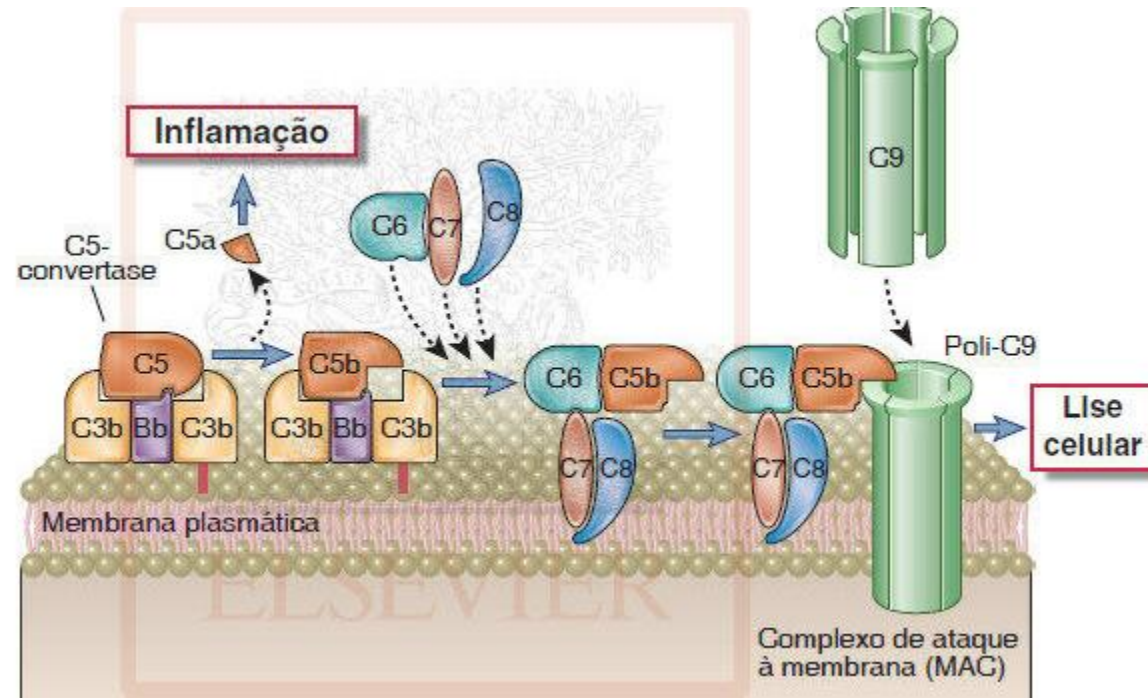


Sistema do Complemento

O sistema do complemento

É um conjunto de **proteínas solúveis** presentes no sangue que circulam de **forma inativa** e interagem entre si se **ativando** levando à **morte do patógeno** (diretamente por lise da membrana ou indiretamente pela resposta inflamatória/fagocitose).

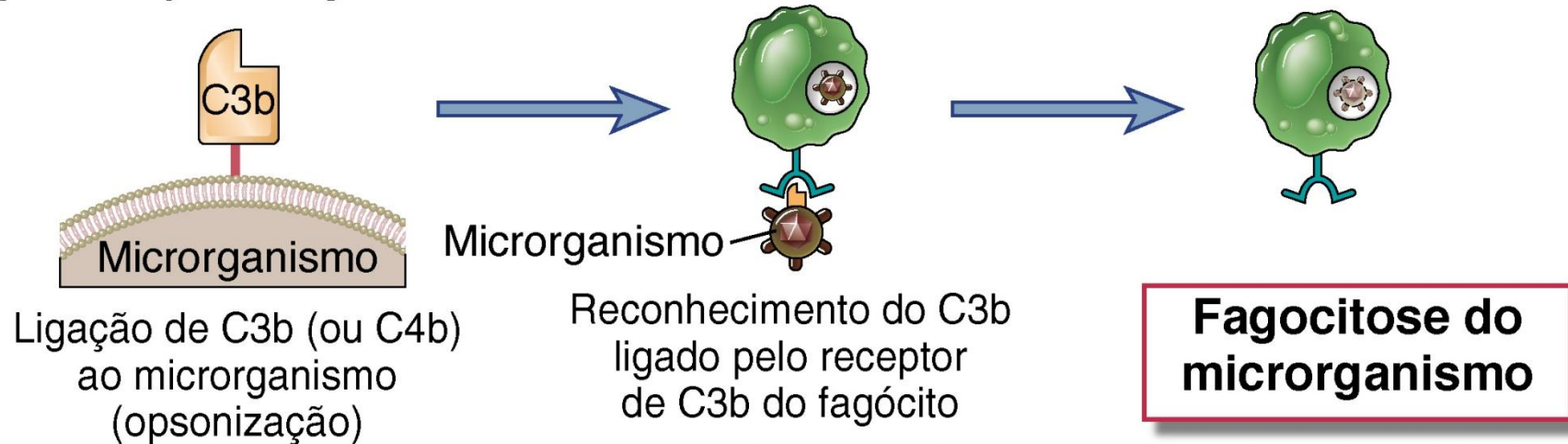
A ativação do complemento envolve a proteólise sequencial de proteínas para gerar complexos enzimáticos com atividade proteolítica (similar à cascata de coagulação), gerando **fragmentos biologicamente ativos**.



Funções efetoras do complemento

1. Opsonização e fagocitose

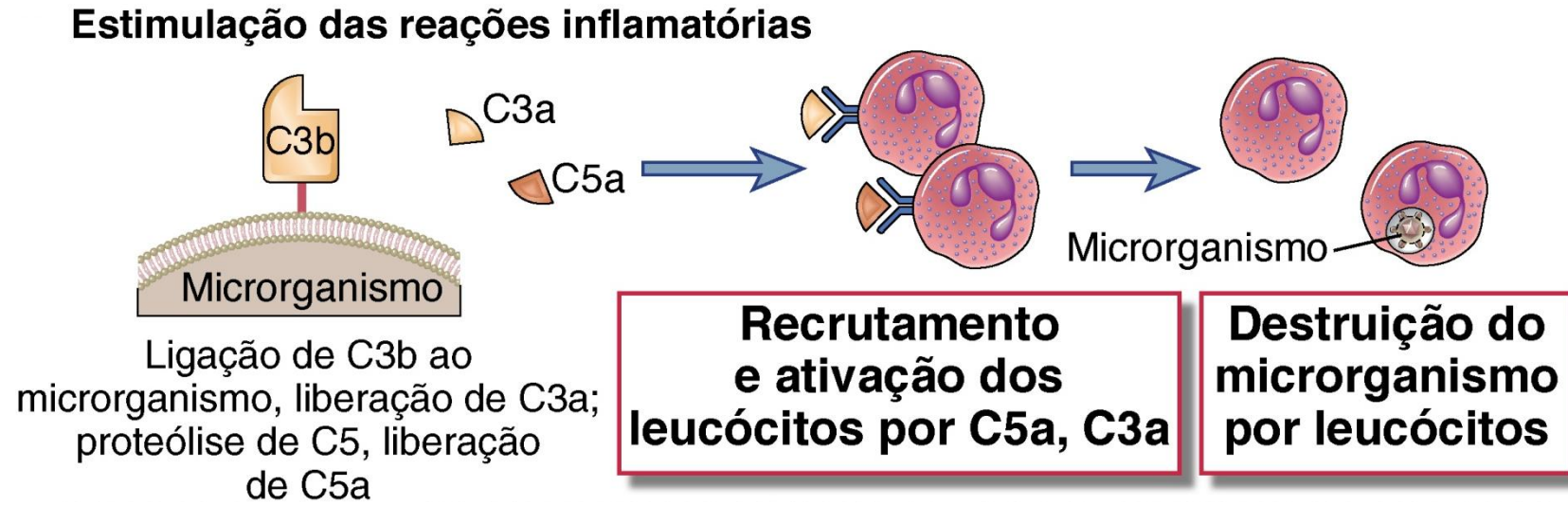
Opsonização e fagocitose



- Receptores do complemento atuam em sinergia com outros receptores e ativadores nos fagócitos (FcγR, IFN-γ, C5a, etc) promovendo fagocitose.

