

SISTEMA COMPLEMENTO – REVISÃO DE LITERATURA

CLIMENI, Bruno Santi Orsi

MONTEIRO, Marcos Vilkas

SAMARONI, Mayco

ZANATTA, Júlio

Discentes da Faculdade de Medicina Veterinária de Garça / SP, FAMED/ FAEF

Email: brunosanti@hotmail.com

PEREIRA, Rose Elisabeth Peres

Docente da Faculdade de Medicina Veterinária de Garça / SP, FAMED/ FAEF

RESUMO

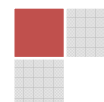
O sistema complemento no organismo é composto de 18 proteínas, que funcionam de uma maneira ordenada e integrada para defendê-lo contra infecções e produzir quadros de inflamação. Algumas proteínas do sistema complemento são produzidas no fígado, células fagocíticas e macrófagos. O sistema complemento é importante nas defesas do hospedeiro e entre suas principais funções citam-se: indução e liberação de mediadores inflamatórios, opsonização, promoção de fagocitose e lise bacteriana.

Palavras chave: Sistema complemento, Ativação, Regulação, Deficiências, Sistema imune.

Tema Central: Medicina Veterinária

ABSTRACT

The system complement in the organism is composed of 18 proteins, which function in a way commanded and integrated to defend it against infections and to produce inflammation pictures. Some



proteins of the system complement are produced in the liver, fagocitcs cells and macrophages. The system complement is important in the defenses of the host and between its main functions they are cited: induction and release of inflammatory mediators, opsonization, bacterial promotion of fagocytosis and lie.

Keywords: Complement system, Activation, Regulation, Deficiencies, Immune system.

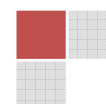
1. INTRODUÇÃO

O sistema complemento (SC) é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. Está constituído por um conjunto de proteínas que podem estar tanto solúveis no plasma como expressas na membrana celular, e é ativado por duas vias, a clássica e a alternativa.

Denomina-se complemento um complexo sistema multiprotéico com mais de 30 componentes, em sua maioria proteínas plasmáticas, cujas funções principais são as defesas frente às infecções por microrganismos, a eliminação da circulação dos complexos antígeno-anticorpo e alguns de seus fragmentos atuam como mediadores inflamatórios (HESS *et al.*, 1998).

Segundo Tizard (1998), nem sempre a interação dos anticorpos com antígenos é eficiente por si só. Como por exemplo: Revestindo um vírus ou bactéria prevenindo assim sua ligação – e invasão – a uma célula hospedeira; Ligando-se a uma toxina (toxina da difteria ou tétano) impedindo assim a entrada da toxina na célula - neutralizando a toxina. Mas, muitas vezes, a ligação de anticorpos a antígenos não produz função útil a menos que ela possa ativar um mecanismo efetor, seja ele celular ou humoral. O sistema complemento participa destas funções efectoras.

O complemento é um dos mecanismos efetores mais importantes da resposta imune inata (natural). Quando um microrganismo penetra no organismo, normalmente provoca ativação do complemento. Como resultado de sua ativação e



amplificação alguns componentes do complemento se depositam sobre a superfície do patógeno responsável pela ativação, o que determina sua destruição (lise) e/ou sua eliminação por células do sistema fagocítico (FRANK, 1989).

Para que o sistema complemento expresse sua atividade é necessária sua ativação prévia. As atividades mais importantes de defesa do hospedeiro são efetuadas por C3 e C5 (proteínas), estruturalmente semelhantes.

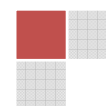
Como citado por Sunyer *et al.*, (1998), nos mamíferos, o SC tem um papel importante nos mecanismos de defesa inatos e adquiridos.

