

COMPLEMENTO

Monitor: Alessandro Almeida

Sumário

1 – Introdução.....	2
2 – Propriedades do sistema complemento	2
3 – Anticorpos ativadores do complemento	2
4 – Vias de ativação.....	3
4.1. Via alternativa.....	3
4.2. Via clássica.....	3
4.3. Via Clássica X Alternativa	3
4.4. Via da lectina.....	5
5 – Complexo de ataque à membrana.....	5
6 – Funções biológicas	5
6.1. Citólise.....	5
6.2. Opsonização	6
6.3. Ativação da inflamação	6
6.4. Clearance dos imune-complexos	7
6.5. Ajuda na promoção de respostas imunes humorais.....	7
7 – Mecanismos de controle	8
8 – Receptores para o complemento.....	9
Receptores de C1q.....	9
CR1	9
CR2.....	10
CR3.....	10
CR4.....	10
Receptor para C3a/C4a.....	10
Receptor para C5a	10
9 – Patologias relacionadas com o sistema complemento.....	10
9.1. Deficiências do complemento	10
9.2. Efeitos patológicos de um sistema normal	10
10 – Questões para estudo	10
11 – Bibliografia.....	11

1 – Introdução

O sistema complemento é um conjunto termolábil (Figura 1) de mais de 30 proteínas do plasma e da membrana celular que faz parte do sistema imune inato e também está na base do mecanismo efetor principal da imunidade mediada por anticorpo. Essas proteínas interagem com outras moléculas do sistema imune e entre si de forma altamente regulada.

Com relação à nomenclatura, podemos destacar:

- Proteínas da via clássica e do complexo de ataque a membrana: nomeados com a letra C seguida de um número;
- Proteínas da via alternativa ou fatores: nomeados por letras.
- Zimógenos: são proteínas que adquirem capacidade proteolítica a partir de outras proteases. A forma enzimaticamente ativa recebe uma barra traçada acima de seu símbolo.

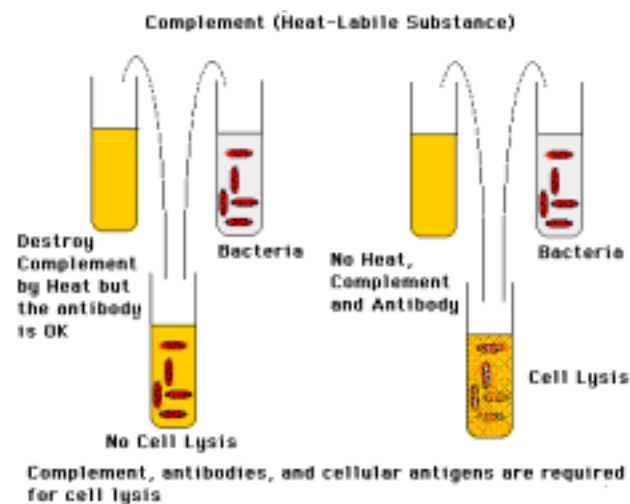


Figura 1. O comportamento termo-lábil do complemento e sua ajuda à função do anticorpo de lise celular. Disponível em <http://ntri.tamuk.edu/immunology/immunology.html>.

2 – Propriedades do sistema complemento

- Amplificação das respostas por meio de uma cascata enzimática.
- Utilização de vias diferentes de ativação.
- Limitação do início da cascata a certos sítios localizados onde possam, onde poderão ser mais úteis.
- Regulação da resposta ao invasor a partir de suas funções biológicas.
- Regulação de sua resposta por proteínas solúveis e associadas à membrana celular.

3 – Anticorpos ativadores do complemento

- IgM solúvel e ligado ao antígeno: o C1 deve ligar-se ao domínio C μ 3. Uma única molécula de IgM é suficiente para ativar o complemento, graças a sua formação pentamérica.

• IgG solúvel e ligado ao antígeno: o C1 deve ligar-se ao domínio C γ 2. São necessárias múltiplas moléculas de IgG para ativar o complemento. Dos subtipos de IgG, a IgG4 não ativa o complemento; as demais ativam, sendo que a IgG3 é a que é mais eficaz e a IgG2 é a mais fraca na ativação (Tabela 1).

Fixação do complemento	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
	+	+	+++	—

Tabela 1. Fixação do complemento entre os subtipos de IgG.

