

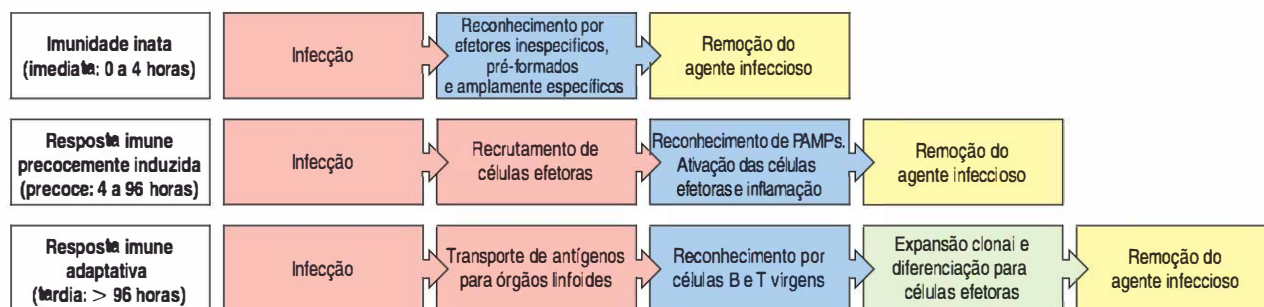
Imunidade Inata: Primeira Linha de Defesa

2

Os microrganismos que são encontrados diariamente na vida de um indivíduo saudável causam doença apenas ocasionalmente. Em sua maioria, os microrganismos são detectados e destruídos em questão de minutos ou horas por mecanismos de defesa que não se baseiam na expansão clonal de linfócitos antígeno-específicos (ver Seção 1.9). Esses são os mecanismos da **imunidade inata**. Para reconhecer os patógenos, os sistemas imunes inato e adaptativo podem distinguir entre o próprio e o não próprio, mas eles diferem na maneira como fazem esse reconhecimento. A imunidade inata baseia-se em um número limitado de receptores e proteínas secretadas que são codificadas na linhagem germinativa e que reconhecem características comuns a muitos patógenos (ver Seção 1.8). Em contraste, a imunidade adaptativa utiliza um processo de rearranjo gênico nas células somáticas para produzir um enorme repertório de receptores de antígenos que são capazes de distinguir perfeitamente entre moléculas muito relacionadas (Seção 1.12). Entretanto, o sistema imune inato discrimina de maneira eficiente as células hospedeiras dos patógenos, fornecendo as defesas iniciais e contribuindo para a indução da resposta imune adaptativa. A importância da imunidade inata é ilustrada pelo fato de os defeitos em seus componentes, que são muito raros, poderem levar a um aumento da suscetibilidade a infecções, mesmo na presença de um sistema imune adaptativo intacto.

A resposta ao encontro com um novo patógeno ocorre em três fases, resumidas na Figura 2.1. Quando um patógeno é bem-sucedido na quebra da barreira anatômica do hospedeiro, alguns mecanismos de imunidade inata começam a agir imediatamente. Estas primeiras defesas incluem várias classes de moléculas solúveis pré-formadas presentes no sangue, nos líquidos extracelulares e nas secreções epiteliais que podem matar o patógeno ou enfraquecer seu efeito. **Enzimas antimicrobianas**, como a lisozima, iniciam a digestão da parede celular bacteriana; **peptídeos antimicrobianos**, como as defensinas, lisam diretamente a membrana da célula bacteriana; e um sistema de proteínas plasmáticas, conhecidas como **sistema do complemento**, direcionam-se aos patógenos para lise e para fagocitose por células do sistema imune inato, como os macrófagos. Na segunda fase da resposta, essas células da imunidade inata detectam a presença dos patógenos por meio do reconhecimento de moléculas típicas dos microrganismos, que não são compartilhadas pelas células hospedeiras – os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) –, e tornam-se ativadas, iniciando uma sequência de diferentes mecanismos efetores para eliminar a infecção. Por si só, nem os componentes solúveis nem os componentes celulares da imunida-

Figura 2.1 A resposta a uma infecção inicial ocorre em três fases. Estas são: inata, resposta imune induzida precocemente e resposta imune adaptativa. As primeiras duas fases confiam no reconhecimento do patógeno e baseiam-se neste reconhecimento por receptores codificados na linhagem germinal do sistema imune inato, ao passo que a imunidade adaptativa utiliza receptores variáveis para receptores antígeno-específicos que são produzidos como resultado do rearranjo de segmentos gênicos. A imunidade adaptativa ocorre posteriormente, porque as poucas células B e células T sofrem expansão clonal antes de se diferenciarem em células efetoras que eliminam a infecção. Os mecanismos efetores que eliminam os agentes infecciosos são similares ou idênticos em todas as fases.



de inata podem fornecer memória imune protetora de longo tempo. Os mecanismos serão comprometidos com a indução da resposta imune adaptativa – a terceira fase de resposta a um patógeno – somente se o organismo infeccioso romper essas duas linhas de defesa. Isso leva à expansão de linfócitos antígeno-específicos que têm como alvo os patógenos específicos e a formação de células de memória, que proporcionam uma imunidade específica persistente.

Neste capítulo, será considerada a primeira fase da resposta imune: a **resposta imune inata**. Na primeira parte do capítulo, serão descritas as barreiras anatômicas que protegem o hospedeiro contra infecções e examinadas as defesas inatas imediatas fornecidas por várias proteínas solúveis secretadas. As barreiras anatômicas são defesas fixas contra infecções e incluem o epitélio que reveste as superfícies internas e externas do corpo e os fagócitos, localizados abaixo da superfície epitelial, que podem englobar e digerir os microrganismos invasores. O epitélio também é protegido por muitos tipos de defesas químicas, incluindo enzimas e peptídeos antimicrobianos. Os fagócitos localizados abaixo do epitélio atuam na morte direta dos microrganismos e na próxima fase da resposta imune inata – a indução da resposta inflamatória, que recruta novas células fagocíticas e moléculas efetoras que circulam para o local da infecção. A última parte deste capítulo é dedicada ao sistema do complemento. Esse importante elemento da imunidade inata interage com os microrganismos para promover sua remoção pelas células fagocíticas. O sistema do complemento, e outras proteínas de defesa solúveis circulantes, são algumas vezes referidas como imunidade inata **humoral**, da palavra antiga “humor” que se refere aos líquidos do organismo. No Capítulo 3, serão examinados os componentes celulares da imunidade inata e o sistema de receptores de reconhecimento de padrões que regulam as respostas celulares quando estas são ativadas por patógenos.

A primeira linha de defesa

Os microrganismos que causam doenças no homem e em animais entram no organismo por diferentes locais e produzem sintomas de doenças por uma variedade de mecanismos. Muitos agentes infecciosos distintos podem causar doença e danos aos tecidos, ou patologia, e são chamados de **microrganismos patogênicos** ou **patógenos**. As invasões por microrganismos são inicialmente contidas, em todos os vertebrados, por mecanismos de defesa inata que preexistem em todos os indivíduos e agem minutos após o encontro com o agente infeccioso. Uma resposta imune adaptativa só é necessária quando as defesas inatas do hospedeiro são contornadas, evadidas ou dominadas. A imunidade inata é suficiente para prevenir que o organismo seja dominado pelo grande número de microrganismos que vivem dentro e fora dele. Os patógenos são microrganismos que desenvolveram maneiras de burlar as defesas inatas do organismo de modo mais eficaz do que outros microrganismos. Uma vez que os patógenos tenham dominado o organismo, eles requerem um esforço conjunto das respostas imune inata e adaptativa para eliminá-los do organismo. Mesmo nesses casos, o sistema imune inato cumpre sua função com um precioso retardo, mantendo alguns patógenos sob controle, enquanto o sistema imune adaptativo acelera sua ação. Na primeira parte deste capítulo, serão descritos brevemente os diferentes tipos de patógenos e suas estratégias de invasão. Depois, serão examinadas as defesas inatas, as quais, na maioria dos casos, previnem que os microrganismos estabeleçam uma infecção. Também serão examinadas as funções de defesa das superfícies epiteliais do organismo, o papel de proteínas e peptídeos antimicrobianos e a defesa dos tecidos do organismo por células fagocíticas (os macrófagos e neutrófilos), que se ligam e ingerem os microrganismos invasores.

2.1 As doenças infecciosas são causadas por diversos agentes que vivem e se replicam em seus hospedeiros

Os agentes que causam doenças estão divididos em cinco grupos: vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos (vermes). Protozoários e vermes são, em geral,

agrupados como parasitos e são o conteúdo da disciplina de parasitologia, ao passo que vírus, bactérias e fungos são conteúdos da disciplina de microbiologia. Na Figura 2.2, estão listados alguns representantes das diferentes classes de microrganismos e parasitos e as doenças por eles causadas, os aspectos característicos de cada patógeno, o modo de transmissão, o mecanismo de replicação, o mecanismo de **patogêne-**

Figura 2.2 Vários microrganismos podem causar doenças. Os organismos patogênicos compreendem cinco tipos principais: vírus, bactérias, fungos, protozoários e vermes. Alguns são patógenos bastante conhecidos.

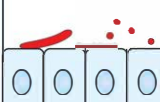
Vias de infecção pelos patógenos				
Rota de entrada	Modo de transmissão	Patógeno	Doença	Tipo de patógeno
Superfície das mucosas				
Boca e trato respiratório	Inalação ou ingestão de material infectante (p. ex., gotículas de saliva)	Vírus do sarampo	Sarampo	Paramixovírus
		Vírus influenza	Gripe	Orthomixovírus
		Varicela-zóster	Catapora	Herpes-vírus
		Vírus de Epstein-Barr	Mononucleose	Herpes-vírus
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	Tonsilite	Bactéria gram-positiva
		<i>Haemophilus influenzae</i>	Pneumonia, meningite	Bactéria gram-negativa
		<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite meningocócica	Bactéria gram-negativa
	Esporos	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz por inalação	Bactéria gram-positiva
Trato gastrintestinal	Alimentos ou água contaminada	Rotavírus	Diarreia	Rotavírus
		Hepatite A	Icterícia	Picornavírus
		<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i>	Intoxicação alimentar	Bactéria gram-negativa
		<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Bactéria gram-negativa
		<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifoide	Bactéria gram-negativa
Trato reprodutivo ou outras vias	Transmissão sexual/sangue infectado	Vírus da hepatite B	Hepatite B	Hepadnavírus
		Vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>)	Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids, do inglês <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)	Retrovírus
	Transmissão sexual	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorreia	Bactéria gram-negativa
		<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	Bactéria (espiroqueta)
Patógenos oportunistas				
	Microbiota residente	<i>Candida albicans</i>	Afta ou sapinho	Fungo
	Microbiota residente nos pulmões	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonia	Fungo
Epitélio externo				
Superfícies externas	Contato físico	<i>Trichophyton</i>	Pé de atleta	Fungo
Cortes e abrasões	Pequenas abrasões na pele	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz cutâneo	Bactéria gram-positiva
	Lesões perfurantes	<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	Bactéria gram-positiva
	Manipulação de animais infectados	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	Bactéria gram-negativa
Picada de insetos	Picadas de mosquitos (<i>Aedes aegypti</i>)	Flavivírus	Febre amarela	Vírus
	Mordida de carrapato	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme	Bactéria (espiroqueta)
	Picada de mosquito (<i>Anopheles</i>)	<i>Plasmodium</i> spp.	Malária	Protozoário

se – maneira pelo qual cada um causa a doença – e a resposta que ele causa no hospedeiro. Os distintos habitats e os diferentes ciclos de vida dos patógenos requerem uma gama de mecanismos imunes inatos e adaptativos distintos para destruí-los.

Agentes infecciosos podem crescer em todos os compartimentos do corpo, como mostrado esquematicamente na Figura 2.3. No Capítulo 1, foi visto que podem ser divididos em dois compartimentos – extracelular e intracelular. Tanto a resposta imune inata como a adaptativa têm diferentes maneiras de lidar com os patógenos encontrados nesses dois compartimentos. Muitos patógenos bacterianos vivem e se replicam no espaço extracelular, dentro dos tecidos ou na superfície do epitélio que delimitam as cavidades corporais. Em geral, as bactérias extracelulares são suscetíveis à destruição por fagócitos, um ramo importante do sistema imune inato; no entanto, alguns patógenos, como as espécies *Staphylococcus* e *Streptococcus*, são protegidos por cápsulas de polissacarídeos que resistem ao aprisionamento. Isso pode ser superado até certo ponto pelo auxílio de outro componente da imunidade inata – o complemento –, que torna a bactéria mais suscetível à fagocitose. Na resposta imune adaptativa, as bactérias se tornam mais suscetíveis à fagocitose pela combinação da ação dos anticorpos e do complemento.

As doenças infecciosas diferem em seus sintomas e desfecho, dependendo do local do organismo onde ocorre a replicação do patógeno causador e a extensão do dano que ele causa nos tecidos (Fig. 2.4). Os patógenos podem viver no compartimento intracelular ou no extracelular. Os patógenos que vivem no compartimento intracelular frequentemente causam doenças, danificando ou matando as células por eles infectadas. Patógenos intracelulares obrigatórios, como os vírus, necessitam invadir a célula hospedeira para a replicação. Os patógenos intracelulares facultativos, como as micobactérias, podem replicar-se tanto dentro como fora da célula. Duas estratégias da imunidade inata defendem o organismo contra patógenos intracelulares. Uma destrói o patógeno antes que infectem as células. Para isso, a imunidade inata inclui as defesas solúveis, como os peptídeos antimicrobianos, bem como as células fagocíticas, que podem engolfar e destruir os patógenos antes que eles se tornem intracelulares. Como alternativa, o sistema imune inato pode reconhecer e matar as células infectadas por alguns patógenos. Essa é a função das células *natural killer* (células NK), que são úteis para manter determinadas infecções virais sob controle até que as células T citotóxicas do sistema imune adaptativo possam assumir essa função. Posteriormente, os patógenos intracelulares podem ser ainda subdivididos naqueles que replicam livremente nas células, como vírus e certas

Figura 2.3 Os patógenos podem ser encontrados em vários compartimentos do corpo, onde devem ser combatidos por diferentes mecanismos de defesa do hospedeiro. Quase todos os patógenos têm uma fase extracelular na qual são vulneráveis às moléculas circulantes, às células da imunidade inata e aos anticorpos da resposta imune adaptativa. Todos eles eliminam o microorganismo primariamente pela realização de sua fagocitose pelos fagócitos do sistema imune. A fase intracelular dos patógenos, como os vírus, não está acessível a este mecanismo; em vez disso, a célula infectada é atacada pelas células NK da imunidade inata ou pelas células T citotóxicas da imunidade adaptativa. A ativação dos macrófagos como resultado da ativação das células NK ou das células T podem induzir os macrófagos a matar patógenos que estão vivendo dentro de vesículas macrofágicas. NK, *natural killer*.

	Extracelular		Intracelular	
	Espaço intersticial, sangue, linfa	Superfícies epiteliais	Citoplasmática	Vesicular
Local da infecção				
Organismos	Vírus Bactérias Fungos Protozoários Vermes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Vermes	Vírus <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. Protozoários	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp.
Imunidade protetora	Complemento Fagócitos Anticorpos	Peptídeos antimicrobianos Anticorpos, especialmente IgA	Células NK Células T citotóxicas	Células T e células NK dependentes da ativação pelo macrófago

Mecanismo patogênico	Mecanismos diretos de lesão no tecido pelos patógenos			Mecanismos indiretos de lesão no tecido pelos patógenos		
	Produção de exotoxinas	Endotoxinas	Efeito citopático direto	Complexos imunes	Anticorpos contra o hospedeiro	Imunidade mediada por células
Agentes infecciosos	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Yersinia pestis</i>	Varíola Varicela-zóster Vírus da hepatite B Vírus do pólio Vírus do sarampo Vírus influenza Vírus herpes simples Vírus herpes humano 8 (HHV8, do inglês human herpes virus 8)	Vírus da hepatite B Malária <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Treponema pallidum</i> A maioria das infecções agudas	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Vírus da coriomeningite linfocítica Vírus herpes simples <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Schistosoma mansoni</i>
Doenças	Tonsilite, febre escarlatina Furúnculos, síndrome do choque tóxico, intoxicação alimentar Difteria Tétano Cólera	Sepse gram-negativa Meningite, pneumonia Febre tifoide Disenteria bacilar Feridas infecciosas Peste	Varíola Calapora, herpes-zóster Hepatite Poliomielite Sarampo, panencefalite subaguda esclerosante Influenza Feridas herpéticas Sarcoma de Kaposi	Doença renal Depósito vascular Glomerulonefrite Lesão renal secundária da sífilis Depósito renal transitório	Febre reumática Anemia hemolítica	Meningite asséptica Herpes estromal queratinizante Tuberculose Hanseníase tuberculoide Artrite de Lyme Esquistossomíase

bactérias (p. ex., *Chlamydia*, *Rickettsia* e *Listeria*), e naqueles que replicam dentro de vesículas intracelulares, como a micobactéria. Patógenos que vivem dentro das vesículas nos macrófagos podem tornar-se mais suscetíveis à morte após a ativação dos macrófagos, como resultado da ação das células NK e células T (ver Fig. 2.3).

Muitos dos patógenos bacterianos extracelulares mais perigosos causam doença, liberando proteínas tóxicas denominadas **exotoxinas**. O sistema imune inato tem pouca defesa contra essas toxinas, e os anticorpos com alta especificidade, produzidos pelo sistema imune adaptativo, são necessários para neutralizar a ação dessas toxinas (ver Fig. 1.26). O dano causado por um determinado agente infeccioso depende do local no qual ele cresce; por exemplo, o *Streptococcus pneumoniae* no pulmão causa pneumonia, ao passo que, no sangue, causa uma doença sistêmica potencialmente fatal, a seps pneumocócica. Por outro lado, os constituintes estruturais bacterianos não secretados, que ativam os fagócitos para liberarem citocinas com efeitos sistêmicos e locais, são denominados **endotoxinas**. Uma das endotoxinas mais importantes na clínica médica é o lipopolissacarídeo da membrana celular externa das bactérias gram-negativas.

Grande parte dos microrganismos patogênicos pode superar a resposta imune inata e continuar seu crescimento, tornando os indivíduos doentes. A resposta imune adaptativa é necessária para eliminá-los e para prevenir reinfecções. Determinados patógenos nunca são eliminados por completo pelo sistema imune, permanecendo no corpo por anos. Porém, a maioria dos patógenos não é letal para todos. Esses que têm vivido por milhões de anos na população humana são altamente evoluídos para explorar seus hospedeiros humanos. Esses patógenos não poderiam modificar sua patogenicidade sem alterar o comprometimento que eles têm com o sistema imune humano. Em longo prazo, a morte rápida dos hospedeiros não é vantajosa para a sobrevivência do patógeno: é melhor que ele seja eliminado pela resposta imune; assim, o mesmo terá tempo de infectar outros indivíduos. Em resumo, os seres humanos se adaptam a viver com seus inimigos, e estes, com os seres humanos. Apesar disso, recentes conceitos sobre cepas altamente patogênicas da gripe aviária

Figura 2.4 Os patógenos podem lesar os tecidos de várias maneiras diferentes. Os mecanismos de dano, os agentes infecciosos representativos e os nomes comuns das doenças associadas a cada tipo são apresentados. As exotoxinas são liberadas por microrganismos e atuam na superfície das células hospedeiras, por exemplo, pela ligação aos receptores. As endotoxinas, as quais são componentes intrínsecos da estrutura microbiana, ativam fagócitos para liberação de citocinas, que produzem sintomas locais ou sistêmicos. Muitos patógenos são citopáticos, danificando diretamente as células que infectam. Por fim, uma resposta imune adaptativa contra o patógeno pode gerar complexos antígeno:anticorpo que ativam os neutrófilos e os macrófagos, anticorpos que podem ter uma reação cruzada com o tecido do hospedeiro, ou células T que matam as células infectadas. Todas têm potencial para lesar o tecido do hospedeiro. Além disso, os neutrófilos, as células mais abundantes em uma infecção recente, liberam várias proteínas e pequenas moléculas mediadoras da inflamação que controlam a infecção e causam dano ao tecido.

e o episódio de síndrome respiratória aguda severa (SARS, do inglês *severe acute respiratory syndrome*) em 2002 e 2003, causados pelo coronavírus de morcegos que causam pneumonia severa em humanos, lembram de que novas e mortais infecções podem ser transferidas para humanos a partir de reservatórios animais. Elas são conhecidas como infecções **zoonóticas**. Deve-se estar alerta para o surgimento de novos patógenos e novos tratamentos de saúde. O vírus da imunodeficiência humana que causa a Aids (discutida no Cap. 13) serve de alerta para o fato de que os seres humanos continuam constantemente vulneráveis.

