

Sistemul complementului (SC)

Aport în imunitatea înăscută

**Punte între imunitatea înăscută
și imunitatea adaptivă**

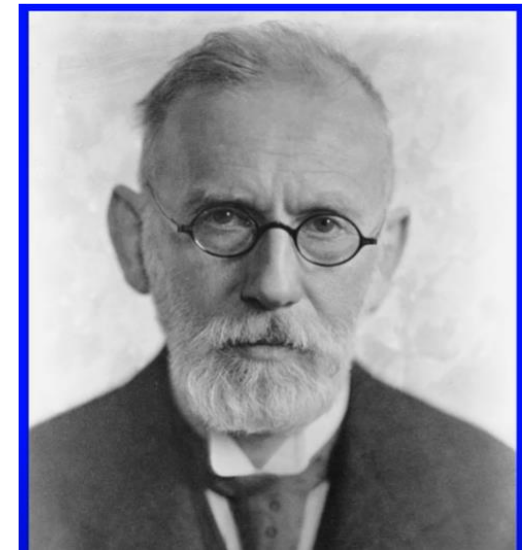
**Modele patologice proprii
incompetenței SC**

Descoperit în a.1896 de către **Jules Bordet** ca o componentă a sistemului imunitar înnăscut, SC a fost numit și definit în așa mod de către **Paul Ehrlich** pentru proprietățile sale de a „complementa”, de a „ajuta”, de a „augmenta” defensiva antibacteriană realizată de către anticorpii formați în cadrul activării s.imun adaptiv (reperete specializate fiind limfocitele T și limfocitele B).

Se apreciază ca o rețea complexă formată din circa 30 de proteine plasmatic sintetizate în ficat și asociate membranei celulare, care poate declanșa răspunsuri imune inflamatorii și citolitice îndreptate contra agenții infecțioși (bacterii, virusuri, paraziți).



1870-1961



1854-1915

Cele circa 30 de proteine ale SC se estimează la o cotă de 15% din fracția globulară proteică a plasmei cu o concentrație medie de 3 g/L.

SC excelează printr-o ierarhie de procese de cascadă în 3 modele de activare (clasică, alternativă și lecitin-asistată) care rezultă în:

- 1. Generarea mediatorilor pro-inflamatori (eg, anafilatoxine).**
- 2. Generarea componentelor de opsonizare a fagocitelor (macrofage, neutrofile, euzinofile).**
- 3. Liza proteolitică a patogenului prin asamblarea complexului de atac al membranei, MAC (Membrane Attack Complex).**

Nomenclatorul SC

- 1. Componentele (C) aflate în plasmă în formă de zimogen (deci proenzime activate prin clivare) sau expresate pe suprafața diferitor celule: C1, C2, C3,.....C9. Numerele corespund ordinii de descoperire.**
- 2. Factori de reglare a cascadei de activare reciprocă:
factorul B, factorul D, factorul H, factorul I....etc.**
- 3. Receptori de pe suprafața celulelor care leagă componentele SC.**

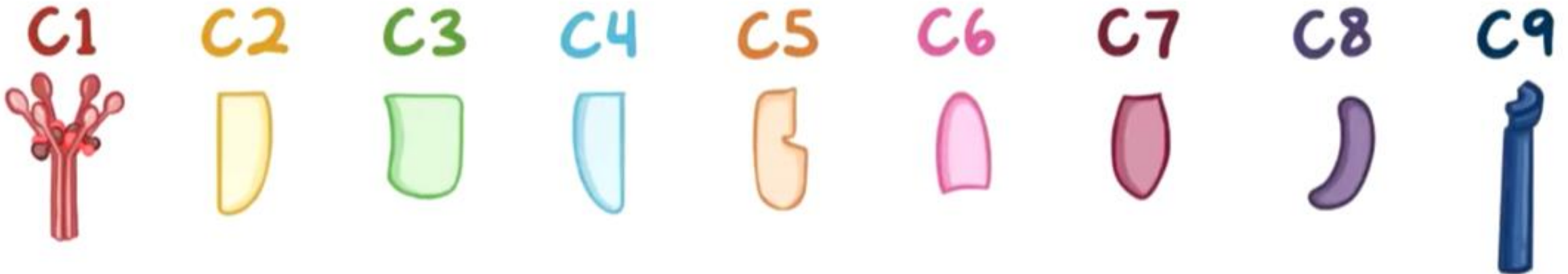
Calea clasică de activare a SC (a fost descoperită prima)

Este declanșată de complexul solubil Ac+Ag

sau

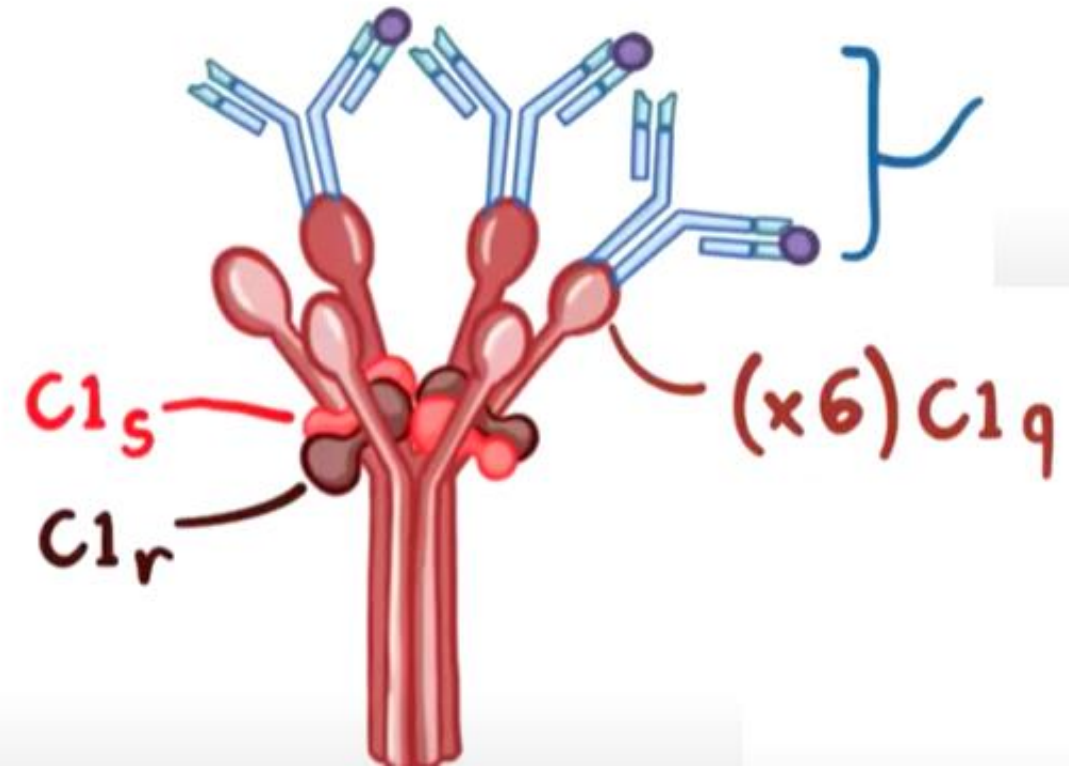
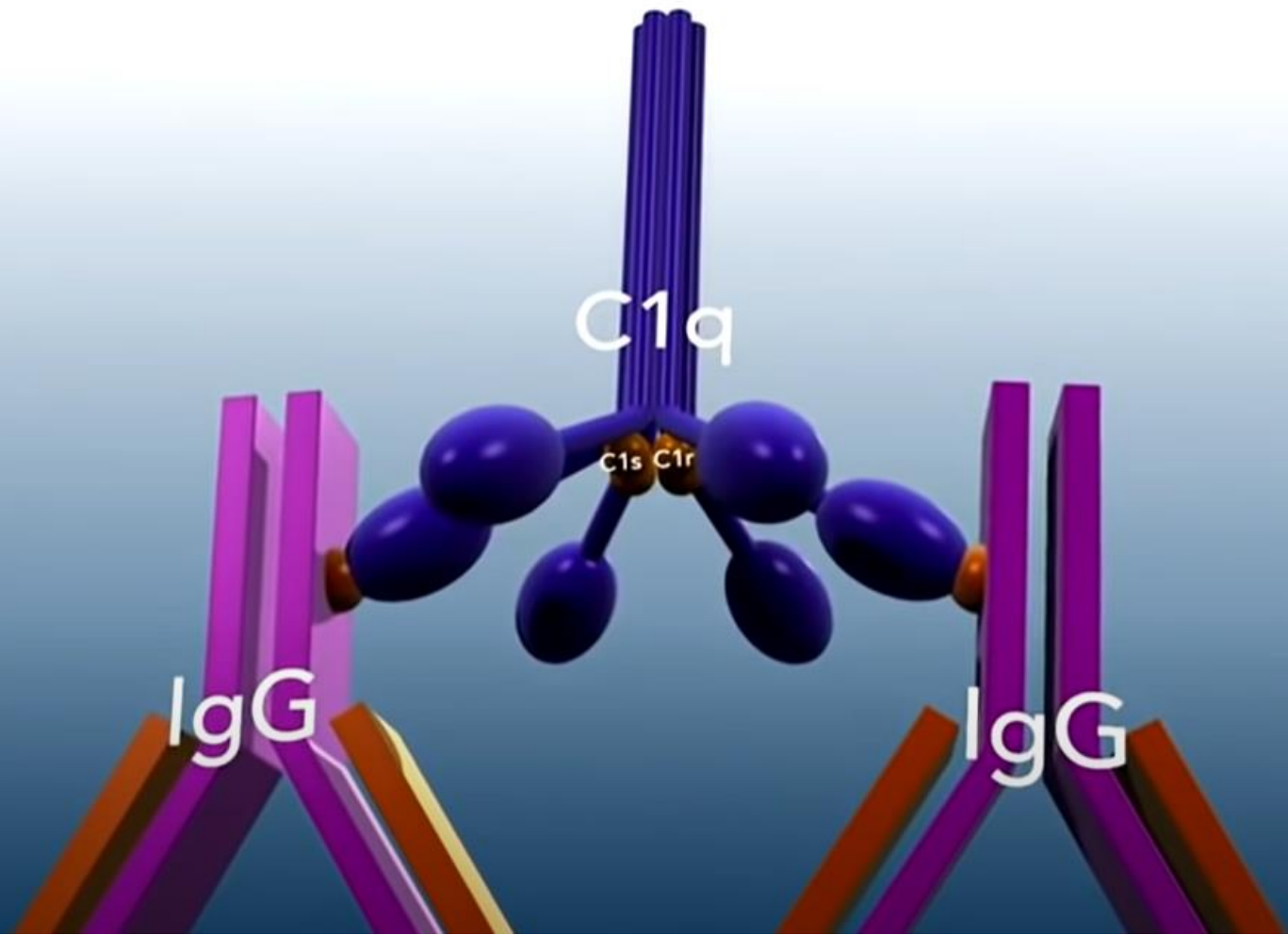
de Ac care reacționează cu Ag pe suprafața celulei
(de ex. endoteliocit)

Participă toate componentele, dar este declanșată de C1.