4 – Vias de ativação

4.1. Via alternativa (Figura 2)

Fase líquida

1. Ligação tioéster interna de C3 é hidrolisada formando C3i (Tickover);
 2. C3i liga-se ao fator B;
 3. O fator D cliva o fator B ligado ao C3i;
 4. O complexo formado é estabilizado pela Properdina.
- Resultado: Formação da C3 convertase inicial da via alternativa.

Fase sólida

1. C3 convertase inicial da via alternativa cliva o C3, formando o C3 metaestável;
 2. Estabilização das ligações de C3b;
 3. Recrutamento do fator B e D semelhante ao feito por C3i.
- Resultado: Formação da C3 convertase da fase sólida.

O C3b formado pela C3 convertase liga-se a ela, formando a C5 convertase.

4.2. Via clássica (Figura 2)

1. C1q (complexo C1) liga-se apropriadamente a moléculas de anticorpos ligados ao antígeno;
 2. Ativação enzimática da serinoprotease C1r associada;
 3. Clivagem e ativação da serinoprotease C1s;
 4. Clivagem de C4 pela C1s, formando C4a e C4b (metaestável);
 5. C2 liga-se a C4b;
 6. C2 é clivado por C1s.
- Resultado: Formação da C3 convertase da via clássica.
7. C3b formada pela C3 convertase origina um complexo com esta: a C5 convertase da via clássica.

4.3. Via Clássica X Alternativa (Figura 2; Tabela 2)

Característica	Via clássica	Via alternativa
Ag-Ac	Dependente	Independente
Tempo filogenético	Mais novo	Mais antigo
Tipo de resposta imune	Específica	Inata
C3 convertase	C4b2a	C3bBb
C5 convertase	C4b2a3b	C3bBb3b

Tabela 2. Comparação entre as vias clássica e alternativa.

Apectos em comum das duas vias:

- Quebra de C3;
- Formação de C3 convertases com mesmo papel biológico;
- Formação de C5 convertases com mesmo papel biológico;
- Convergência para a formação do MAC;
- A via clássica (mais propriamente a via de lectina) pode também ser ativada na ausência de anticorpo.

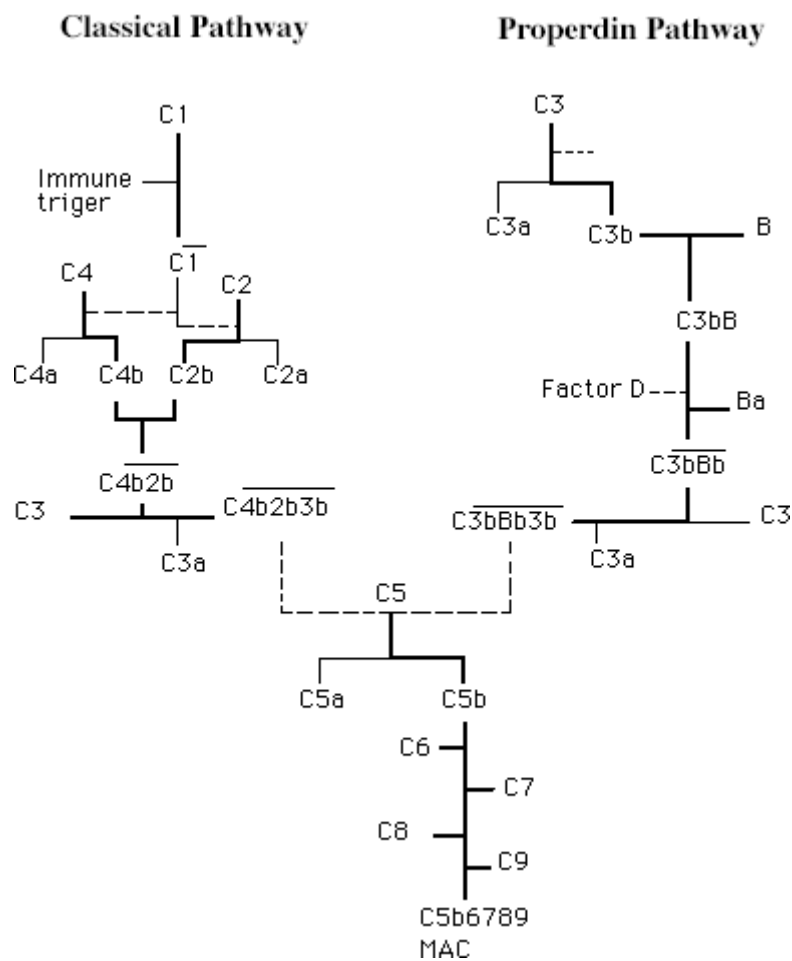


Figura 2. Vias de ativação da cascata de complemento. Disponível em <http://ntri.tamuk.edu/immunology/immunology.html>.