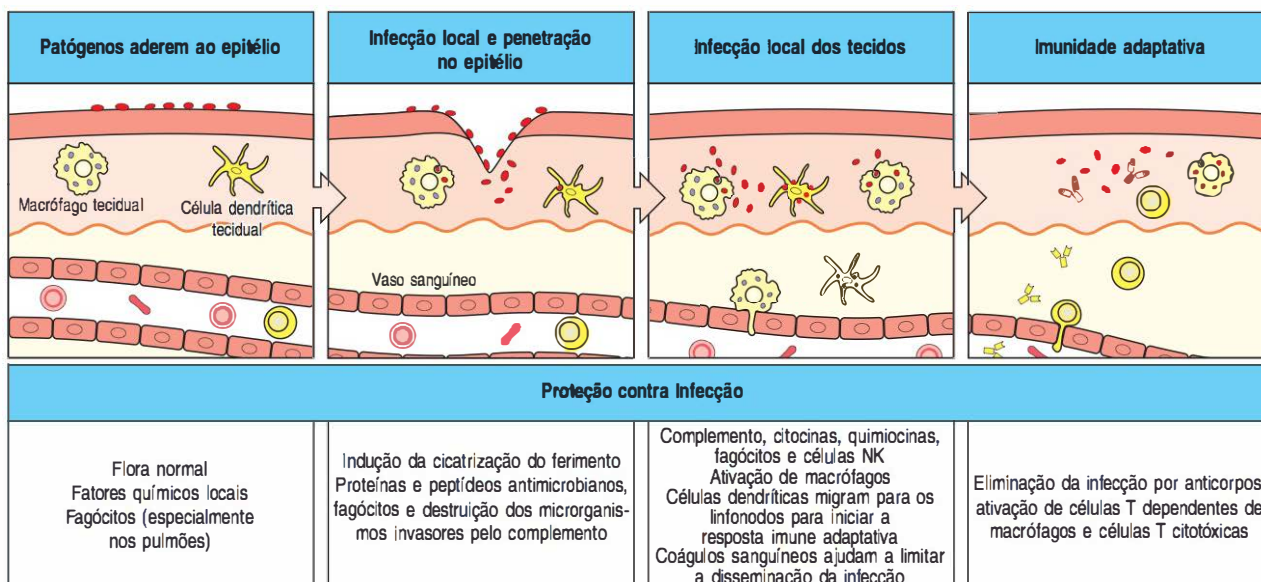
2.2 Os agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção

O organismo de seres humanos está constantemente exposto a microrganismos presentes no ambiente, incluindo agentes infecciosos que foram disseminados por indivíduos infectados. O contato com esses microrganismos pode ocorrer por meio das superfícies epiteliais internas e externas. Para que um microrganismo possa invadir o corpo, primeiro ele deve se ligar a ou atravessar um epitélio. O epitélio que reveste o trato respiratório fornece uma via de entrada dos microrganismos transportados pelo ar para os tecidos, e o revestimento do trato gastrointestinal tem a mesma função com relação aos microrganismos ingeridos nos alimentos e na água. Os patógenos intestinais como a *Salmonella typhi*, que causa a febre tifoide, e a *Vibrio cholerae*, que causa a cólera, estão presentes, respectivamente, nos alimentos e na água contaminados por fezes. As picadas de insetos e as feridas permitem a entrada dos microrganismos através da pele, e o contato direto entre indivíduos oferece oportunidade para as infecções cutânea, intestinal e da mucosa do trato reprodutivo (ver Fig. 2.2). Os microrganismos que normalmente habitam o intestino saudável, a **microbiota comensal**, são a primeira linha de defesa contra os microrganismos invasores do intestino, pois competem com os patógenos por nutrientes e sítios de ligação ao epitélio. Os microrganismos comensais também provocam respostas que auxiliam a intensificar a função de barreira do epitélio. As respostas imunes que ocorrem no sistema imune especializado das mucosas, como as do intestino, serão descritas detalhadamente no Capítulo 12.

Apesar dessas exposições, felizmente, as doenças infecciosas são bastante raras. As superfícies epiteliais do organismo atuam como uma barreira efetiva contra a maioria dos microrganismos e são logo reparadas se houver algum dano. Além disso, a maioria dos microrganismos que consegue atravessar as superfícies epiteliais é, de maneira eficiente, removida pelos mecanismos de imunidade inata que atuam nos tecidos. Dessa maneira, na maioria dos casos, essas defesas impedem que a infecção seja estabelecida. É difícil saber quantas infecções são repelidas dessa forma, já que, por não causarem sintomas, passam despercebidas. Contudo, os microrganismos que um ser humano normal inala, ingere ou que penetram por pequenas feridas são, na maioria das vezes, contidos ou eliminados, visto que raramente causam doenças.

As doenças ocorrem quando o microrganismo é capaz de escapar ou de dominar a defesa inata do hospedeiro com sucesso para estabelecer uma infecção localizada e, então, replicar, permitindo sua posterior transmissão dentro do organismo. Em geral, os microrganismos patogênicos diferenciam-se da massa de microrganismos ambientais por possuírem adaptações especiais que os auxiliam no domínio das defesas ao hospedeiro (algumas das maneiras pelas quais os patógenos escapam do sistema imune estão descritas no Cap. 13). Em alguns casos, como na doença fúngica pé de atleta, a infecção inicial permanece localizada e não causa uma patologia significativa. Em outros, o agente infeccioso causa danos e patologia séria, pois se espalha pelos vasos linfáticos ou pela corrente sanguínea, invadindo e destruindo tecidos ou rompendo o funcionamento do corpo com suas toxinas, como no caso da bactéria do tétano (*Clostridium tetani*), que secreta uma potente neurotoxina.

Na segunda fase induzida da resposta imune inata, a disseminação do patógeno é, com frequência, controlada pela **resposta inflamatória**, que recruta mais moléculas e células efectoras do sistema imune inato, provenientes do sangue para os



tecidos (Fig. 2.5), ao mesmo tempo em que induz a cascata de coagulação nos pequenos vasos sanguíneos para impedir que haja a disseminação do patógeno pelo sangue. A resposta imune inata induzida atua por vários dias. Durante esse tempo, a resposta imune adaptativa inicia sua ação em resposta à apresentação de antígenos do patógeno nos tecidos linfoides locais pelas células dendríticas (ver Seção 1.15). A resposta imune adaptativa difere da resposta inata por sua capacidade de se direcionar contra características específicas do patógeno, e normalmente eliminará a infecção e protegerá o hospedeiro contra reinfecções pelo mesmo patógeno pela produção de células efetoras, anticorpos e pelo estabelecimento de uma memória imune contra o patógeno.

Figura 2.5 Uma infecção e as respostas contra ela podem ser divididas em vários estágios. Esses estágios estão aqui ilustrados para um microrganismo infeccioso que penetra na pele por um ferimento. O agente infeccioso deve aderir às células epiteliais e, então, cruzar o epitélio. Uma resposta imune local pode prevenir o estabelecimento da infecção. Se não, auxiliará na contenção da infecção e também levará o agente infeccioso pelas células dendríticas e pela linfa aos linfonodos locais. Isso inicia a resposta imune adaptativa e a eventual eliminação da infecção. NK, *natural killer*.

2.3 As superfícies epiteliais do organismo fornecem a primeira linha de defesa contra infecções

As superfícies corporais são protegidas por epitélios, que impõem uma barreira física entre o meio interno e o mundo externo, que contém patógenos (Fig. 2.6). Esses epitélios incluem a pele e os revestimentos das estruturas tubulares do corpo: trato gastrointestinal, respiratório e geniturinário. As células epiteliais são unidas por junções ocludentes, que formam um bloqueio efetivo contra o ambiente

	Pele	Intestino	Pulmões	Olhos/nariz/cavidade oral
Mecânica	Células epiteliais unidas pelas junções ocludentes			
	Fluxo longitudinal de ar ou líquidos		Movimento de muco pelos cílios	Lágrimas Cílios nasais
Química	Ácidos graxos	Baixo pH	Surfactante pulmonar	Enzimas nas lágrimas e na saliva (lisozima)
		Enzimas (pepsina)		
	β-defensinas Corpos lamelares Catelicidinas	α-defensinas (criptidinas) RegIII (lecticidinas) Catelicidinas	α-defensinas Catelicidinas	Histatinas β-defensinas
Microbiológica	Microbiota normal			

Figura 2.6 Muitas barreiras impedem que os patógenos cruzem os epitélios e colonizem os tecidos. A superfície epitelial proporciona barreiras mecânica, química e microbiológica contra a infecção.

externo. As infecções ocorrem apenas quando um patógeno coloniza ou atravessa essas barreiras. Uma vez que as camadas protetoras secas da pele apresentam uma formidável barreira, quando íntegra, a entrada do patógeno ocorre, frequentemente, pela grande área de epitélio da superfície interna do corpo. A importância do epitélio na proteção contra a infecção torna-se óbvia quando a barreira é rompida, como em ferimentos, queimaduras e perda da integridade do epitélio interno do organismo; nesses casos, a infecção é uma importante causa de mortalidade e morbidade. Na ausência de ferimentos ou rupturas, os patógenos podem estabelecer uma infecção pela adesão específica e pela colonização das superfícies epiteliais, evitando que os patógenos sejam deslocados pelo fluxo de ar ou pelos líquidos através da superfície. Alguns patógenos também podem utilizar as moléculas de superfície das células epiteliais como apoio para invadir as células ou entrar para os tecidos subjacentes.

O epitélio interno é conhecido como **mucosa epitelial**, pois secreta um líquido viscoso denominado **muco**, que contém muitas glicoproteínas chamadas **mucinas**. O muco possui várias funções protetoras. Os microrganismos recobertos pelo muco podem ser impedidos de aderir ao epitélio e, no trato respiratório, podem ser expelidos pelo fluxo de muco devido ao movimento dos cílios do epitélio da mucosa. A eficácia do fluxo do muco em eliminar infecções é ilustrada por pessoas com muco anormalmente espesso ou com inibição do movimento ciliar, como ocorre na doença hereditária fibrose cística. Tais indivíduos com frequência desenvolvem infecções pulmonares causadas pela colonização das superfícies epiteliais por bactérias que, no entanto, não são capazes de atravessar essa barreira. No intestino, o peristaltismo é um importante mecanismo para manter tanto a comida quanto os agentes infecciosos em movimento. A falha no peristaltismo é geralmente acompanhada pelo supercrescimento de bactérias no lúmen intestinal.

Grande parte da superfície epitelial também está associada a uma grande população de bactérias, normalmente não patogênicas, conhecidas como bactérias comensais ou microbiota, que competem com os microrganismos patogênicos pelos nutrientes e pelo sítio de adesão nas células epiteliais. Essa microbiota também produz substâncias antimicrobianas, como o ácido láctico produzido pelos lactobacilos vaginais, e algumas linhagens também podem produzir peptídeos antibacterianos (bactericinas). As bactérias comensais também auxiliam a fortalecer as funções das barreiras epiteliais estimulando as células epiteliais a produzirem peptídeos antimicrobianos. Quando os microrganismos comensais são mortos pelos tratamentos com antibióticos, os patógenos com frequência os substituem e causam doença (ver Fig. 12.23). Sob algumas circunstâncias, os próprios microrganismos comensais podem causar doenças se seu crescimento não for controlado ou se o sistema imune estiver comprometido. A sobrevivência dos microrganismos comensais nas superfícies do corpo humano é regulada pelo balanço entre crescimento bacteriano e sua eliminação pelos mecanismos da imunidade inata e adaptativa (discutido no Cap. 12). Falhas nessa regulação, como aquela causada pela deficiência hereditária de proteínas de imunidade inata, discutida no Capítulo 15, podem permitir que bactérias em geral não patogênicas cresçam extensivamente e causem doença.

2.4 As células epiteliais e os fagócitos produzem vários tipos de proteínas antimicrobianas

A superfície epitelial é mais do que uma mera barreira física contra infecções. Ela também produz várias substâncias químicas que são microbicidas ou que inibem o crescimento microbiano. Por exemplo, o pH ácido do estômago e as enzimas digestivas, os sais biliares, os ácidos graxos e os lisolipídeos presentes no trato gastrointestinal superior criam uma importante barreira química contra infecção. Um importante grupo de proteínas antimicrobianas inclui as enzimas que atacam as características químicas específicas da parede celular bacteriana. Tais enzimas antibacterianas incluem a **lisozima** e a **fosfolipase A₂ secretora**, que são secretadas nas lágrimas e na saliva e pelos fagócitos. A lisozima é uma glicosidase que quebra uma ponte química presente no componente **peptidoglicano** da parede celular bacte-

riana. O peptidoglicano é um polímero com ácidos *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) e *N*-acetilneurâmico (MurNAc) alternados, fortalecidos por pontes peptídicas de ligação cruzada (Fig. 2.7). A lisozima cliva seletivamente a ligação $\beta(1,4)$ entre esses dois açúcares e é mais eficaz contra bactérias gram-positivas, nas quais a parede celular de peptidoglicano está exposta, do que nas bactérias gram-negativas, que possuem uma camada externa de lipopolissacarídeos (LPS) recobrindo o peptidoglicano (ver Fig. 2.7). A lisozima também é produzida pelas **células de Paneth**, células epiteliais especializadas localizadas na base das criptas do intestino delgado, que secretam muitas proteínas no intestino. As células de Paneth também produzem a fosfolipase A_2 secretora, uma enzima extremamente básica que pode penetrar na parede celular bacteriana para ter acesso e hidrolisar os fosfolípidos da membrana celular, matando a bactéria.

O segundo grupo de agentes microbianos secretados pelas células epiteliais e pelos fagócitos inclui os **peptídeos antimicrobianos**. Estes representam uma das formas mais antigas de defesa contra infecções. As células epiteliais secretam esses peptídeos nos líquidos que banham a superfície das mucosas, e os fagócitos os secretam nos tecidos. Três importantes classes de peptídeos antimicrobianos dos mamíferos são as **defensinas**, as **caticelidinas** e as **histatinas**.

As defensinas são uma classe ancestral evolutivamente conservada de peptídeos antimicrobianos produzidos por muitos organismos eucariotos, incluindo os mamíferos, os insetos e as plantas. São pequenos peptídeos catiônicos com cerca de 30 a 40 aminoácidos que, em geral, possuem três pontes de dissulfeto estabilizando uma estrutura comum **anfipática**, uma região positivamente carregada, separada de uma região hidrofóbica. As defensinas atuam dentro de minutos, rompendo a membrana celular de bactérias, fungos e a membrana do envelope de alguns vírus. Acredita-se que o mecanismo envolve a inserção da região hidrofóbica na bicamada da membrana e a formação de um poro que produz um vazamento na membrana (Fig. 2.8). Grande parte dos organismos multicelulares produz diferentes tipos de defensinas. A planta *Arabidopsis thaliana* produz 13 tipos e a mosca-das-frutas, *Drosophila melanogaster*, produz pelo menos 15 tipos diferentes. As células de

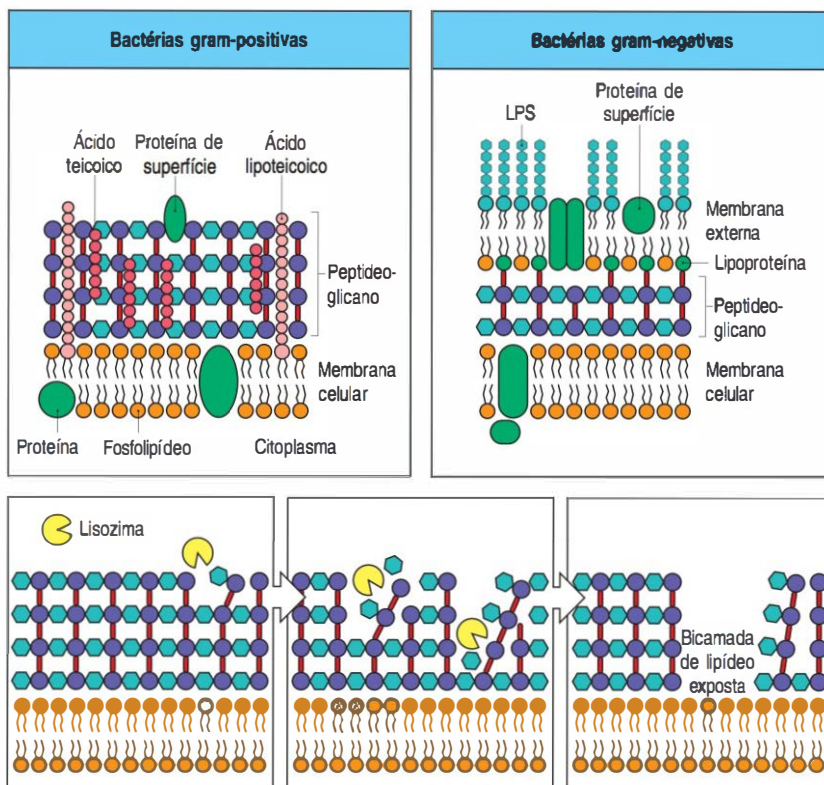


Figura 2.7 A lisozima digere a parede celular das bactérias gram-positivas e gram-negativas. Figuras superiores: o peptidoglicano da parede celular bacteriana é um polímero de resíduos alternados de *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) (grandes hexágonos azuis) ligado a $\beta(1,4)$ com o ácido *N*-acetilmurâmico (MurNAc) (círculos roxos) que são ligados de maneira cruzada por pontes peptídicas (barras vermelhas) em uma densa rede tridimensional. O peptidoglicano forma a camada externa das bactérias gram-positivas (figura superior à esquerda), onde outras moléculas estão embebidas, como o ácido teicoico e os ácidos lipoteicoicos, que ligam a camada de peptidoglicano à própria membrana celular bacteriana. Nas bactérias gram-negativas (figura superior à direita), uma fina parede interna de peptidoglicano é recoberta por uma membrana externa lipídica que contém proteínas e lipopolissacarídeos (LPS). O lipopolissacarídeo é composto de um lipídeo, o lipídeo A (círculos azuis), ao qual se liga um polissacarídeo central (pequenos hexágonos azuis). A lisozima (figuras inferiores) cliva a ligação $\beta(1,4)$ entre o GlcNAc e o MurNAc, criando um defeito na camada de peptidoglicano e expondo a membrana celular subjacente a outros agentes antimicrobianos. A lisozima é mais eficaz contra bactérias gram-positivas devido à maior acessibilidade do peptidoglicano.

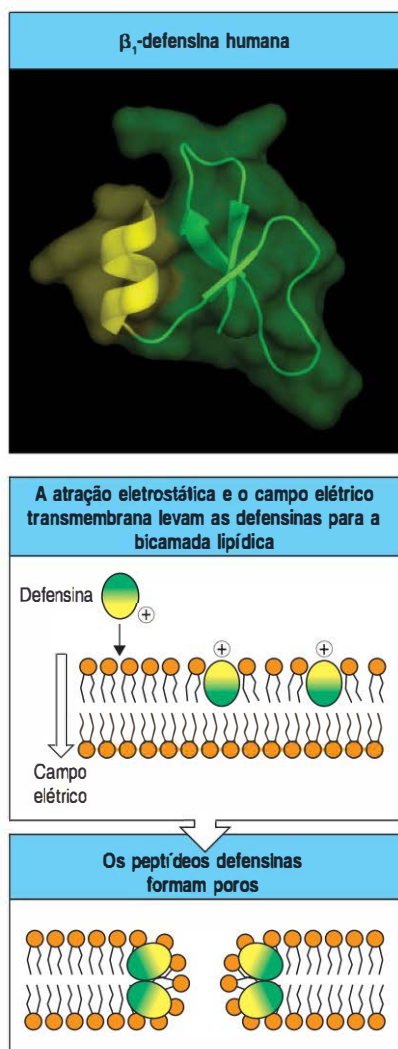


Figura 2.8 As defensinas são peptídeos anfipáticos que rompem a membrana celular dos microrganismos. A estrutura da β-defensina humana é apresentada na figura superior. Ela é composta por um pequeno segmento de hélice α (amarelo) apoiado sobre três fitas de folhas β antiparalelas (verde), gerando um peptídeo anfipático com regiões separadas de resíduos carregados ou hidrofóbicos. Essa característica geral é compartilhada pelas defensinas de plantas e insetos e permite que elas interajam com a superfície carregada da membrana celular e se insiram na bicamada lipídica (figura central). Embora os detalhes ainda não estejam claros, a transição no arranjo das defensinas na membrana leva à formação de poros e a uma perda da integridade da membrana (figura inferior).

Paneth humanas produzem até 21 defensinas diferentes, muitas das quais são codificadas em um agrupamento de genes localizado no cromossomo 8.

Três subfamílias de defensinas, as defensinas α, β e θ, são distinguidas com base em suas sequências de aminoácidos, e cada família possui membros com atividades distintas, sendo algumas ativas contra bactérias gram-positivas, algumas contra bactérias gram-negativas e outras específicas contra fungos patogênicos. Todos os peptídeos antimicrobianos, incluindo as defensinas, são produzidos pelo processamento proteolítico de **pró-peptídeos** inativos (Fig. 2.9). No homem, os neutrófilos em desenvolvimento produzem **α-defensinas** pelo processamento de um pró-peptídeo inicial com cerca de 90 aminoácidos por proteases celulares para remover um pró-segmento aniônico, gerando uma defensina catiônica madura que é armazenada nos **grânulos primários**. Os grânulos primários dos neutrófilos são vesículas especializadas circundadas por membrana, similares aos lisossomos, que contêm diversos agentes antimicrobianos, bem como defensinas. Como será visto no Capítulo 3, no qual será discutida em mais detalhes a função dos neutrófilos, os grânulos se fundem com as vesículas fagocíticas (fagossomos) após o neutrófilo engolir um patógeno, auxiliando na morte do microrganismo. As células de Paneth do intestino produzem, constitutivamente, α-defensinas denominadas **criptidinas**, que são processadas por proteases como a metaloprotease matrilisin, em camundongos, ou a tripsina, no homem, antes de ser secretada para o lúmen do intestino. As **β-defensinas** não possuem o longo pró-segmento das α-defensinas e, em geral, são produzidas especificamente em resposta à presença de produtos microbianos. As β-defensinas (e algumas α-defensinas) são produzidas pelo epitélio fora do intestino, principalmente nos tratos respiratório e geniturinário, na pele e na língua. As β-defensinas produzidas pelos queratinócitos da epiderme e pelos pneumócitos tipo II dos pulmões são agrupadas em **corpos lamelares**, organelas secretoras ricas em lipídeos que liberam seu conteúdo para o espaço extracelular, formando uma camada lipídica resistente à água na epiderme e o surfactante pulmonar nos pulmões. As θ-defensinas surgiram nos primatas, mas um único gene humano de θ-defensina foi inativado por mutação.

A família das catelicidinas de peptídeos antimicrobianos não possui as pontes de dissulfeto que estabilizam as defensinas. O homem e o camundongo possuem um gene de catelicidina, mas outros mamíferos possuem vários. As catelicidinas são produzidas constitutivamente pelos neutrófilos, pelos macrófagos, pelos queratinócitos da pele e pelas células epiteliais dos pulmões e intestinos, em resposta a uma infecção. Eles são produzidos como um pró-peptídeo inativo composto por dois domínios ligados, e são processados antes da secreção (ver Fig. 2.9). Nos neutrófilos, os pró-peptídeos calecidina são armazenados nos **grânulos secundários**, outro tipo de grânulo citoplasmático especializado, que contém agentes antimicrobianos e são ativados por clivagem proteolítica quando esses grânulos se fundem com os fagossomos e encontram a **elastase neutrofílica**, liberada a partir dos grânulos primários. Esse mecanismo assegura que as catelicidinas sejam ativadas somente quando necessário. A clivagem pela elastase separa os dois domínios, e os produtos da clivagem permanecem nos fagossomos ou são liberados dos neutrófilos por exocitose. O peptídeo caboxiterminal é um peptídeo anfipático catiônico que rompe a membrana e é tóxico para uma grande variedade de microrganismos. Nos queratinócitos, as calecidinas – assim como as β-defensinas –, são armazenadas e processadas nos corpos lamelares. O peptídeo aminoterminar tem estrutura similar a uma proteína denominada catelina, um inibidor da cathepsina L, mas sua função (se tiver alguma) na defesa imune ainda não está esclarecida.