Este trabalho teve como objetivo demonstrar o Sistema Complemento e sua atuação no sistema imunológico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Trajeto do complemento Clássico

Nessa via a montagem e a organização das convertases são habitualmente iniciadas por anticorpos da classe IgG ou IgM formando complexos com o antígeno. Várias outras substâncias, tais como os complexos da proteína C-reativa (PCR), determinados vírus e bactérias gram-negativas, também podem ativar esta via. Os ativadores são reconhecidos por C1q, uma das três proteínas do complexo C1. Esta ligação ativa C1r que ativa a pró-enzima C1s. Então, C1s ativado cliva C4, resultando na fixação covalente do seu principal fragmento, C4b, à superfície do ativador. O componente C2 liga-se a C4b e é clivado por C1 em dois fragmentos, dos quais C2b permanece ligado a C4b, completando a montagem do complexo C4b2b, que é a C3 convertase da via clássica. Esta cliva C3 resultando na ligação de muitos C3b à superfície do ativador e na ligação posterior de C3b à subunidade C4b, formando a C5 convertase da via clássica (TIZARD, 1998).

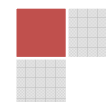


Via da Lectina

A via da lectina utiliza uma proteína similar a C1q para ativar a cascata do complemento, a lectina ligadora de manose (MBL). A MBL liga-se os resíduos de manose e outros açúcares, organizados em um padrão, que recobrem superficialmente muitos patógenos. A lectina ligadora de manose é uma molécula formada por duas a seis cabeças, semelhante a C1q, que formam um complexo com duas serina proteases a MASP-1 e MASP-2. MASP-2 é similar as proteínas C1r e C1s. Quando o complexo MBL liga-se à superfície de um patógeno, MASP-2 é ativada para clivar C4, em C4a e C4b, também e C2 em C2a e C2b, originando a C3 convertase da via da lectina - C4b2b. O papel de MASP-1 ainda não está bem claro na ativação do complemento. As pessoas deficientes em MBL têm maior suscetibilidade a infecções na infância, o que mostra a importância da via da lectina na defesa do hospedeiro (GADJEVA, 2001).

Trajetória do complemento Alternativo

Esta via foi denominada alternativa por razões históricas, por ter sido descoberta após a via clássica. A ativação desta via inicia-se a partir da *hidrólise espontânea* tiol-éster localizada na cadeia alfa do componente C3, gerando o C3(H₂O). Esta molécula exibe sítios reativos que permite a ligação de uma proteína plasmática, fator B (fB), formando o complexo C3(H₂O)B. O fB então é clivado por uma enzima denominada fator D (fD). Esta clivagem origina 2 fragmentos Ba e Bb. O fragmento Bb fica ligado a C3(H₂O), gerando o C3(H₂O)Bb, que na presença de íons Mg⁺⁺, tem atividade serino-protease, clivando o C3 em C3a e C3b. Assim como o C3(H₂O), C3b também apresenta sítio de ligação com o fB. Formando o complexo C3bBb, após clivagem do fB pelo fD. O C3bBb atua então como C3



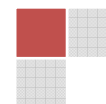
convertase, clivando mais moléculas de C3, formando C3bBb3b que cliva C5 em C5a e C5b. O fragmento C5b permanece ligado ao complexo e os outros componentes (C6, C7, C8 e C9) se ligam para a formação MAC (complexo de ataque a membrana) (TIZARD, 1998).

Controle da Ativação do Complemento

A multiplicidade e a potência das atividades biológicas geradas quando o complemento é ativado, e, em particular, a capacidade do complemento em mediar as reações inflamatórias agudas e de produzir lesões letais nas membranas celulares constituem uma ameaça não apenas para os patógenos invasores mas também às células e aos tecidos do hospedeiro. Esse potencial de autolesão da ativação do complemento é normalmente mantido sob controle efetivo por diversos inibidores e inativadores que atuam em pontos de amplificação enzimática, bem como em nível das moléculas efetoras. Em seu conjunto, as proteínas de controle do complemento realizam duas funções importantes: asseguram que a ativação do complemento seja proporcional à concentração e à duração da presença dos ativadores do complemento e protegem as células do hospedeiro contra o potencial deletério dos produtos de ativação do complemento (SHEN *et al.*, 1997).