Funções efetoras do complemento

2. Estimulação da inflamação

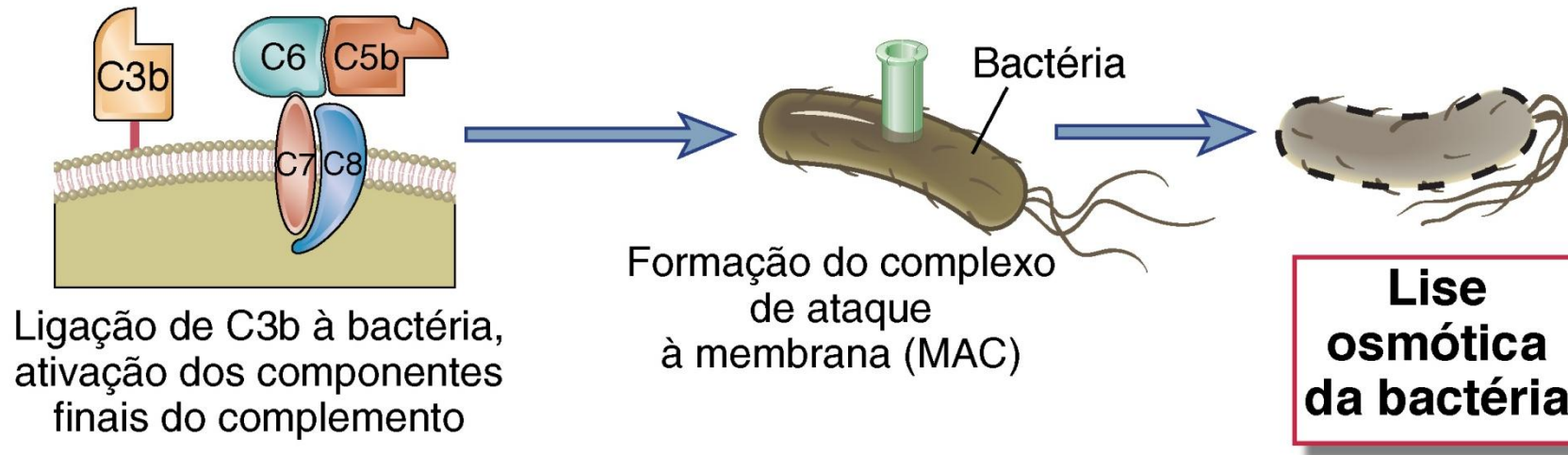


- Mediada pelos fragmentos C5a, C4a e C3a.
- Atuam principalmente em mastócitos, neutrófilos e células endoteliais; várias células expressam receptor para C5a.
- Também conhecidos como **anafilatoxinas** devido ao seu papel na degranulação de mastócitos.

Funções efetoras do complemento

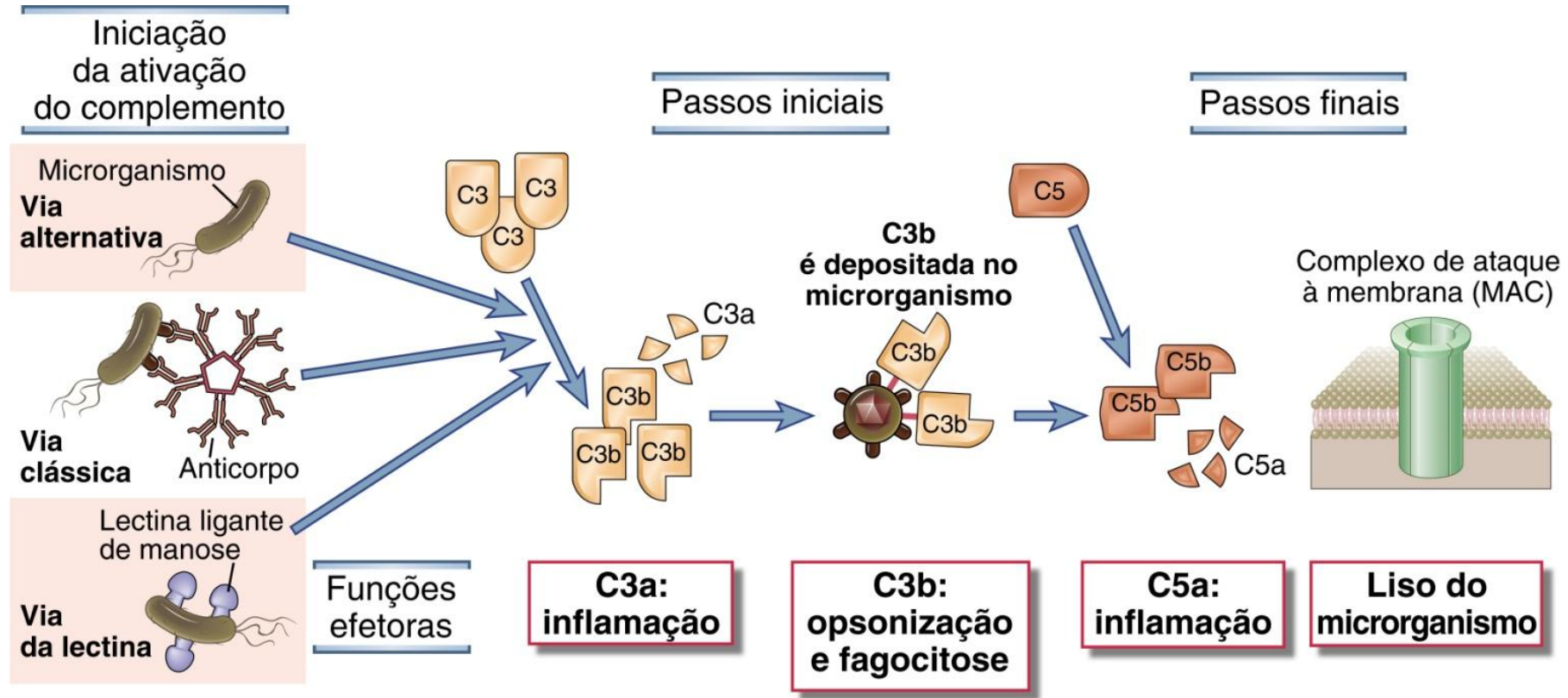
3. Citólise mediada pelo MAC

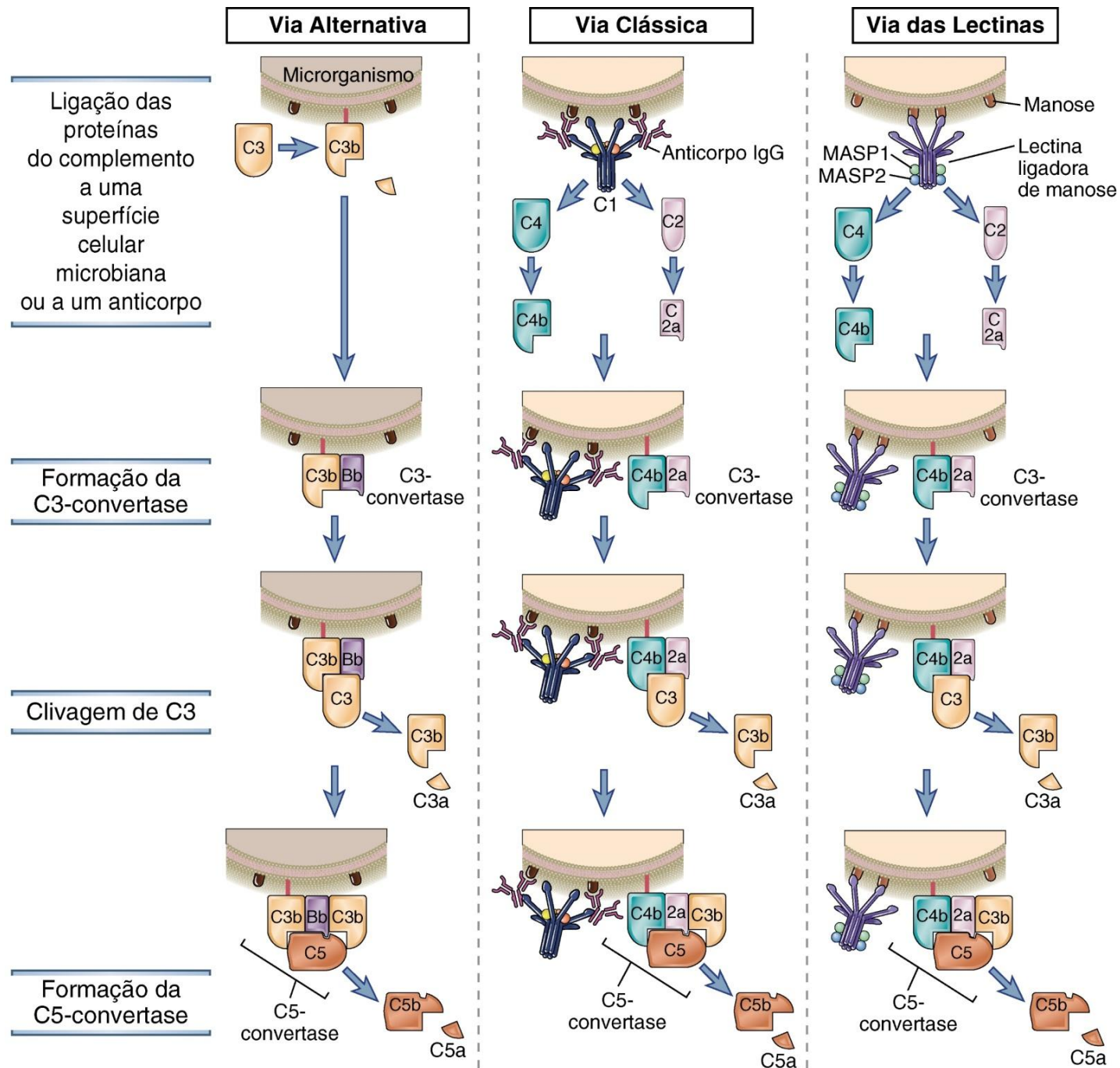
Citólise mediada pelo complemento



- A maioria dos patógenos desenvolveu durante sua evolução paredes celulares espessas ou cápsulas que impedem o acesso do MAC em suas membranas celulares.
- Mas a lise mediada por MAC ocorre principalmente em bactérias do gênero *Neisseria*, que possuem paredes celulares finas.