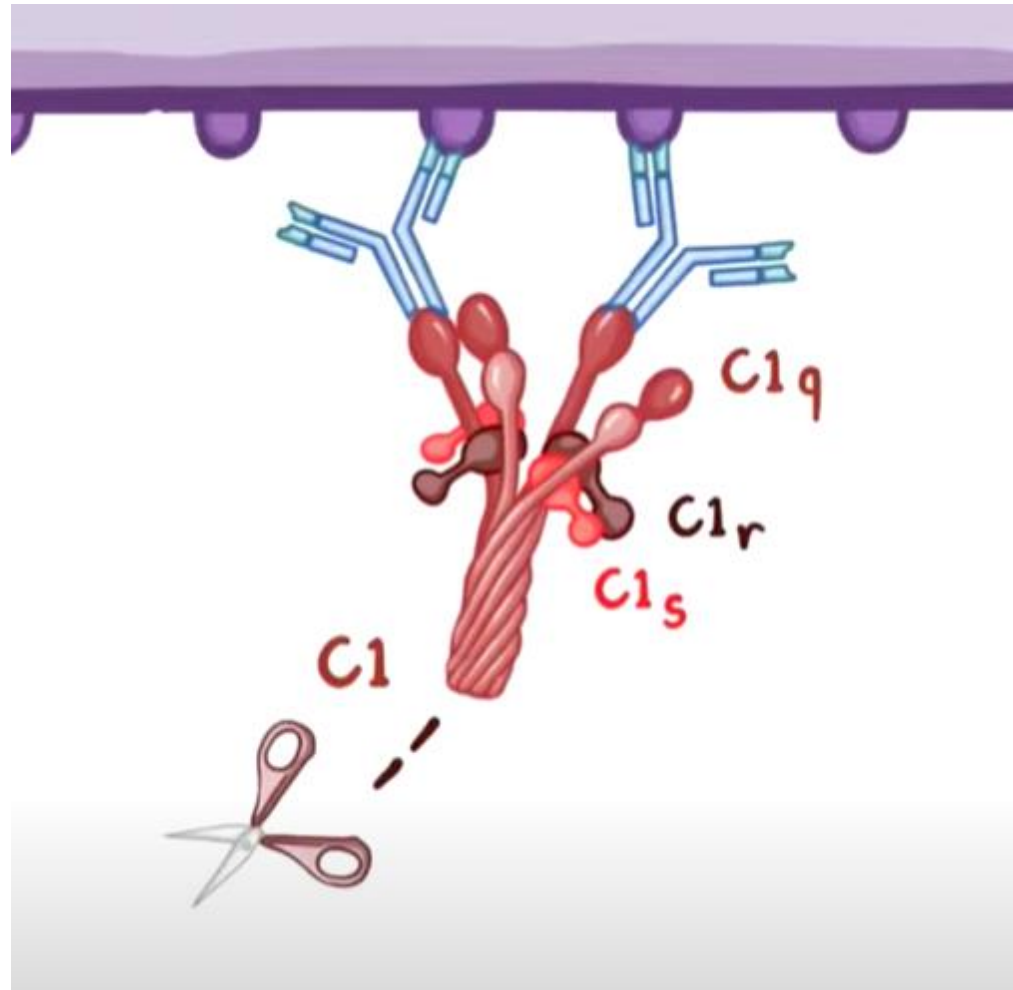
Activarea clasică începe cu C1 formată din C1q, C1s și C1r.

C1q are 6 subunități, care se leagă de fragmentul Fc al anticorpului (ex. IgG sau IgM)

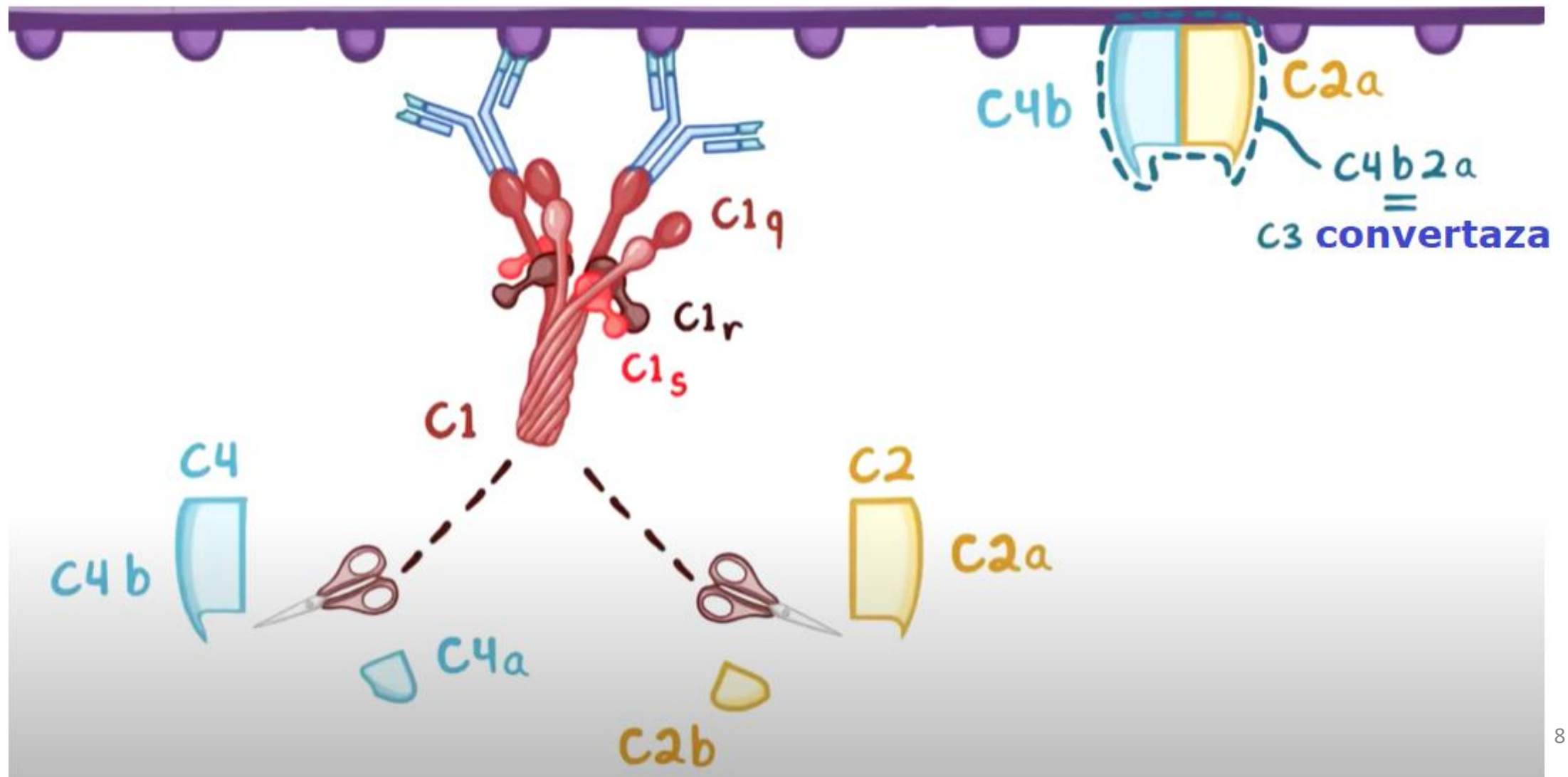


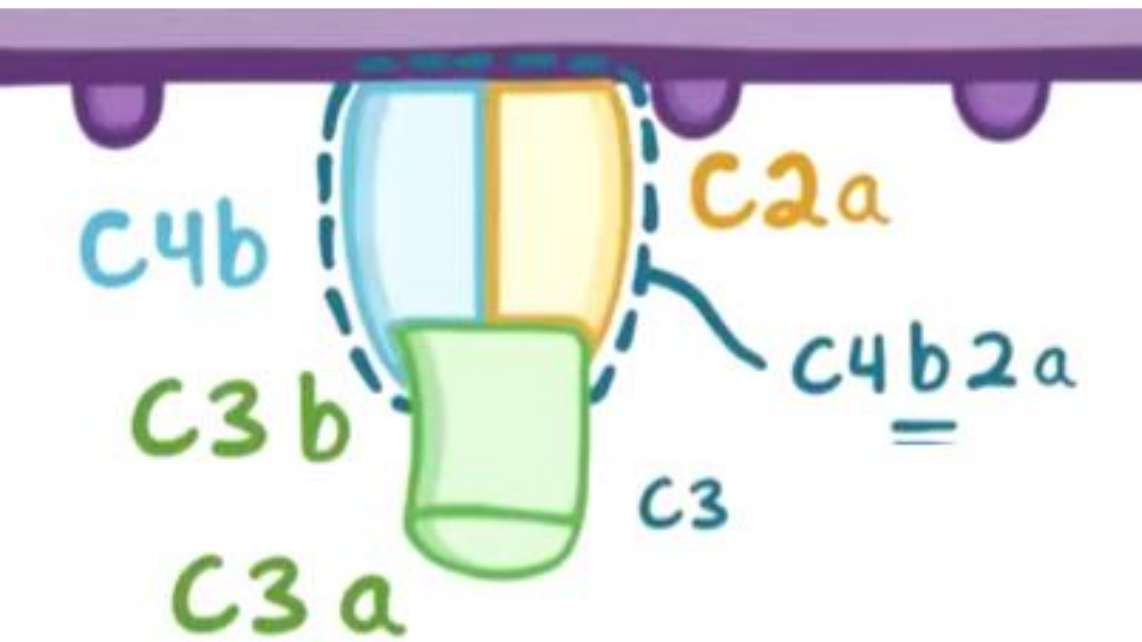
Astfel, fiecare 1Cq leagă un Ac, iar per total o moleculă de C1q va crea 6 legături cu 6 complexe Ac-Ag

C1r și C1s sunt proteaze serinice, dar sunt ascunse și nu-și pot realiza activitatea enzimatică. Când C1q leagă 2 sau mai mulți Ac, atunci molecula C1 se răsucește, dezgolind astfel site-surile enzimactice active ale C1s și C1r.