As histatinas constituem outra classe de peptídeos antimicrobianos, e são constitutivamente produzidas pelas glândulas paratireoide, sublingual e submandibular da cavidade oral. Esses pequenos peptídeos catiônicos ricos em histidinas são ativos contra fungos patogênicos como *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*.

Outra atividade da imunidade inata é proporcionada por proteínas bactericidas que são proteínas ligadoras de carboidratos, ou **lectinas**. As **lectinas tipo C** requerem o cálcio para o desempenho de sua atividade de ligação e possuem como característica um domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD), estabilizado por duas pontes dissulfeto, que fornecem uma interface altamente variável para a ligação das estruturas de carboidratos. Em camundongos, a lectina tipo C **RegIII γ** é produzida pelas células de Paneth e secretada no intestino, onde se liga aos peptideoglicanos da parede celular bacteriana, exercendo diretamente sua atividade bactericida. A **RegIII γ** preferencialmente mata bactérias gram-positivas, nas quais o peptideoglicano está exposto nas superfícies externas e, portanto, mais acessível (ver Fig. 2.7). O mecanismo preciso de morte ainda não está bem estabelecido, mas envolve o dano direto à membrana da célula bacteriana de modo similar à ação das defensinas. A **RegIII γ** é produzida na forma inativa, mas é clivada pela protease tripsina, que remove um pequeno fragmento aminoterminal para ativar o potencial bactericida do **RegIII γ** no lúmen do intestino (ver Fig. 2.9). A proteína relacionada, **REG3** (também denominada proteína associada ao hepatocarcinoma de intestino-pâncreas/pancreatite [**HIH/PAP**, do inglês *hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein*]) e outros membros da família **Reg** de lectinas tipo C secretadas também são expressas no intestino, sugerindo que pode haver uma família de “lecticidina” de proteínas antimicrobianas. É importante salientar que essa é uma estratégia comum para que as proteínas sejam produzidas como pró-peptídeos que necessitam de clivagem por proteases para completar a sua ativação. Essa forma de ativação também é uma característica central do próximo componente da imunidade inata que será vista: o sistema do complemento. A Figura 2.10 apresenta um resumo das estratégias da imunidade inata, que envolve barreiras epiteliais, enzimas e peptídeos antimicrobianos pré-formados.

Resumo

Para que um patógeno cause doença, primeiro ele deve fazer contato com o hospedeiro e então estabelecer um foco de infecção. O organismo dos mamíferos é suscetível a infecções por muitos patógenos, os quais residem e replicam em diferentes localizações anatômicas. Os patógenos diferem bastante em seu modo de vida, na estrutura de suas superfícies e em seus mecanismos de patogênese, exigindo uma resposta igualmente diversa de defesa do sistema imune do hospedeiro. A resposta imune dos mamíferos contra organismos invasores ocorre em três etapas, desde a defesa inata imediata, às defesas inatas induzidas e, finalmente, à imunidade adaptativa. A primeira fase da defesa do hospedeiro consiste nos mecanismos que estão presentes e prontos para atacar um invasor a qualquer momento. As superfícies epiteliais fornecem uma barreira física contra a entrada dos patógenos, mas também possuem estratégias especializadas. As superfícies das mucosas possuem uma barreira protetora de muco. O epitélio especializado protege contra a colonização, os vírus e as bactérias por meio de interações especializadas com a superfície celular. Os mecanismos de defesa do epitélio incluem a prevenção da adesão de patógenos e a secreção de enzimas e peptídeos antimicrobianos. Os peptídeos antimicrobianos normalmente são produzidos como uma pró-proteína que requer uma etapa proteolítica para completar sua ativação, frequentemente pela geração de um peptídeo catiônico que adquire uma estrutura anfipática capaz de romper a membrana celular dos microrganismos. As lectinas antimicrobianas, que reconhecem os glicanos específicos de muitos patógenos e rompem a parede celular microbiana, também requerem clivagem proteolítica para sua atividade. As ações das enzimas e dos peptídeos descritos nesta seção, com frequência envolvem a ligação a estruturas de glicano/carboidrato características dos microrganismos. Assim, essas defesas moleculares solúveis são, ao mesmo tempo, tanto moléculas efetoras quanto receptoras de reconhecimento de padrões, representando a forma mais simples da imunidade inata.

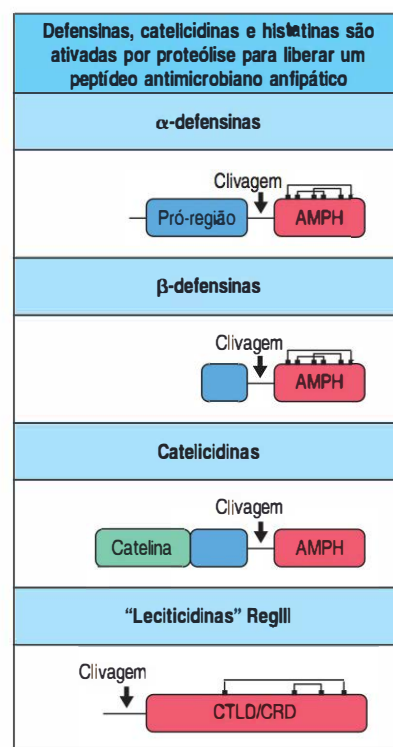
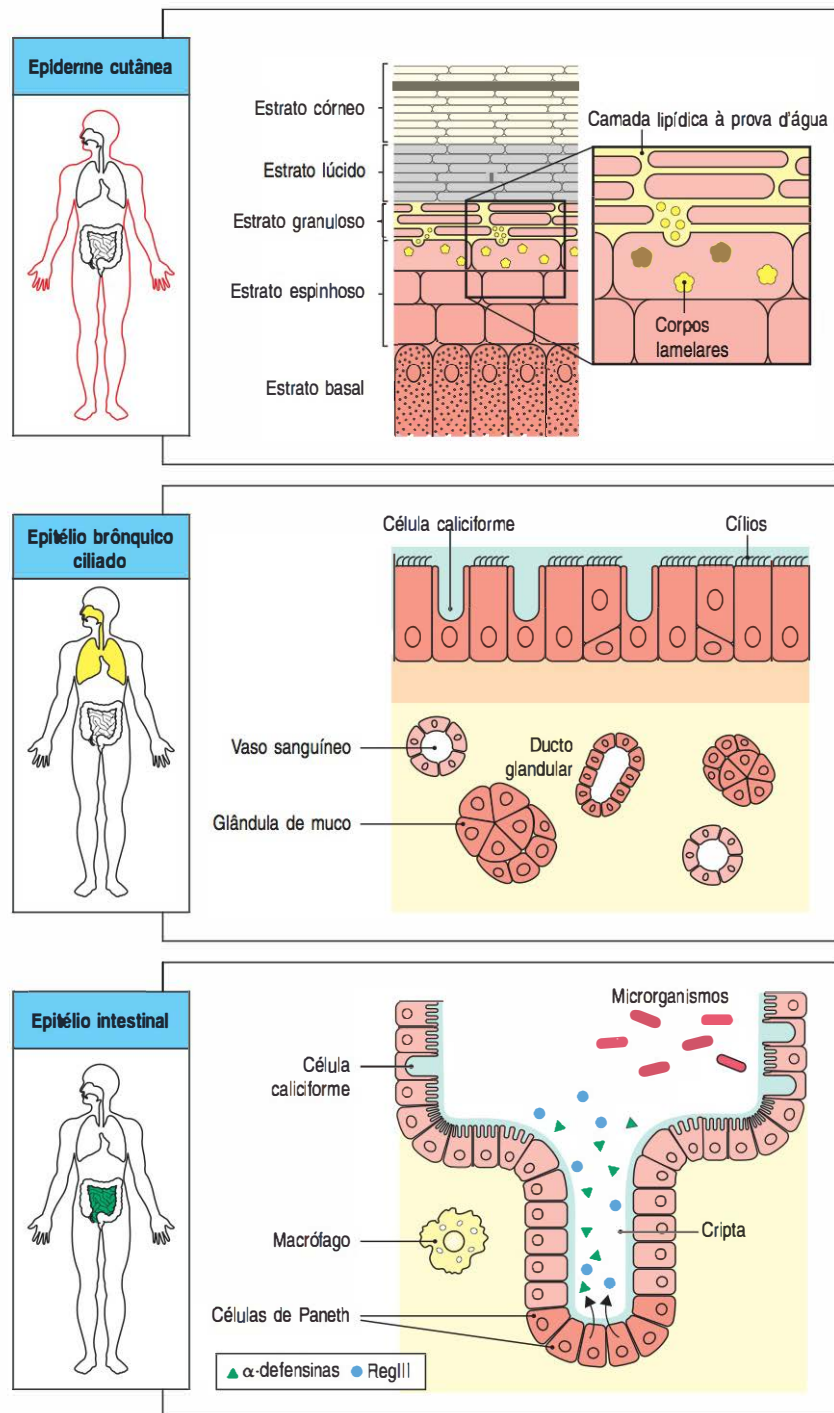


Figura 2.9 As defensinas, as catelicidinas e as proteínas **RegIII** são ativadas por proteólise. Quando α e β -defensinas são sintetizadas, elas possuem um peptídeo sinal (não apresentado), uma pró-região (azul), que é menor nas β -defensinas, e um domínio anfipático (AMPH [do inglês *amphipathic*], vermelho). A pró-região suprime a propriedade de inserção na membrana do domínio anfipático. Após a liberação das defensinas pelas células para os fagossomos, elas sofrem clivagem por proteases, que liberam o domínio anfipático na forma ativa. As catelicidinas recém-sintetizadas contêm um peptídeo sinal, um domínio catelina, uma pequena pró-região e um domínio anfipático. Elas também são ativadas por clivagem proteolítica. A **RegIII** contém um domínio de lectina tipo C (CTDL, do inglês *C-type lectin domain*), também conhecido como domínio de reconhecimento de carboidratos (CRD). Após a liberação do peptídeo sinal, uma clivagem proteolítica adicional da **RegIII** também regula sua atividade antimicrobiana.

Figura 2.10 Barreiras químicas e físicas especializadas do epitélio que proporcionam as defesas inatas em diferentes regiões do organismo. Figura superior: a epiderme possui múltiplas camadas de queratinócitos em diferentes estágios de diferenciação derivados da camada basal de células-tronco. Os queratinócitos diferenciados do estrato espinhoso produzem β -defensinas e catelicidinas, as quais são incorporadas nas organelas secretoras denominadas corpos lamelares (amarelo) e secretadas no espaço intercelular para formar uma camada lipídica à prova d'água (o extrato córneo) contendo atividade antimicrobiana. Figura central: nos pulmões, as vias aéreas são revestidas por epitélio ciliado. O batimento dos cílios move o fluxo contínuo de muco secretado pelas células caliciformes (verde) para fora, expelindo potenciais patógenos. Os pneumócitos tipo II dos alvéolos pulmonares (não apresentado) também produzem e secretam defensas antimicrobianas. Figura inferior: no intestino, células especializadas localizadas profundamente nas criptas, denominadas células de Paneth, produzem vários tipos de proteínas antimicrobianas: α -defensinas (criptidinas) e a lecitina antimicrobiana RegIII.



O sistema do complemento e a imunidade inata

Quando um patógeno rompe a barreira epitelial e as primeiras defesas antimicrobianas do hospedeiro, ele encontra o principal componente da imunidade inata, conhecido como sistema do complemento, ou **complemento**. O complemento é um conjunto de proteínas solúveis presentes no sangue e em outros líquidos corporais. Ele foi descoberto na década de 1890 por **Jules Bordet**, como um componente termolábil do plasma normal que aumenta a opsonização e a morte de bactérias.

pelos anticorpos e, assim, essa atividade “complementa” as ações dos anticorpos. A **opsonização** refere-se ao revestimento do patógeno por anticorpos e/ou proteínas do complemento, de modo que ele se torne mais facilmente capturado e destruído pelas células fagocíticas. Embora o complemento tenha sido descoberto primeiramente como um ramo efetor da resposta de anticorpos, hoje se sabe que ele evoluiu originalmente como uma parte do sistema imune inato, e que fornece proteção inicial nas infecções ainda na ausência dos anticorpos, por meio das mais antigas vias de ativação do complemento.

O sistema do complemento é composto por mais de 30 diferentes proteínas plasmáticas, as quais são produzidas principalmente pelo fígado. Na ausência de infecção, essas proteínas circulam na forma inativa. Na presença de patógenos ou de anticorpos ligados a patógenos, o sistema do complemento torna-se “ativado”. Determinadas **proteínas do complemento** interagem umas com as outras para formar várias vias diferentes de ativação do complemento, sendo que todas terão o mesmo final – a morte do patógeno –, seja de maneira direta ou facilitando a fagocitose e induzindo respostas inflamatórias que auxiliam no combate à infecção. Há três vias de **ativação do complemento**. Como a via de ativação do complemento desencadeada por anticorpos foi a primeira a ser descoberta, ela se tornou conhecida como a via clássica de ativação do complemento. A seguinte a ser descoberta foi denominada via alternativa, a qual pode ser ativada somente pela presença do patógeno, e a mais recentemente descoberta é a via da lecitina, ativada por proteínas semelhantes a lecitinas que reconhecem e se ligam aos carboidratos da superfície dos patógenos.

Nas seções anteriores, viu-se que a proteólise pode ser utilizada como uma maneira de ativar proteínas antimicrobianas. No sistema do complemento, a ativação por proteólise é usada por uma razão ainda mais importante, já que muitas proteínas do complemento são proteases que clivam e ativam sucessivamente umas às outras. As proteases do sistema do complemento são sintetizadas como pró-enzimas inativas, ou **zimogênios**, que somente se tornam enzimaticamente ativas após a clivagem proteolítica, em geral por outra proteína do complemento. As vias do complemento são desencadeadas por proteínas que atuam como receptores de reconhecimento de padrões para detectar a presença de patógenos. A detecção do patógeno ativa um zimógeno inicial, desencadeando uma cascata de proteólise na qual os zimógenos do complemento são ativados em sequência, tornando-se, cada um, uma protease ativa que cliva e ativa várias moléculas do próximo zimógeno da via. Essa cascata proteolítica por fim produz os componentes efetores do complemento que auxiliam na remoção do patógeno. Desse modo, mesmo a detecção de uma pequena quantidade de patógenos produz uma resposta rápida, que em geral é amplificada a cada etapa.

A nomenclatura pode ser um obstáculo para que os estudantes compreendam as proteínas do complemento, de modo que agora serão explicados seus nomes. A primeira proteína descoberta pertence à via clássica e são identificadas pela letra C seguida de um número. As proteínas nativas do complemento, como os zimógenos inativos, têm uma designação numérica simples, por exemplo, C1 e C2. Infelizmente os componentes foram numerados de acordo com a ordem de sua descoberta, em vez de sua sequência da reação. A sequência da reação na via clássica, por exemplo, é C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 e C9 (pode-se observar que nem todas são proteases). Os produtos da reação de clivagem são designados por letras minúsculas adicionais que têm função de sufixo. Por exemplo, a clivagem do C3 produz um pequeno fragmento de proteína denominada C3a e um fragmento maior, C3b. O fragmento maior é sempre designado pelo sufixo b, com uma exceção. Para o C2, o fragmento maior foi, no início, nomeado **C2a**, porque é o fragmento enzimaticamente ativo, e este nome continuou sendo utilizado. Outra exceção à regra geral é a nomenclatura do C1q, C1r e C1s. Estes não são produtos de clivagem do C1, mas são proteínas distintas que juntas formam o C1. As proteínas da via alternativa foram descobertas mais tarde e são designadas por diferentes letras maiúsculas, por exemplo, fator B e fator D. Seus produtos de clivagem também são designados pela adição das letras minúsculas a e b; assim, o fragmento maior de B é chamado de Bb, e o menor fragmento, de Ba. Os componentes ativados do complemento são com

Classes funcionais das proteínas no sistema do complemento	
Ligação ao complexo antígeno:anticorpo e superfícies do patógeno	C1q
Ligação a estruturas de carboidrato, como manose ou GlcNAc, nas superfícies microbianas	MBL Ficolinas C1q Properidina (fator P)
Enzimas ativadoras	C1r C1s C2a Bb D MASP-2
Proteínas ligadoras de membrana e opsoninas	C4b C3b
Peptídeos mediadores da inflamação	C5a C3a C4a
Proteínas de ataque à membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Receptores do complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 CR1g
Proteínas reguladoras do complemento	C1INH C4BP CR1 MCP DAF H I P CD59

Figura 2.11 Classes funcionais de proteínas no sistema do complemento.

frequência designados por uma linha horizontal, por exemplo, $\overline{C2a}$; contudo, não será utilizada essa convenção. Todos os componentes do sistema do complemento estão descritos na Figura 2.11.

Além de atuar na imunidade inata, o complemento também influencia na imunidade adaptativa. A opsonização dos patógenos pelo complemento facilita sua captura por células apresentadoras de antígenos fagocíticos que expressam os receptores do complemento. Isso aumenta a apresentação dos antígenos patogênicos às células T, assunto que será discutido em mais detalhes no Capítulo 6. As células B expressam receptores para as proteínas do complemento, que intensificam suas respostas aos antígenos revestidos pelo complemento, como será descrito no Capítulo 10. Além disso, vários fragmentos do complemento podem atuar para influenciar a produção de citocinas por células apresentadoras de antígenos, influenciando, assim, a direção e a extensão da resposta imune adaptativa subsequente, como será descrito no Capítulo 11.

2.5 O sistema do complemento reconhece as características das superfícies microbianas, marcando-as para destruição por meio da deposição de C3b

A Figura 2.12 apresenta uma previsão simplificada dos mecanismos desencadeantes e o resultado da ativação do complemento. As três vias de ativação do complemento são iniciadas de maneiras distintas. A **via da lectina** é iniciada por proteínas solúveis que se ligam a carboidratos, pela lectina ligadora de manose e pelas ficolinas, que se ligam a determinadas estruturas de carboidratos nas superfícies microbianas. Então, as proteases associadas a essas proteínas de reconhecimento ativam a clivagem das proteínas do complemento e ativam a via. A **via clássica** é iniciada quando o componente do complemento, o C1, que é constituído por uma proteína de reconhecimento (C1q) associada a proteases (C1r e C1s), que reconhece diretamente a superfície microbiana ou se liga a anticorpos já ligados ao patógeno. Por fim, a **via alternativa** pode ser iniciada pela hidrólise espontânea e pela ativação do componente do complemento C3, que pode, então, ligar-se diretamente às superfícies microbianas.

Essas três vias convergem para a etapa central e mais importante da ativação do complemento. Quando qualquer via interage com a superfície de um patógeno, é produzida uma atividade enzimática denominada **convertase C3**. Há vários tipos de convertases C3, dependendo da via do complemento que é ativada, mas cada uma é uma multi-subunidade proteica com atividade de protease que cliva o **componente 3 do complemento (C3)**. A convertase C3 liga-se covalentemente à superfície do patógeno, onde cliva o C3 para produzir grandes quantidades de **C3b**, a principal molécula efetora do sistema do complemento, e **C3a**, um peptídeo que auxilia a induzir inflamações. A clivagem do C3 é uma etapa crítica na ativação do complemento e leva, de forma direta ou indireta, a todas as atividades efetoras do sistema do complemento (ver Fig. 2.12). O C3b liga-se covalentemente à superfície microbiana e atua como uma opsonina, permitindo que os fagócitos que possuem receptores para o complemento capturem e destruam o microrganismo revestido com C3b. Mais adiante neste capítulo, serão descritos os diferentes receptores do complemento envolvidos com esta função do sistema do complemento. O C3b também pode se ligar à convertase C3 formada pelas vias clássica e da lectina, formando outra enzima com multi-subunidades, a **convertase C5** (não apresentada na Fig. 2.12). Esta cliva a C5, liberando o peptídeo altamente inflamatório **C5a** e produzindo o **C5b**. O C5b inicia os eventos “tardios” da ativação do complemento, no qual outro conjunto de proteínas do complemento interage com o C5b para formar o **complexo de ataque à membrana** na superfície do patógeno, criando um poro na membrana celular que leva à lise.

