

Sistema do Complemento. Vias de Ativação e Regulação. Atividades Biológicas de seus Produtos

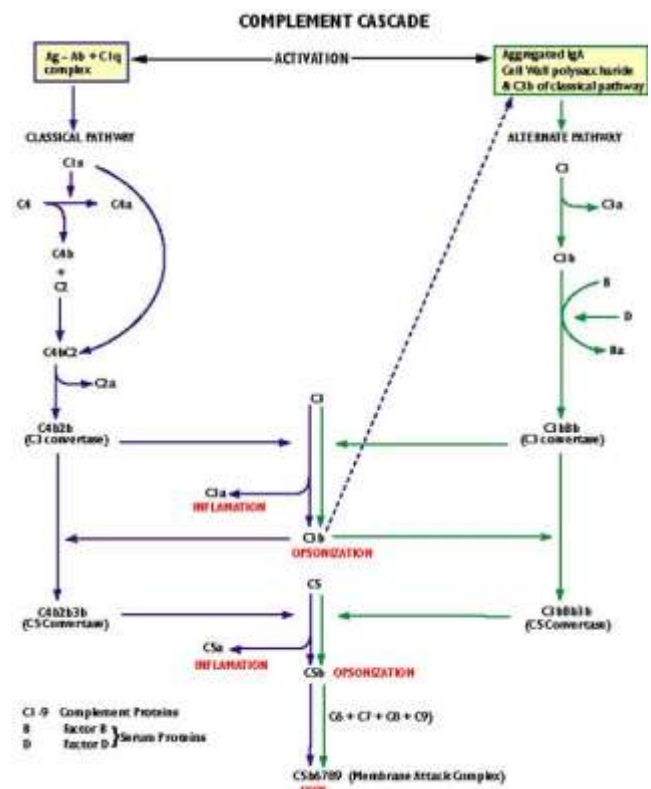
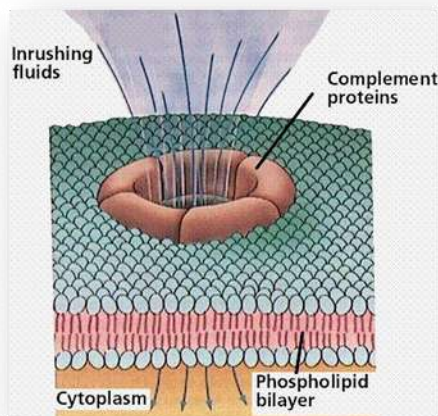
O sistema do complemento é um mecanismo efetor da imunidade humoral, tanto inata como adquirida, que tem papel importante na defesa do organismo contra as infecções. O sistema é constituído por um conjunto de cerca de 20 proteínas solúveis no plasma, representadas por moléculas capazes de gerar poros na bicamada lipídica da célula-alvo e outras moléculas regulatórias que incluem reguladores solúveis e 10 proteínas de membrana, que impedem a lesão de células próprias pelo complemento homólogo. Estas proteínas plasmáticas do complemento estão sob a forma de precursores inativos que são ativados por **proteólise limitada** gerando proteases que clivam as cadeias polipeptídicas dos componentes seguintes em dois fragmentos, sendo o menor designado **a** e o maior **b** (ex: C3 → C3a + C3b). A ativação do complemento se dá por três vias: a clássica, a alternativa e a da lectina ligante de manose (MBL). Em termos de evolução, a via clássica é a mais recente, pois sua ativação é dependente da interação de IgM e IgG com o antígeno. As vias alternativa e da MBL podem ser ativadas diretamente pela superfície de patógenos, participando, assim, da imunidade inata. As três vias de ativação convergem para a geração da enzima chave, denominada convertase de C3 ou C3-convertase, principal ponto de amplificação da cascata do complemento. As C3 convertases apesar de estruturalmente distintas, apresentam uma atividade proteolítica comum, que é clivar C3 em C3a e C3b. O fragmento C3b gerado vai se combinar com a C3-convertase dando origem à C5-convertase. A clivagem de C5 pela C5-convertase inicia a via citolítica comum que culmina com a polimerização de C9 na membrana da célula-alvo, formando o complexo de ataque à membrana (MAC). A unidade funcional do MAC é um poro inserido na bicamada lipídica que interfere na propriedade de **permeabilidade seletiva da membrana**, permitindo a entrada de água, íons e pequenas moléculas para o citosol da célula-alvo, distendendo a membrana além de sua capacidade elástica e levando à sua ruptura (lise).