C1s activează prin clivare C4. $C4=C4a+C4b$. C4b ulterior leagă membrana patogenului. C1s clivează în etapa următoare C2. $C2=C2a+C2b$. C2a ulterior leagă membrana patogenului și împreună cu C4b formează un complex proteolitic, definit ca **convertaza 3**.



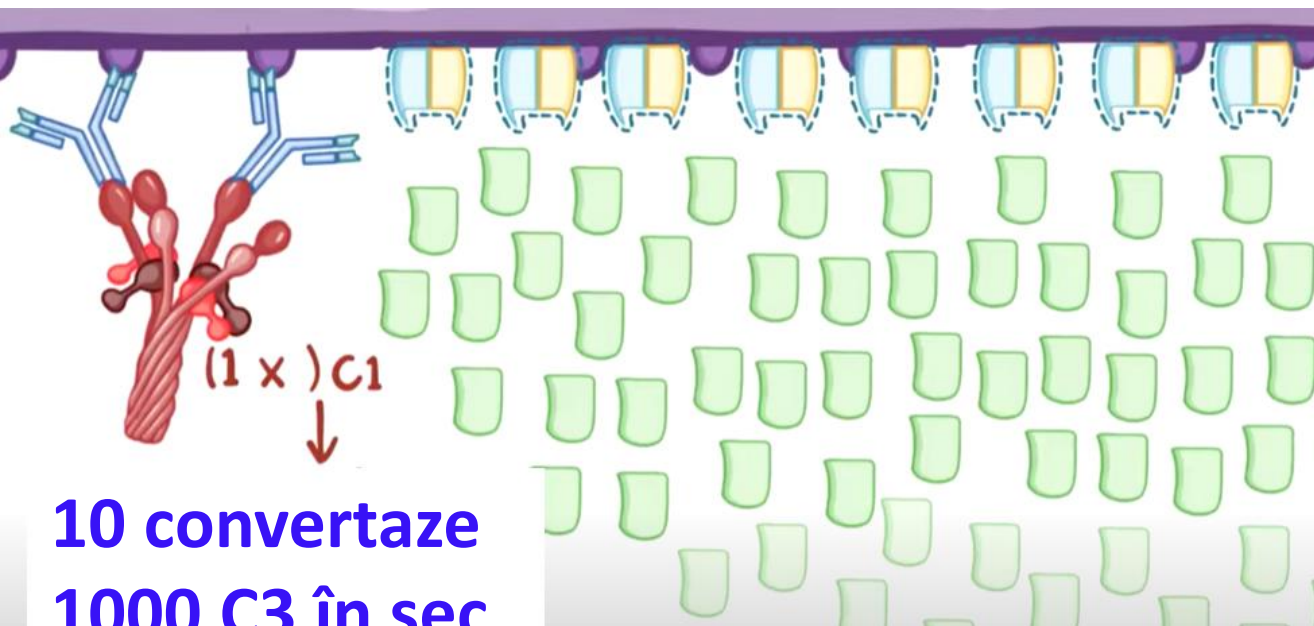


Convertaza 3 scindează C3.

$C3 = C3a + C3b$

O moleculă de C1 formează 10 convertaze 3.

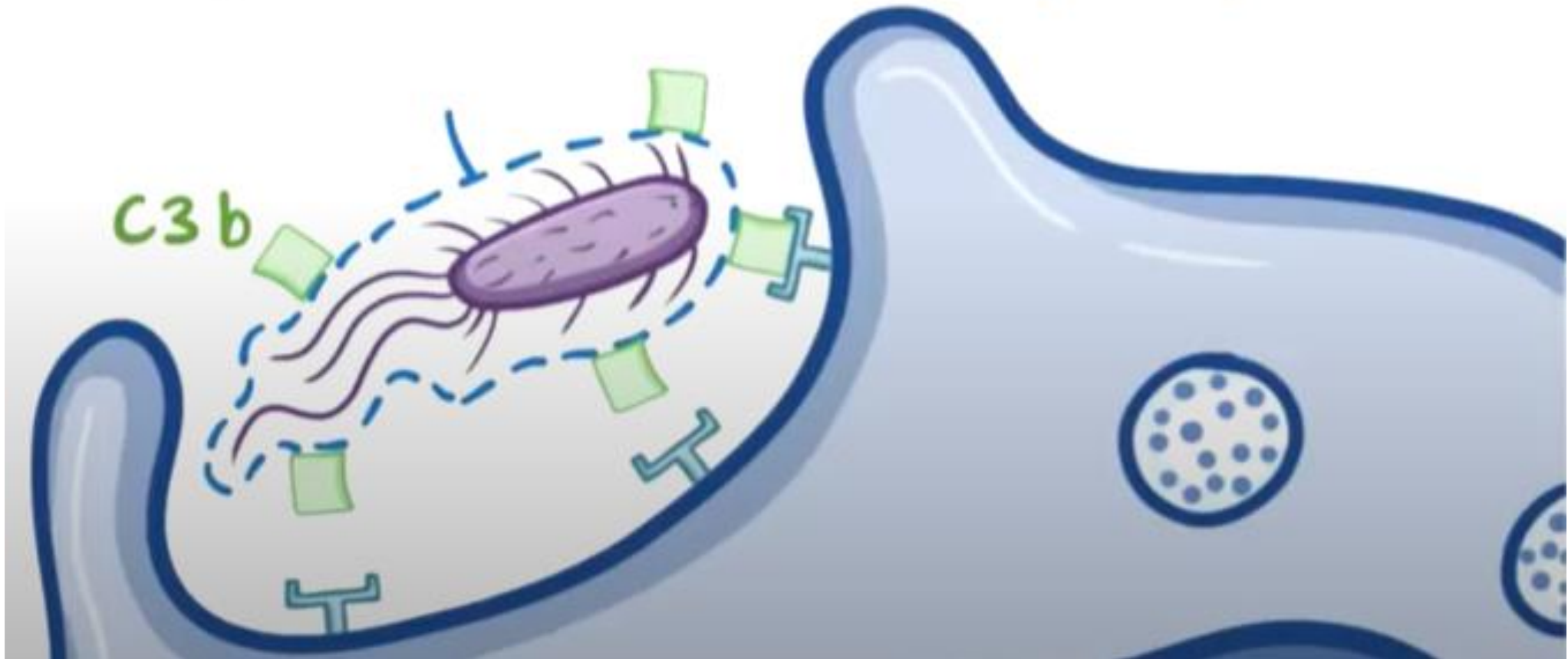
O convertază 3 scindează peste 1000 de C3 în 1 sec.



10 convertaze
1000 C3 în sec

Astfel un număr mare de C3a (anafilatoxină) și C3b (opsonină) sunt formate într-un timp foarte scurt.

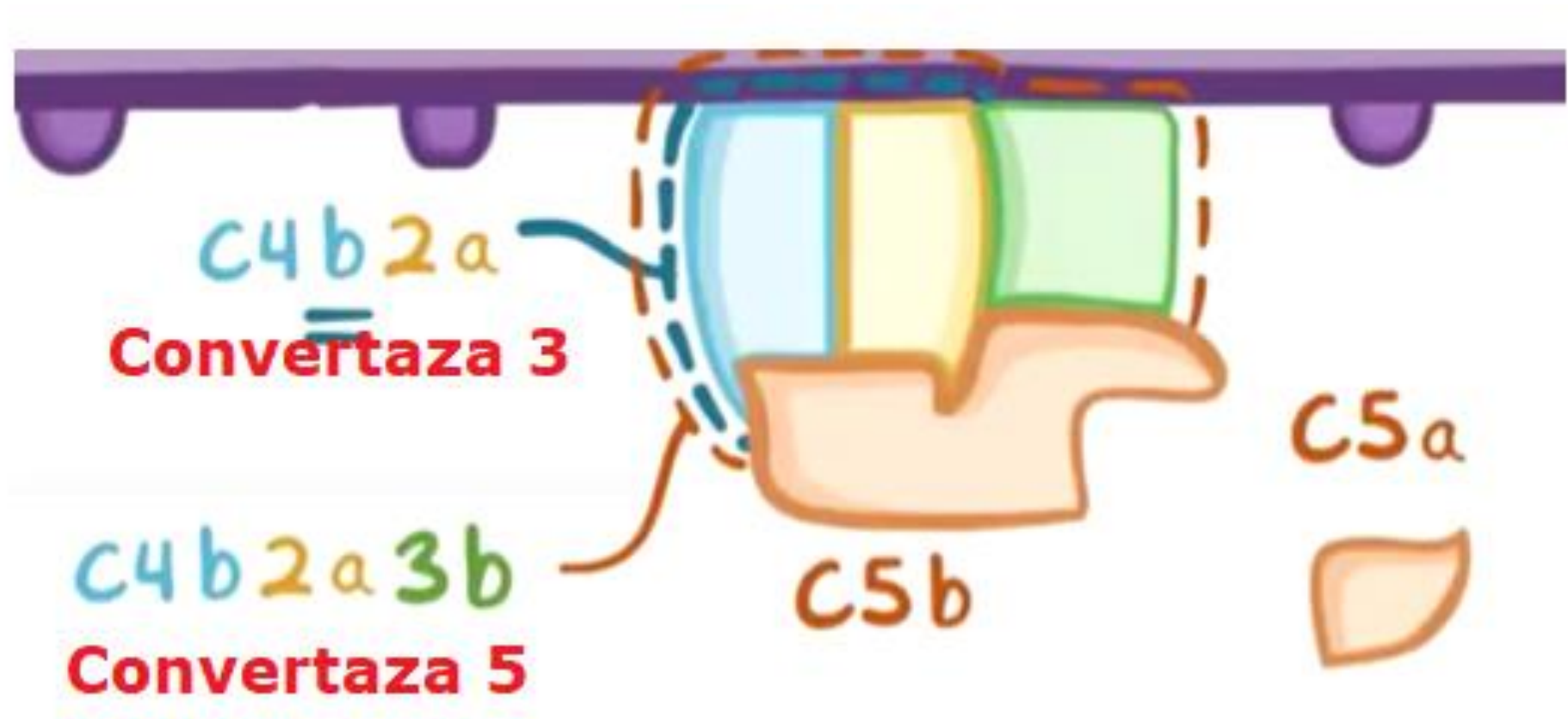
Oponina C3b leagă patogenul pe o parte, iar pe de altă parte se leagă de receptori speciali expesați pe fagocite (ex. macrofage, neutrofile, euzinofile), fapt ce rezultă în facilitarea procesului complex de fagocitoză.