A característica fundamental do C3b é sua habilidade de formar ligações covalentes com a superfície microbiana, o que permite que o reconhecimento inato dos microrganismos seja traduzido em respostas efetoras. A formação da ligação covalente

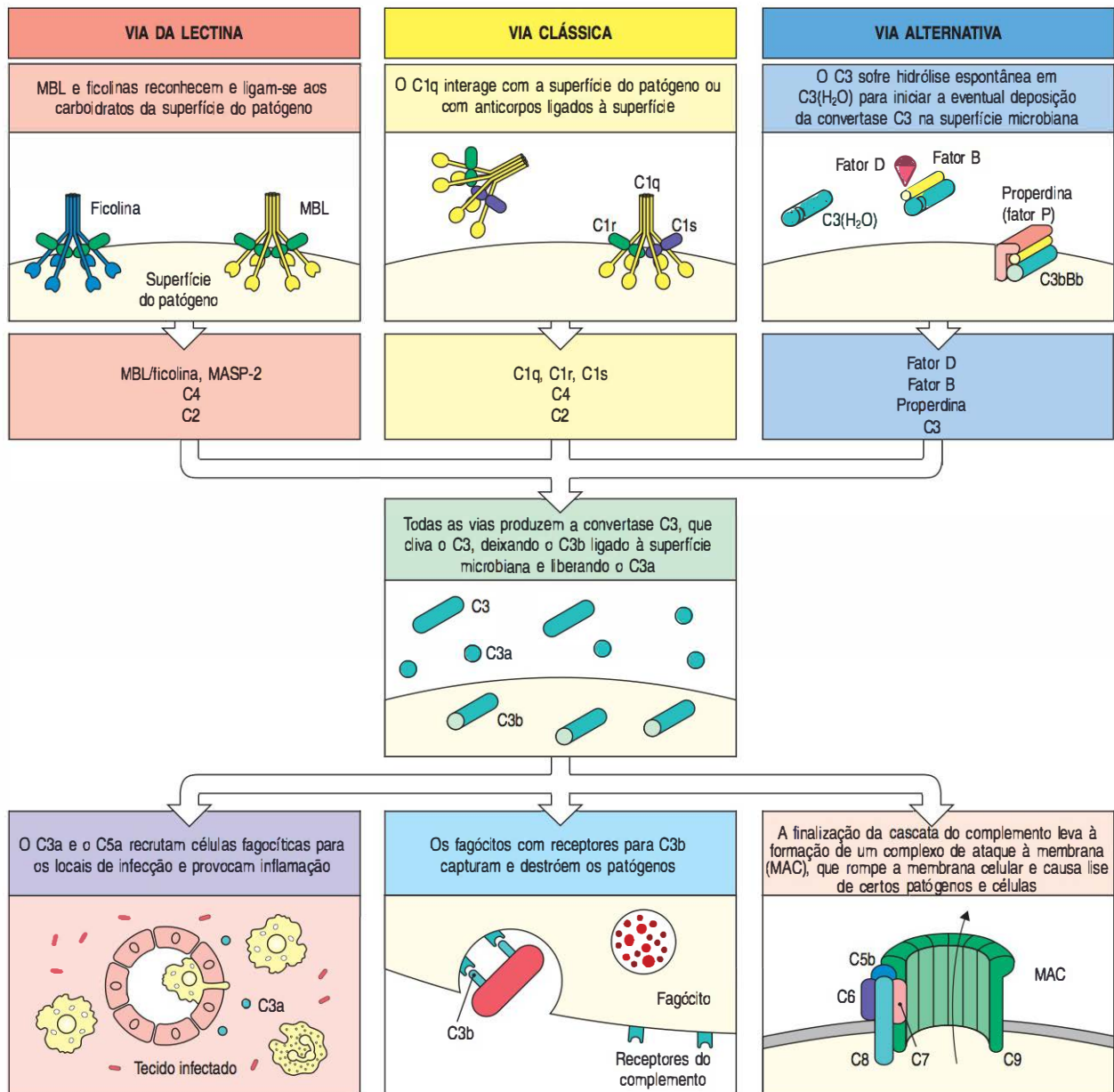


Figura 2.12 O complemento é um sistema de receptores de reconhecimento de padrões e moléculas efetoras solúveis que detectam e destroem os microrganismos. Os mecanismos de reconhecimento de patógenos das três vias de ativação do complemento estão apresentados no topo da figura, juntamente com os componentes do complemento utilizados na cascata proteolítica, que leva à formação de uma convertase C3. A atividade dessa enzima cliva o componente C3 do complemento em uma pequena proteína solúvel C3a e um componente maior, o C3b, que se liga covalentemente à superfície do patógeno. Os componentes estão descritos, de acordo com sua função bioquímica, na Figura 2.11, e estão descritos em detalhes nas próximas figuras. A via da lectina de ativação do complemento (figura superior à esquerda) é ativada pela ligação da lectina ligadora de manose (MBL) ou ficolinas aos resíduos de carboidratos da parede celular e das cápsulas bacterianas. A via clássica (figura superior central) é ativada pela ligação do C1q à superfície do patógeno ou ao anticorpo ligado ao patógeno. Na via alternativa (figu-

ra superior à direita), o C3 solúvel sofre hidrólise espontânea na fase fluida, gerando $C3(H_2O)$, que aumenta ainda mais pela ação dos fatores B, D e P (properdina). Assim, todas as vias convergem para a formação do C3b ligado a um patógeno e conduzem todas as atividades efetoras do complemento que estão apresentadas na parte inferior da figura. O C3b ligado a um patógeno atua como uma opsonina, permitindo que os fagócitos que expressam os receptores para o C3b capturem mais facilmente as bactérias revestidas pelo complemento (figura inferior à esquerda). O C3b também pode ligar-se a uma convertase C3 para produzir outra atividade, a convertase C5 (detalhe não apresentado), que cliva a C5 em C5a e C5b. O C5b ativa os eventos finais da via do complemento, no qual os componentes terminais do complemento, C6 a C9, reúnem-se em um complexo de ataque à membrana que pode danificar a membrana de certos patógenos (figura inferior central). O C3a e o C5a atuam como quimioatraentes que recrutam as células do sistema imune para o local de infecção, causando inflamação (figura inferior à direita).

Figura 2.13 A convertase C3 ativa o C3 para se ligar de modo covalente às superfícies microbianas, clivando-o em C3a e C3b e expondo uma ponte tioéster altamente reativa no C3b. Figura superior: o C3 no plasma sanguíneo consiste em uma cadeia α e uma cadeia β (formadas pelo processamento proteolítico do polipeptídeo C3 nativo), unidas por uma ponte de dissulfeto. Os domínios contendo tioéster (TEDs) da cadeia α contêm uma ponte tioéster altamente reativa (ponto vermelho). Figuras inferiores à esquerda: clivagem pela convertase C3 (a convertase C4b2a da via da lecitina é apresentada) e liberação de C3a da porção aminoterminal da cadeia α causa uma alteração conformacional no C3b, que expõe a ponte tioéster. Agora ele pode reagir com grupos amino ou hidroxil das moléculas da superfície dos patógenos, ligando covalentemente o C3b na superfície. Figuras inferiores à direita: representação esquemática da reação tioéster. Se não for formada uma ponte na superfície bacteriana, o tioéster é rapidamente hidrolisado (i.e., clivado pela água), inativando o C3b.

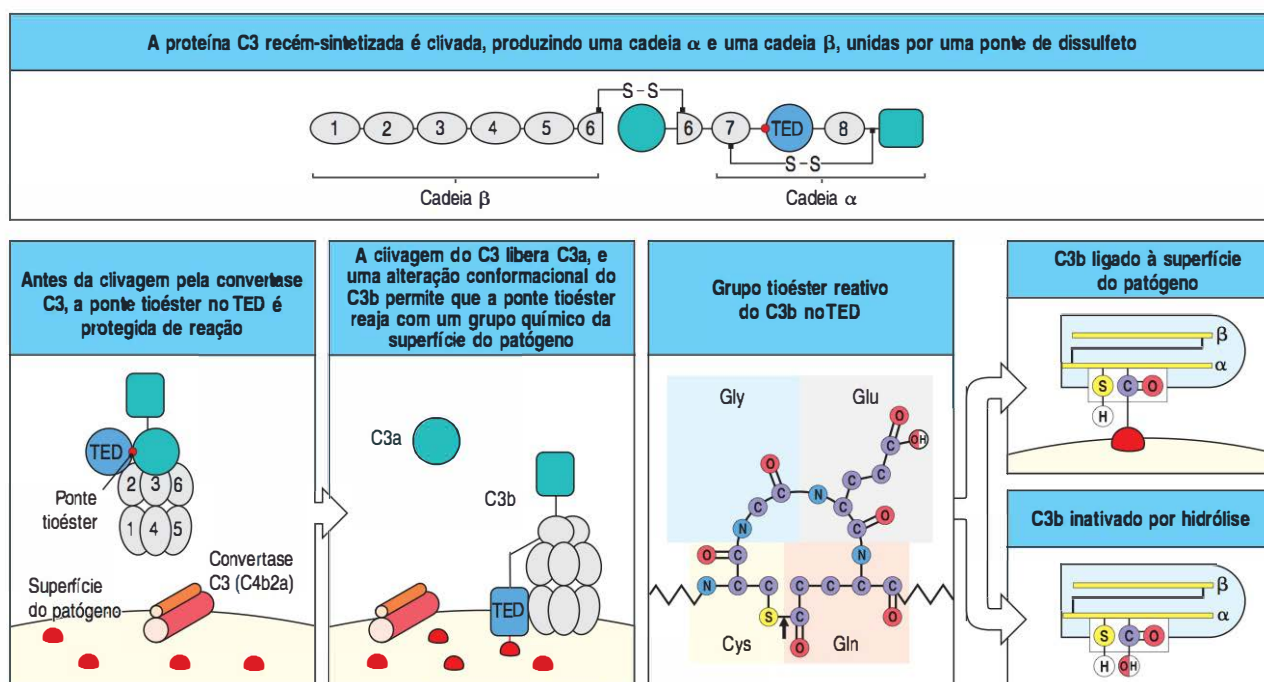
é devida a pontes tioéster altamente reativas que estão escondidas dentro da proteína C3 dobrada e não podem reagir até que o C3 seja clivado. Quando a convertase C3 cliva o C3 e libera o fragmento do C3a, as alterações conformacionais ocorrem no C3b, que permite que a ponte tioéster reaja com um grupo amina ou hidroxila na superfície do patógeno mais próxima (Fig. 2.13). Se nenhuma ponte é produzida, o tioéster é rapidamente hidrolisado, inativando o C3b.

As vias que causam potentes efeitos inflamatórios e destrutivos – e que têm uma série de passos de amplificação – são potencialmente perigosas e devem ser reguladas de maneira rigorosa. Uma importante proteção é que a chave de ativação dos componentes do complemento é rapidamente inativada, a menos que se una à superfície do patógeno, onde sua ativação foi iniciada. Existem, também, vários pontos na via nos quais proteínas reguladoras atuam, prevenindo a ativação do complemento na superfície das células saudáveis do hospedeiro, protegendo-o de um dano accidental, como será visto adiante neste capítulo. Entretanto, o complemento pode ser ativado por células que estão morrendo, como aquelas presentes em locais de dano isquêmico, e por células que estão sofrendo apoptose ou morte celular programada. Nesses casos, o revestimento pelo complemento auxilia na fagocitose e na eliminação precisa das células mortas ou que estão morrendo, limitando o risco de extravasamento do conteúdo celular e ativando uma resposta autoimune (discutida no Cap. 15).

Como já foram apresentados alguns dos principais componentes do complemento, pode-se proceder a uma descrição mais detalhada das três vias. Para auxiliar a distinguir os diferentes componentes do complemento de acordo com suas funções, será utilizado um código de cores nas figuras nesta parte do capítulo. Este código foi apresentado na Figura 2.11, na qual todos os componentes do sistema do complemento estão agrupados por função.

2.6 A via da lecitina utiliza receptores solúveis que reconhecem as superfícies microbianas para ativar a cascata do complemento

Em geral, os microrganismos possuem padrões repetitivos de estruturas moleculares em sua superfície, os quais são, de maneira genérica, conhecidos como padrões moleculares associados aos patógenos. A parede celular das bactérias gram-nega-



tivas e gram-positivas, por exemplo, são compostas por uma matriz de proteínas, carboidratos e lipídeos organizados de modo repetitivo (ver Fig. 2.7). Os ácidos lipoteicoicos da parede celular das bactérias gram-positivas e os lipopolissacarídeos da membrana externa das bactérias gram-negativas não estão presentes nas células animais e são importantes para o reconhecimento da bactéria pelo sistema imune inato. Igualmente, os glicanos das proteínas da superfície dos fungos, na maioria das vezes terminam com resíduos de manose em vez de ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico), que terminam os glicanos das células de vertebrados (Fig. 2.14). A via da lecitina utiliza estas características das superfícies microbianas para detectar e responder aos patógenos.

A via da lectina pode ser ativada por qualquer um dos quatro diferentes receptores de reconhecimento de padrões circulantes no sangue e nos líquidos celulares que reconhecem os carboidratos nas superfícies microbianas. O primeiro a ser descoberto foi a **lectina ligadora de manose (MBL)**, que está apresentada na Figura 2.15 e é sintetizada no fígado. A MBL é uma proteína oligomérica, formada por um monômero, que contém um domínio aminoterminal e um domínio carboxiterminal de lectina tipo C. As proteínas desse tipo são denominadas **colectinas**. Os monômeros de MBL reúnem-se em trímeros por meio da formação de uma tripla-hélice com seus domínios semelhantes ao colágeno. Os trímeros então se organizam em oligômeros por pontes de dissulfeto entre os domínios de colágeno ricos em cisteína. A MBL presente no sangue é composta por dois a seis trímeros. Um único domínio de reconhecimento de carboidratos da MBL possui baixa afinidade pela manose, pela fucose e por resíduos de *N*-acetilglicosamina (GlcNAc), que são comuns nos glicanos microbianos, mas não se liga aos resíduos de ácido siálico que terminam os glicanos dos vertebrados. Assim, a MBL multimérica possui uma alta força de ligação total, ou **avidéz**, para estruturas de carboidratos repetitivas de uma ampla variedade de superfícies microbianas, incluindo as bactérias gram-positivas e gram-negativas, as micobactérias, as leveduras, alguns vírus e parasitos, quando não estão interagindo com as células do hospedeiro. A MBL é produzida pelo fígado e está presente em baixas concentrações no plasma da maioria dos indivíduos, mas na presença de infecção sua produção é aumentada durante a resposta de fase aguda. Esta é parte da etapa da fase induzida da resposta imune inata e será discutida no Capítulo 3.

As outras três moléculas de reconhecimento de patógenos utilizadas pela via da lectina são conhecidas como **ficolinas**. Embora relacionadas em forma e função com a MBL, elas possuem um domínio semelhante ao fibrinogênio, no lugar do domínio de lectina, ligado a uma haste semelhante ao colágeno (ver Fig. 2.15). O domí-

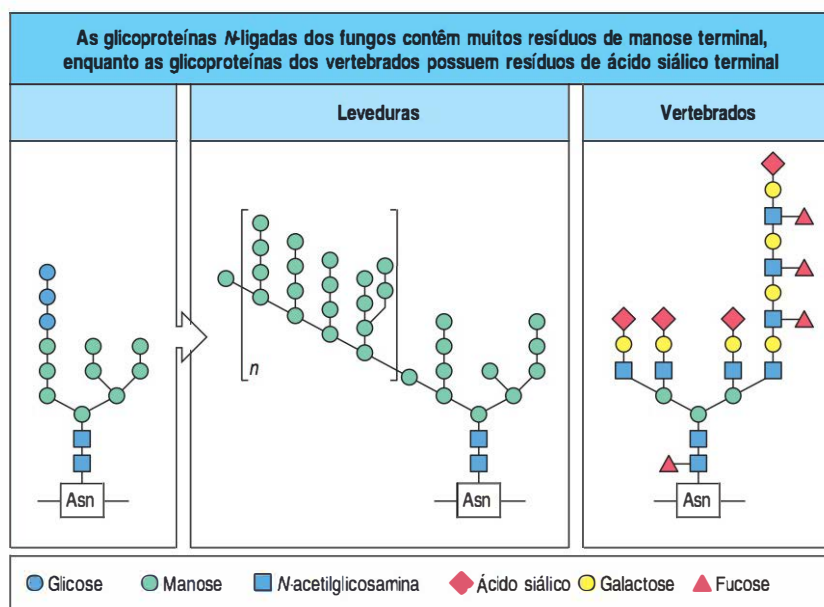
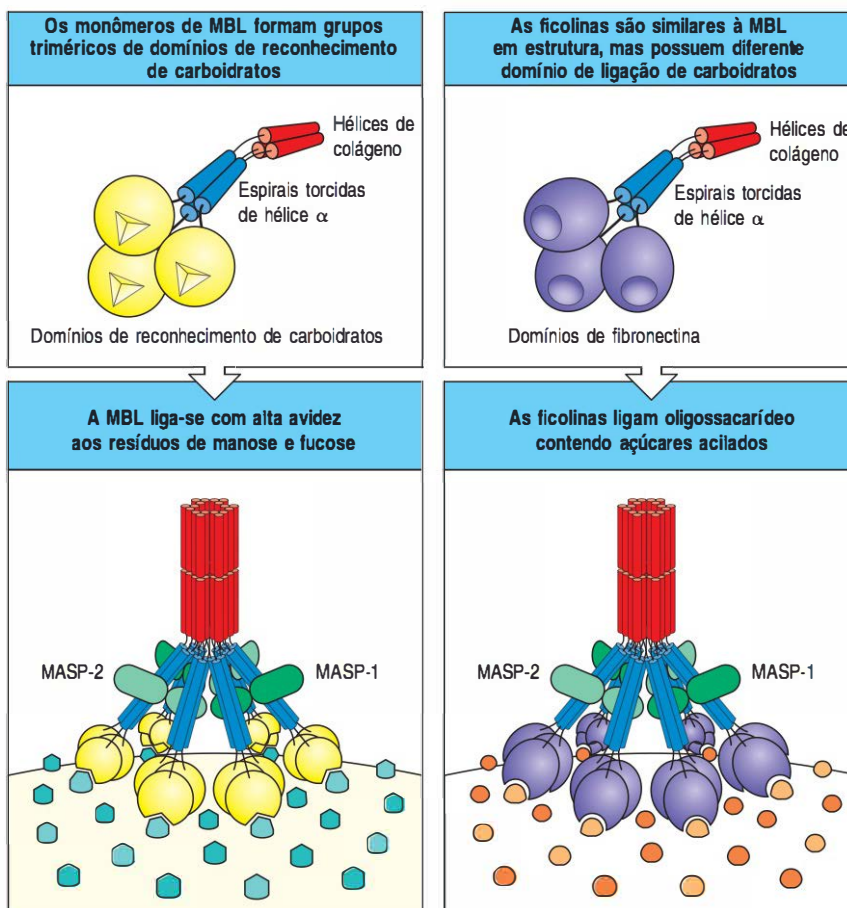


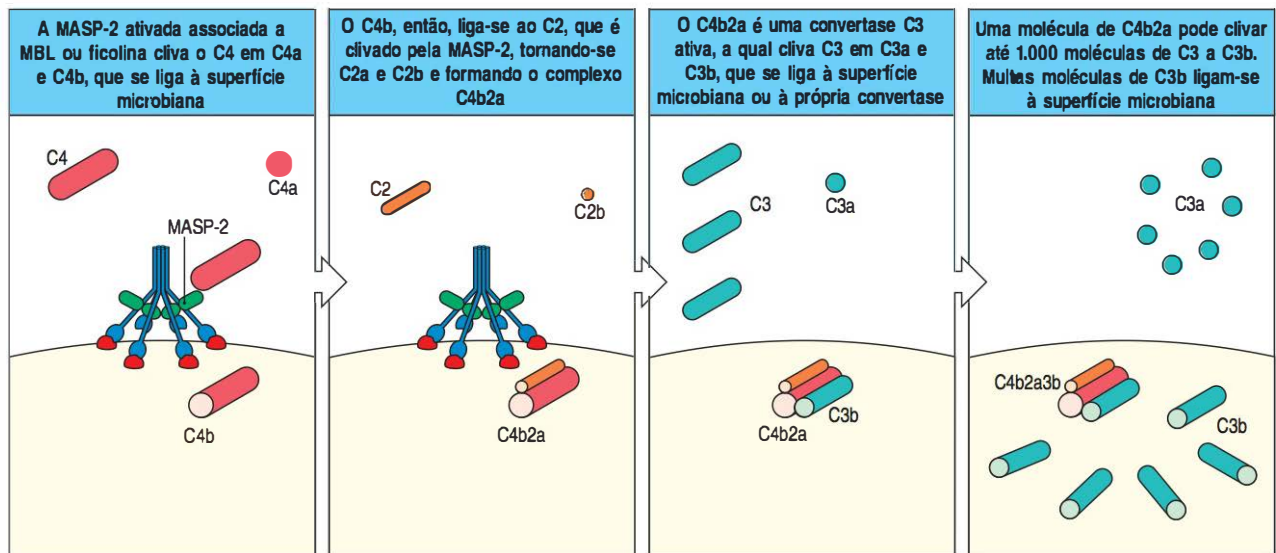
Figura 2.14 As cadeias laterais de carboidratos das glicoproteínas de leveduras e vertebrados são terminadas com padrões de açúcares distintos. A glicosilação *N*-ligada dos fungos e dos animais é iniciada pela adição do mesmo oligossacarídeo precursor, $\text{Glc}_3\text{-Man}_5\text{-GlcNAc}_2$ (figura à esquerda) em um resíduo de asparagina. Em muitas leveduras, esse resíduo é processado em glicanos com elevada manose (figura central). Em contraste, nos vertebrados o glicano inicial é clivado e processado e as glicoproteínas *N*-ligadas dos vertebrados possuem resíduos de ácido siálico terminal (figura à direita).

Figura 2.15 A lectina ligadora de manose e as ficolinas formam complexos com as serinas-protease e reconhecem determinados carboidratos nas superfícies microbianas. A lectina ligadora de manose (MBL) (figuras à esquerda) são proteínas oligoméricas com dois a seis grupamentos de cabeças de carboidratos, ligada a uma haste central formada por caudas semelhantes ao colágeno dos monômeros de MBL. Um monômero de MBL é composto por uma região de colágeno (vermelho), uma região intermediária de hélice α (azul) e um domínio de reconhecimento de carboidratos (amarelo). Três monômeros de MBL associam-se para formar um trímero, e entre dois a seis trímeros reúnem-se formando uma molécula de MBL madura (figura inferior à esquerda). Associadas a uma molécula de MBL estão duas serinas-protease, a serina-protease associada à MBL 1 (MASP-1) e a serina-protease associada à MBL 2 (MASP-2). A MBL liga-se à superfície bacteriana que apresenta um determinado arranjo espacial de resíduos de manose ou fucose. As ficolinas (figuras à direita), que se assemelham à MBL em sua estrutura geral, estão associadas a MASP-1 e MASP-2 e podem ativar C4 e C2 após se ligarem às moléculas de carboidratos presentes nas superfícies microbianas. Os domínios de ligação de carboidratos das ficolinas são domínios semelhantes ao fibrinogênio e não semelhantes aos domínios de lectinas de MBL.



nio semelhante ao fibrinogênio confere às ficolinas uma especificidade geral para oligossacarídeos contendo açúcares acetilados, mas não liga carboidratos contendo manose. O ser humano possui três ficolinas: a L-ficolina (ficolina-2), a M-ficolina (ficolina-1) e a H-ficolina (ficolina-3). A L e a H-ficolina são sintetizadas pelo fígado e circulam no sangue; a M-ficolina é sintetizada e secretada nos pulmões e nas células sanguíneas.

