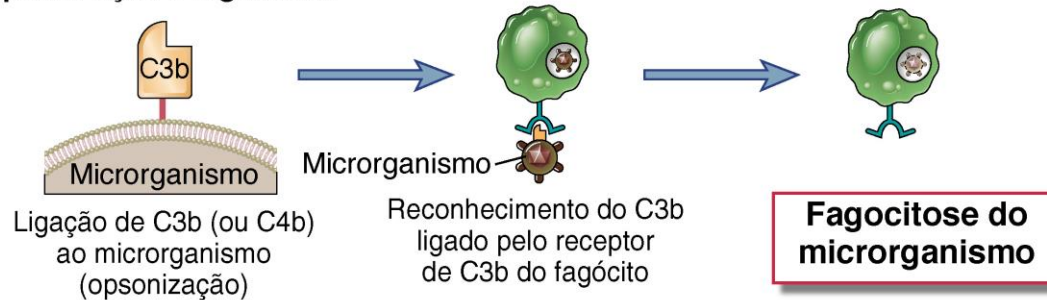


Funções do Sistema Complemento



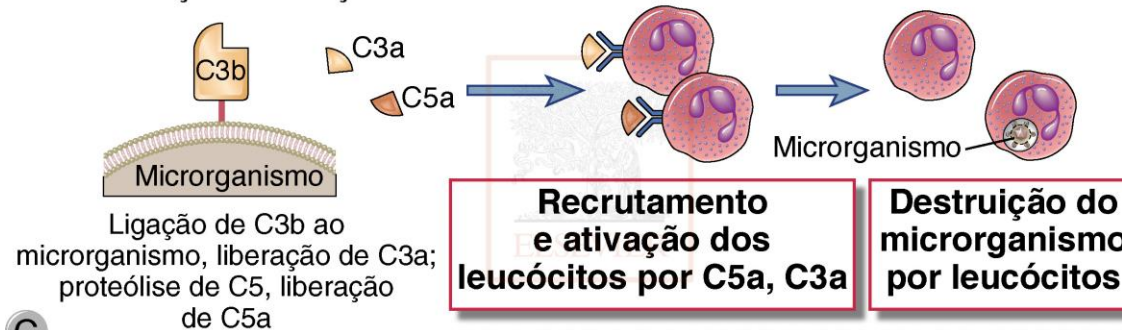
A

Opsonização e fagocitose



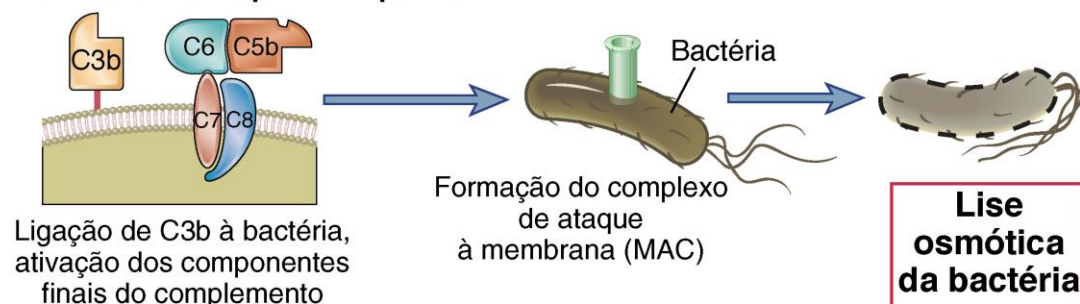
B

Estimulação das reações inflamatórias



C

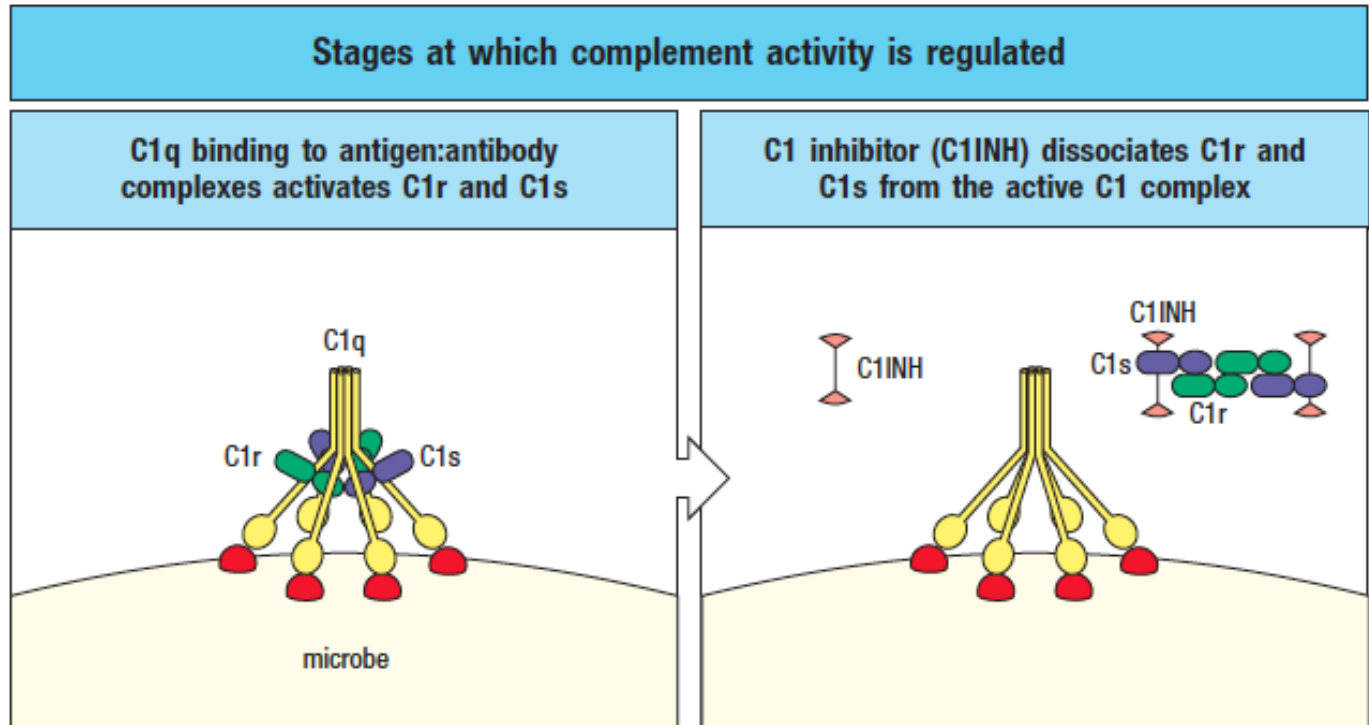
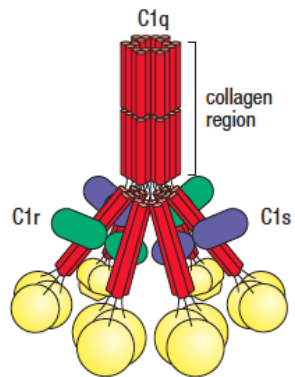
Citólise mediada pelo complemento



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



Imunodeficiência de C1-INH: Angioedema hereditário

Tabela 5. Deficiências do complemento e doença

| Via/Componente | Doença | Mecanismo |
|------------------------|--|---|
| Via Clássica | | |
| 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 |
| Via da Lectina | | |
| MBL | | |
| Via Alternativa | | |
| 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 formação de C2b e a consequente liberação de um produto chamado procinina.

Em pacientes 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 nos tecidos adjacentes ao vaso dilatado.

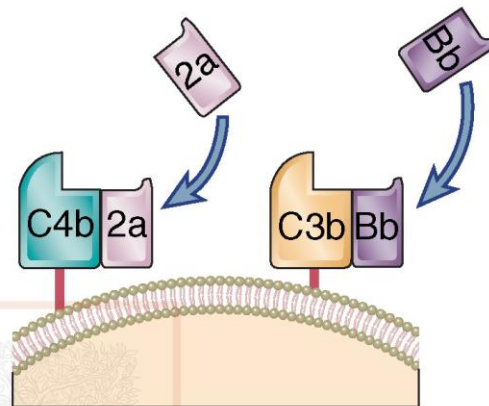
Uma pessoa com ACH tem 50% de probabilidade de transmitir a doença a um filho. Em cerca de 20% a 25% dos casos, a doença não é herdada, mas ocorre devido a uma mutação genética espontânea.