Durante a ativação do complemento são gerados peptídeos com atividade biológica: o C3a e o C5a que têm atividade quimiotática e de anafilatoxina; o C3b, que além de funcionar como opsonina, facilitando a fagocitose de partículas por fagócitos profissionais, também participa na composição da C3-convertase da via alternativa (C3bBb), e assim funciona como uma molécula amplificadora iniciando uma alça de amplificação (*feed-back* positivo).

Regulação do Sistema Complemento.

ativação da cascata do complemento e a estabilidade dos seus produtos ativos são finamente regulados para prevenir a ativação do sistema em células normais do hospedeiro e limitar a duração da ativação em células microbianas e dos complexos antígeno-anticorpo. Essa forma de regulação é mediada por proteínas circulantes e de membrana.

A ausência de componentes da via clássica e



alternativa ou os passos finais podem resultar em deficiências de ativação do complemento, que podem ser herdadas ou adquiridas:

- Deficiências genéticas nos componentes da via clássica: incluem C1q, C1r, C4, C2 e C3, sendo deficiência de C2 a mais comum em humanos. Defeitos na ativação do complemento podem impedir que os complexos imunes sejam eliminados da circulação. As deficiências de C3 estão associadas com infecções bacterianas piogênicas.
- Deficiências nos componentes da via alternativa: incluem a properdina e o fator D, que resultam no aumento da susceptibilidade à infecções com bactérias piogênicas.
- Deficiências nos componentes terminais do complemento: incluem C5, C6, C7, C8 e C9 também tem sido descritos.
- Deficiências nos receptores do complemento: incluem ausência do receptor tipo 3 do complemento (CR3) e CR4, ambos resultantes de uma mutação rara no gene de cadeia b (CD18). Uma doença congênita causada por defeitos neste gene é chamada de deficiência de

adesão leucocitária que se caracteriza por infecções piogênicas recorrentes e é causada por uma aderência inadequada dos neutrófilos ao endotélio em sítios de infecção.

- Deficiências nas proteínas regulatórias do complemento: estão relacionados com a ativação anormal do complemento e várias anomalias clínicas. A atividade proteolítica de C1r e C1s podem ser inibidas por uma proteína plasmática chamada de inibidor de C1 (C1INH), que é uma serino protease que imita o substrato normal de C1r e C1s, bloqueando suas atividades. A doença hereditária autossômica dominante chamada de edema angioneurótico hereditário se caracteriza pela deficiência de C1INH. A ação das convertases de C3 e C5 são inibidas pela ligação de proteínas regulatórias ao C3b e C4b depositados na superfície celular. Se C3b for depositado na superfície de uma célula normal, algumas proteínas de membrana, incluindo MCP (ou CD46) e DAF (*decay accelerating factor*) o inativarão. A proteína plasmática chamada Fator H liga-se a resíduos de ácido siálico na célula hospedeira e também se liga ao C3b. O fator H e proteína ligadora de C4 (C4BP) são duas proteínas plasmáticas que, também são co-fatores para a proteólise pelo Fator I. Este controla a formação das convertases nas membranas das células do hospedeiro degradando o C3b em duas ou mais fases. Para preservar as membranas próprias da lesão por ativação do complemento em contato com o plasma, as proteínas DAF e CD59 regulam a formação das convertases de C3 e C5 ou impedem a polimerização de C9, respectivamente. O DAF e o CD59 estão ancorados à membrana plasmática por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI), inserida na camada mais externa da bicamada lipídica. Um defeito **clonal adquirido** na biossíntese desta âncora tornam as células próprias, particularmente os eritrócitos, mais susceptíveis à lise pelo complemento, podendo levar à uma doença conhecida como **hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)**.