4.4. Via da lectina

É a via clássica onde a ativação não é feita por anticorpos.

Unidade de ligação à bactéria: MBP (Proteína de ligação a manose).

Serinoproteases: MASP (serinoproteinase associada a proteína ligante de manose) e MASP2

5 – Complexo de ataque à membrana

Está é a etapa posterior às vias de ativação. Consiste na formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e é comum a ambas.

Inicia-se com a clivagem de C5 pela C5 convertase, a partir da qual há a formação de C5b, que se ligará à membrana. Posteriormente, o C6, C7 e o C8 unem-se ao C5b, formando um complexo que servirá de base para a polimerização do C9. O resultado final é a formação do MAC que levará à lise osmótica da célula (Figura 3).

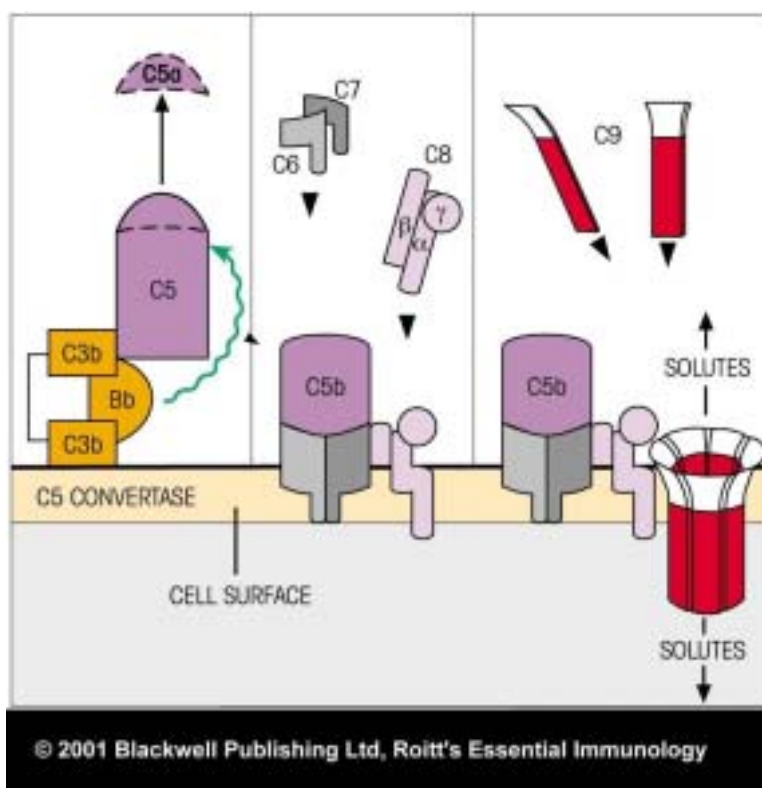


Figura 3. Formação do MAC. Disponível em www.roitt.com.

6 – Funções biológicas

6.1. Citólise

A ativação do complemento leva a polimerização de alguns componentes na membrana celular, que podem resultar em formação de poros, induzindo a bactéria a uma morte por lise osmótica.

6.2. Opsonização

Alguns componentes do complemento (como o C3b) possuem receptores em certos leucócitos. Ao se ligar nesses receptores, ocorre uma estimulação na capacidade fagocitária dessas células (Figura 4).