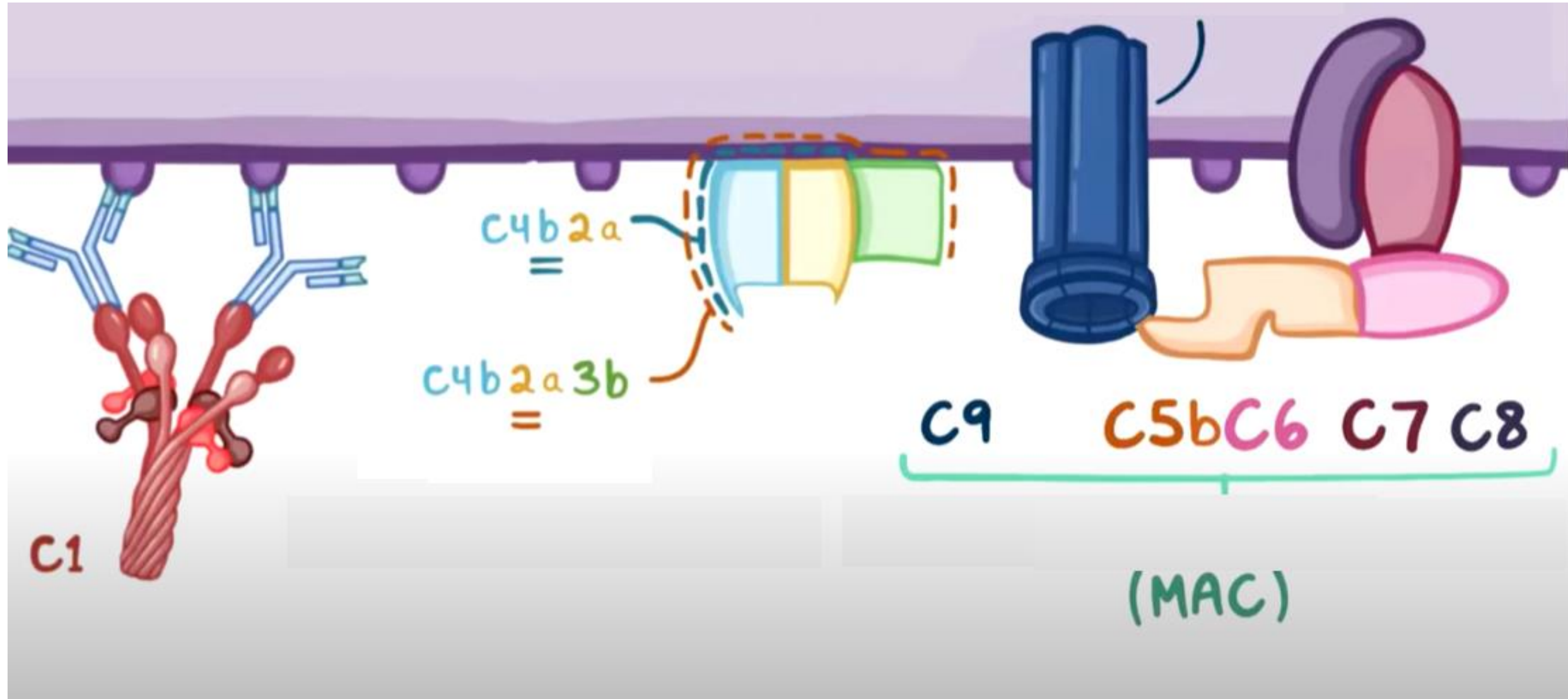
C3b care nu participă în opsonizare se asociază la convertaza 3 (C4bC2a), formând convertaza 5: $C4bC2a + C3b = \text{Convertaza 5 (C4bC2aC3b)}$.

Convertaza 5 scindează C5, formând:

C5a (anafilatoxină) și **C5b** (enzimă proteolitică).



C5b este ulterior implicată în formarea unui complex proteolitic C5bC6C7C8, care în final asociază C9, formând complexul MAC – Complexul de Atac al Membranei (Membrane Attack Complex) ce va perfora membrana patogenului



Surse extrahepatice ale C1q:

- Celule dendritice
- Monocitele
- Mastocite

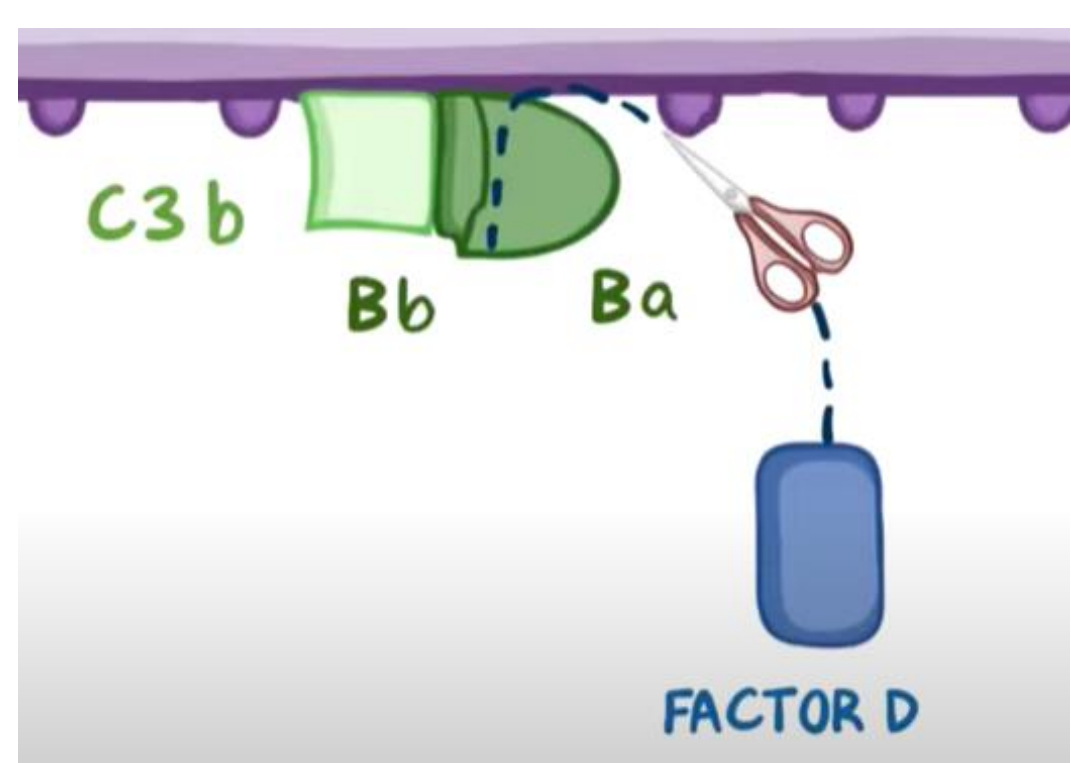
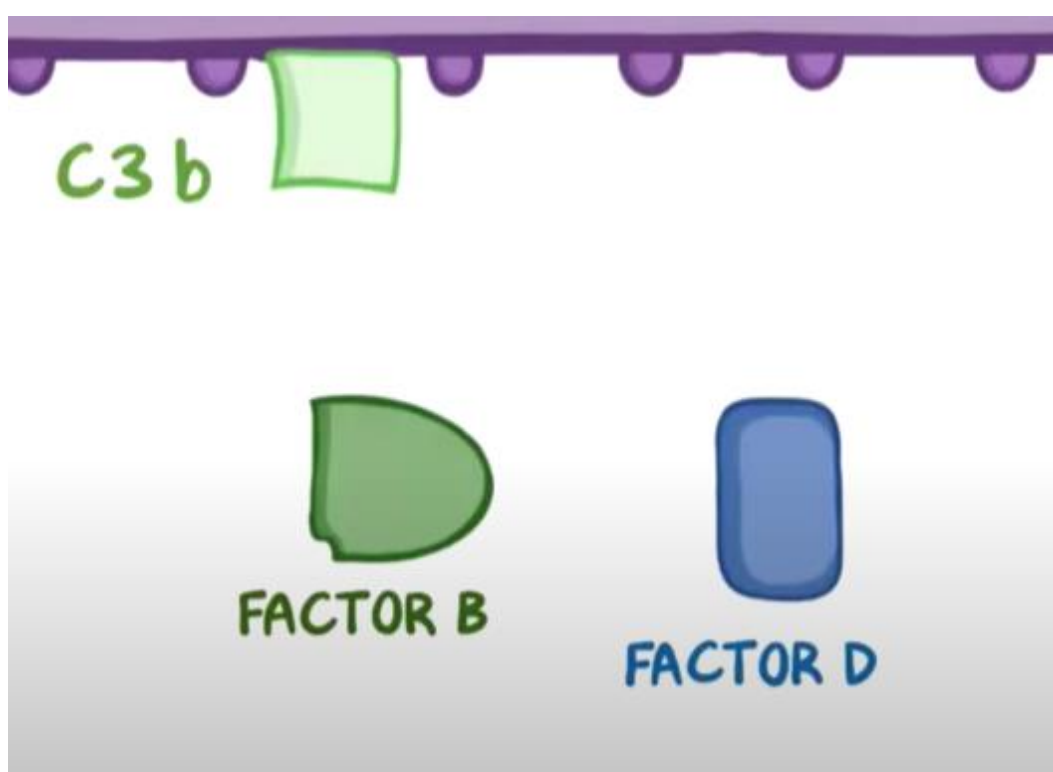
Alte funcții ale C1q:

- Stimularea maturării celulelor dendritice (CD)
- Creșterea expresiei moleculelor CMH-II pe suprafața CD
- Stimularea migrării în țesutul limfoid al CD

Calea alternativă de activare a complementului

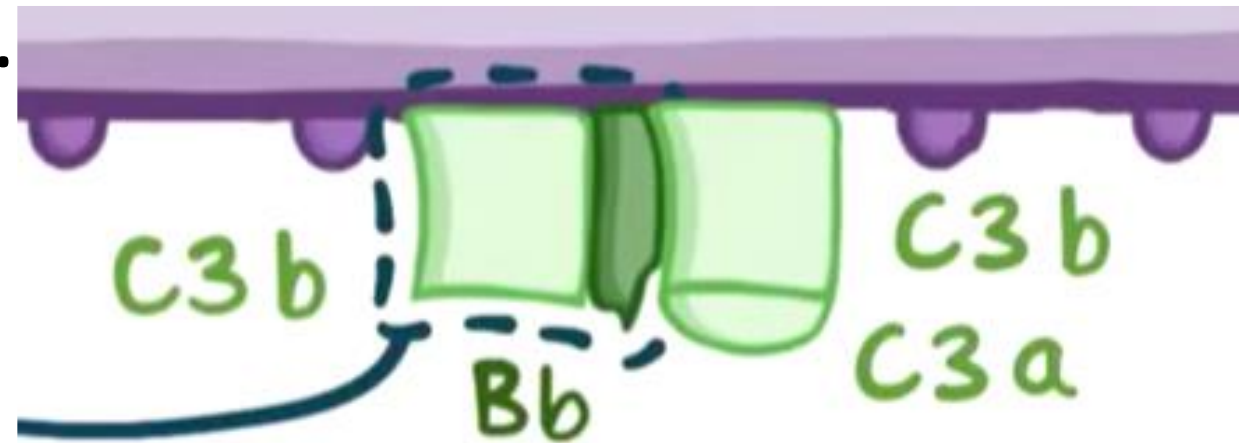
Elementul de bază al acestei căi constă în scindarea spontană a C3 fără suportul enzimatic propriu căii clasice (C4b+C2a), conducând la formarea C3a și C3b.