A MBL plasmática forma complexos com a **MASP-1** e a **MASP-2** serinas-protease associadas à MBL, que liga a MBL como um zimógeno inativo. Quando a MBL liga-se à superfície do patógeno, ocorre uma mudança conformacional na MASP-2 que permite que ela clive e ative uma segunda molécula de MASP-2 no mesmo complexo MBL. A MASP-2 ativada pode, então, clivar os componentes C4 e C2 do complemento (Fig. 2.16). Como a MBL, as ficolinas formam oligômeros que fazem um complexo com a MASP-1 e a MASP-2, que igualmente ativam o complemento durante o reconhecimento da uma superfície microbiana por uma ficolina. O C4, como o C3, contém uma ponte tioéster escondida. Quando a MASP-2 cliva o C4, ela libera o C4a, permitindo uma mudança conformacional no C4b que expõe a ponte tioéster reativa como descrito para o C3b (ver Fig. 2.13). O C4b liga-se covalentemente à superfície microbiana próxima covalentemente por meio deste tioéster, onde então liga uma molécula de C2 (ver Fig. 2.16). O C2 é clivado pela MASP-2, produzindo C2a, uma serina-protease ativa, que permanece ligada ao C4b, formando o **C4b2a**, que é a convertase C3 da via da lectina. Agora, a C4b2a cliva muitas moléculas de C3 em C3a e C3b. Os fragmentos C3b ligados covalentemente à superfície do patógeno próxima e o C3a liberado iniciam a resposta inflamatória local. A função da MASP-1 ainda não está bem esclarecida, mas algumas evidências indicam que ela é capaz de clivar diretamente o C3, embora com menos eficácia que o C4b2a. A via de ativação do complemento iniciada pelas ficolinas ocorre como a via da lectina MBL (ver Fig. 2.16).



Indivíduos deficientes em MBL ou MASP-2 sofrem mais infecções respiratórias por bactérias extracelulares comuns durante a infância, indicando a importância da via da lecitina para a defesa do hospedeiro. Essa suscetibilidade ilustra a importância particular dos mecanismos de defesa inata no início da infância, quando a resposta imune adaptativa ainda não está completamente desenvolvida, mas os anticorpos maternos transferidos por meio da placenta e presentes no leite materno já se esgotaram. Outros membros da família das coletinas são as **proteínas surfactantes A e D (SP-A e SP-D)**, que estão presentes nos líquidos que banham a superfície epitelial dos pulmões. Ali, elas revestem a superfície dos patógenos, tornando-os mais suscetíveis à fagocitose pelos macrófagos que deixaram os tecidos subepiteliais para entrar nos alvéolos. Como a SP-A e a SP-D não se associam às MASPs, elas não ativam o complemento.

Aqui a MBL foi utilizada como protótipo ativador da via da lecitina, mas as ficolinas são mais abundantes no plasma do que a MBL e, portanto, na prática, podem ser mais importantes. A L-ficolina reconhece açúcares acetilados como o GlcNac e a N-acetilgalactosamina (GalNAc) e, particularmente, reconhece o ácido lipoteicoico, um componente da parede celular de bactérias gram-positivas que contém GalNAc. Ela também pode ativar o complemento após se ligar a várias bactérias encapsuladas. A M-ficolina também reconhece resíduos de açúcares acetilados. A H-ficolina apresenta uma especificidade de ligação mais restrita, para a D-fucose e a galactose, e teve sua atividade associada somente contra a bactéria gram-positiva *Aerococcus viridans*, causadora da endocardite bacteriana.

2.7 A via clássica é iniciada pela ativação do complexo C1 e seus homólogos à via da lecitina

O esquema geral da via clássica é similar ao da via da lecitina, exceto pelo fato de que esta utiliza um sensor de patógeno conhecido como **complexo C1**, ou **C1**. Como o C1 interage diretamente com alguns patógenos, mas também pode interagir com anticorpos, ele permite que a via clássica atue tanto na imunidade inata, que será descrita a seguir, quanto na imunidade adaptativa, que será vista em mais detalhes no Capítulo 10.

Como o complexo MBL-MASP, o complexo C1 é composto por uma grande subunidade (**C1q**), que atua como sensor do patógeno, e duas serinas-protease (**C1r e C1s**), inicialmente em sua forma inativa. O C1q é um hexâmero de trímeros, composto por monômeros que contém, cada um deles, um domínio globular aminoterminal e um domínio carboxiterminal semelhante ao colágeno. Os trímeros unem-se por

Figura 2.16 As ações da convertase C3 resultam na ligação de um grande número de moléculas de C3b na superfície dos patógenos. A ligação da lecitina ligadora de manose ou ficolina aos seus ligantes carboidratos nas superfícies microbianas ativa a serina-protease MASP-2. Isso leva à clivagem de C4 pela MASP-2, que expõe um grupo reativo em C4b, ligando-se covalentemente à superfície do patógeno. O C4b, então, liga-se ao C2, tornando-o suscetível à clivagem pela MASP-2. O fragmento maior, C2a, é a protease ativa da convertase C3. Ela cliva muitas moléculas de C3 para produzir C3b, que se liga à superfície do patógeno, e C3a, um mediador inflamatório. A ligação covalente de C3b e C4b à superfície do patógeno é importante, restringindo a subsequente atividade do complemento às superfícies dos patógenos.



Filme 2.1

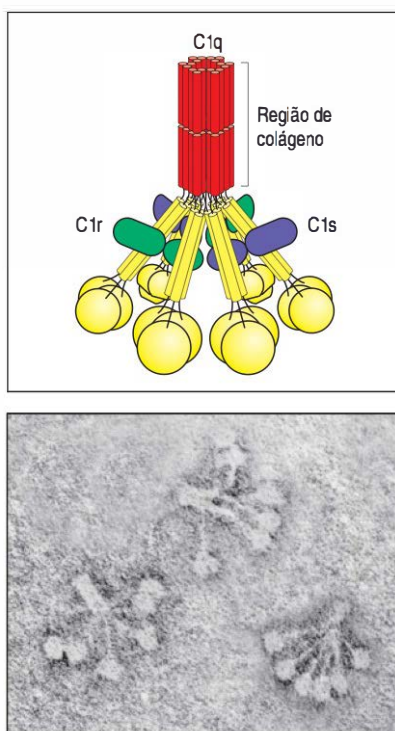


Figura 2.17 A primeira proteína na via clássica de ativação do complemento é C1, que é um complexo de C1q, C1r e C1s. Como mostra a micrografia, a C1q é composta de seis subunidades idênticas com cabeças globulares e longas caudas semelhantes ao colágeno, e tem sido descrita como um "buquê de tulipas". As caudas ligam-se em duas moléculas, de C1r e C1s, para formar o complexo C1 C1q:C1r₂:C1s₂. As cabeças ligam-se à região constante das moléculas de imunoglobulina ou diretamente na superfície do patógeno, causando mudanças conformacionais em C1r, o qual cliva e ativa o zimógeno C1s. O complexo C1 é similar, em sua estrutura geral, ao complexo MBL-MASP e possui função idêntica, clivando o C4 e o C2 para formar a convertase C3 C4b2a (ver Fig. 2.16). (Fotografia [× 500.000] cortesia de K.B.M. Reid.)

meio de interações entre os domínios semelhantes ao colágeno, aproximando os domínios globulares para formar uma cabeça globular. Seis desse trímeros unem-se para formar uma molécula de C1q completa, que possui seis cabeças globulares unidas por suas caudas semelhantes ao colágeno (Fig. 2.17). O C1r e o C1s são muito relacionados com a MASP-2, enquanto a MASP-1 é relativamente mais distinta. É provável que as quatro enzimas tenham evoluído da duplicação de um gene para um precursor comum. O C1r e o C1s interagem de modo não covalente, formando pares C1r:C1s. Dois ou mais pares dobram-se nas hastes do C1q, com pelo menos parte do complexo C1r:C1s externo ao C1q.

A função de reconhecimento do C1 localiza-se nas seis cabeças globulares do C1q. Quando duas ou mais cabeças interagem com um ligante, isso causa uma alteração na conformação do complexo C1r:C1s, o que leva à ativação de uma enzima com atividade autocatalítica no C1r. A forma ativa do C1r então cliva o C1s associado, gerando uma serina-protease ativa. O C1s ativado atua nos dois componentes seguintes da via clássica, o C4 e o C2. O C1s cliva o C4 produzindo C4b, que se liga covalentemente à superfície do patógeno, como supradescrito para a via da lecitina (ver Fig. 2.16). Então, o C4b liga-se a uma molécula de C2, que é clivada pelo C1s para produzir a serina-protease C2a. Esta produz a convertase C3 ativa, a C4b2a, que é a convertase C3 das vias clássica e da lecitina. Como ela foi inicialmente descoberta como parte da via clássica, é frequentemente conhecida como **convertase C3 clássica**. As proteínas envolvidas na via clássica e suas formas ativas estão apresentadas na Figura 2.18.

O C1q pode se ligar à superfície dos patógenos de várias maneiras diferentes. Uma delas é ligando-se diretamente aos componentes da superfície de algumas bactérias, incluindo determinadas proteínas da parede celular bacteriana e a estruturas polianiónicas como o ácido lipoteicoico das bactérias gram-positivas. Outra maneira é por meio da ligação à proteína C-reativa, uma proteína de fase aguda do plasma humano que se liga aos resíduos de fosfocolinas das moléculas da superfície bacteriana, como o polissacarídeo C pneumocócico, daí o nome proteína C-reativa. As proteínas de fase aguda serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 3. Entretanto, a principal função do C1q na resposta imune é de se ligar às regiões constantes dos anticorpos (as regiões Fc) que se ligaram aos patógenos por meio de seu sítio de ligação ao antígeno (ver Seção 1.18). Assim, o C1q associa as funções efetoras do complemento ao reconhecimento proporcionado pela imunidade adaptativa. Isso parece limitar a utilidade do C1q no combate durante as primeiras etapas de uma infecção, antes que a resposta imune adaptativa tenha produzido anticorpos específicos para o patógeno. Entretanto, **anticorpos naturais** estarão presentes, que são anticorpos produzidos pelo sistema imune na ausência aparente de qualquer infecção. Esses anticorpos possuem baixa afinidade para muitos patógenos microbianos e apresentam grande reação cruzada, reconhecendo constituintes comuns de membrana como a fosfocolina e reconhecendo, inclusive, alguns antígenos próprios, componentes das células do próprio organismo. Não se sabe se os anticorpos naturais são produzidos em resposta à microbiota comensal ou em resposta aos antígenos próprios, mas não parece ser consequência de uma resposta imune adaptativa contra uma infecção. Grande parte dos anticorpos naturais são da classe IgM, e representam uma quantidade considerável da IgM total circulante no ser humano. A IgM é a classe de anticorpos mais eficaz na ligação do C1q, fazendo os anticorpos naturais serem um meio eficaz de ativação do complemento das superfícies microbianas imediatamente após uma infecção, levando à eliminação de bactérias como *Streptococcus pneumoniae* (o pneumococo) antes que elas se tornem uma ameaça.

2.8 A ativação do complemento está, em grande parte, confinada à superfície na qual é iniciada

Viu-se que tanto a via clássica quanto a via da lecitina de ativação do complemento são iniciadas por proteínas que se ligam à superfície dos patógenos. Durante a cascata de enzimas induzidas que se segue, é importante que os eventos de ativação estejam confinados ao mesmo local, de forma que a ativação do C3 também ocorra

Proteínas da via clássica de ativação do complemento		
Componente nativo	Forma ativa	Função da forma ativa
C1 (C1q; C1r ₂ C1s ₂)	C1q	Liga-se diretamente às superfícies do patógeno ou indiretamente ao anticorpo ligado aos patógenos, permitindo, assim, a autoativação de C1r
	C1r	Cliva C1s em uma protease ativa
	C1s	Cliva C4 e C2
C4	C4b	Liga-se covalentemente ao patógeno e o opsoniza. Liga-se a C2 para clivagem por C1s
	C4a	Peptídeo mediador da inflamação (atividade fraca)
C2	C2a	Enzima ativa da via clássica convertase C3/C5: cliva C3 e C5
	C2b	Precursor da quinina C2 vasoativa
C3	C3b	Muitas moléculas de C3b ligam-se à superfície do patógeno e atuam como opsoninas. Inicia a amplificação pela via alternativa. Liga-se a C5 para clivagem por C2a
	C3a	Peptídeo mediador da inflamação (atividade intermediária)

Figura 2.18 As proteínas da via clássica de ativação do complemento.

na superfície do patógeno, e não no plasma ou nas superfícies das células do hospedeiro. Isso é obtido sobretudo pela ligação covalente do C4b à superfície do patógeno. Na imunidade inata, a clivagem de C4 é catalisada por C1 ou pelo complexo MBL ligado à superfície do patógeno e, assim, o C4b pode ligar proteínas adjacentes ou carboidratos na superfície do patógeno. Se o C4b não formar essa ligação rapidamente, a ligação tioéster é clivada pela reação com água, e o C4b é inativado de maneira irreversível. Isso ajuda a evitar a difusão de C4b do local de ativação na superfície microbiana, ligando-se às células saudáveis do hospedeiro.

O C2 torna-se suscetível à clivagem por C1s somente quando ligado pelo C4b e, assim, a serina-protease C2a ativada também está confinada à superfície do patógeno, onde permanece associada ao C4b, formando a convertase C3, C4b2a. A clivagem do C3 em C3a e C3b está, portanto, confinada à superfície do patógeno. Como o C4b, o C3b é inativado por hidrólise, a menos que seu tioéster faça rapidamente uma ponte covalente (ver Fig. 2.13) e, portanto, somente opsoniza a superfície na qual ocorreu a ativação do complemento. A opsonização pelo C3b é mais eficaz quando anticorpos também estão ligados à superfície do patógeno, mesmo que os fagócitos tenham receptores tanto para o complemento como para os anticorpos (isso será descrito no Cap. 10). Como as formas reativas de C3b e C4b são capazes de formar ligações covalentes com qualquer proteína ou carboidrato adjacente, quando o complemento é ativado por um anticorpo ligado, uma proporção de C3b e C4b reativos irá ligar-se às moléculas de anticorpos por si. Essa combinação de ligações químicas cruzadas do anticorpo com o complemento é, provavelmente, o mais eficiente ativador da fagocitose.

2.9 A via alternativa do complemento é uma alça de amplificação para a formação do C3b, acelerada pelo reconhecimento do patógeno pela properdina

Embora seja provavelmente a mais antiga via do complemento, a via alternativa é assim chamada porque foi descoberta como uma segunda via (ou “alternativa”) para

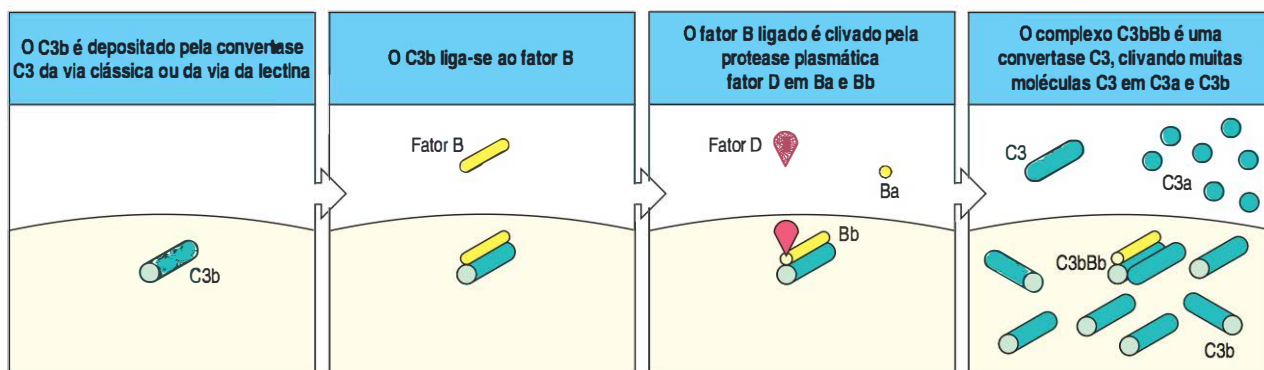


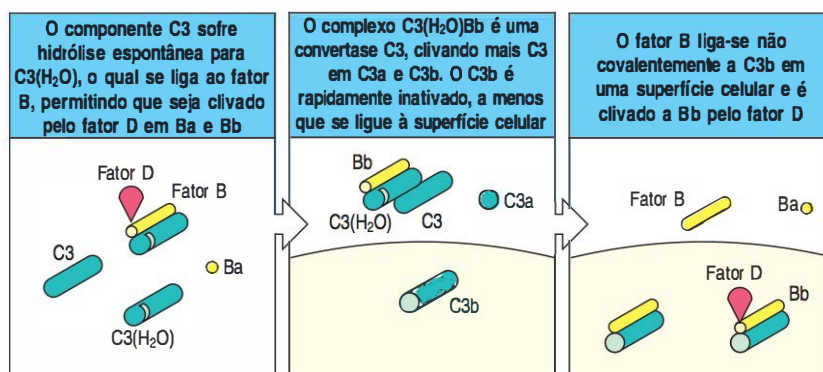
Figura 2.19 A via alternativa da ativação do complemento pode amplificar a via clássica ou a via da lectina, formando uma convertase C3 alternativa e depositando mais moléculas C3b na superfície do patógeno. O C3b depositado pela via clássica ou pela via da lectina pode ligar-se ao fator B, tornando-o suscetível à clivagem pelo fator D. O complexo C3bBb é uma convertase C3 da via alternativa de ativação do complemento, e sua ação, assim como a do C4b2a, resulta na deposição de muitas moléculas de C3b na superfície do patógeno.

a ativação do complemento após a via clássica ter sido definida. Suas características mais importantes são sua capacidade de ser espontaneamente ativada e sua convertase C3 única, a **convertase C3 da via alternativa**. Esta não é a convertase C4b2a das vias clássica ou da lectina, mas é composta pelo próprio C3b ligado ao Bb, que é o fragmento da clivagem da proteína plasmática **fator B**. Esta convertase C3, designada **C3bBb**, desempenha uma função especial na ativação do complemento porque, ao produzir o C3b, ela pode produzir mais de si. Isso significa que quando algum C3b tenha sido produzido, independentemente da via, a via alternativa pode atuar como uma alça amplificadora para aumentar rapidamente a produção de C3b.

A via alternativa pode ser ativada de duas maneiras distintas. Primeiro, pela ação da via clássica ou da via da lectina. O C3b produzido por uma dessas vias e covalentemente ligado à superfície microbiana pode ligar o fator B (Fig. 2.19). Isso altera a conformação do fator B, permitindo que uma protease plasmática denominada **fator D** clive o fator B em Ba e Bb. O Bb permanece estavelmente associado ao C3b, formando a convertase C3 C3bBb. A segunda maneira de ativação da via alternativa envolve a hidrólise espontânea (conhecida como *tickover*) da ponte tioéster do C3 para formar C3(H₂O), como apresentado na Figura 2.20. O C3 é abundante no plasma, e o *tickover* causa uma produção constante em baixos níveis de C3(H₂O). Este C3(H₂O) pode ligar-se ao fator B, que é, então, clivado pelo fator D, produzindo uma **convertase C3 em fase fluida** de vida curta, a **C3(H₂O)Bb**. Embora formado em pequenas quantidades pelo *tickover* do C3, a C3(H₂O)Bb de fase fluida pode clivar várias moléculas de C3 em C3a e C3b. A maioria das moléculas de C3b é inativada por hidrólise, porém, algumas se unem covalentemente, por meio de sua ligação tioéster, à superfície de qualquer microrganismo presente. O C3b assim formado não difere do C3b produzido pela via da lectina ou pela via clássica e liga-se ao fator B, levando à formação da convertase C3 e aumentando a produção de C3b (ver Fig. 2.19).

Se isolada, a convertase C3 da via alternativa tem vida muito curta. Entretanto, ela é estabilizada pela ligação à proteína plasmática **properdina (fator P)**, que se liga ao C3b ou C3(H₂O) (Fig. 2.21). A properdina é produzida pelos neutrófilos, armaze-

Figura 2.20 A via alternativa pode ser ativada pela ativação espontânea de C3. O componente C3 do complemento é clivado de forma espontânea no plasma, originando C3(H₂O), o qual se liga ao fator B e permite que este seja clivado pelo fator D (primeira figura). A convertase C3 solúvel resultante cliva o C3, produzindo C3a e C3b, que podem se unir às células do hospedeiro ou à superfície do patógeno (segunda figura). Ela se liga covalentemente ao fator B, que, por sua vez, é rapidamente clivado pelo fator D em Bb, que permanece unido ao C3b para formar uma convertase C3 (C3bBb), e Ba, que é liberado (terceira figura). Esta convertase é o equivalente funcional do C4b2a das vias clássica e da lectina (ver Fig. 2.16).



nada em altas concentrações nos seus grânulos secundários e liberada quando os neutrófilos são ativados pela presença de patógenos. Assim como sua função estabilizadora, na via alternativa, a properdina pode apresentar algumas propriedades de um receptor de reconhecimento de padrões, promovendo a ligação às superfícies microbianas. Entretanto, seu modo preciso de reconhecimento não é conhecido. Pacientes com deficiência de properdina são particularmente suscetíveis a infecções com *Neisseria meningitidis*, principal agente da meningite bacteriana. Sabe-se também que a properdina é associada à *N. gonorrhoeae*. Por sua capacidade de se ligar tanto às superfícies bacterianas quanto ao C3b ou ao C3(H₂O), a properdina, portanto, pode direcionar a atividade da via alternativa do complemento para a superfície do patógeno. Tais interações colocam a via alternativa no mesmo nível das outras duas vias do complemento, as quais dependem da ligação inicial de uma “proteína de reconhecimento” à superfície do patógeno. A properdina também pode se ligar às células de mamíferos que estão sofrendo apoptose ou que tenham sido modificadas por isquemia, infecção viral ou ligação de anticorpo, levando à deposição do C3b nessas células e facilitando sua remoção por fagocitose. Os distintos componentes da via alternativa estão relacionados na Figura 2.22.

2.10 Membranas e proteínas plasmáticas que regulam a formação e a estabilidade da convertase C3 determinam a intensidade da ativação do complemento sob diferentes circunstâncias

Vários mecanismos asseguram que a ativação do complemento ocorrerá somente na superfície de um patógeno ou em células do hospedeiro danificadas e não em células normais ou tecidos do hospedeiro. Após a ativação inicial do complemento por qualquer via, a intensidade da amplificação por meio da via alternativa é criticamente dependente da estabilidade da convertase C3, a C3bBb. Essa estabilidade é controlada por proteínas reguladoras positivas e negativas. O modo de ação da properdina como uma proteína reguladora positiva nas superfícies estranhas, como das bactérias ou das células danificadas do hospedeiro, por meio da estabilização do C3bBb, já foi descrito.