Principais vias de ativação do complemento





Via alternativa

Clivagem espontânea de C3

Hidrólise e inativação de C3b na fase fluida

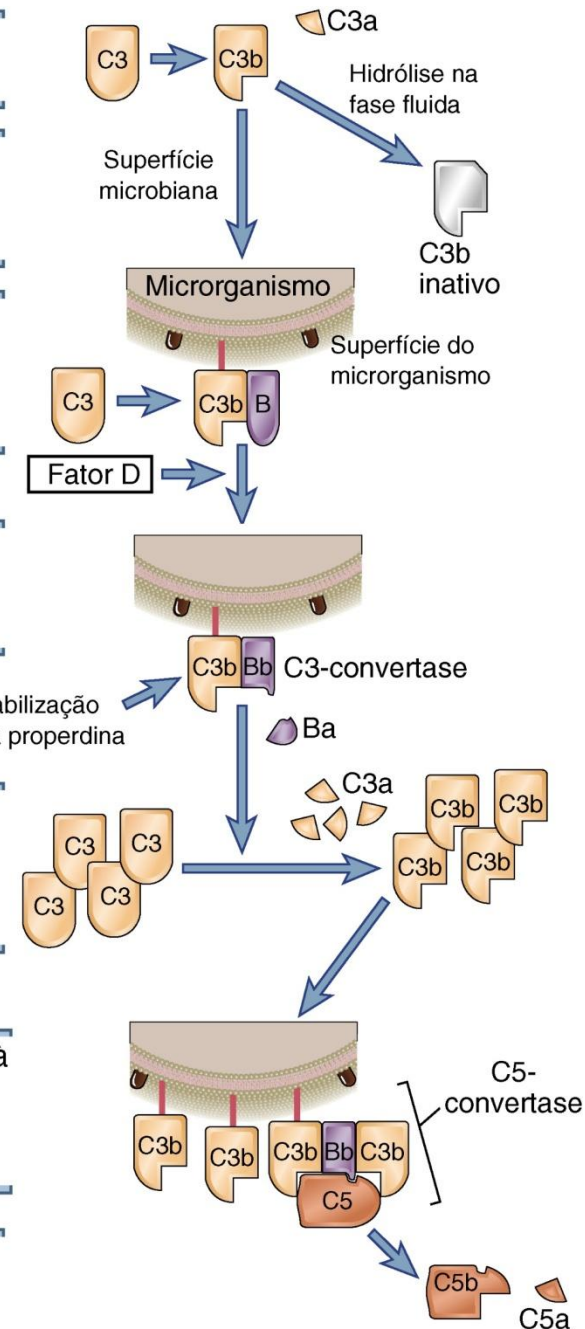
C3b liga-se covalentemente a superfícies microbianas, liga-se ao Fator B

Clivagem do Fator B pelo Fator D; estabilização pela properdina

Clivagem de moléculas adicionais de C3 pela C3-convertase associada à célula

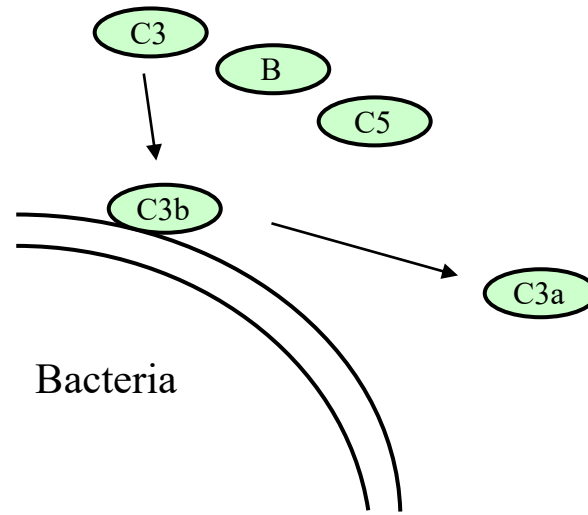
C3b liga-se covalentemente à superfície celular, liga-se ao complexo C3bBb para formar a C5-convertase

Clivagem de C5; início das etapas de ativação da via terminal do complemento

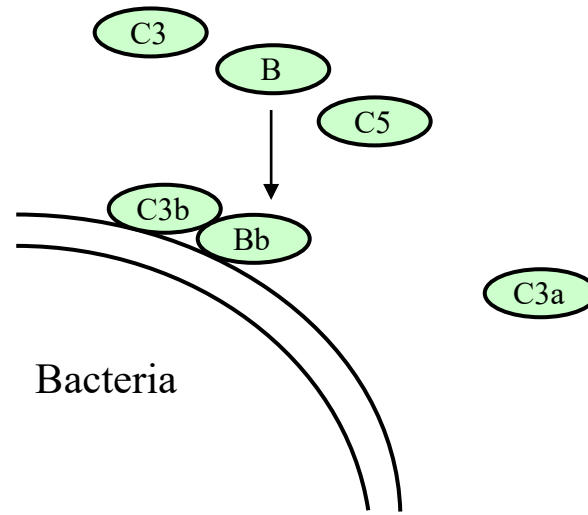


<https://www.youtube.com/watch?v=DPNnZE4OtCM&t=365s>

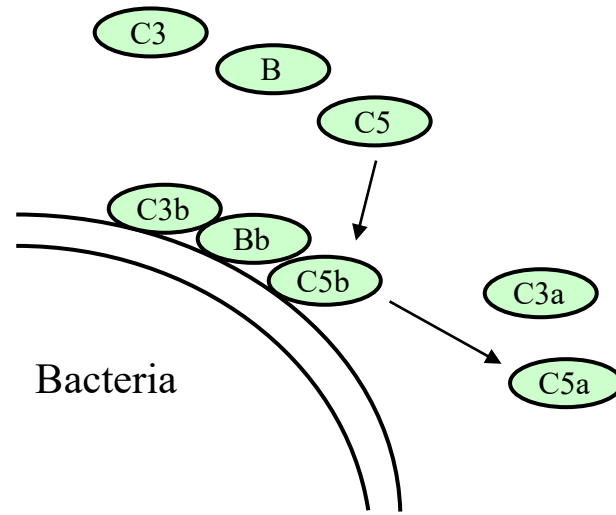
Alternative Complement Pathway



Alternative Complement Pathway

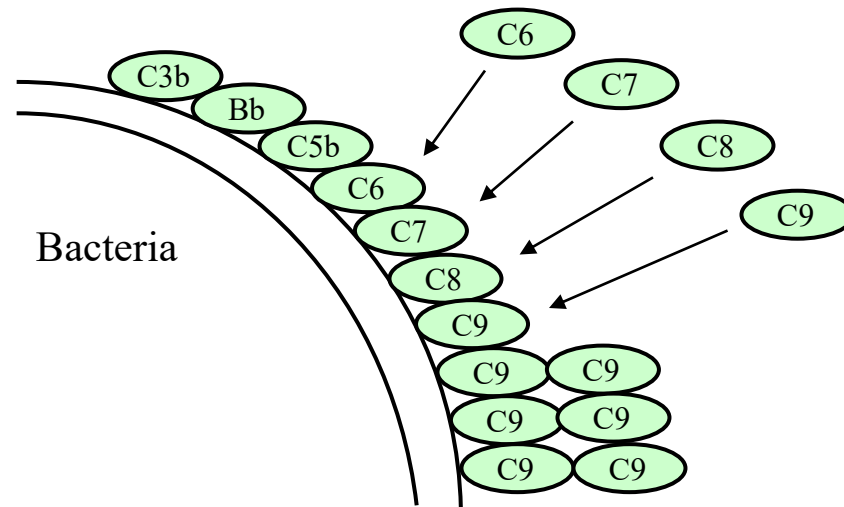


Alternative Complement Pathway



Animation complete

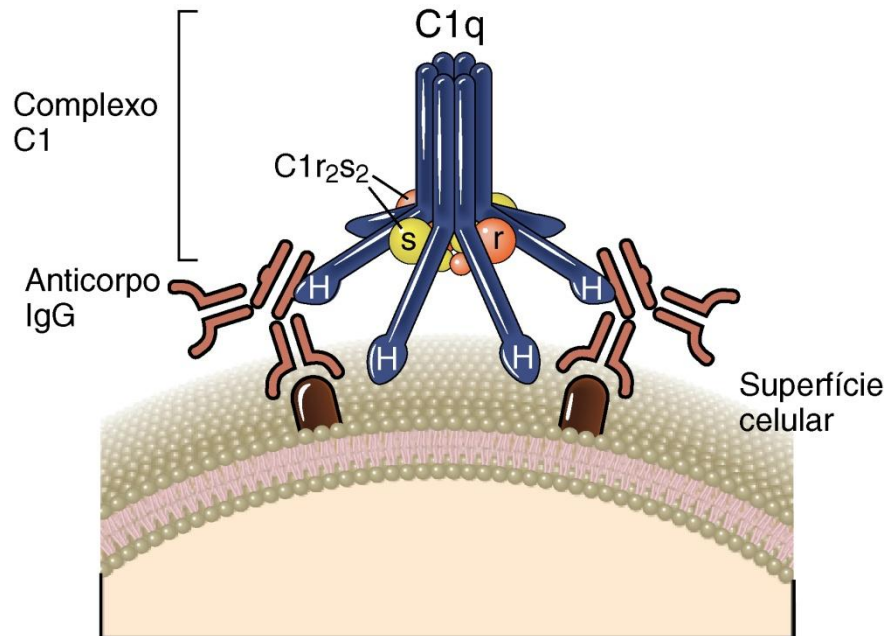
Alternative Complement Pathway



Animation complete

Via clássica

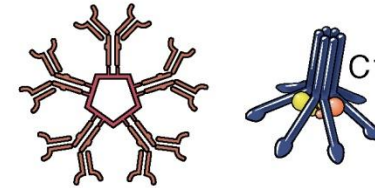
- **Complexo proteico C1 se liga às regiões Fc de IgG ou IgM ligados a antígenos**