Dar acest proces este foarte lent și în final se formează cantități mici de C3b.

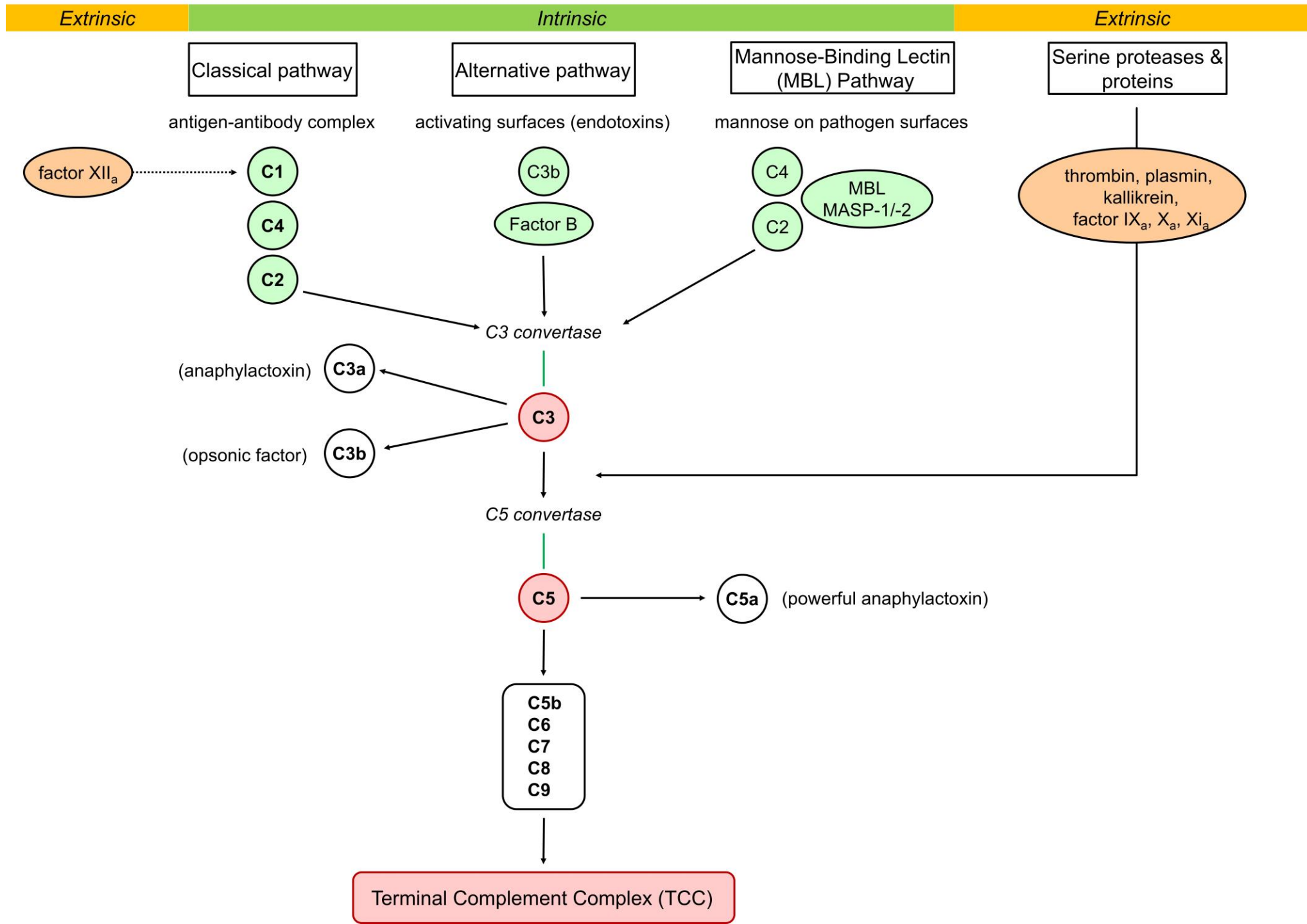


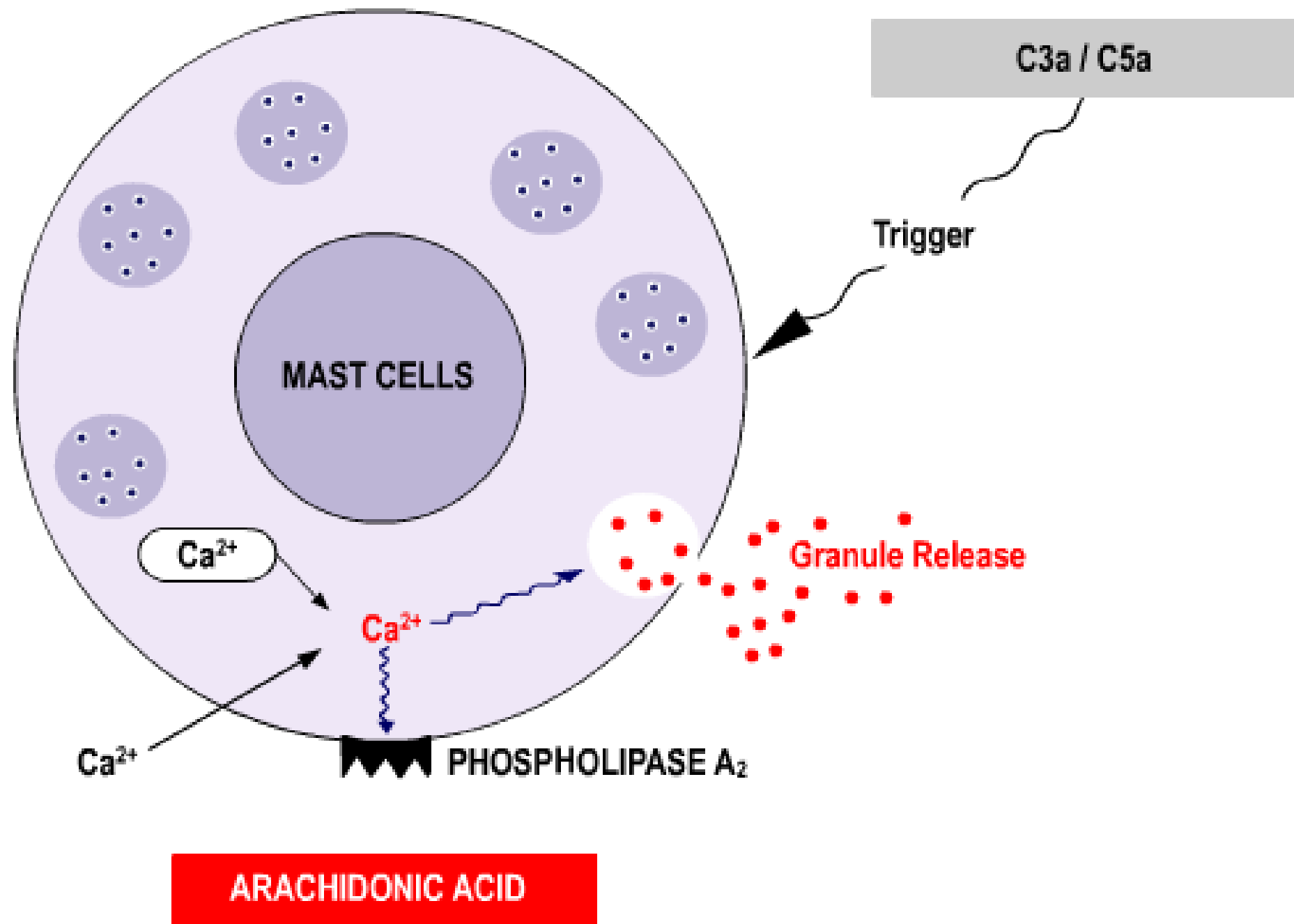
C3b se leagă de membrana patogenului.
 Factorul B din plasmă se leagă de C3b.
 Factorul D este întotdeauna activ și
 scindează factorul B, formând 2 factori:
 Bb și Ba.

**C3b+Bb = convertaza 3, care
 scindează C3 în C3a și C3b.**

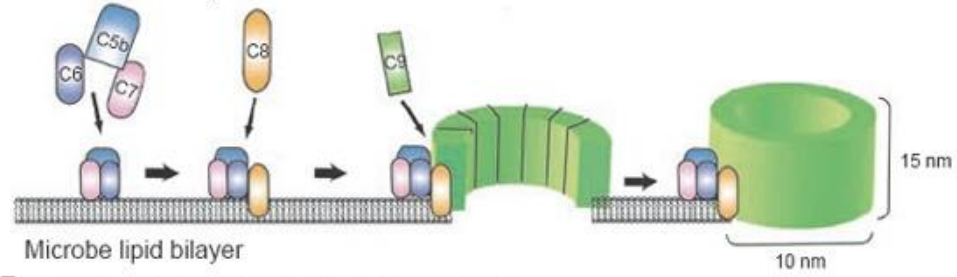


Ulterior activarea SC este similară cu calea clasică.