Várias proteínas reguladoras negativas, presentes no plasma e na membrana das células do hospedeiro, protegem células saudáveis do hospedeiro de efeitos danosos de uma ativação inapropriada do complemento. Essas **proteínas reguladoras do complemento** interagem com C3b e impedem a formação da convertase ou promovem sua rápida dissociação (Fig. 2.23). Por exemplo, a proteína de ataque à membrana, conhecida como **fator de aceleração do decaimento (DAF)** [do inglês *decay-accelerating factor*] ou **CD55** compete com o fator B pela ligação ao C3b da superfície celular, e pode deslocar o Bb de uma convertase que acabou de se for-

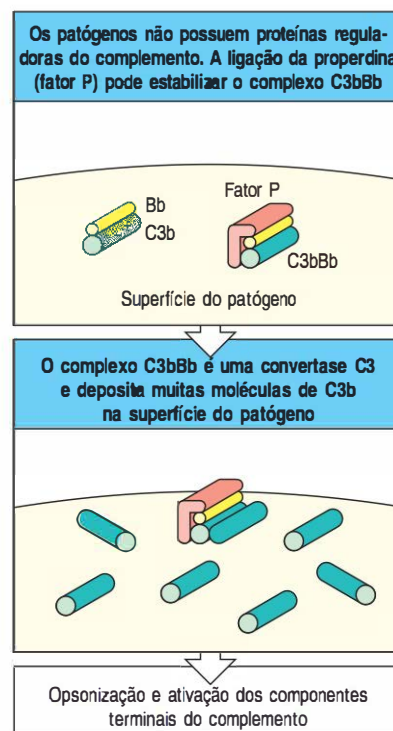


Figura 2.21 A properdina estabiliza a convertase C3 da via alternativa na superfície do patógeno. As superfícies bacterianas não expressam proteínas reguladoras do complemento e favorecem a ligação da properdina (fator P), que estabiliza a atividade da convertase C3bBb. Esta convertase é equivalente à C4b2a da via clássica. A C3bBb então cliva muitas moléculas de C3, revestindo a superfície do patógeno com C3b.

Proteínas da via alternativa de ativação do complemento		
Componente nativo	Fragmentos ativos	Função
C3	C3b	Liga-se à superfície do patógeno, liga B para clivagem por D, C3bBb é a convertase C3 e C3b2Bb é a convertase C5
Fator B (B)	Ba	Fragmento pequeno de B, função desconhecida
	Bb	Bb é a enzima ativa da convertase C3 de C3bBb e da convertase C5 de C3b ₂ Bb
Fator D (D)	D	A serina-protease plasmática cliva B quando está ligado ao C3b em Ba e Bb
Properdina (P)	P	Proteína plasmática que se liga à superfície bacteriana e estabiliza a convertase C3bBb

Figura 2.22 As proteínas da via alternativa de ativação do complemento.

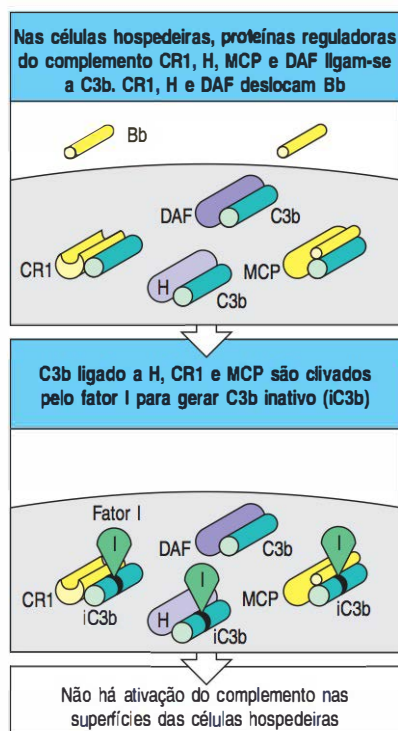


Figura 2.23 A ativação do complemento poupa as células do hospedeiro, que são protegidas pelas proteínas reguladoras do complemento. Se o C3bBb se formar na superfície da célula hospedeira, será rapidamente inativado por proteínas reguladoras do complemento, expressas pelas células do hospedeiro: receptor de complemento 1 (CR1), fator de aceleração do decaimento (DAF) e cofator de proteólise da membrana (MCP). As células do hospedeiro também favorecem a ligação do fator H do plasma. CR1, DAF e fator H deslocam o Bb do C3b, enquanto CR1, MCP e fator H catalisam a clivagem de C3b ligado pela protease plasmática fator I, a fim de produzir C3b inativo (conhecido como iC3b).

mar. A formação da convertase também pode ser impedida pela clivagem do C3b em um derivado inativo **iC3b**. Isso é obtido por uma protease plasmática, o **fator I**, juntamente com as proteínas ligadoras de C3b que podem atuar como cofatores, como o **cofator de proteólise da membrana (MCP)** [do inglês *membrane cofactor of proteolysis*] ou **CD46**, outra proteína da membrana da célula do hospedeiro (ver Fig. 2.23). O receptor de superfície celular do complemento tipo 1 (**CR1**, também conhecido como **CD35**) tem atividade semelhante ao DAF e ao MCP na inibição da formação da convertase C3 e na promoção do catabolismo de C3b para inativar produtos, porém, tem uma distribuição tecidual mais limitada. O **fator H** é outra proteína plasmática reguladora do complemento que liga o C3b e, como o CR1, é capaz de competir com o fator B para deslocar o Bb da convertase, além de atuar como um cofator para o fator I. O fator H liga-se preferencialmente ao C3b ligado às células dos vertebrados, já que tem uma afinidade pelos resíduos de ácido siálico presentes na superfície celular (ver Fig. 2.14). Assim, a alça de amplificação da via alternativa pode prosseguir na superfície de um patógeno ou nas células danificadas do hospedeiro, mas não em células ou tecidos normais do hospedeiro que expressem essas proteínas reguladoras negativas.

A convertase C3 das vias clássica e da lecitina (C4b2a) são molecularmente distintas da convertase da via alternativa. Entretanto, uma compreensão do sistema do complemento é simplificada, até certo grau, pelo reconhecimento de relações evolutivas próximas entre diferentes proteínas do complemento (Fig. 2.24). Portanto, os zimógenos do complemento, os fatores B e C2, são proteínas muito relacionadas, codificadas por genes homólogos localizados em sequência dentro do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) no cromossomo 6 humano. Além disso, seus respectivos parceiros de ligação, o C3 e o C4, contêm as ligações tioéster que proporcionam uma forma de ligação covalente às convertases C3 na superfície do patógeno. Somente um componente da via alternativa parece não estar relacionado aos seus equivalentes funcionais da via clássica

Figura 2.24 Há uma íntima relação evolutiva entre os fatores da via alternativa, da via da lecitina e da via clássica de ativação do complemento. Muitos dos fatores são idênticos ou são produtos homólogos de genes que se duplicaram e, então, divergiram em sequência. As proteínas C4 e C3 são homólogas e contêm a ponte instável tioéster, pela qual seus fragmentos grandes, C4b e C3b, ligam-se covalentemente à membrana. Os genes que codificam as proteínas C2 e o fator B são adjacentes à região do MHC no genoma e surgiram por duplicação gênica. As proteínas reguladoras do complemento, fator H, CR1 e C4BP compartilham uma sequência repetida, comum a muitas proteínas reguladoras do complemento. A maior divergência entre as vias de ativação reside em seu início: na via clássica, o complexo C1 liga-se a determinados patógenos ou aos anticorpos a eles ligados e serve para converter a ligação com o anticorpo em atividade enzimática sobre uma superfície específica; na via da lecitina, a lecitina ligadora de manose (MBL) associa-se a uma serina-protease, ativando a serina-protease associada à MBL (MASP), servindo para a mesma função do C1r:C1s; na via alternativa, essa atividade enzimática é fornecida pelo fator D.

Etapa na via de ativação	Proteína agente da função na via de ativação			Relação
	Alternativa	Lecitina	Clássica	
Iniciador da serina-protease	D	MASP	C1s	Homóloga (C1s e MASP)
Ligação covalente à superfície celular	C3b	C4b		Homóloga
Convertase C3/C5	Bb	C2a		Homóloga
Controle de ativação	CR1 H	CR1 C4BP		Idêntica Homóloga
Opsonização	C3b			Idêntica
Iniciação da via efetora	C5b			Idêntica
Inflamação local	C5a, C3a			Idêntica
Estabilização	P	Nenhuma		Única

e da via da lectina: a serina-protease iniciadora, o fator D. O fator D é a única protease de ativação do sistema do complemento que circula como uma enzima ativa, e não como um zimógeno. Isso é necessário tanto para o início da via alternativa (por meio da clivagem do fator B ligado espontaneamente ao C3), quanto para a segurança do hospedeiro, já que o fator D não tem outro substrato além do fator B ligado ao C3b. Isso significa que o fator D somente encontra seu substrato na superfície dos patógenos e em baixos níveis no plasma, onde é permitida a continuidade da via alternativa de ativação do complemento.

2.11 O complemento desenvolveu-se precocemente durante a evolução dos organismos multicelulares

O sistema do complemento, no início conhecido somente em vertebrados, mas homólogos ao C3 e ao fator B e a existência de um protótipo da “via alternativa” foram descobertos em invertebrados não cordados. O C3, clivado e ativado por serinas-protease, é relacionado evolutivamente ao inibidor da serina-protease α_2 -macroglobulina. A alça de amplificação da via alternativa dos vertebrados, baseada na convertase C3 e no fator B, está presente nos equinodermos (ouriços-do-mar e estrelas-do-mar). A versão do C3 e o fator B dos equinodermos são expressos pelos celomócitos ameboides, células fagocíticas do líquido celômico, e a expressão do C3 está aumentada na presença de bactérias. Este sistema simples parece atuar na opsonização de células bacterianas e outras partículas estranhas e facilitam sua captura pelos celomócitos. Os homólogos ao C3 em invertebrados estão evidentemente relacionados uns com os outros, e todos possuem uma inconfundível ligação tioéster característica dessa família de proteínas (as proteínas tioéster, ou TEPs [do inglês *thioester proteins*]). No mosquito *Anopheles*, a proteína TEP1 é induzida em resposta à infecção. Há também evidências diretas da ligação da TEP1 de *Anopheles* às superfícies bacterianas e de seu envolvimento na fagocitose de bactérias gram-negativas. Algumas formas do C3 podem ter atuado antes da evolução do Bilateria, animais com simetria bilateral, porque evidências genômicas do C3, do fator B e de alguns componentes de atuação mais tardia do complemento foram encontrados nos Antozoários (corais e anêmonas-do-mar).

Após o surgimento inicial, o sistema do complemento parece ter evoluído por meio da aquisição de novas vias de ativação, permitindo que superfícies microbianas se tornassem um alvo específico. É provável que o primeiro desses novos sistemas de ativação do complemento a ter surgido tenha sido a via da ficolina, presente tanto nos vertebrados como em invertebrados muito relacionados, como os urocordados. Evolutivamente, as ficolinas podem ter precedido as colectinas, que também foram observadas pela primeira vez nos urocordados. Homólogos ao componente C1q da via clássica e da via da MBL de ativação do complemento, outra colectina, foram identificados no genoma do urocordado ascídia *Ciona*. Isso sugere que a evolução da via clássica do complemento mediada por anticorpo, uma molécula de imunoglobulina ancestral, que levou algum tempo até ser observada na evolução, tomou vantagem de uma família já diversificada de colectinas, em vez de direcionar a diversificação do C1q de um ancestral semelhante à MBL.

Dois homólogos de invertebrados distintos das MASP de mamíferos foram identificados nas mesmas espécies de ascídias nas quais as ficolinas foram identificadas. A especificidade das MASPs dos invertebrados ainda não foi determinada, mas é provável que sejam capazes de clivar e ativar o C3. Este sistema do complemento de ficolinas de invertebrados é funcionalmente idêntico às vias mediadas pela ficolina e pela MBL encontrada nos mamíferos. Assim, o sistema do complemento mínimo dos equinodermos foi suplementado nos urocordados pelo recrutamento de um sistema de ativação específico que pode direcionar a deposição do C3 nas superfícies microbianas. Após a evolução das moléculas de reconhecimento antígeno-específicas do sistema imune adaptativo, a ativação do sistema do complemento evoluiu adicionalmente por meio da diversificação de uma colectina semelhante ao C1q e suas MASPs associadas para tornarem-se os componentes iniciais da via clássica do complemento, denominadas C1q, C1r e C1s.

2.12 A convertase C3 ligada à superfície deposita uma grande quantidade de fragmentos de C3b na superfície dos patógenos e gera a atividade da convertase C5

Agora, o assunto é novamente o sistema do complemento atual. A formação da convertase C3 é o ponto para o qual as três vias da ativação do complemento convergem. A convertase das vias clássica e da lecitina, a C4b2a, e a convertase da via alternativa, a C3bBb, iniciam os mesmos eventos subsequentes. Elas clivam o C3 em C3b e C3a. O C3b liga-se covalentemente por meio de sua ligação tioéster às moléculas adjacentes na superfície do patógeno; caso contrário, ele é inativado por hidrólise. O C3 é o componente do complemento mais abundante no plasma, em uma concentração de 1,2 mg/mL, e até 1.000 moléculas de C3b podem ligar-se nas vizinhanças de uma única convertase C3 ativa (ver Fig. 2.19). Assim, o principal efeito da ativação do complemento é depositar grandes quantidades de C3b na superfície do patógeno infectante, onde ele forma uma cobertura covalentemente ligada que, como será visto, pode sinalizar a destruição final do patógeno pelos fagócitos.

O próximo passo na cascata do complemento é a produção da convertase C5. A convertase C5 é um membro da mesma família de proteínas como C3, C4 e α_2 -macroglobulina, e as TEPs dos invertebrados. O C5 não forma uma ponte tioéster ativa durante sua síntese, mas como o C3 e o C4, é clivado por proteases específicas em fragmentos C5a e C5b, sendo que cada um deles exerce ações específicas a jusante, que são importantes na propagação da cascata do complemento. Nas vias clássica e da lecitina, a convertase C5 é formada pela ligação de C3b a C4b2a, produzindo C4b2a3b. A convertase C5 da via alternativa é formada pela união do C3b à convertase C3bBb para formar C3b₂Bb. A C5 é capturada por esses complexos de convertases C5 por meio de ligação ao sítio aceptor do C3b, e logo fica suscetível à clivagem pela atividade da serina-protease C2a ou Bb. Essa reação, que gera C5b e C5a, é mais limitada que a clivagem do C3, já que o C5 só pode ser clivado quando se liga ao C3b que, por sua vez, se liga ao C4b2a ou C3bBb, para formar o complexo convertase C5 ativo. Portanto, a ativação do complemento pelas três vias leva à ligação de um grande número de moléculas de C3b na superfície do patógeno, à geração de um número mais limitado de moléculas C5b e à liberação de C3a e uma pequena quantidade de C5a (Fig. 2.25).

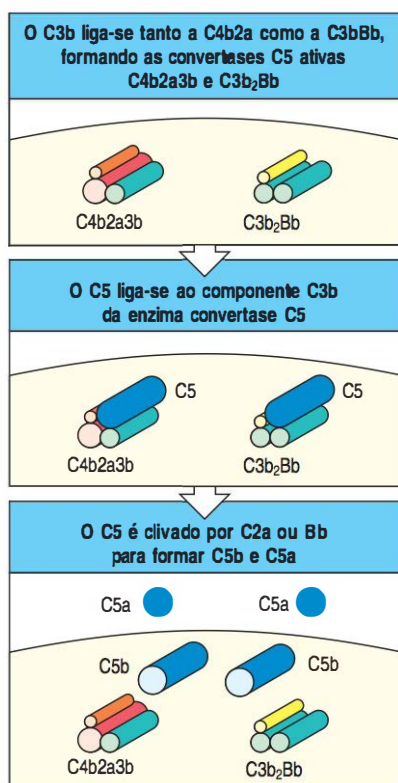


Figura 2.25 O componente do complemento C5 é clivado quando capturado por uma molécula de C3b, que é parte do complexo da convertase C5. Como apresentado na figura superior, as convertases C5 são formadas quando o C3b liga-se à convertase C3 C4b2a da via clássica ou da via da lecitina, para formar C4b2a3b, ou à convertase C3 C3bBb da via alternativa, para formar C3b₂Bb. Na figura central, a C5 liga-se ao C3b nesses complexos. Na figura inferior, o C5 é clivado pela enzima ativa C2a ou Bb, para formar C5b e o mediador inflamatório C5a. Diferentemente de C3b e C4b, o C5b não está ligado covalentemente à superfície celular. A produção de C5b inicia a montagem dos componentes terminais do complemento.

2.13 A ingestão de patógenos marcados com proteínas do complemento pelos fagócitos é mediada por receptores ligados às proteínas do complemento

A ação mais importante do complemento é facilitar a captação e a destruição dos patógenos pelas células fagocíticas. Isso ocorre pelo reconhecimento específico dos componentes do complemento ligados pelos **receptores do complemento (CRs, do inglês complement receptors)** nos fagócitos. Os CRs se ligam aos patógenos opsonizados com os componentes do complemento. A opsonização dos patógenos é a principal função do C3b e de seus derivados proteolíticos. O C4b também atua como uma opsonina, mas tem um papel relativamente menos importante, sobretudo porque é produzido muito mais C3b do que C4b.

Os sete tipos conhecidos de receptor para os componentes do complemento ligados, com suas funções e distribuições, estão listados na Figura 2.26. O receptor do complemento mais bem caracterizado é o receptor de C3b, o CR1, que já foi descrito por seu papel regulador negativo da ativação do complemento (ver Fig. 2.23). O CR1 é expresso em muitos tipos de células imunes, incluindo os macrófagos e os neutrófilos. A ligação do C3b ao CR1 em si não pode estimular a fagocitose, mas pode induzir a fagocitose na presença de outros mediadores imunes que ativam os macrófagos. Por exemplo, o pequeno fragmento do complemento C5a pode ativar os macrófagos para ingerir bactérias ligadas a seus receptores CR1 (Fig. 2.27). O C5a une-se a outro receptor expresso nos macrófagos, o **receptor C5a**, que possui sete domínios transmembrana. Receptores desse tipo transduzem seus sinais por meio

Receptor	Especificidade	Funções	Tipos celulares
CR1 (CD35)	C3b, C4bi	Promove o decaimento de C3b e C4b Estimula a fagocitose (requer C5a) Transporte eritrocitário dos complexos imunes	Eritrócitos, macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, células B, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg, vírus Epstein-Barr	Parte do correceptor de células B Receptor do vírus de Epstein-Barr	Células B, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Estimula a fagocitose	Macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Estimula a fagocitose	Macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleados, células dendríticas
CR1g	C3b, iC3b	Fagocitose de patógenos circulantes	Macrófagos residentes nos tecidos Macrófagos dos sinusoides hepáticos
Receptor C5a	C5a	A ligação do C5a ativa a proteína G	Células endoteliais, mastócitos, fagócitos
Receptor C3a	C3a	A ligação do C3a ativa a proteína G	Células endoteliais, mastócitos, fagócitos

Figura 2.26 Distribuição e função dos receptores de superfície celular das proteínas do complemento. Vários receptores do complemento são específicos para o C3b ligado e seus produtos de clivagem posterior (iC3b e C3dg). O CR1 e o CR3 são especialmente importantes para induzir a fagocitose de bactérias com componentes do complemento em suas superfícies. O CR2 é encontrado principalmente nas células B, onde também faz parte do complexo correceptor de células B e do receptor pelo qual o vírus de Epstein-Barr infecta seletivamente as células B, causando mononucleose infecciosa. O CR1 e o CR2 compartilham características estruturais com as proteínas reguladoras do complemento que ligam C3b e C4b. O CR3 e o CR4 são integrinas; o CR3 é importante para adesão e migração dos leucócitos, como será visto no Capítulo 3, e o CR4 é conhecido apenas por sua função na resposta dos fagócitos. Os receptores C5a e C3a são receptores acoplados à proteína G com sete alças. FDC, células dendríticas foliculares (estas não estão envolvidas na imunidade inata e serão descritas nos próximos capítulos).

de proteínas ligadoras de nucleotídeos guanina intracelulares, denominadas proteínas G, e são conhecidas, geralmente, como receptores associados à proteína G (GPCRs) (ver Seção 3.2). As proteínas associadas à matriz extracelular, como a fibronectina, também podem contribuir para a ativação dos fagócitos. Elas são encontradas quando os fagócitos são recrutados para o tecido conectivo e ali ativados.

Quatro outros receptores do complemento – **CR2** (também conhecido como **CD21**), **CR3** (**CD11b:CD18**), **CR4** (**CD11c:CD18**) e **CR1g** (receptor do complemento da família das imunoglobulinas) – ligam-se a formas inativadas de C3b que permanecem fixas à superfície do patógeno. Como vários outros componentes-chave do complemento, o C3b está sujeito à ação de mecanismos reguladores que o cliva em derivados, como o iC3b, que não pode formar uma convertase ativa. O C3b ligado à superfície microbiana pode ser clivado pelo fator I e o MCP para remover o C3f, deixando a forma iC3b inativa ligada à superfície (Fig. 2.28). O iC3b é reconhecido

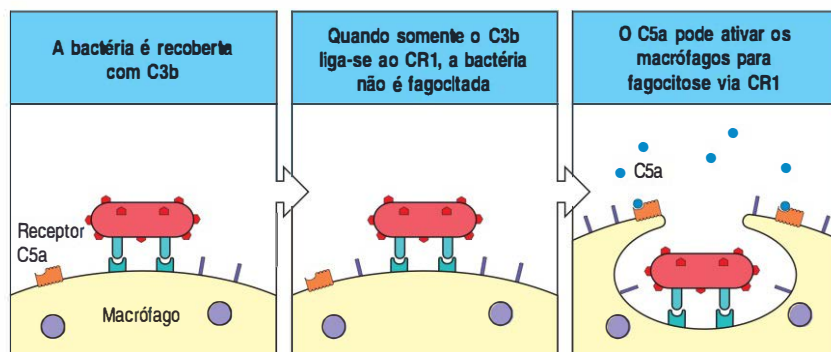


Figura 2.27 A anafilatoxina C5a pode aumentar a fagocitose de microrganismos opsonizados na resposta imune inata. A ativação do complemento leva à deposição do C3b na superfície dos microrganismos (figura à esquerda). O C3b pode ser ligado pelo receptor do complemento CR1 da superfície dos fagócitos, mas isso não é suficiente para induzir a fagocitose (figura central). Os fagócitos também expressam receptores para anafilatoxina C5a, e a ligação do C5a agora ativará a célula para fagocitar os microrganismos ligados pelo CR1 (figura à direita).