- **C1q: liga-se ao anticorpo**
- **C1r e C1s (tetrâmero): serinoproteases**

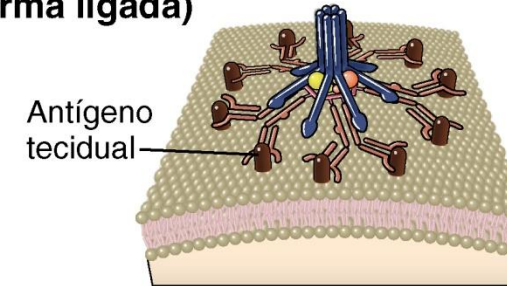
Ativação do complemento

- A IgM solúvel (forma plana)



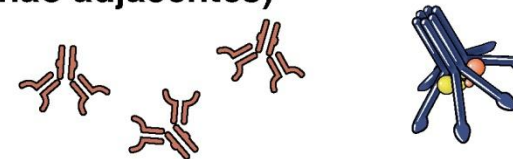
Não

- B IgM ligada ao antígeno (forma ligada)



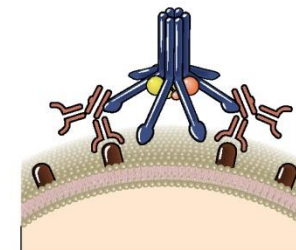
Sim

- C IgG solúvel (porções Fc não adjacentes)



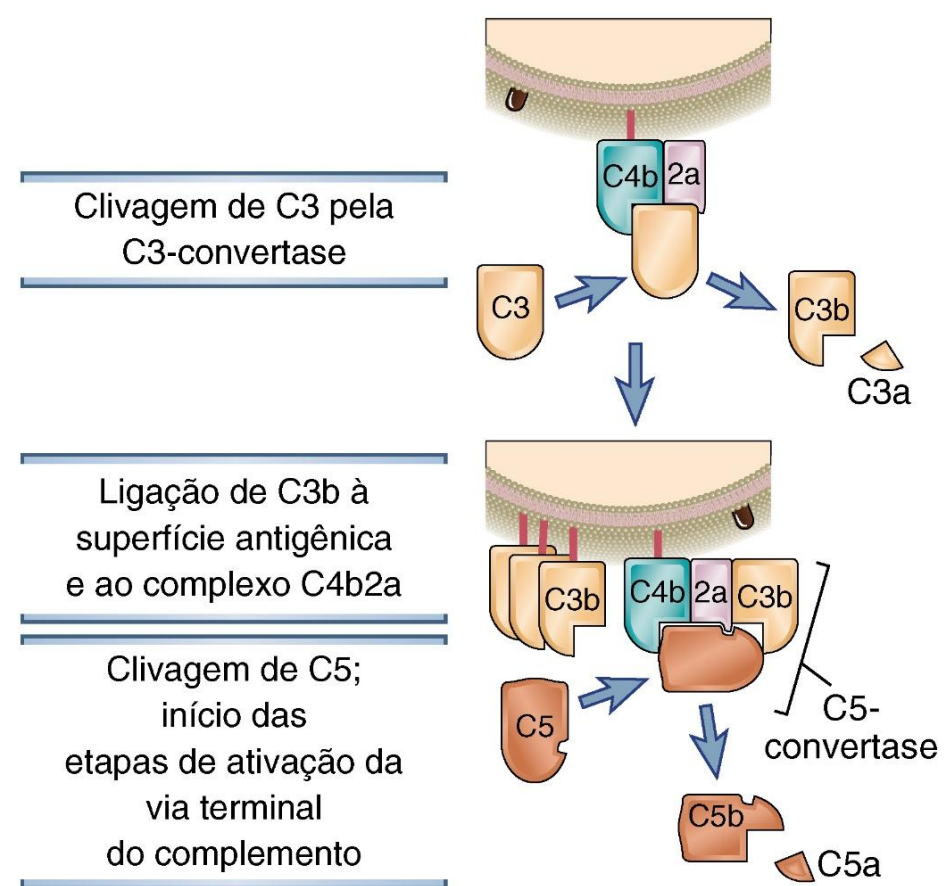
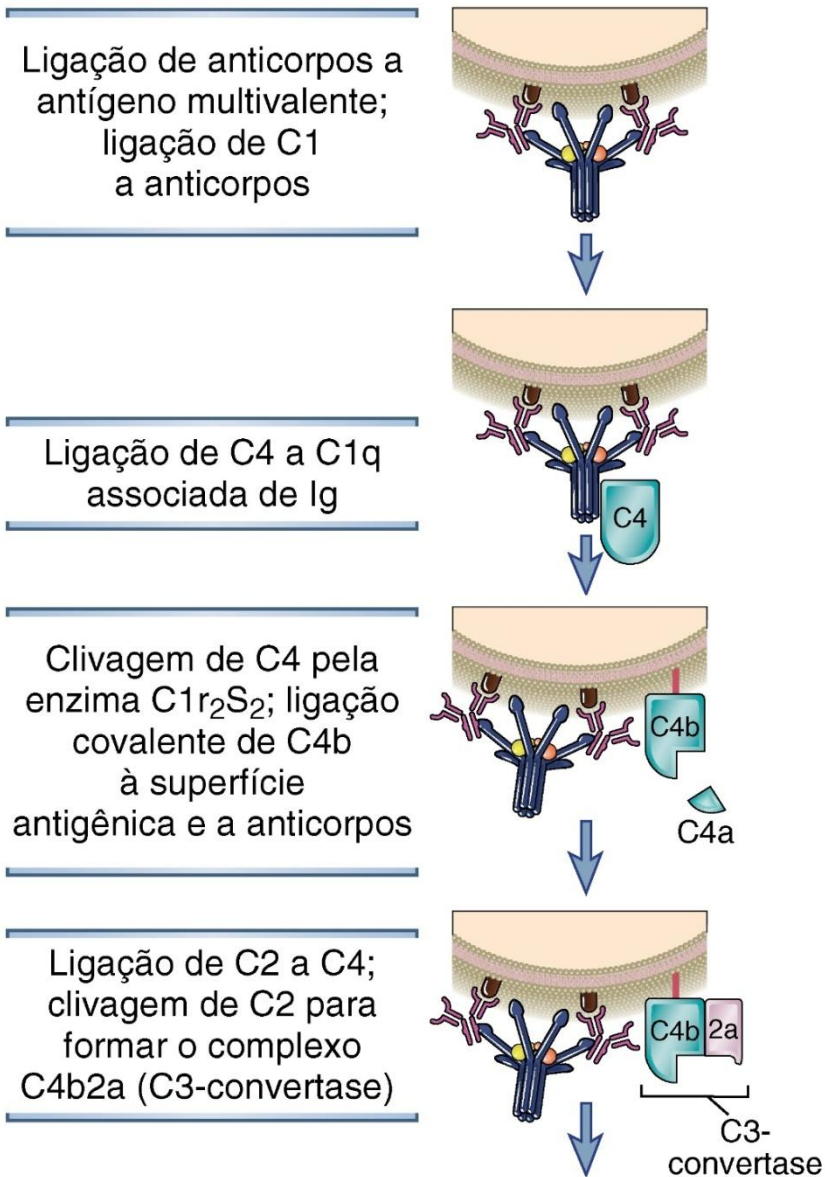
Não