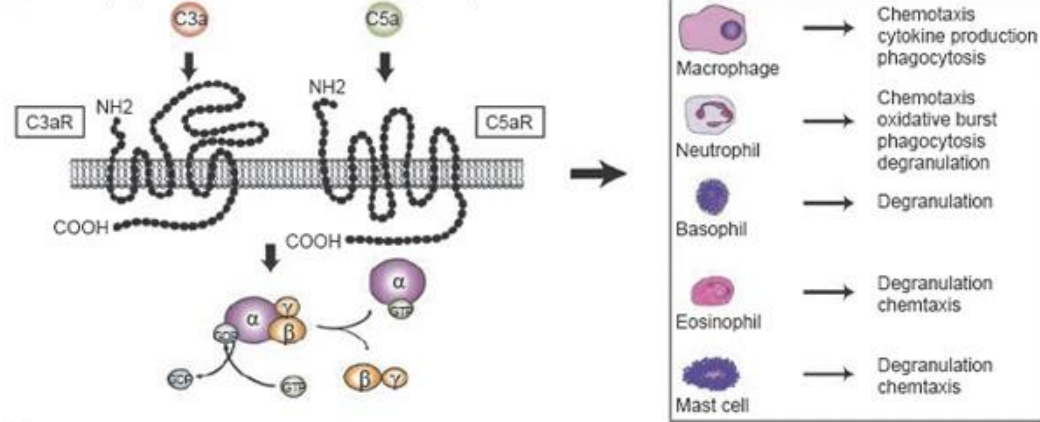




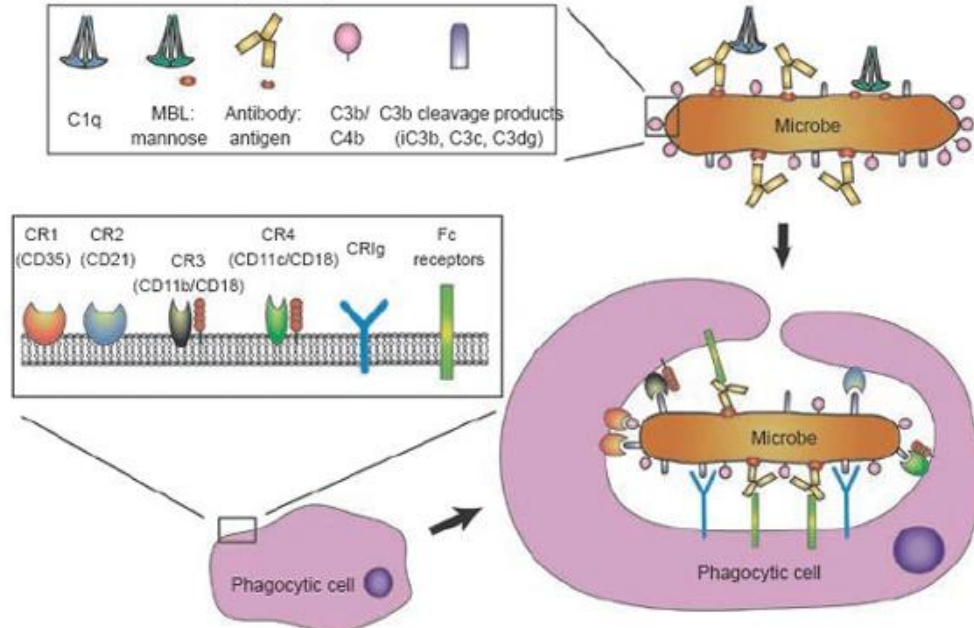
A MAC assembly



B Anaphylatoxins and inflammatory response



C Opsonization and phagocytosis



Sisteme de apărare a celulelor proprii

Formarea spontană a complexelor C3a și C3b este periculoasă în vederea formării convertazei 3 alternative (C3b+Bb).

Astfel, este necesar un control asupra activității căii alternative, fenomen realizat prin factorul inhibitor C1.

Acest control este asigurat prin diferite proteine plasmatică sau expresate pe suprafața celulelor.

Sisteme de apărare a celulelor proprii

Sistemul 1:

Proteaza C1-inhibitor plasmatică sau proteaza I (I - inhibition) separă C3b de Bb, conducând astfel la incapacitatea formării convertazei 3 alternative.

Sisteme de apărare a celulelor proprii

Sistemul 2:

În afară de factorul C1 inhibitor (proteaza plasmatică) există și factorul H, o proteină plasmatică care acționează ca un cofactor pentru factorul I, scindează C3b, formând factorul C3Bi, care nu poate consolida împreună cu Bb convertaza alternativă 3.

Totodată, C3Bi este o opsonină puternică.

Sisteme de apărare a celulelor proprii

Sistemul 3:

Factorul CD55 sau factorul de accelerare a descompunerii convertazei 3 (DAF- [Decay-accelerating factor](#)) este o proteină de pe suprafața celulelor care inhibă calea alternativă prin separarea Bb de C3b.

Factorul CD55 nu este expresat pe membrana patogenilor, iar convertaza 3 alternativă rămâne suficient de mult timp activă.

Sisteme de apărare a celulelor proprii

Sistemul 4:

Toate celulele nucleate expresează receptorul CD46.

CD46 fixează C3b și C4b și facilitează degradarea lor de către factorul I.

Calea alternativă de activare a complementului

Properdina (factorul P), o glicoproteină eliberată de monocite și limfocitele T codificată de cromozomul X activează calea alternativă de activare a SC.

Mecanismul constă în prelungirea vieții convertazei 3 și 5. Asocierea la C3b crește afinitatea factorului B către factorul D.

Totodată, legată de complexul Ac+Ag, properdina poate declanșa calea alternativă de activare a SC.

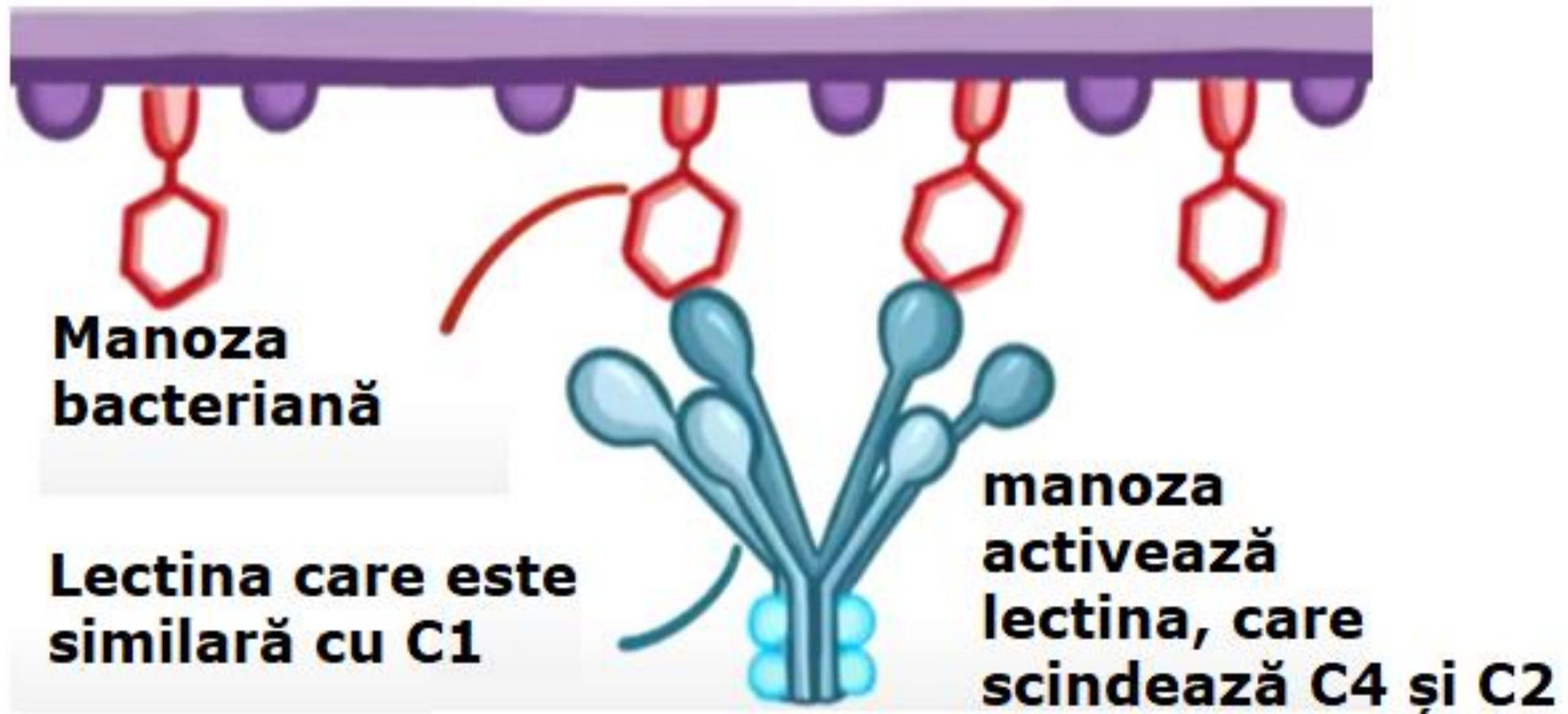
Activarea complementului prin intermediul complexului manoză-lectină.

Lectina – este un complex proteic similar cu C1q.

Manoza este o polizaharidă din componența membranei patogenului.

C4b și C2a formate constituie convertaza 3.