Não há alguma relação entre angioedema hereditário e outras doenças. Não, C1-INH não é produzida no organismo humano.

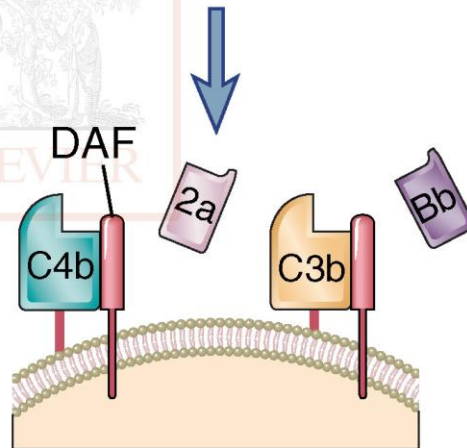


DAF: Inibidor da formação de C3-convertase

Formação de C3-convertases



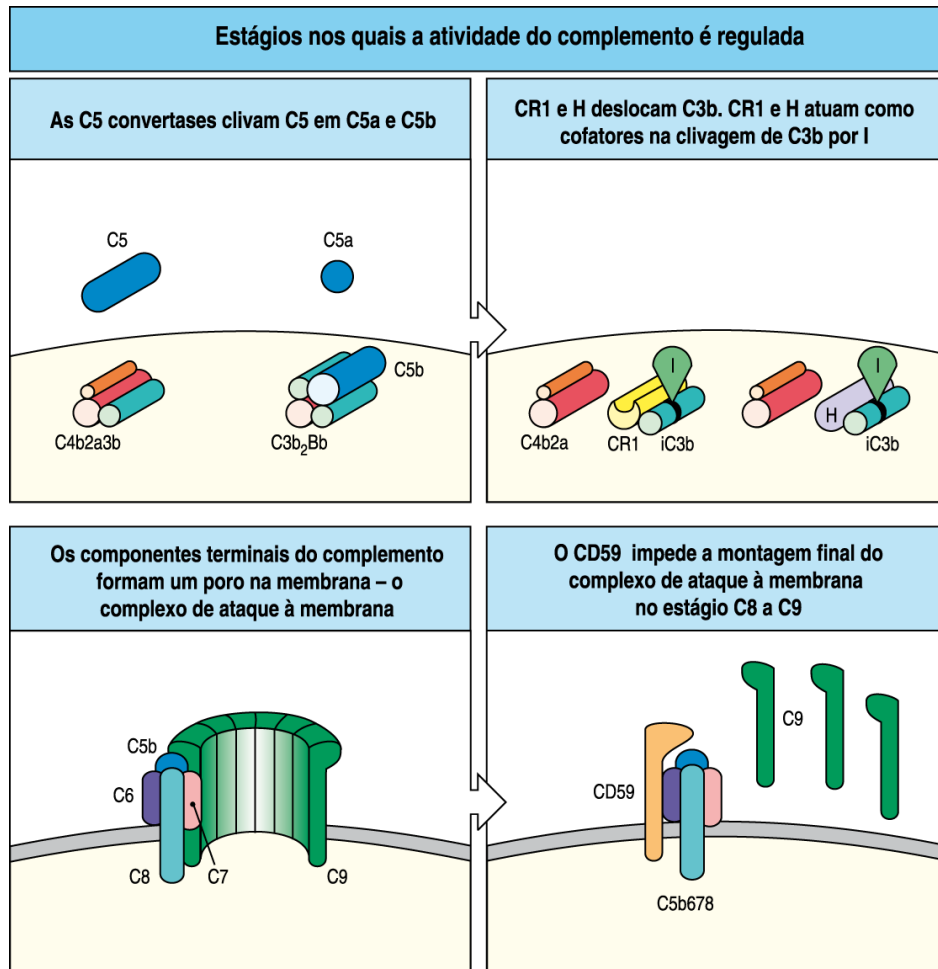
Dissociação das C3-convertases pelo DAF



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 α | AR | 1 | Infecções por <i>Neisseria</i> |
| Deficiência de C8 β | AR | 1 | Infecções por <i>Neisseria</i> |
| Deficiência de C8 γ | 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