- D IgG ligada ao antígeno



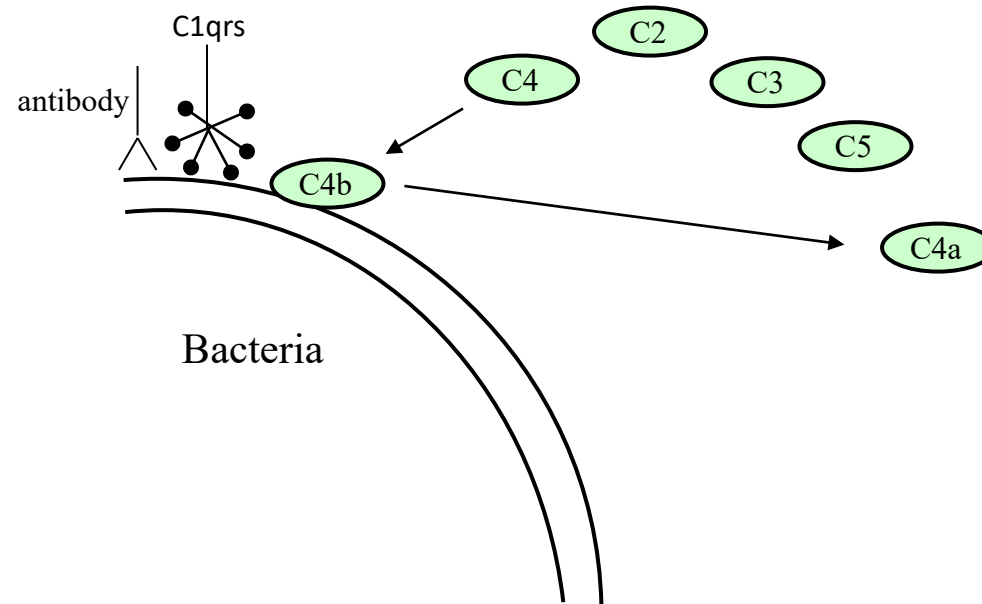
Sim

Via clássica

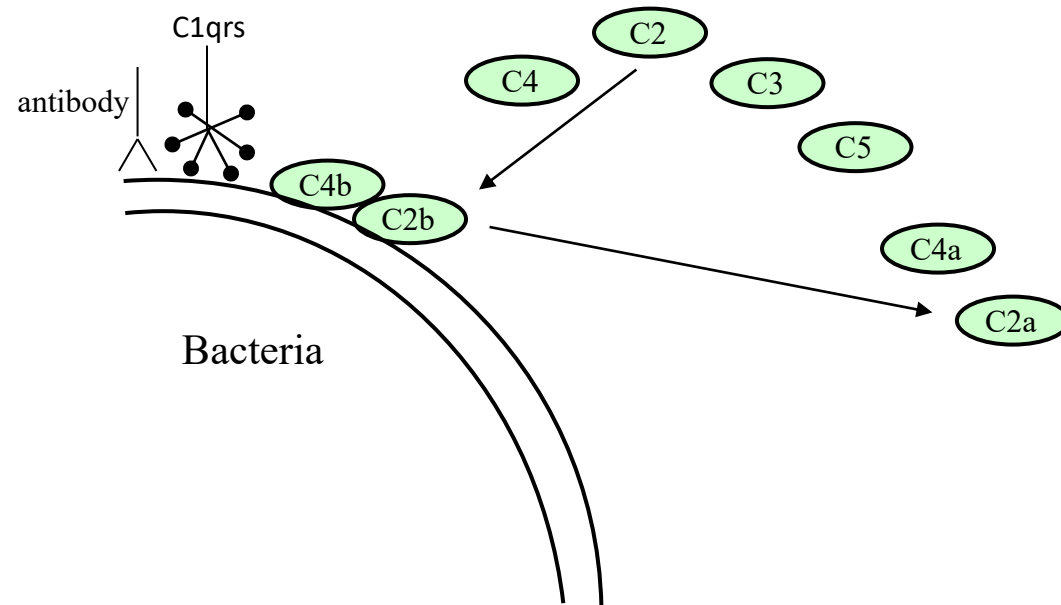


- **C4 é homóloga a C3**
- Fragmento maior de C2 é C2a e o menor é C2b

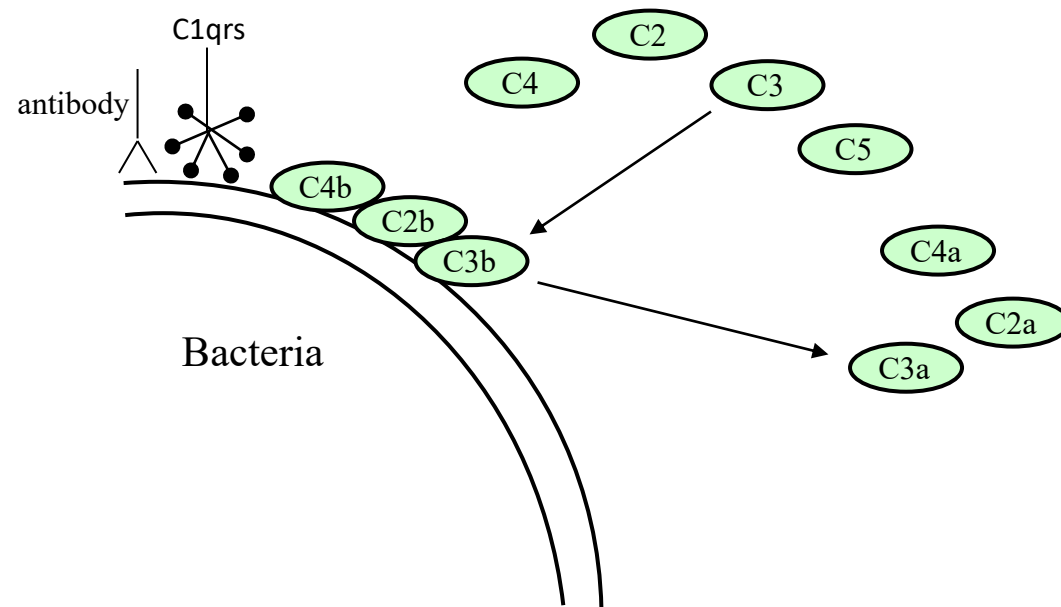
Classical Complement Pathway



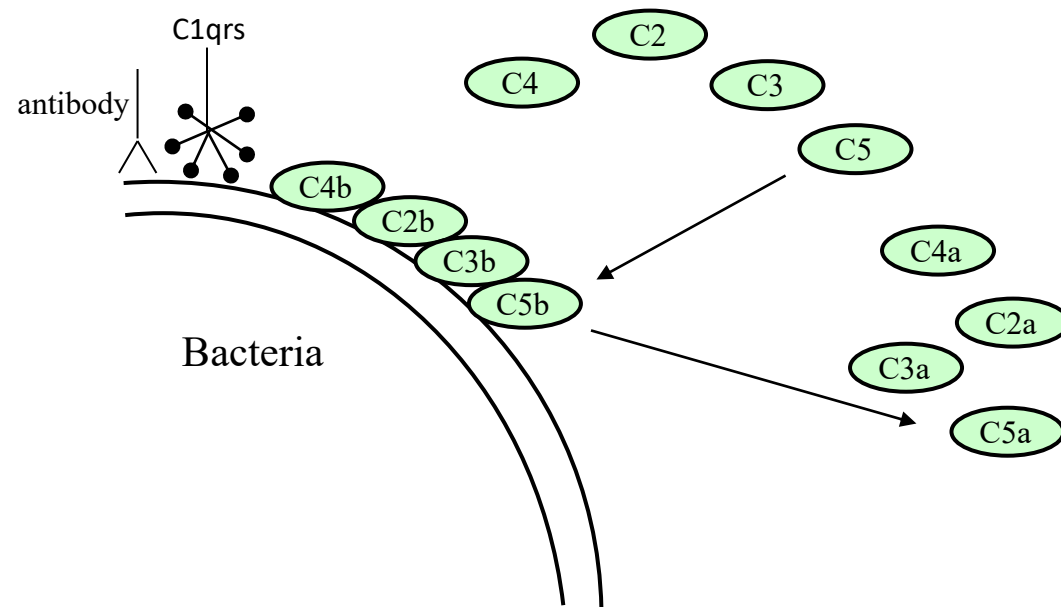
Classical Complement Pathway



Classical Complement Pathway

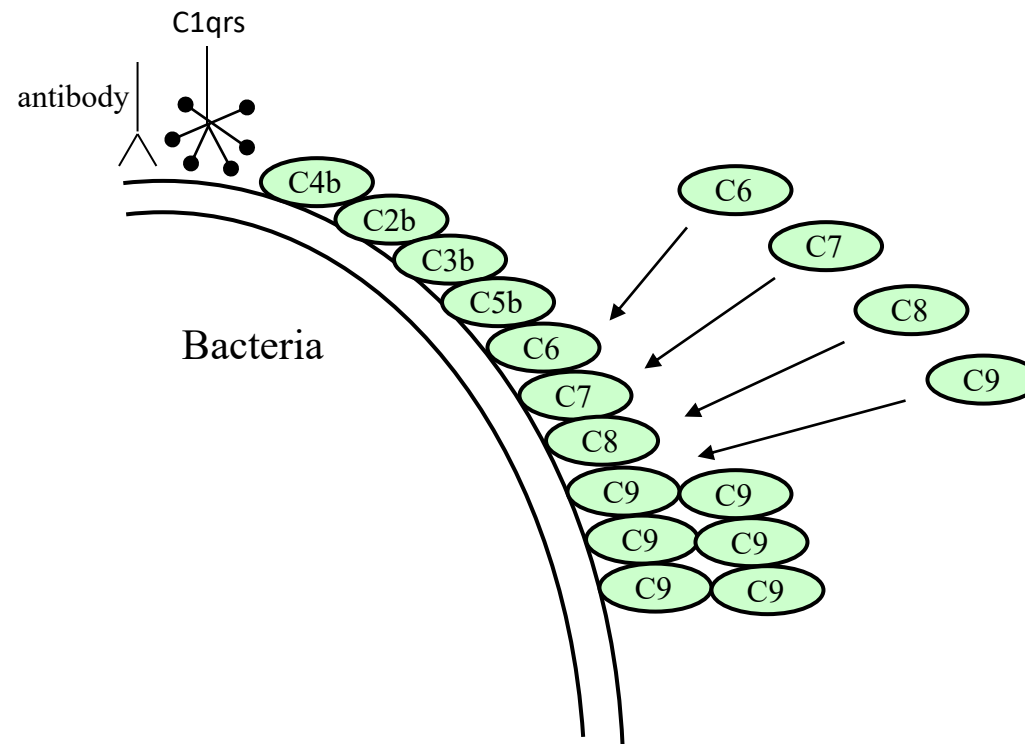


Classical Complement Pathway



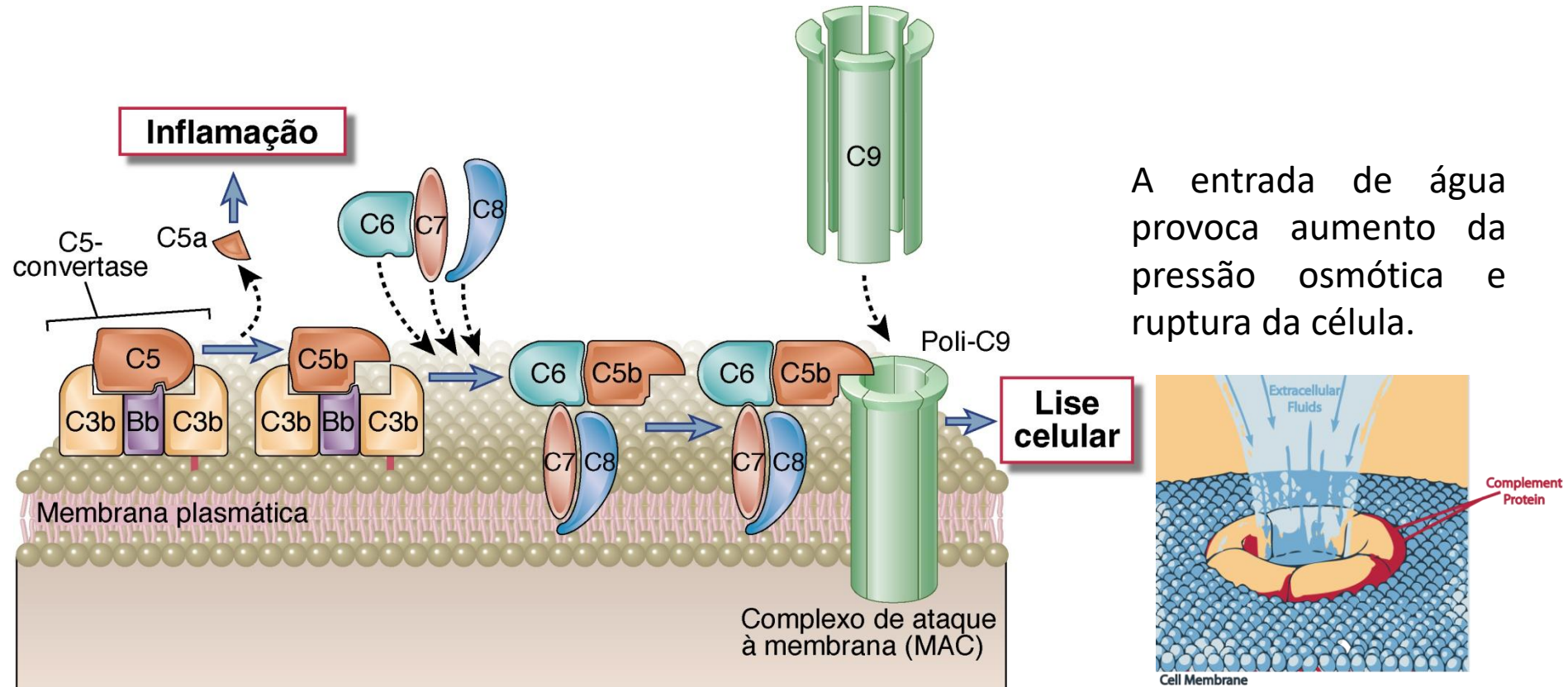
Animation complete

Classical Complement Pathway



Animation complete

A formação da **C5 convertase** resulta na montagem do **complexo de ataque à membrana (MAC)** na superfície do patógeno.



As proteínas subsequentes (C6-9) não têm atividade enzimática.