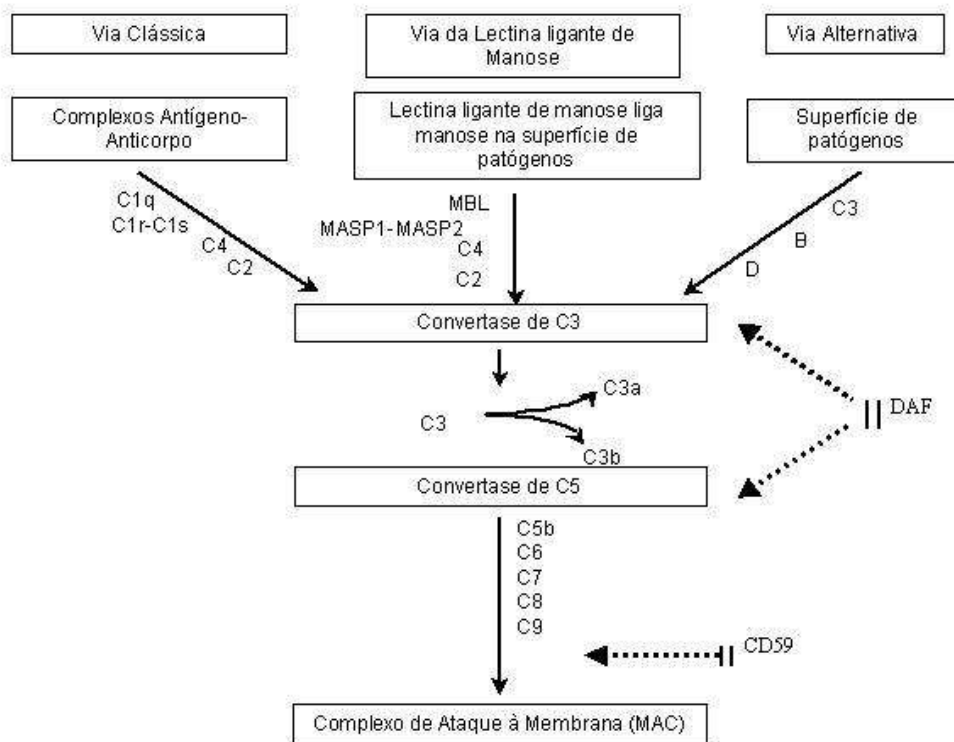


Figura 1: Vias de ativação e regulação do sistema do complemento (elaborado por Moyaés, M. K., 2007).

Ao final deste tópico, o aluno deverá ser capaz de:

- Definir Sistema Complemento, enumerando seus componentes do plasma. Discutir o papel da proteólise limitada na geração dos produtos de clivagem indicando a nomenclatura desses peptídeos.
- Citar as três vias de ativação do Sistema Complemento, descrevendo seus mecanismos de ativação e a seqüência de participação dos componentes até a formação das convertases de C3 de cada via, relacionado-os à imunidade inata ou adquirida. Citar a composição da convertase de C3 de cada via.
- Citar a principal etapa de amplificação da cascata do complemento, descrevendo seu mecanismo de retro-alimentação (*feed-back* positivo ou alça de amplificação), e os mecanismos de regulação desta etapa.
- Descrever o mecanismo de convertase de C5 e as etapas seguintes até a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) - via citolítica.
- Discutir a estrutura do complexo de ataque à membrana como uma proteína formadora de poro (PFP), sua relação de homologia com a perforina do LT citotóxico e o mecanismo de lise osmótica.
- Citar as principais atividades biológicas geradas pela ativação do Sistema Complemento. Descrever como os principais peptídeos gerados durante a cascata do complemento exercem suas atividades biológicas sobre a célula e promovem o fenômeno inflamatório local.

- Descrever a estrutura da molécula de C1q e sua relação com (C1r)₂ e (C1s)₂. Discutir o papel do Ca⁺² e o efeito dos quelantes EDTA (de Ca⁺² e Mg⁺²) e EGTA (Ca⁺²) nas diversas vias de ativação do SC do plasma.
- Discutir a eficiência das classes de anticorpos em ativar o SC pela via clássica.
- Cite as propriedades do Fator de Veneno de Cobra (CVF) mencionando de quais animais peçonhentos esse fator é extraído. Discuta o mecanismo pelo qual esta proteína modula os níveis de complemento hemolítico e de como o seu efeito anti-complementar é regulado pelo organismo.
- Discutir o papel dos componentes do Sistema Complemento na opsonização de bactérias e na remoção dos complexos imunes.
- Relacionar as principais anomalias genéticas e adquiridas decorrentes das deficiências das proteínas do complemento e as principais patologias associadas.
- Definir a doença hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). Discutir sua possível etiologia, sua clonalidade e as bases moleculares para a sua expressão. Diferenciar a HPN da anemia paroxística noturna.
- Discutir as principais proteínas de membrana que são sustentadas pela âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) na bicamada lipídica.
- Discutir as principais proteínas plasmáticas que regulam a ativação do sistema complemento.
- Citar as proteínas de membrana que regulam a formação das convertases e do MAC nas células humanas em contato com o plasma. Citar as principais características estruturais e funcionais dessas moléculas.