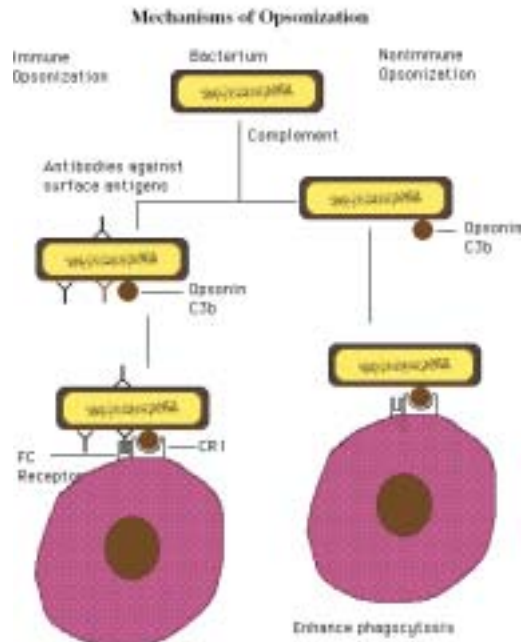
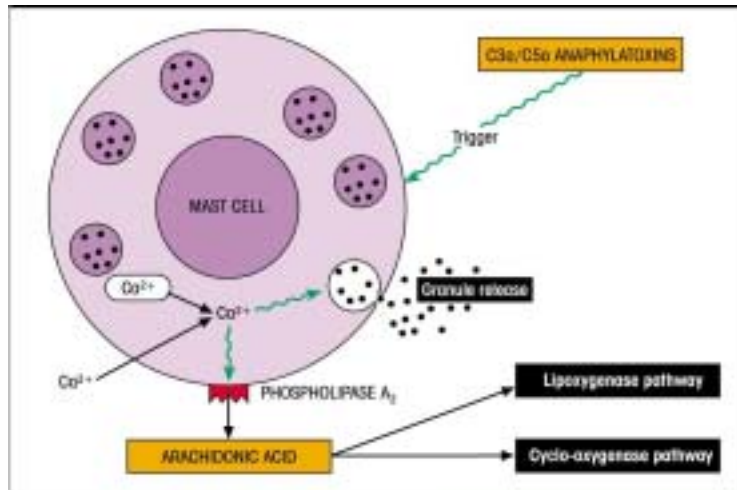


Figura 4. Opsonização. Disponível em <http://ntri.tamuk.edu/immunology/immunology.html>.

6.3. Ativação da inflamação

Durante a cascata do complemento, são formados pequenos peptídeos (anafilatoxinas) que induzem a liberação de mediadores dos mastócitos que causam respostas inflamatórias características da anafilaxia (Figura 5). Ex: C3a, C4a e C5a.



	PRE-FORMED	EFFECT
Granule release	HISTAMINE	Vasodilation, incr. capillary permeability, chemokinesis, bronchoconstriction
	PROTEOGLYCAN	Binds granule proteases
	NEUTRAL PROTEASES β-GLUCOSAMINIDASE	Activates C3 Splits off glucosamine
	ECF NCF	Eosinophil chemotaxis Neutrophil chemotaxis
	PLATELET ACTIVATING FACTOR	Mediator release
	INTERLEUKINS 3, 4, 5 & 6 GM-CSF, TNF	Multiple, including macrophage activation, trigger acute phase proteins, etc. (cf. Chapter 10)
	NEWLY SYNTHESIZED	EFFECT
Lipoxygenase pathway	LEUKOTRIENES C ₄ , D ₄ (SRS-A), E ₄	Vasoactive, bronchoconstriction, chemotaxis
Cyclo-oxygenase pathway	PROSTAGLANDINS THROMBOXANES	Affect bronchial muscle, platelet aggregation and vasodilation

© 2001 Blackwell Publishing Ltd, Roitt's Essential Immunology

Figura 5. Liberação de anafilatoxinas e seus efeitos. Disponível em www.roitt.com.

6.4. Clearance dos imune-complexos

Além de interferir com a formação de imunocomplexos, o complemento pode, por meio dos fagócitos mononucleares, promover a eliminação dos já existentes na circulação. Esta função é mediada pelo CR1 nos eritrócitos humanos.

6.5. Ajuda na promoção de respostas imunes humorais

A interação dos derivados do C3 com seus receptores (CR2) é importante para promover as respostas das células B aos antígenos protéicos, através da apresentação às células B dos antígenos ligados aos complexos imunes das células dendríticas e pela diminuição do limiar de ativação dessa célula.

7 – Mecanismos de controle

Sem uma regulação adequada da cascata de complemento, poderiam acontecer alguns fenômenos deletérios. Esses fenômenos poderiam ser a causa de consumo exagerado dos componentes do complemento e da inativação inapropriada dos mesmos. As principais proteínas reguladoras são as seguintes:

- C1INH: bloqueia as atividades proteolíticas do C1r e C1s; impede a ativação espontânea de C1.