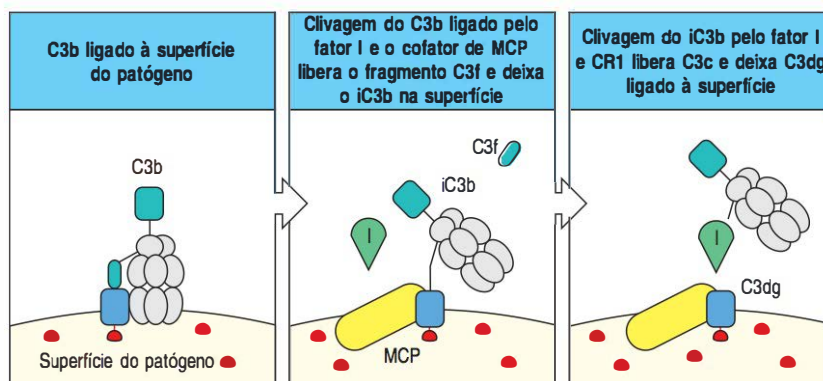
por vários receptores do complemento – CR2, CR3, CR4 e CR1g. Diferentemente da ligação de iC3b ao CR1, a ligação de iC3b ao receptor CR3 é suficiente para estimular a fagocitose. O fator I e o CR1 clivam o iC3b liberando C3c, deixando o C3dg ligado. O C3dg é reconhecido somente pelo CR2. O CR2 é encontrado nas células B como parte do complexo correceptor que pode aumentar o sinal recebido por meio do receptor de imunoglobulinas antígeno-específico. Portanto, a célula B, cujo receptor de antígeno é específico para um determinado patógeno, receberá um forte sinal quando se ligar ao patógeno, se ele também estiver recoberto com C3dg. Portanto, a ativação do complemento pode contribuir para a produção de uma forte resposta de anticorpos, fornecendo um exemplo da função interligada das respostas imunes inata e adaptativa, como será discutido com mais detalhes no Capítulo 10.

A importância da opsonização pelo C3b e seus fragmentos inativos na destruição dos patógenos extracelulares pode ser vista nos efeitos de várias deficiências do complemento. Por exemplo, os indivíduos deficientes em C3 ou em moléculas que catalisam a deposição de C3b apresentam uma maior suscetibilidade a infecções por uma grande variedade de bactérias extracelulares. Os efeitos de vários defeitos no complemento serão descritos no Capítulo 12.

2.14 Os pequenos fragmentos de algumas proteínas do complemento iniciam uma resposta inflamatória local

Os pequenos fragmentos do complemento C3a e C5a atuam em receptores específicos nas células endoteliais e nos mastócitos (ver Fig. 2.26) para produzir respostas inflamatórias locais. Como o C5a, o C3a também sinaliza por meio de receptores ligados à proteína G (assunto discutido com mais detalhes no Cap. 3). Quando produzidos em grandes quantidades ou injetados de forma sistêmica, eles induzem um colapso circulatório generalizado, produzindo uma síndrome similar à do choque observada em uma reação alérgica envolvendo anticorpos da classe IgE (a qual é discutido no Cap. 14). Tal reação é denominada **choque anafilático**, e esses pequenos fragmentos do complemento são, portanto, frequentemente referidos como **anafilatoxinas**. Dos três, o C5a é o que possui a maior atividade biológica específica. Os três induzem a contração do músculo liso e aumentam a permeabilidade vascular, mas o C5a e o C3a também atuam nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, induzindo a síntese de moléculas de adesão. Além disso, C3a e C5a podem ativar os mastócitos residentes na submucosa para liberar moléculas inflamatórias, como histamina e citocina fator de necrose tumoral (TNF [do inglês *tumor necrosis factor*]) α , que causam efeitos similares. Essas alterações induzidas por C5a e C3a recrutam anticorpos, complemento e células fagocíticas para o local da infecção (Fig. 2.29), e o aumento de líquido nos tecidos acelera a movimentação das células apresentadoras de antígeno, contendo o patógeno, para os linfonodos locais, contribuindo para o início imediato da resposta imune adaptativa.

Figura 2.28 Os produtos da clivagem do C3b são reconhecidos por diferentes receptores do complemento. Após a deposição do C3b na superfície dos patógenos, ele pode sofrer várias mudanças conformacionais que alteram sua interação com os receptores do complemento. O fator I e o MCP podem clivar o fragmento C3f do C3b, produzindo iC3b, que é o ligante para os receptores do complemento CR2, CR3 e CR4, mas não para o CR1. O fator I e o CR1 clivam o iC3b para liberar C3c, deixando o C3dg ligado, que é reconhecido pelo CR2.



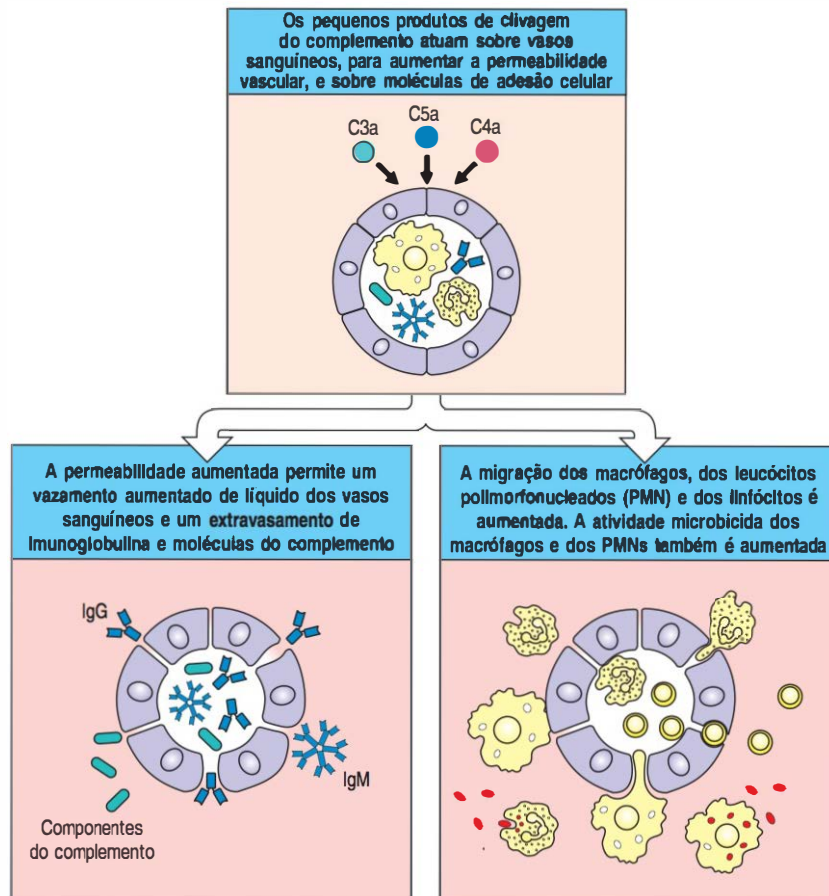


Figura 2.29 Respostas inflamatórias locais podem ser induzidas por fragmentos pequenos do complemento, sobretudo pelo C5a. Os fragmentos pequenos do complemento são diferentemente ativos: o C5a é mais ativo que o C3a, que é mais ativo que o C4a. Eles causam respostas inflamatórias locais, agindo diretamente sobre os vasos sanguíneos, estimulando o aumento do fluxo sanguíneo, da permeabilidade vascular e da ligação dos fagócitos às células endoteliais. O C5a também ativa os mastócitos (não mostrado) para liberar mediadores, como histamina e $\text{TNF-}\alpha$, que contribuem para a resposta inflamatória. O aumento do diâmetro e da permeabilidade dos vasos leva ao acúmulo de líquidos e proteínas. O acúmulo de líquido aumenta a drenagem linfática, trazendo patógenos e seus antígenos aos linfonodos que estão próximos. Os anticorpos, o complemento e as células dessa maneira recrutados participam na eliminação do patógeno, aumentando a fagocitose. Os fragmentos pequenos do complemento também aumentam diretamente a atividade dos fagócitos.

O C5a também age diretamente sobre neutrófilos e monócitos, a fim de aumentar sua aderência às paredes dos vasos, sua migração em direção aos sítios de deposição de antígeno e sua capacidade de ingerir partículas. O C5a também aumenta a expressão de CR1 e CR3 na superfície dessas células. Assim, o C5a e, em menor extensão, o C3a e o C4a, atuam em conjunto com outros componentes do complemento para acelerar a destruição dos patógenos por fagócitos.

2.15 As proteínas terminais do complemento polimerizam para formar poros nas membranas, que podem matar certos patógenos

Um dos efeitos mais importantes da ativação do complemento é a reunião de seus componentes terminais (Fig. 2.30) para formar o complexo de ataque à membrana. As reações que levam à formação desse complexo são mostradas esquematicamente e microscopicamente na Figura 2.31. O resultado final é um poro na membrana de bicamada lipídica, que destrói a integridade da membrana. Acredita-se que isso mata o patógeno, destruindo o gradiente de prótons através da sua membrana celular.

O primeiro passo na formação do complexo de ataque à membrana é a clivagem do C5 por uma convertase C5 para liberar C5b (ver Fig. 2.25). Nos estágios seguintes, mostrados na Figura 2.31, o C5b inicia a montagem dos últimos componentes do complemento e sua inserção na membrana celular. Primeiro, uma molécula de C5b liga-se a uma molécula de C6, e o complexo C5b6, então, liga-se a uma molécula de C7. Essa reação leva a uma alteração conformacional nos constituintes das moléculas, com a exposição de um sítio hidrofóbico em C7, que se insere na bicamada lipídica. Sítios hidrofóbicos similares são expostos nos componentes posteriores C8 e C9 quando estão ligados ao complexo, permitindo que essas proteínas também se

Figura 2.30 Os componentes terminais do complemento.

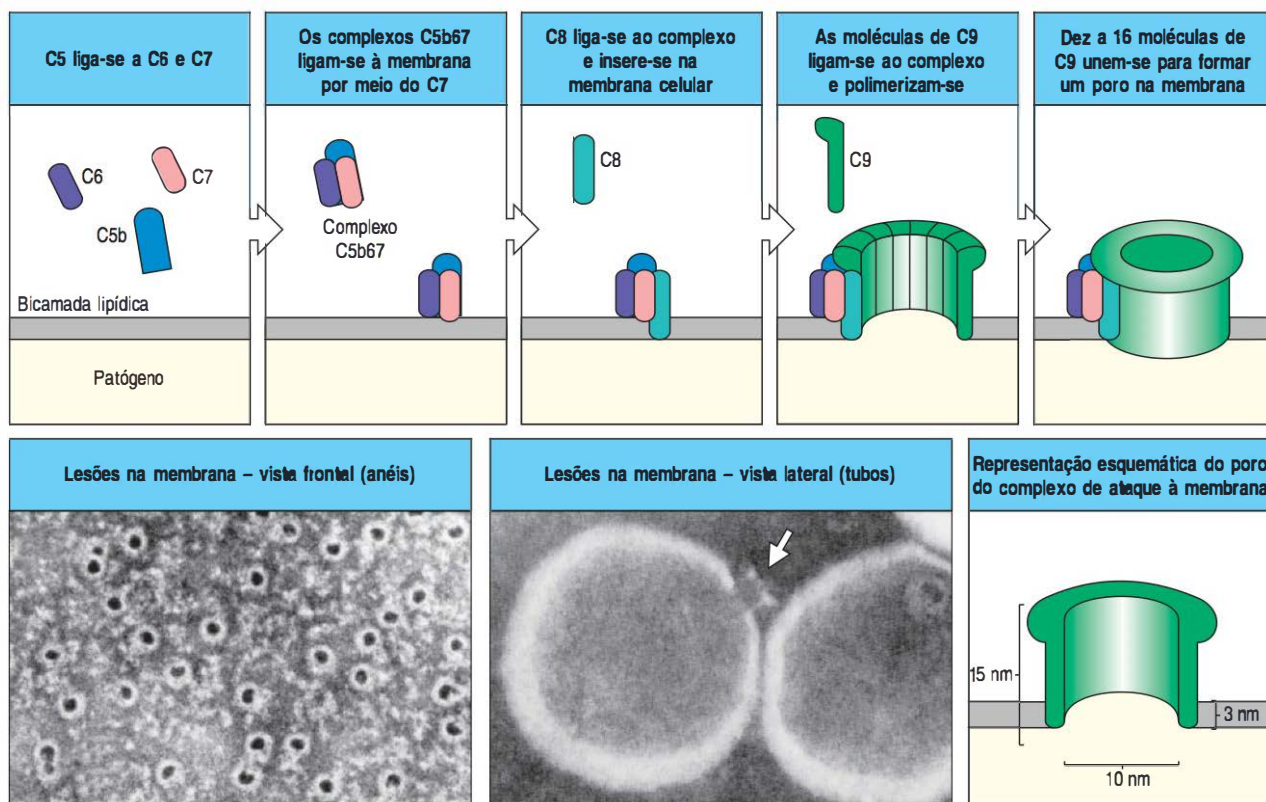
Componentes terminais do complemento que formam o complexo de ataque à membrana		
Proteína nativa	Componente ativo	Função
C5	C5a	Pequeno peptídeo mediador da inflamação (alta atividade)
	C5b	Inicia a montagem do sistema de ataque à membrana
C6	C6	Liga-se a C5b; forma o receptor para o C7
C7	C7	Liga-se a C5b6; complexo anfifílico insere-se na bicamada lipídica
C8	C8	Liga-se a C5b67; inicia a polimerização de C9
C9	C9n	Polimeriza com o C5b678 para formar um canal transmembrana, lisando a célula

insiram na bicamada lipídica. O C8 é um complexo de duas proteínas, denominadas C8 β e C8 α - γ . A proteína C8 β liga-se ao C5b, e a união de C8 β ao complexo associado à membrana C5b67 permite que o domínio hidrofóbico de C8 α - γ se insira na bicamada lipídica. Por fim, o C8 α - γ induz a polimerização de 10 a 16 moléculas de C9 na estrutura formadora de poro, denominada complexo de ataque à membrana. O complexo de ataque à membrana possui uma face externa hidrofóbica, que lhe permite associar-se à bicamada lipídica, e um canal interno hidrofílico. O diâmetro desse canal é de cerca de 100 Å, permitindo a passagem livre de solutos e água por meio da bicamada lipídica. A ruptura dessa bicamada leva à perda da homeostasia celular, à interrupção do gradiente de prótons através da membrana, à penetração de enzimas – como a lisozima – na célula e à eventual destruição do patógeno.

Embora o efeito do complexo de ataque à membrana seja muito drástico, particularmente em demonstrações experimentais em que anticorpos contra a membrana celular de hemácias são utilizados para ativar a cascata do complemento, o significado desses componentes na defesa do hospedeiro parece ser muito limitado. Até agora, deficiências nos componentes do complemento C5-C9 têm sido associadas somente à suscetibilidade a espécies de *Neisseria*, a bactéria que causa a gonorréia – uma doença sexualmente transmissível –, e a uma forma comum de meningite bacteriana. Assim, as ações opsonizantes e inflamatórias dos componentes iniciais da cascata do complemento claramente são mais importantes para a defesa do hospedeiro contra a infecção. A formação do complexo de ataque à membrana parece ser importante apenas para a morte de poucos patógenos, embora, como será visto no Capítulo 15, possa ter um papel mais importante na imunopatologia.

2.16 As proteínas de controle do complemento regulam as três vias de ativação do complemento e protegem o hospedeiro de seus efeitos destrutivos

Dados os efeitos destrutivos do complemento e a maneira pela qual sua ativação é rapidamente amplificada por meio da indução da cascata enzimática, não surpreende o fato de existirem vários mecanismos para evitar sua ativação descontrolada. Como foi visto, as moléculas efetoras do complemento são geradas por meio da ativação sequencial de zimógenos, presentes no plasma na forma inativa. A ativação desses zimógenos geralmente ocorre na superfície do patógeno, e os fragmentos do complemento ativados, produzidos nas sucessivas reações das cascatas de reação, em geral se ligam ali ou são rapidamente inativados por hidrólise. Essas duas características da ativação do complemento atuam como uma proteção contra a ativação descontrolada. Porém, todos os componentes do complemento são ativados de ma-



neira espontânea a uma baixa velocidade no plasma, e os componentes ativados do complemento algumas vezes vão ligar-se a proteínas nas células do hospedeiro. As possíveis consequências desse dano são evitadas por uma série de proteínas de controle do complemento, resumidas na Figura 2.32, que regulam a cascata do complemento em pontos diferentes. Como foi visto na discussão da ativação da via alternativa do complemento (ver Seção 2.9), muitas dessas proteínas de controle protegem especificamente as células do hospedeiro, enquanto permitem que a ativação do complemento prossiga na superfície dos patógenos. As proteínas de controle do complemento permitem ao hospedeiro, portanto, distinguir entre o próprio e o não próprio.

As reações que regulam a cascata do complemento são mostradas na Figura 2.33. As duas figuras superiores mostram como a ativação de C1 é controlada pelo inibidor C1 (C1INH), uma proteína plasmática inibidora de serina-protease ou serpina. O C1INH liga-se à enzima ativa C1r:C1s, e faz ela se dissociar de C1q, o qual permanece ligado ao patógeno. Desse modo, o C1INH limita o tempo durante o qual o C1s ativo é capaz de clivar C4 e C2. Da mesma forma, o C1INH limita a ativação espontânea de C1 no plasma. Sua importância pode ser observada na doença de deficiência de C1INH, o **angiedema hereditário (HAE)**, na qual a ativação espontânea crônica do complemento leva à produção de um excesso de fragmentos clivados de C4 e C2. O fragmento pequeno de C2, C2b, é clivado subsequentemente em um peptídeo, a cinina C2, que causa edema extenso – o mais perigoso é o edema local na laringe, que pode levar ao sufocamento. A bradicinina, que possui ações similares à cinina C2, também é produzida de modo descontrolado nessa doença, como resultado da falta de inibição de outra protease plasmática, a calicreína, componente do sistema da cinina que será discutido na Seção 3.3, a qual é ativada pelo dano tecidual e também é regulada pelo C1INH. Essa doença é completamente corrigida pela reposição do C1INH. Os fragmentos grandes ativados de C4 e C2, que em geral se combinam para formar a convertase C3, não lesam as células do hospedeiro nesses pacientes,

Figura 2.31 O complexo de ataque à membrana une-se para produzir um poro na bicamada lipídica da membrana. A sequência de etapas e seu aspecto aproximado são aqui mostrados em representação esquemática. C5b ativa a montagem de um complexo de uma molécula de C6, C7 e C8, nessa ordem. C7 e C8 sofrem alterações conformacionais que expõem os domínios hidrofóbicos que se inserem na membrana. Esse complexo, por si, causa uma lesão moderada na membrana e também serve para induzir a polimerização de C9, novamente com a exposição de um sítio hidrofóbico. Até 16 moléculas de C9 são, então, adicionadas à montagem para formar um canal de 100 Å de diâmetro na membrana. Esse canal rompe a membrana celular bacteriana, matando a bactéria. As micrografias eletrônicas mostram membranas de eritrócitos com complexos de ataque à membrana em duas orientações – transversal e lateral. (Fotografias cortesia de S. Bhakdi e J. Tranum-Jensen.)

Figura 2.32 Proteínas que regulam a atividade do complemento.

Proteínas reguladoras das vias clássica e alternativa	
Nome (símbolo)	Função na regulação da ativação do complemento
Inibidor C1 (C1INH)	Liga-se para ativar o C1r e o C1s, removendo-o de C1q e ativando MASP-2, removendo-a da 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)	Previne a formação do complexo de ataque à membrana em células autólogas ou alogênicas. Amplamente expresso em membranas

pois o C4b é rapidamente inativado pela hidrólise no plasma, e a convertase não se forma. Além disso, qualquer convertase que se forme de maneira acidental em uma célula do hospedeiro é inativada pelos mecanismos descritos a seguir.

A ligação tioéster do C3 e do C4 ativados é extremamente reativa e não tem mecanismo para distinguir entre um grupo aceptor hidroxila ou amina em uma célula hospedeira e um grupo similar na superfície de um patógeno. Diversos mecanismos protetores, mediados por outras proteínas, evoluíram para garantir que a ligação de um pequeno número de moléculas C3 ou C4 na membrana celular do hospedeiro resultasse na formação mínima da convertase C3 e na pequena amplificação da ativação do complemento. A maioria desses mecanismos no controle da via alternativa já foi vista (ver Fig. 2.23), mas eles serão considerados novamente devido à sua importância como convertases reguladoras da via clássica (ver Fig. 2.33, segunda e terceira linhas). Os mecanismos podem ser divididos em três categorias. As proteínas do primeiro grupo catalisam a clivagem de qualquer C3b ou C4b que se una às células do hospedeiro em produtos inativos. A enzima reguladora do complemento responsável é a serina-protease do plasma fator I, que circula na forma ativa, porém, só pode clivar C3b e C4b quando unidos a uma proteína cofator de membrana. Nessas circunstâncias, o fator I cliva primeiro C3b em iC3b e, logo em seguida, em C3dg, inativando-o permanentemente. O C4b é inativado de forma similar pela clivagem em C4c e C4d. Duas proteínas de membrana celular – CR1 e MCP – ligam C3b e C4b e possuem atividade de cofator para o fator I (ver Seção 2.10). As paredes celulares microbianas não apresentam essas proteínas protetoras e não podem promover a clivagem de C3b e C4b. Em seu lugar, atuam como sítios de ligação para o fator B e o C2, promovendo a ativação do complemento. A importância do fator I pode ser observada em indivíduos com **deficiência no fator I** geneticamente determinada. Devido à ativação descontrolada do complemento, as proteínas do complemento são rapidamente depletadas, e essas pessoas sofrem repetidas infecções bacterianas, sobretudo por bactérias ubíquas piogênicas.