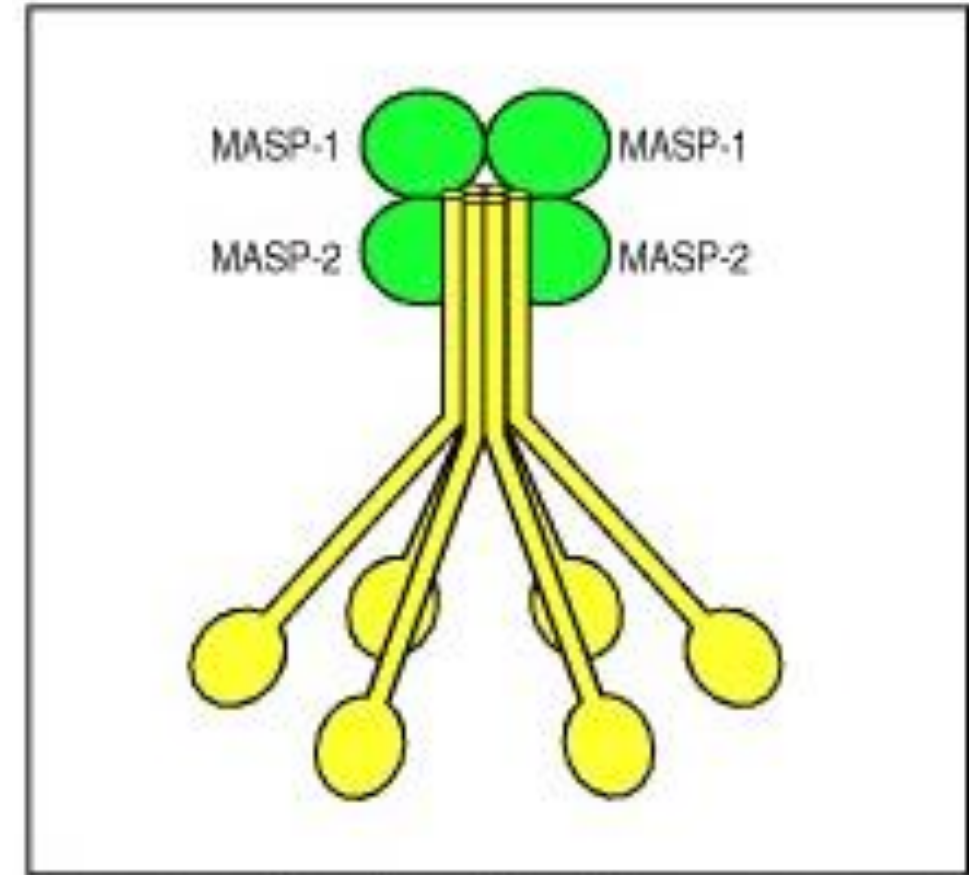
Din acest moment activarea SC este similară căii clasice.



Lectina este formată în ficat, proces activat sub acțiunea proteinelor fazei acute (proteina C reactivă, amiloidul A, fibrinogenul).

Ca și C1q, are 6 capete și formează legături cu 2 proteaze MASP (Mannose-binding lectin Associated Serine Protease 1): MASP-1 și MASP-2 în cadrul asocierii manozei bacteriene.

MSAP-1 și MASP-2 scindează C2 și C4 conducând la formarea convertazei 3. Ulterior activarea complementului decurge similar căii clasice.



Astfel, toate cele 3 căi de activare a SC conduc în final la un fenomen comun: formarea complexului MAC – entitatea biologică a SC – cea mai veche componentă a sistemului imuni înnăscut– distrugerea bacteriilor gram negative.



Pentru a evita atacul MAC asupra membranei celulelor proprii există factori care au efect protector în acest sens:

- 1. CD59 (expresat pe leucocite, eritrocite, endoteliocite, epiteliocite, neuroni, astrocite) – inhibă asamblarea C9 (polimeraizarea) în complexul C5b-C8.**
- 2. PCM (proteina cofactor de membrană) care leagă C3b și C4b, conducând astfel la blocarea formării convertazei 3 și convertazei 5, fapt ce rezultă în diminuarea procesului de formare a complexului MAC.**

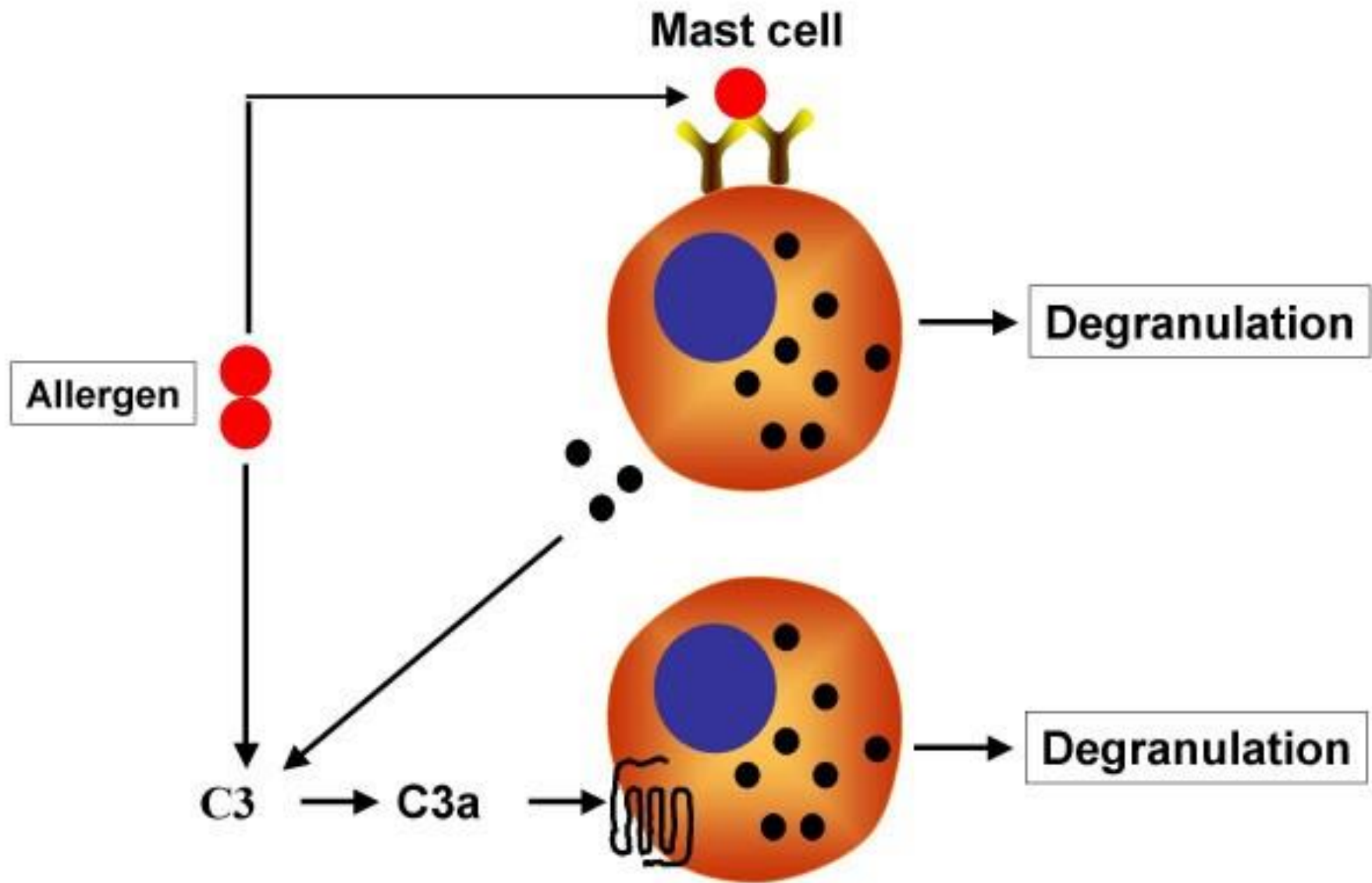
Pentru a evita atacul MAC asupra membranei celulelor proprii există factori care au efect protector în acest sens:

3. CD55 (factorul de accelerare a dezintegrării). Inhibă formarea convertazei 3 și 5 și accelerează degradarea acestor complexe.

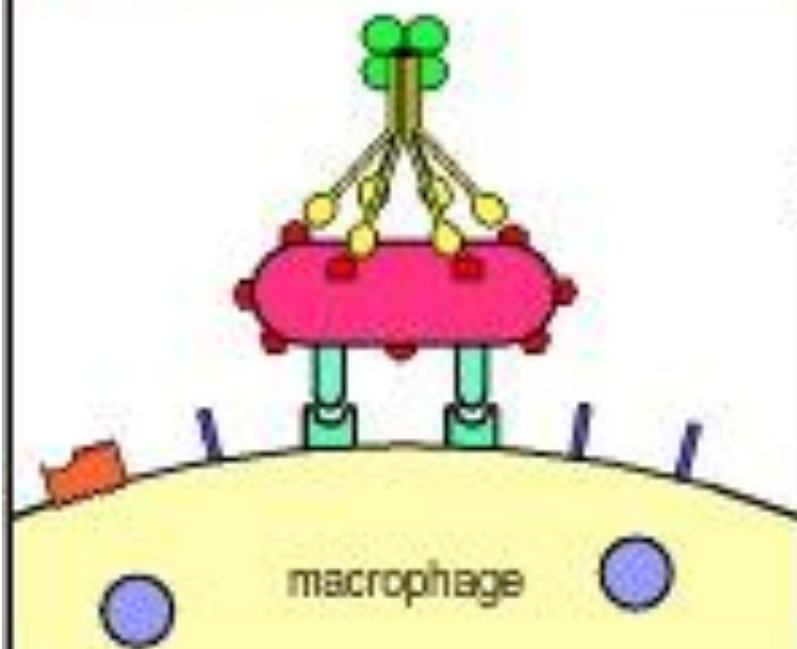
4. Factorul H. Este solubil în plasmă și leagă C3B. Prin acțiunea sa de cofactor față de factorul I, facilitează transformarea C3b în iC3b. Componenta iC3b nu participă în formarea convertazei 3, dar are proprietățile de opsonină.

O altă funcție a SC, diferită de MAC, se impune prin susținerea răspunsului inflamator de către C3a și C5a (anafilatoxine).