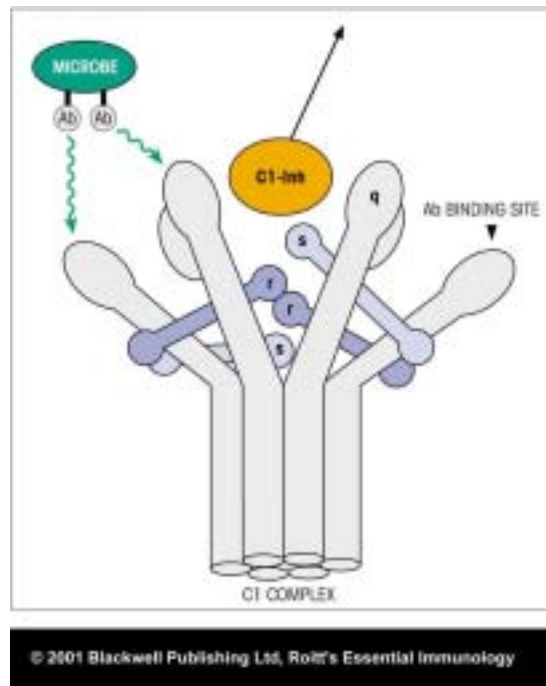


Figura 6. Disposição do C1INH quando se liga ao complexo C1. Disponível em www.roitt.com.

- Proteína ligadora de C4: Acelera o decaimento da C3 convertase da via clássica; co-fator para a degradação do C4b mediada pelo fator I.
- Fator H: Acelera o decaimento da C3 convertase da via alternativa; co-fator para a degradação de C3b mediada pelo fator I.
- Fator I: Cliva e inativa C3b e C4b, usando como co-fatores fator H, C4BP, CR1 ou MCP (Figura 7).

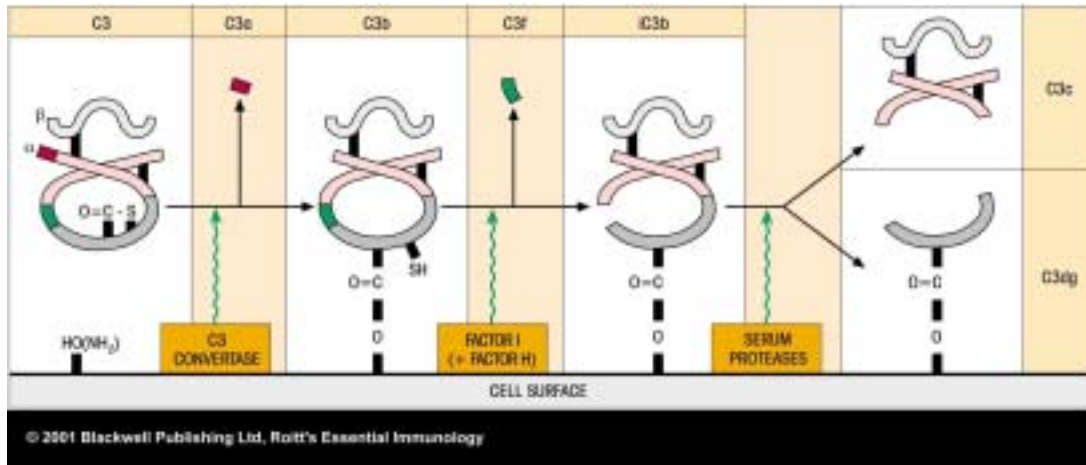


Figura 7. Ação do Fator I na degradação do C3. Disponível em www.roitt.com.

- Inativador da anafilatoxina: Remove resíduos terminais de arginina e inativa as anafilatoxinas.
- Proteína S: Impede a introdução do MAC na membrana.
- SP 40-40: Modula a formação do MAC.
- MCP (Proteína de membrana de atividade co-fatora): Co-fator para a clivagem do C3b e C4b pelo fator I.
- DAF (fator acelerador do decaimento funcional): Acelera a dissociação das C3 convertases de ambas as vias.
- Inibidor membrânico da lise reativa (CD59): Inibe a lise de células inocentes e bloqueia a ligação de C9 a C8.