Também existem proteínas plasmáticas com atividade de cofator para o fator I. O C4b é ligado por um cofator, denominado **proteína ligadora do C4b (C4BP)**, que atua principalmente como regulador da via clássica na fase fluida. C3b está ligado à membrana celular por proteínas cofatores, como DAF e MCP. Essas moléculas re-

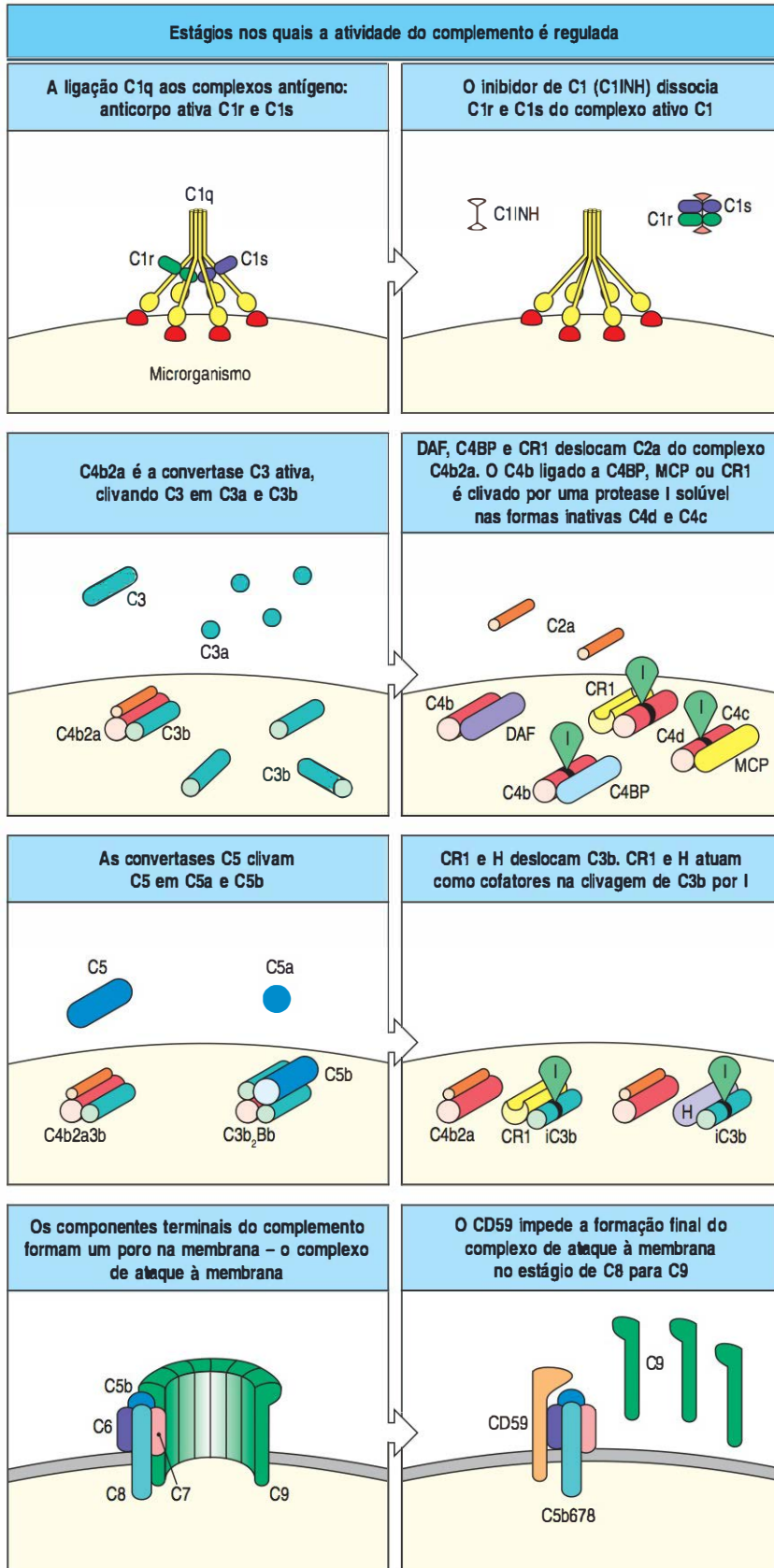


Figura 2.33 A ativação do complemento é regulada por uma série de proteínas que atuam para proteger as células do hospedeiro de lesão acidental. Elas atuam em diferentes estágios da cascata do complemento, dissociando os complexos ou catalisando a degradação enzimática das proteínas do complemento ligadas covalentemente. Os estágios na cascata do complemento são mostrados esquematicamente à esquerda, com as reações de controle à direita. A via alternativa da convertase C3 é regulada de forma similar por DAF, CR1, MCP e fator H.

guladoras competem efetivamente com o fator B pela ligação ao C3b ligado à célula. Se o fator B “ganha”, como ocorre geralmente nas superfícies dos patógenos, mais convertase C3 C3bBb se forma, e a ativação do complemento é amplificada. Se DAF e MCP “ganham”, como é o caso das células do hospedeiro, o C3b ligado é catabolizado pelo fator I em iC3b e C3dg, e a ativação do complemento é inibida.

Um balanço crítico entre a inibição e a ativação do complemento nas superfícies celulares é ilustrado em indivíduos heterozigotos para mutações nas proteínas reguladoras MCP, fator I ou fator H. Em tais indivíduos, a concentração de proteínas reguladoras funcionais está reduzida e o balanço tende à ativação do complemento, que leva à predisposição da **síndrome urêmica hemolítica atípica**, doença caracterizada pelo dano às plaquetas e hemácias e por inflamação renal, como resultado da ineficiência no controle da ativação do complemento. Um risco significativamente aumentado de **degeneração macular relacionada à idade**, doença que leva à cegueira nos idosos de países desenvolvidos, tem sido predominantemente relacionada ao polimorfismo de nucleotídeos únicos nos genes do fator H. Polimorfismos em outros componentes do complemento também têm sido considerados prejudiciais ou protetores para essa doença. Assim, inclusive pequenas alterações na eficiência da ativação ou na regulação desse poderoso sistema efetor podem contribuir para a progressão das doenças degenerativas ou inflamatórias.

A competição entre DAF ou MCP e o fator B pela ligação ao C3b ligado na superfície é um exemplo do segundo mecanismo para inibir a ativação do complemento nas membranas das células do hospedeiro. Inúmeras proteínas inibem competitivamente a ligação do C2 ao C4b ligado à célula e do fator B ao C3b ligado à célula, inibindo a formação da convertase. Essas proteínas unem-se ao C3b e ao C4b na superfície celular e também medeiam a proteção contra o complemento por meio do terceiro mecanismo, que aumenta a dissociação das convertases C4b2a e C3bBb que já se formaram. As moléculas da membrana do hospedeiro que regulam o complemento por meio desses dois mecanismos incluem a DAF e o CR1, que promovem a dissociação da convertase em adição à sua atividade de cofator. Todas as proteínas que se unem às moléculas homólogas C4b e C3b compartilham uma ou mais cópias de um elemento estrutural denominado repetições curtas consenso (SCR), repetição da proteína de controle do complemento (CCP, do inglês *complement control protein*) ou (especialmente no Japão) o domínio *sushi*.

Além dos mecanismos para prevenir a formação da convertase C3 e a deposição de C4 e C3 nas membranas celulares, também existem mecanismos inibidores que impedem a inserção inadequada dos complexos de ataque à membrana nas membranas. Foi visto na Seção 2.15 que o complexo de ataque à membrana polimeriza-se em moléculas de C5b liberadas pela ação da convertase C5. Esse complexo insere-se principalmente nas membranas celulares adjacentes ao sítio da convertase C5, isto é, próximo ao sítio da ativação do complemento no patógeno. Entretanto, alguns complexos de ataque à membrana recém-formados podem difundir-se do sítio de ativação do complemento e inserir-se nas membranas celulares adjacentes do hospedeiro. Várias proteínas plasmáticas, incluindo, notavelmente, vitronectina, também conhecida como proteína S, unem-se ao complexo C5b67 e inibem sua inserção ao acaso nas membranas celulares. A membrana do hospedeiro também contém uma proteína intrínseca, **CD59** ou **protectina**, a qual inibe a ligação de C9 ao complexo C5b678 (ver Fig. 2.33, linha inferior). O CD59 e o DAF estão ligados à superfície celular por uma cauda de glicosilfosfatidilinositol (GPI, do inglês *glycosylphosphatidylinositol*), como outras proteínas periféricas de membrana. Uma das enzimas envolvidas na síntese das caudas do GPI é codificada no cromossomo X. Em indivíduos com uma mutação somática nesse gene em um clone de células hematopoiéticas, tanto o CD59 quanto o DAF não são funcionais. Isso causa a doença **hemoglobinúria paroxística noturna**, caracterizada por episódios de lise intravascular das hemácias pelo complemento. As hemácias que somente não possuem o CD59 também são suscetíveis à destruição pela ativação espontânea da cascata do complemento.

Resumo

O sistema do complemento é um dos principais mecanismos pelo qual o reconhecimento do antígeno é convertido em uma defesa efetiva contra uma infecção inicial. O complemento é um sistema de proteínas plasmáticas que pode ser ativado diretamente, pelos patógenos, ou indiretamente, por anticorpos unidos aos patógenos, levando a uma cascata de reações que ocorrem na superfície dos patógenos e que gera componentes ativos com várias funções efetoras. Existem três vias de ativação do complemento: a via da lecitina, ativada pelos receptores de reconhecimento de padrões MBL e pelas ficolinas; a via clássica, ativada diretamente por patógenos ou indiretamente por anticorpos ligados à superfície dos patógenos; e a via alternativa, que fornece uma opção de amplificação para as outras duas vias, e é aumentada pela properdina, que também desempenha atividade de reconhecimento inato. As três vias podem ser iniciadas independentemente de anticorpos, como parte da imunidade inata. Os eventos iniciais em todas as vias consistem em uma sequência de reações de clivagem, na qual o maior produto da clivagem liga-se covalentemente à superfície do patógeno e contribui para a ativação do próximo componente. As vias convergem com a formação de uma enzima convertase C3, que cliva o C3 para produzir o componente ativo do complemento, o C3b. A ligação de um grande número de moléculas de C3b ao patógeno é o evento central na ativação do complemento. Os componentes do complemento ligados, sobretudo o C3b ligado e seus fragmentos inativos, são reconhecidos por receptores de complemento específicos das células fagocíticas, que englobam os patógenos opsonizados pelo C3b e seus fragmentos inativos. Os fragmentos pequenos de clivagem do C3, C4 e, especialmente, C5 recrutam fagócitos aos sítios de infecção e os ativam pela ligação a receptores específicos triméricos acoplados à proteína G. Essas atividades promovem a captação e a destruição dos patógenos pelos fagócitos. As moléculas de C3b que se ligam à convertase C3 iniciam os eventos tardios, com a ligação ao C5, tornando-o suscetível à clivagem por C2a ou Bb. O fragmento maior, C5b, desencadeia a reunião de um complexo de ataque à membrana, que pode resultar na lise de certos patógenos. A atividade dos componentes do complemento é modulada por um sistema de proteínas reguladoras que impede a lesão tecidual, como resultado da ligação inadvertida de componentes ativados do complemento às células do hospedeiro ou da ativação espontânea dos componentes do complemento no plasma.

Questões

- 2.1 *Quais características especializadas da pele, dos pulmões e do intestino são úteis para manter os microrganismos afastados?*
- 2.2 *Quais características estruturais dos peptídeos antimicrobianos impedem que eles sejam inadequadamente ativados nas células do hospedeiro que os produzem? Como os neutrófilos e as células de Paneth controlam a ativação desses peptídeos antimicrobianos?*
- 2.3 *As proteínas do sistema do complemento estão presentes no plasma das pessoas saudáveis. Por que o complemento torna-se ativado somente na presença de infecção?*
- 2.4 *O reconhecimento das bactérias pela lecitina ligadora de manose pode levar à sua destruição por meio do mesmo mecanismo de reconhecimento dos anticorpos. Explique como isso ocorre e descreva características comuns adicionais entre essas vias de reconhecimento do patógeno.*
- 2.5 *A hidrólise espontânea da ponte tioéster no C3 ocorre continuamente em baixas taxas na ausência de infecção. Descreva as reações que podem ocorrer em pessoas saudáveis e as que ocorrem durante uma infecção.*

- 2.6 Qual é a principal característica da alça de amplificação da via alternativa? Quais são os mecanismos que impedem que esse processo de amplificação atinja os tecidos do hospedeiro? Quais os defeitos que podem ocorrer nesses mecanismos reguladores? Descreva algumas consequências.
- 2.7 Pessoas com deficiência no fator I são suscetíveis a infecções bacterianas recorrentes. Por que isso acontece?

Referências por seção

2.1 As doenças infecciosas são causadas por diversos agentes que vivem e se replicam em seus hospedeiros

- Kauffmann, S.H.E., Sher, A., and Ahmed, R.: *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, DC, ASM Press, 2002.
- Mandell, G.L., Bennett, J.E., and Dolin, R. (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.
- Salyers, A.A., and Whitt, D.D.: *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. Washington, DC, ASM Press, 1994.

2.2 Os agentes infecciosos devem superar as defesas inatas do hospedeiro para estabelecer um foco de infecção

- Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., and Blacklow, N.R. (eds): *Infectious Diseases*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Hornef, M.W., Wick, M.J., Rhen, M., and Normark, S.: Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2002, 3:1033–1040.

2.3 As superfícies epiteliais do organismo fornecem a primeira linha de defesa contra infecções

- Aderem, A., and Underhill, D.M.: Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu. Rev. Immunol.* 1999, 17:593–623.

2.4 As células epiteliais e os fagócitos produzem vários tipos de proteínas antimicrobianas

- Cash, H.L., Whitham, C.V., Behrendt, C.L., and Hooper, L.H.: Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science* 2006, 313:1126–1130.
- De Smet, K., and Contreras, R.: Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol. Lett.* 2005, 27:1337–1347.
- Ganz, T.: Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3:710–720.
- Zanetti, M.: The role of cathelicidins in the innate host defense of mammals. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005, 7:179–196.

2.5 O sistema do complemento reconhece as características das superfícies microbianas, marcando-as para destruição por meio da deposição de C3b

- Gros, P., Milder, F.J., and Janssen, B.J.: Complement driven by conformational changes. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8:48–58.
- Janssen, B.J., Huizinga, E.G., Raaijmakers, H.C., Roos, A., Daha, M.R., Nilsson-Ekdahl, K., Nilsson, B., and Gros, P.: Structures of complement component C3 provide insights into the function and evolution of immunity. *Nature* 2005, 437:505–511.
- Janssen, B.J., Christodoulidou, A., McCarthy, A., Lambris, J.D., and Gros, P.: Structure of C3b reveals conformational changes that underlie complement activity. *Nature* 2006, 444:213–216.

2.6 A via da lecitina utiliza receptores solúveis que reconhecem as superfícies microbianas para ativar a cascata do complemento

- Bohlsion, S.S., Fraser, D.A., and Tenner, A.J.: Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions. *Mol. Immunol.* 2007, 44:33–43.
- Gál, P., Harmat, V., Kocsis, A., Blán, T., Barna, L., Ambrus, G., Végh, B., Balczér, J., Sim, R.B., Náray-Szabó, G., et al.: A true autoactivating enzyme. Structural insight into mannose-binding lectin-associated serine protease-2 activations. *J. Biol. Chem.* 2005, 280:33435–33444.
- Wright, J.R.: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5:58–68.

2.7 A via clássica é iniciada pela ativação do complexo C1 e seus homólogos à via da lecitina

- McGrath, F.D., Brouwer, M.C., Arlaud, G.J., Daha, M.R., Hack, C.E., and Roos, A.: Evidence that complement protein C1q interacts with C-reactive protein through its globular head region. *J. Immunol.* 2006, 176:2950–2957.

2.8 A ativação do complemento está, em grande parte, confinada à superfície na qual é iniciada

- Cicardi, M., Bergamaschini, L., Cugno, M., Beretta, A., Zingale, L.C., Colombo, M., and Agostoni, A.: Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998, 199:366–376.

2.9 A via alternativa do complemento é uma alça de amplificação para a formação do C3b, acelerada pelo reconhecimento do patógeno pela properdina

- Fijen, C.A., van den Bogaard, R., Schipper, M., Mannens, M., Schlesinger, M., Nordin, F.G., Dankert, J., Daha, M.R., Sjöholm, A.G., Truedsson, L., et al.: Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol. Immunol.* 1999, 36:863–867.
- Kemper, C., and Hourcade, D.E.: Properdin: new roles in pattern recognition and target clearance. *Mol. Immunol.* 2008, 45:4048–4056.
- Spitzer, D., Mitchell, L.M., Atkinson, J.P., and Hourcade, D.E.: Properdin can initiate complement activation by binding specific target surfaces and providing a platform for de novo convertase assembly. *J. Immunol.* 2007, 179:2600–2608.
- Xu, Y., Narayana, S.V., and Volanakis, J.E.: Structural biology of the alternative pathway convertase. *Immunol. Rev.* 2001, 180:123–135.

2.10 Membranas e proteínas plasmáticas que regulam a formação e a estabilidade da convertase C3 determinam a intensidade da ativação do complemento sob diferentes circunstâncias

- Golay, J., Zaffaroni, L., Vaccari, T., Lazzari, M., Borleri, G.M., Bernasconi, S., Tedesco, F., Rambaldi, A., and Introna, M.: Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab *in vitro*: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000, 95:3900–3908.

- Spiller, O.B., Criado-Garcia, O., Rodriguez De Cordoba, S., and Morgan, B.P.: **Cytokine-mediated up-regulation of CD55 and CD59 protects human hepatoma cells from complement attack.** *Clin. Exp. Immunol.* 2000, 121:234–241.
- Varsano, S., Frolkis, I., Rashkovsky, L., Ophir, D., and Fishelson, Z.: **Protection of human nasal respiratory epithelium from complement-mediated lysis by cell-membrane regulators of complement activation.** *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996, 15:731–737.
- 2.11 O complemento desenvolveu-se precocemente durante a evolução dos organismos multicelulares**
- Fujita, T.: **Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, 2:346–353.
- Zhang, H., Song, L., Li, C., Zhao, J., Wang, H., Gao, Q., and Xu, W.: **Molecular cloning and characterization of a thioester-containing protein from Zhikong scallop *Chlamys farreri*.** *Mol. Immunol.* 2007, 44:3492–3500.
- 2.12 A convertase C3 ligada à superfície deposita uma grande quantidade de fragmentos de C3b na superfície dos patógenos e gera a atividade da convertase C5**
- Rawal, N., and Pangburn, M.K.: **Structure/function of C5 convertases of complement.** *Int. Immunopharmacol.* 2001, 1:415–422.
- 2.13 A ingestão de patógenos marcados com proteínas do complemento pelos fagócitos é mediada por receptores ligados às proteínas do complemento**
- Gasque, P.: **Complement: a unique innate immune sensor for danger signals.** *Mol. Immunol.* 2004, 41:1089–1098.
- Helmy, K.Y., Katschke, K.J., Jr, Gorgani, N.N., Kljavin, N.M., Elliott, J.M., Diehl, L., Scales, S.J., Ghilardi, N., and van Lookeren Campagne M.: **CRlg: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens.** *Cell* 2006, 124:915–927.
- 2.14 Os pequenos fragmentos de algumas proteínas do complemento iniciam uma resposta inflamatória local**
- Kohl, J.: **Anaphylatoxins and infectious and noninfectious inflammatory diseases.** *Mol. Immunol.* 2001, 38:175–187.
- Schraufstatter, I.U., Trieu, K., Sikora, L., Sriramara, P., and DiScipio, R.: **Complement C3a and C5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells.** *J. Immunol.* 2002, 169:2102–2110.
- 2.15 As proteínas terminais do complemento polimerizam para formar poros nas membranas, que podem matar certos patógenos**
- Hadders, M.A., Beringer, D.X., and Gros, P.: **Structure of C8 α -MACPF reveals mechanism of membrane attack in complement immune defense.** *Science* 2007, 317:1552–1554.
- Parker, C.L., and Sodez, J.M.: **Role of the human C8 subunits in complement-mediated bacterial killing: evidence that C8 γ is not essential.** *Mol. Immunol.* 2002, 39:453–458.
- Scibek, J.J., Plumb, M.E., and Sodez, J.M.: **Binding of human complement C8 to C9: role of the N-terminal modules in the C8 α subunit.** *Biochemistry* 2002, 41:14546–14551.
- 2.16 As proteínas de controle do complemento regulam as três vias de ativação do complemento e protegem o hospedeiro de seus efeitos destrutivos**
- Atkinson, J.P., and Goodship, T.H.: **Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome.** *J. Exp. Med.* 2007, 204:1245–1248.
- Blom, A.M., Rytönen, A., Vasquez, P., Lindahl, G., Dahlback, B., and Jonsson, A.B.: **A novel interaction between type IV pili of *Neisseria gonorrhoeae* and the human complement regulator C4B-binding protein.** *J. Immunol.* 2001, 166:6764–6770.
- Hageman, G.S., et al.: **A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005, 102:7227–7232.
- Jiang, H., Wagner, E., Zhang, H., and Frank, M.M.: **Complement 1 inhibitor is a regulator of the alternative complement pathway.** *J. Exp. Med.* 2001, 194:1609–1616.
- Miwa, T., Zhou, L., Hilliard, B., Molina, H., and Song, W.C.: **Crry, but not CD59 and DAF, is indispensable for murine erythrocyte protection in vivo from spontaneous complement attack.** *Blood* 2002, 99:3707–3716.
- Singh, S.K., Neal, J.W., Rushmere, N.K., Morgan, B.P., and Gasque, P.: **Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis.** *Am. J. Pathol.* 2000, 157:905–918.
- Smith, G.P., and Smith, R.A.: **Membrane-targeted complement inhibitors.** *Mol. Immunol.* 2001, 38:249–255.
- Spencer, K.L., Hauser, M.A., Olson, L.M., Schmidt, S., Scott, W.K., Gallins, P., Agarwal, A., Postel, E.A., Pericak-Vance, M.A., and Haines, J.L.: **Protective effect of complement factor B and complement component 2 variants in age-related macular degeneration.** *Hum. Mol. Genet.* 2007, 16:1986–1992.
- 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., and Haines, J.L.: **C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration.** *Hum. Mol. Genet.* 2008, 17:1821–1824.