C5b gerado pela C5 convertase é capaz de se ligar às proteínas seguintes da cascata, **C6** e **C7**. O componente **C7** do complexo resultante C5b,6,7 é hidrofóbico e se insere na bicamada lipídica das membranas celulares, onde se torna um receptor de alta afinidade para a molécula **C8**. A formação de um MAC completamente ativo é alcançada pela ligação de **C9**, o componente final da cascata do complemento, ao complexo C5b-8. Assim existe a formação de poros nas membranas plasmáticas que permitem a livre circulação de água e de íons.

Complexos de ataque à membrana visto em micrografias eletrônicas

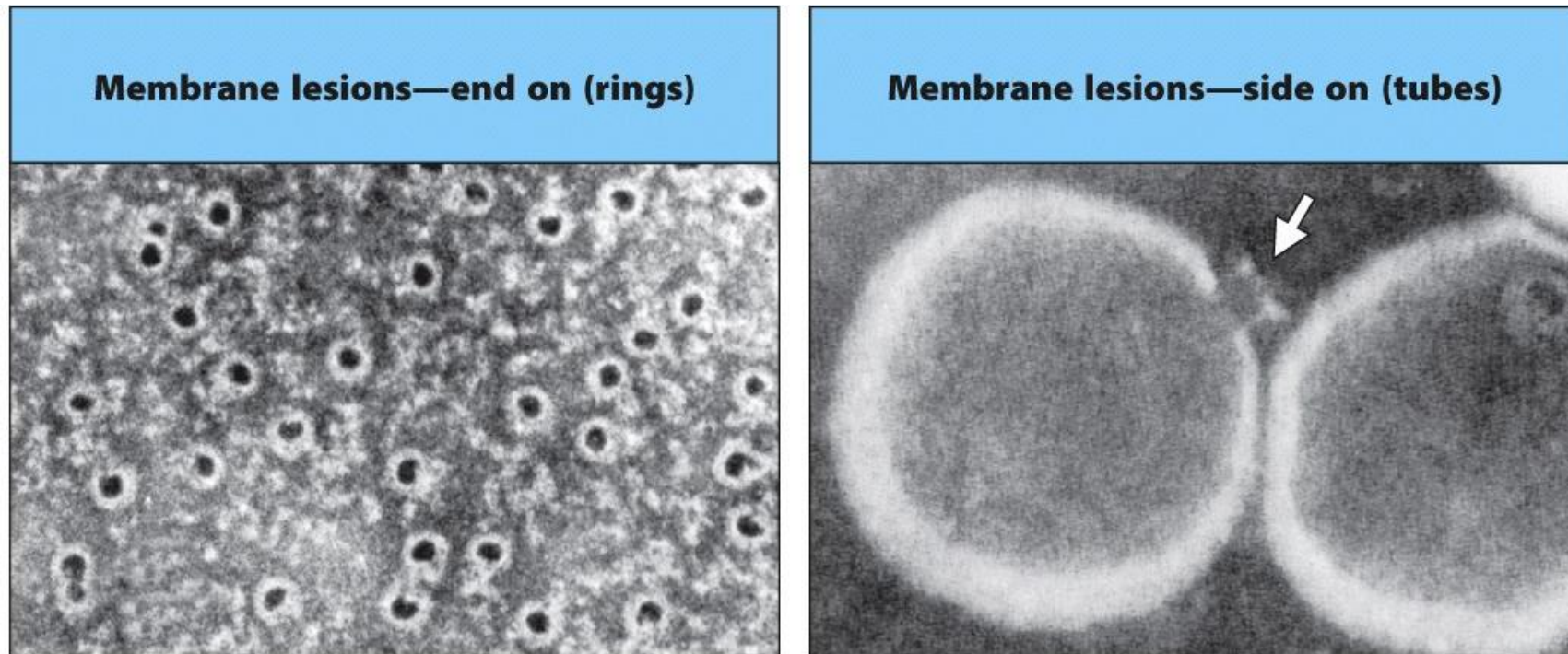


Figure 2.31 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

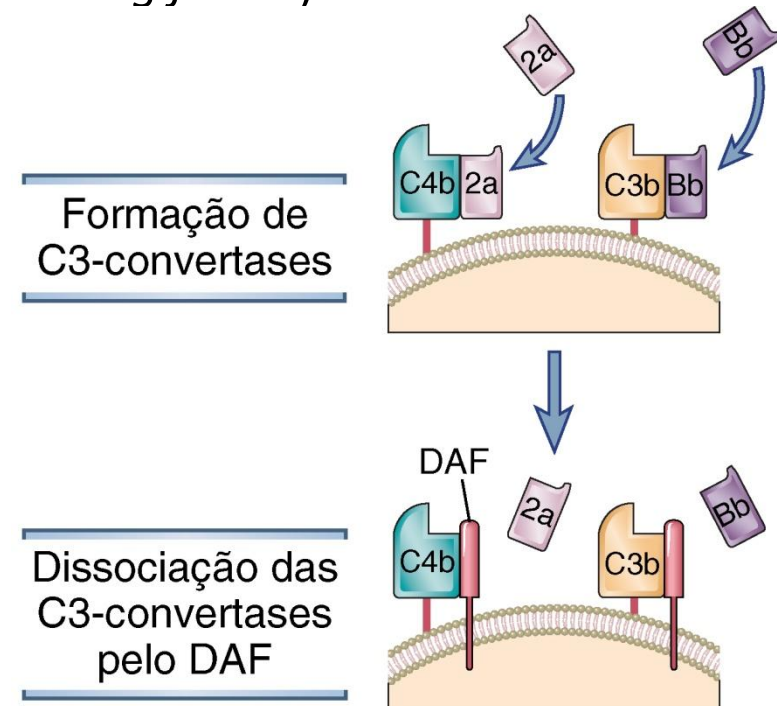
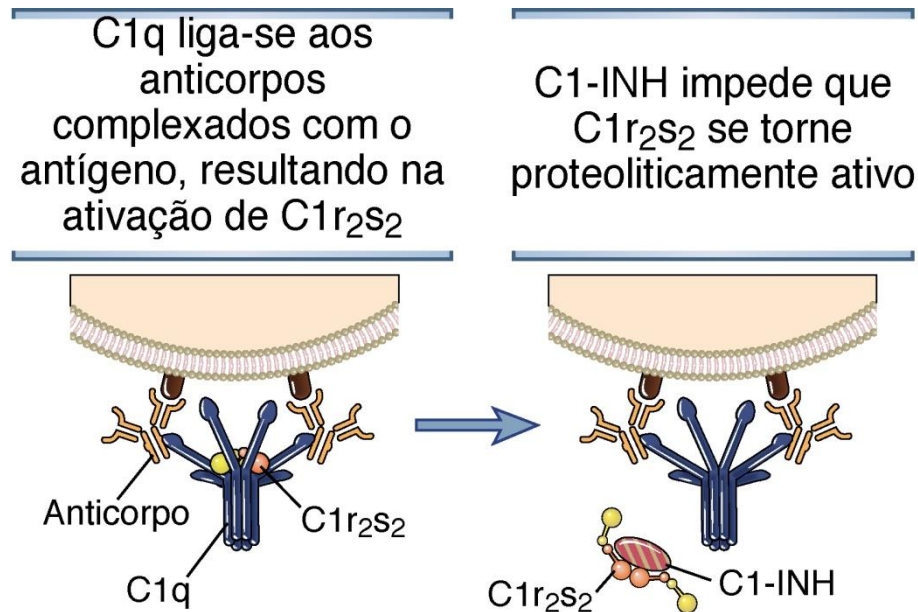
Regulação da ativação do complemento