8 – Receptores para o complemento

Receptores de C1q

- Ligantes: C1q
- Distribuição celular: neutrófilos, monócitos e na maioria das células B.
- Funções biológicas: ativa células para fagocitose e metabolismo oxidativo; aumenta a citotoxicidade dos linfócitos humanos do sangue periférico contra certas células; e mantém a atividade citolítica por algumas células linfoblásticas.

CR1 (CD35)

- Ligantes: C3b, iC3b e C4b.
- Distribuição celular: células B, neutrófilos, monócitos, macrófagos, eritrócitos, células dendríticas foliculares, células do epitélio glomerular e eosinófilos.
- Funções biológicas: potencializa ou medeia a fagocitose; atua como co-fator para o Fator I; ajuda na internalização de complexos imunes ou bactérias e no transporte para as células do sistema fagocítico mononuclear fixo; e pode promover a ativação de linfócitos B.

CR2 (CD21)

- Ligantes: iC3b, C3dg, EBV e IFN- α .
- Distribuição celular: células B, células epiteliais e células dendríticas foliculares.
- Funções biológicas: ativação de células B; ligação de imunocomplexos; e via de infecção do EBV.

CR3 (Mac-1; CD11bCD18)

- Ligantes: iC3b, zimosan, algumas bactérias, fibrinogênio, fator X, ICAM-1.
- Distribuição celular: monócitos, macrófagos, neutrófilos, células NK e células dendríticas foliculares.
- Funções biológicas: proteína de adesão celular necessária para a quimiotaxia; fagocitose.

CR4 (CD11cCD18, p150,95)

- Ligantes: iC3b e fibrinogênio.
- Distribuição celular: neutrófilos, monócitos, plaquetas e macrófagos teciduais.
- Funções biológicas: potencializa a fagocitose mediada pelo receptor para Fc; e medeia a fagocitose independente do receptor para Fc.

Receptor para C3a/C4a

- Ligantes: C3a e C4a.
- Distribuição celular: mastócitos, basófilos, células dos músculos lisos e linfócitos.
- Funções biológicas: desgranulação e contração muscular.

Receptor para C5a

- Ligante: C5a.
- Distribuição celular: mastócito, basófilo, células endoteliais, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células de músculo liso.
- Funções biológicas: desgranulação; aumento da permeabilidade vascular; promoção de quimiotaxia e de contração.

9 – Patologias relacionadas com o sistema complemento

9.1. Deficiências do complemento

- Deficiências genéticas de componentes da via clássica e da via alternativa;
- Deficiências de membros dos componentes terminais;
- Deficiências de proteínas regulatórias;
- Deficiências dos receptores do complemento.

9.2. Efeitos patológicos de um sistema normal

10 – Questões para estudo

1. Quais as classes e subclasses de imunoglobulinas que fixam complemento?

2. Por que IgM é mais efetiva do que IgG quanto à capacidade de ativação do sistema complemento?
3. Quais as vias de ativação do complemento e o que as diferencia quanto à ativação?
4. Qual o complexo que é denominado C3 convertase da via clássica e qual o denominado C3 convertase da via alternativa?
5. O que altera a especificidade da C3 convertase para se tornar C5 convertase?
6. Cite as isoformas de C4, falando as suas diferenças.
7. Quais as semelhanças entre C3 e C4?
8. Como funcionam os mecanismos moduladores da ativação do sistema complemento?
9. Citar alguns agentes que têm capacidade de ativar o sistema complemento.
10. Qual o complexo responsável pela lise final comum às duas vias?

11 – Bibliografia

Básica

- ABBAS, Abul K. et al. **Imunologia Celular & Molecular**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 3ª ed.
- ROITT, Ivan et al. **Imunologia**. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1999. 5ª ed.
- Natural Toxins Research Center - [Http://ntri.tamuk.edu/immunology/immunology.html](http://ntri.tamuk.edu/immunology/immunology.html)
- Homepage do Roitt — www.roitt.com

Avançada

- WALPORT, Mark J. Advances in Immunology: Complement (First of Two Parts). *N Engl J Med.* 344 (14): 1058-1066, 2001.
- WALPORT, Mark J. Advances in Immunology: Complement (Second of Two Parts). *N Engl J Med.* 344 (15): 1140-1144, 2001.