Deficiências do Complemento

Segundo Tizard (1998), já foram descritos casos de déficits do complemento para quase todos os componentes desse sistema. Normalmente esses indivíduos sofrem infecções frequentes e/ou enfermidades associadas à imunocomplexos. O déficit se transmite com caráter autossômico recessivo. Os indivíduos



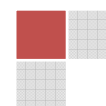
heterozigóticos são fáceis de identificar porque seu soro contém aproximadamente metade dos níveis normais do componente em questão. A única exceção a este modelo é o déficit de C1-Inh, que é herdado por um modelo autossômico dominante. Em geral, a situação clínica dos pacientes com déficits genéticos do complemento reflete o papel biológico e a importância de seus distintos componentes in vivo. Surpreendentemente, alguns indivíduos toleram os déficits de complemento muito melhor que outros.

A via clássica é necessária para manter os imunocomplexos em solução e facilitar sua eliminação. Disto, a manifestação mais comum nos déficits dos componentes da via clássica é a presença de enfermidades associadas a imunocomplexos. A importância da via alternativa como mecanismo de defesa inespecífico do organismo contra a infecção por microorganismos reflete o caráter excepcional do déficit destes componentes. Não existe nenhum indivíduo com déficit de fator B e só se conhece um com déficit parcial de fator D. O déficit de properdina é herdado de forma recessiva ao cromossomo X, só ocorrendo em homens. Sua maior aplicação clínica consiste nas infecções freqüentes.

O déficit na fase lítica provoca infecções recorrentes por *Neisseria*, seguramente pela capacidade deste microorganismo sobreviver ao sistema imune como parasita intracelular em macrófagos.

O déficit dos componentes reguladores é raro e leva ao consumo dos componentes do complemento. No déficit que determina o consumo de C3 os pacientes sofrem infecções bacterianas repetidas por ausência de opsonização.

Existem duas situações patológicas, a glomerulonefrite mesangiocapilar e a lipodistrofia parcial, nas quais existe uma grande estabilização das C3-convertases, devido a produção de anticorpos frente aos componentes ativados dessas convertases. Tais auto-anticorpos ou fatores nefríticos só podem ser da classe IgG. A estabilização das C3-convertases produzem um consumo continuado de C3, pelo que estes pacientes possuem níveis muito baixos desse componente.



3. CONCLUSÃO

Conclui-se que o sistema complemento exerce uma fundamental função dentro no sistema imunológico. Qualquer ausência nas funções do complemento seja por deficiência ou falhas dentro da fisiologia abrem portas para a entrada de agentes nocivos ao organismo. A ativação efetiva do sistema complemento ocorre por duas vias, o que permite a resposta eficiente a diversos processos agressores.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GADJEVA, M., THIEL, S., JENSENIUS, J.C. The mannan-binding lectin pathway of the innate immune response. **Current Opinion in Immunology**, 13: 74–78, 2001.

HESS C, Steiger JU, Schifferli JA. Complement and its role in immune response. **Schweiz Med Wochenschr** 1998; 128: 393-9.

SHEN Y, Halperin JA, Benzaquen L, Lee CM. Characterization of neuronal cell death induced by complement activation. **Brain Res Brain Res Protoc** 1997; 1: 186-94.

FRANK M.M. Complement: a brief review. **J Allergy Clin Immunol** 1989; 84:411-20.

SUNYER JO, Lambris JD. Evolution and diversity of the complement system of poikilothermic vertebrates. **Immunol Rev** 1998; 166: 39-57.

TIZARD, I.R.; Sistema complemento. **Imunologia Veterinária**.5º Ed. Editora Roca LTDA. São Paulo. p.196-206, 1998.