Para evitar ativação do complemento sobre **células normais** e para **limitar a duração do processo** mesmo que sobre células microbianas.

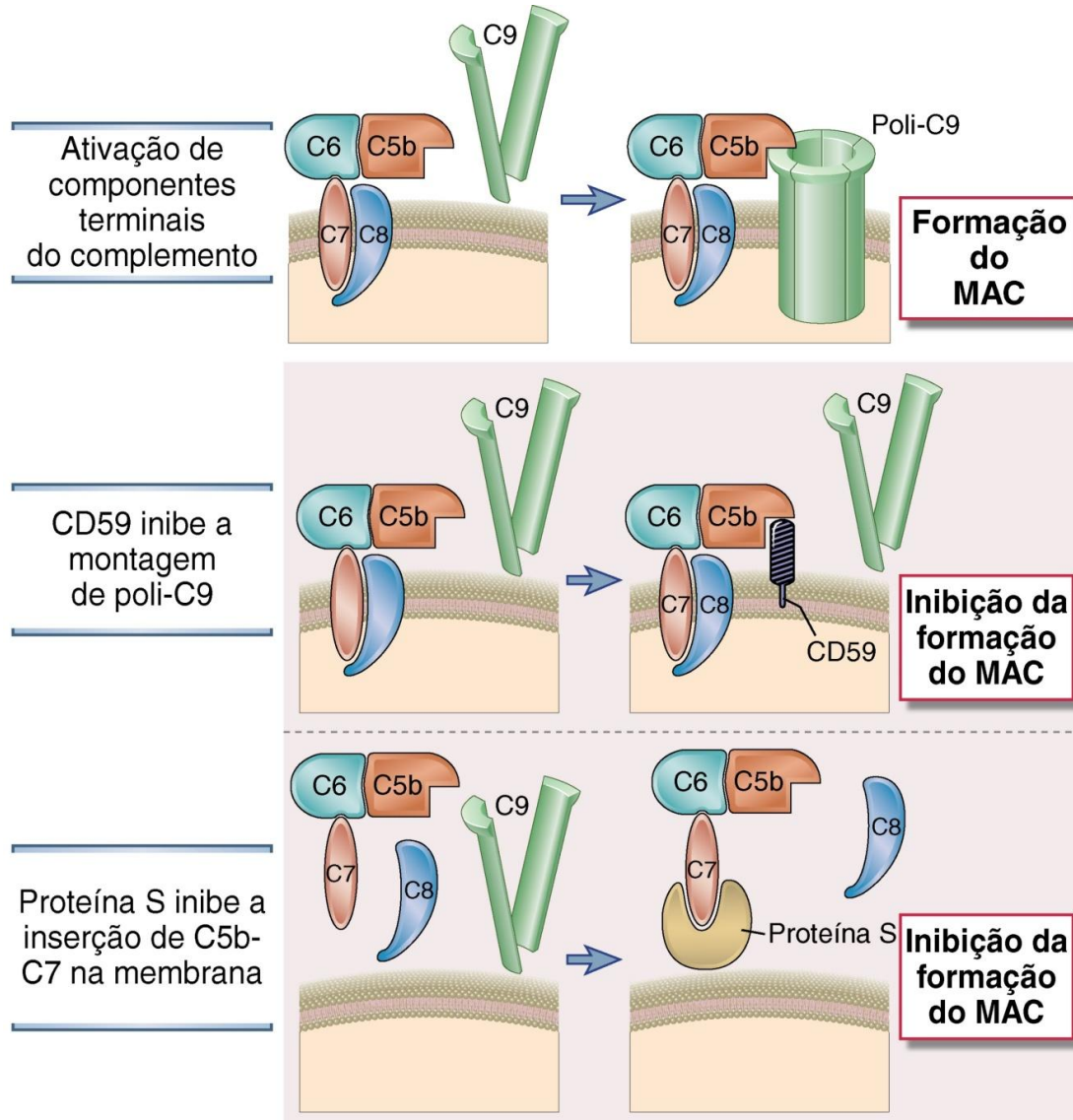
Mecanismos:

- inibição da formação das C3-convertases;
- quebra e inativação das C3- e C5-convertases nas próprias células;
- inibição da formação do MAC nas próprias células.

Ex: Inibidor de C1 (C1-INH) e DAF (*decay-accelerating factor*).

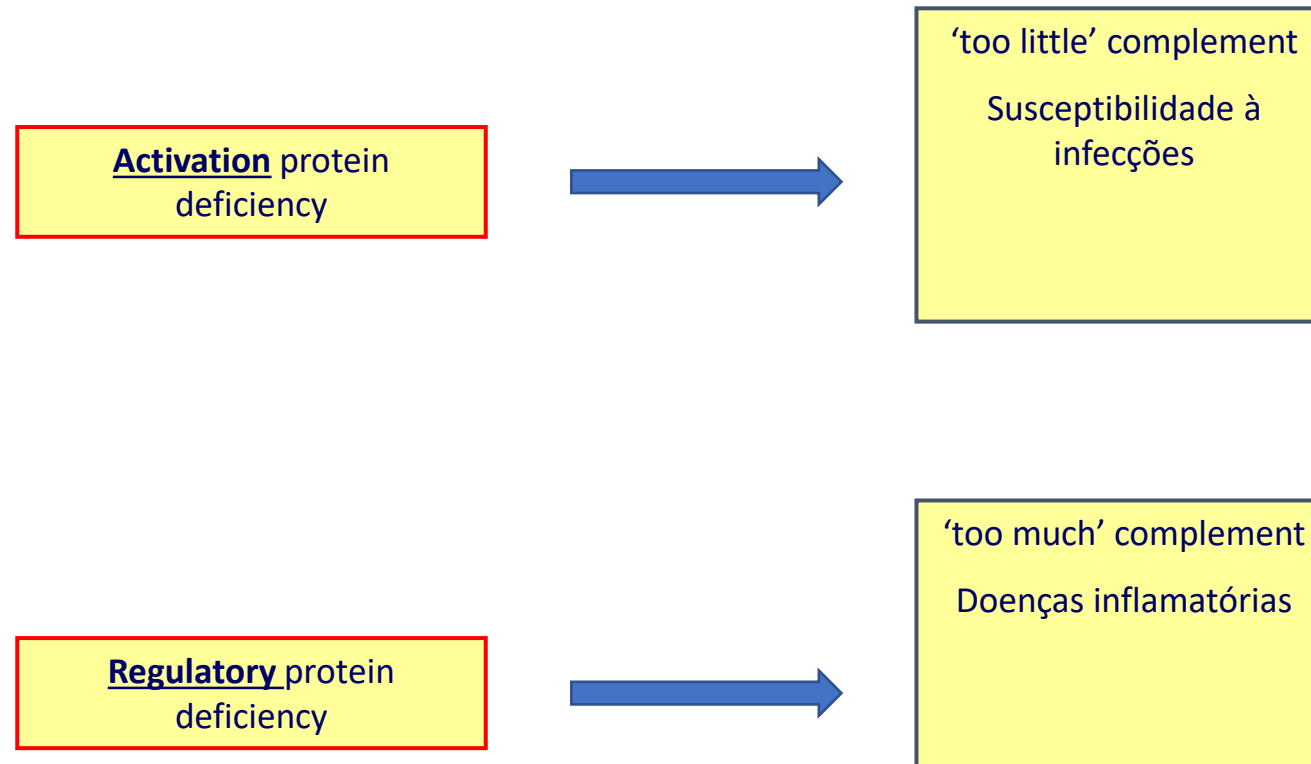


Regulação da ativação do complemento



A função das proteínas reguladoras pode ser superada pela excessiva ativação das vias do complemento (doenças com alta produção de anticorpos que se depositam nas células hospedeiras).

Disorders of complement



Complement activation protein deficiency

Classical pathway



C3



Terminal pathway



Infection

Recurrent infection with encapsulated bacteria e.g.
pneumococci, *Haemophilus influenzae*

Recurrent *Neisseria*
infections

SLE-like illness

Vasculitis,
glomerulonephritis

C1 inhibitor deficiency - treatment

C1 inhibitor deficiency



Hereditary angioedema

C1 inhibitor concentrates



Berinert™
CSL Behring



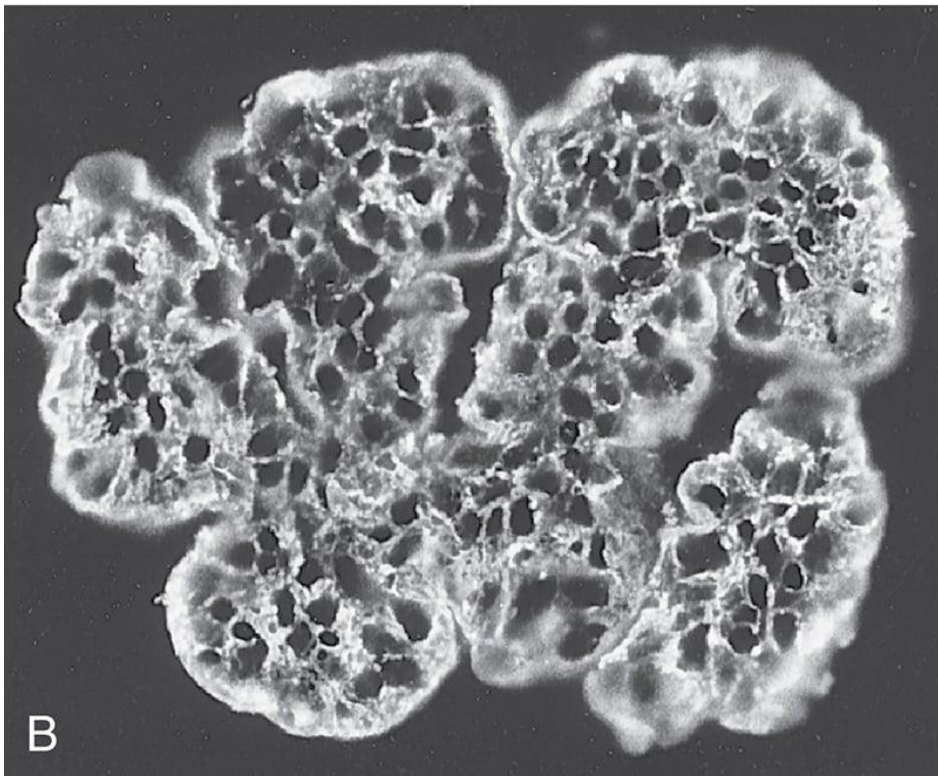
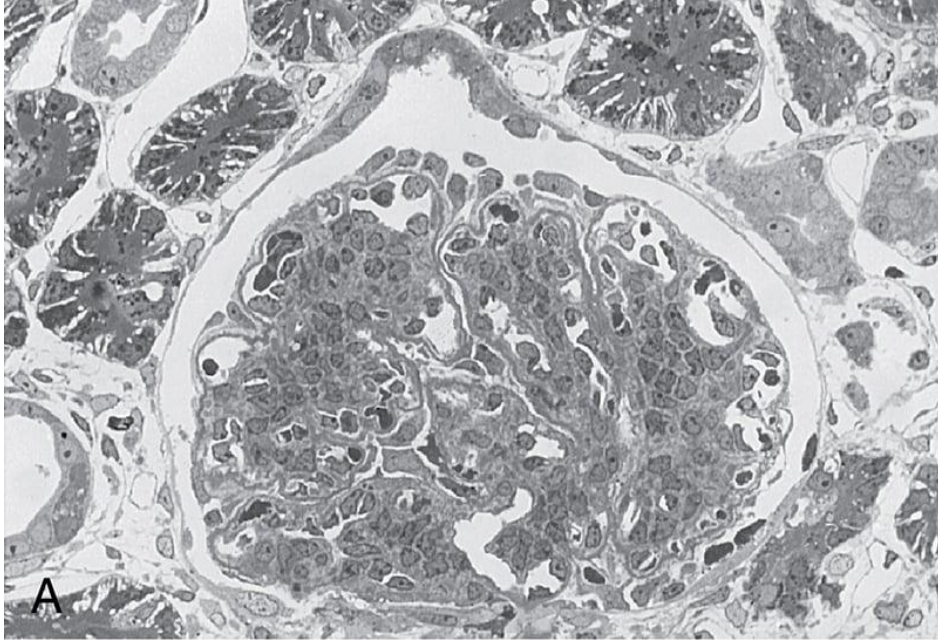
Recombinant C1 inhibitor



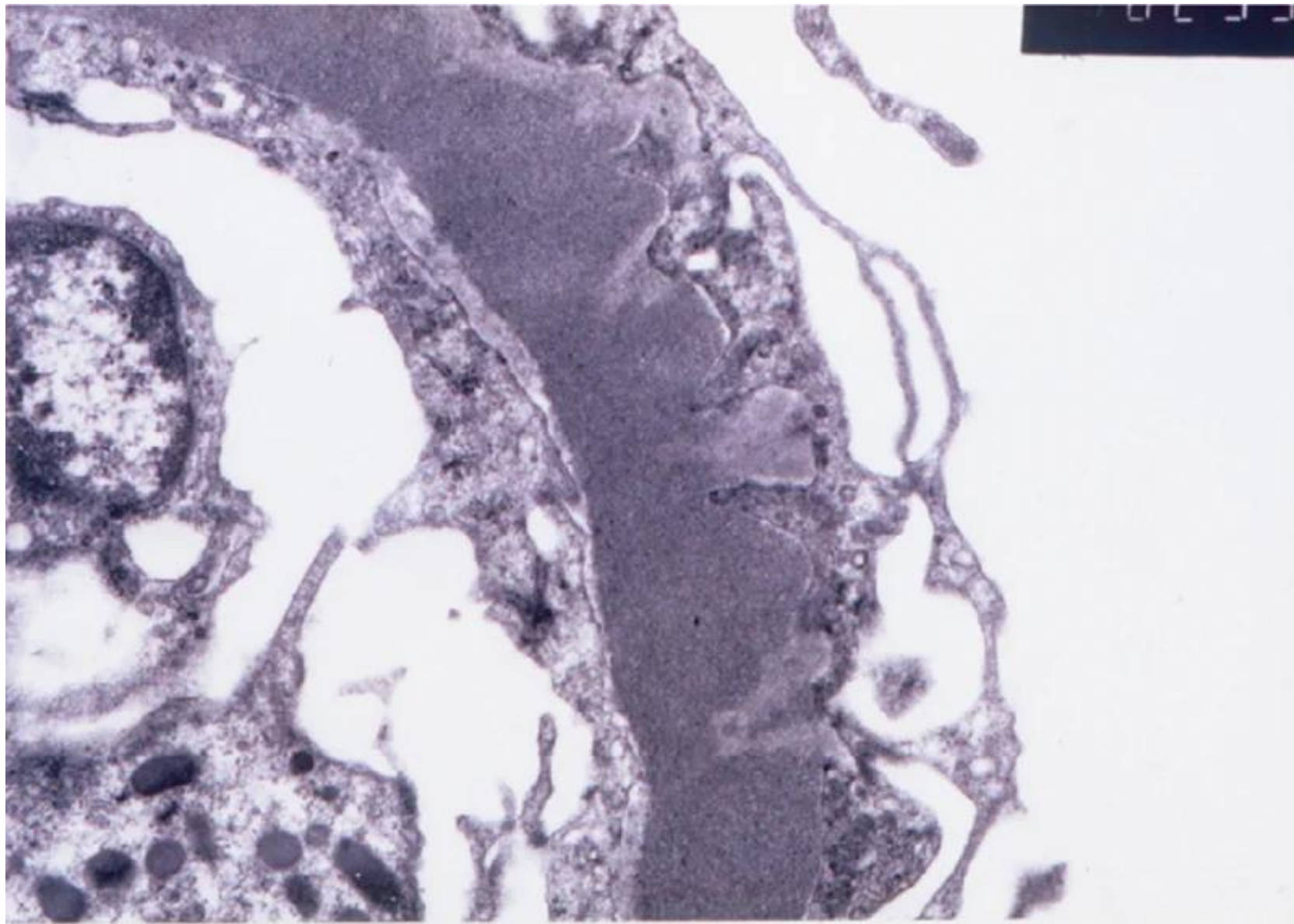
Rhucin™
Pharming

Deficiência de Fator H em Suínos

O FH é um componente essencial da via alternativa do sistema complemento. O FH inativa C3b assim que é gerado, impedindo a ativação excessiva do sistema complemento. Na ausência de FH, a geração de C3b é descontrolada. A deficiência de FH foi identificada como traço autossômico recessivo em suínos Yorkshire. Os leitões acometidos são saudáveis ao nascimento e se desenvolvem normalmente por algumas semanas. No entanto, por fim param de crescer, ficam anêmicos e morrem por falência renal.



À necropsia, há muitas hemorragias petequiais na superfície dos rins, acompanhadas por atrofia das papilas renais. Nos glomérulos, há proliferação de células mesangiais e espessamento da membrana basal capilar.



À microscopia eletrônica, depósitos eletrodensos intramembranosos extensos são observados nas membranas basais glomerulares. Esse achado é característico da glomerulonefrite membranoproliferativa de tipo II.