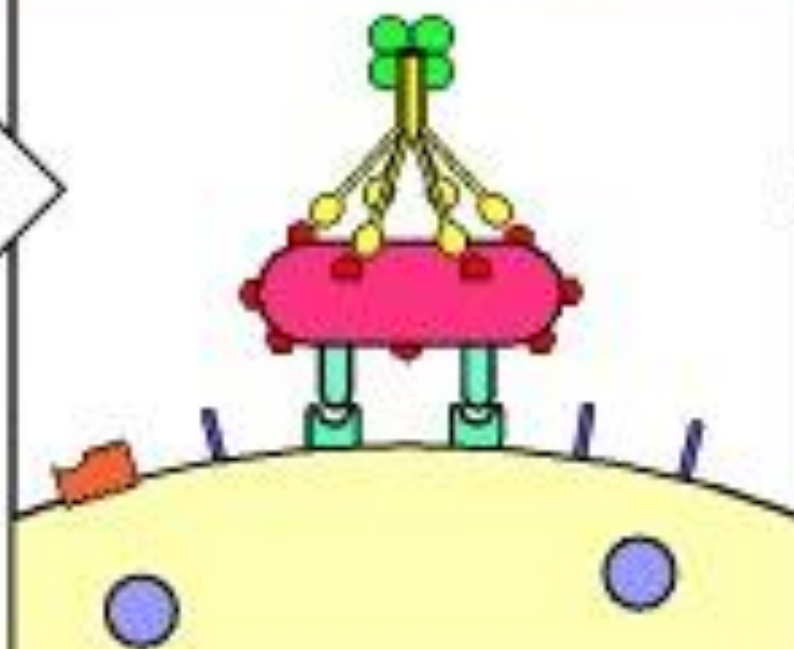
- 1. Anafilatoxinele activează mastocitele, inducând degranularea lor cu eliberarea unui număr mare de mediatiori ai alergiei și inflamației (ex. histamină și heparină).**
- 2. Anafilatoxinele au și efect chemo-attractant similar chemokinelor, fapt ce rezultă în recrutarea din sânge a neutrofilelor, monocitelor și euzinofilelor.**
- 3. Anafilatoxina C5a activează de asemenea procesul de fagocitoză al macrofagelor a patogenului opsonizat de C3b formată pe calea alternativă sau lectină-manoză și care leagă receptorul CR1 al macrofagului.**



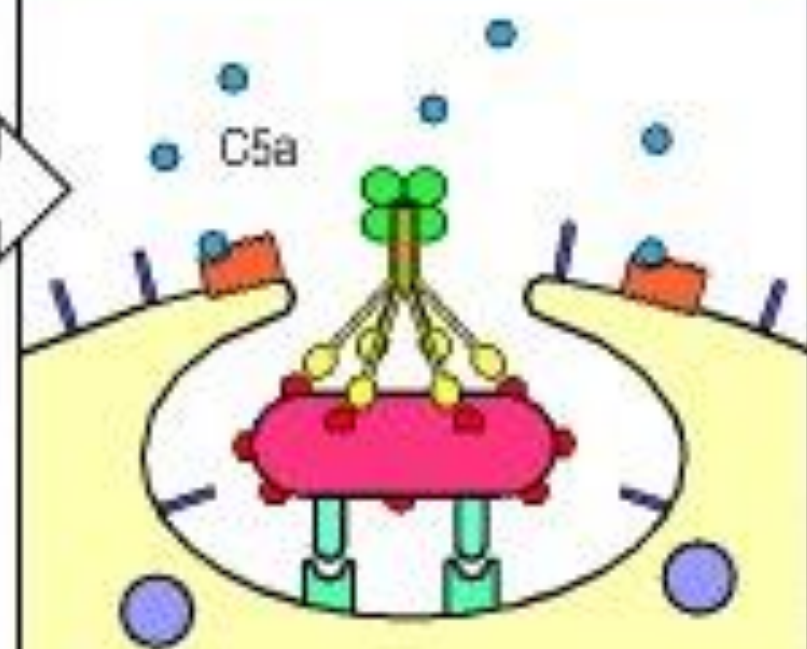
Bacterium is coated with complement by the alternative and MBL pathways

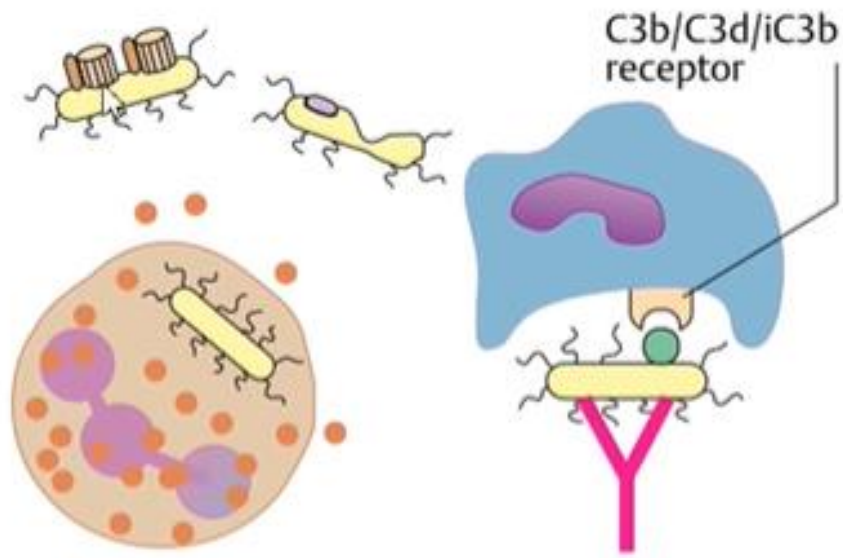


When only C3b binds to CR1, bacteria are not phagocytosed

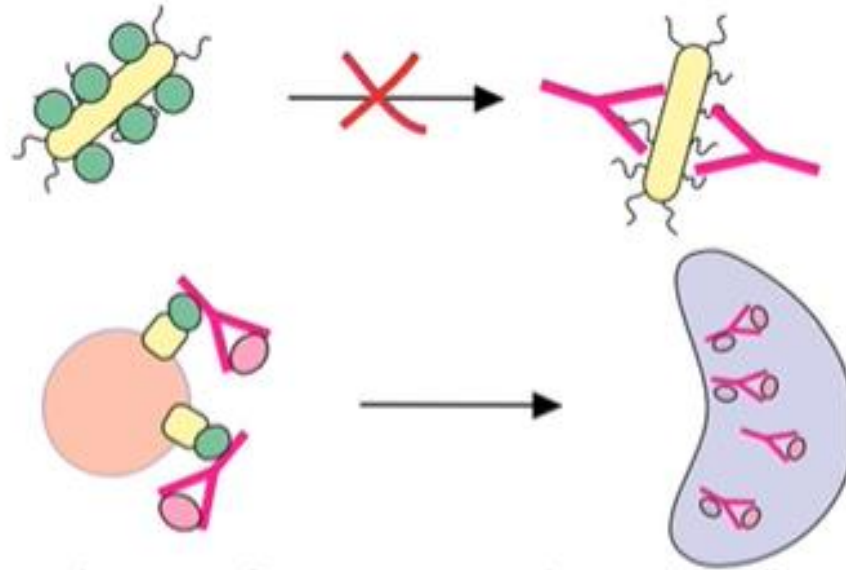


C5a can activate macrophages to phagocytose via CR1

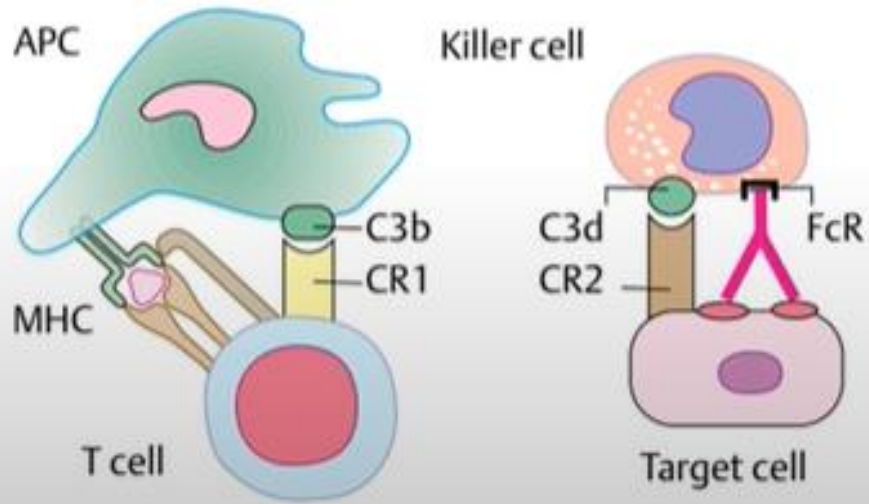




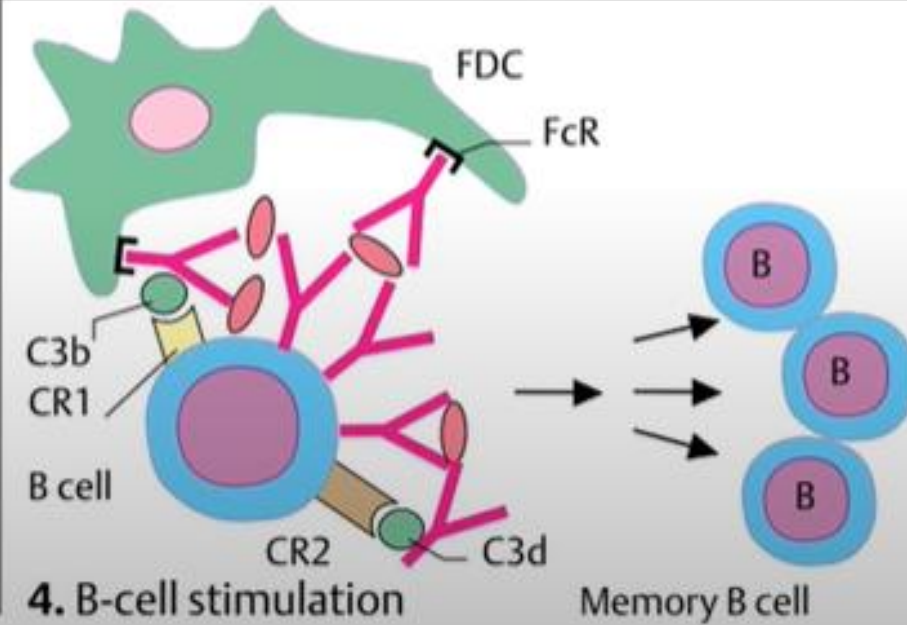
1. Antimicrobial effects



2. Clearing of immune complexes



3. Cell adhesion

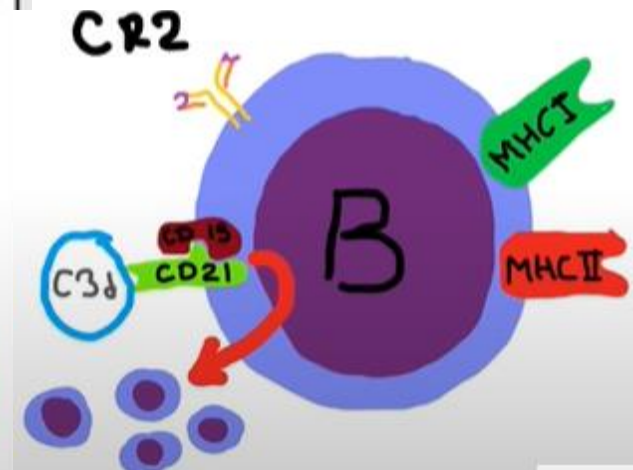


4. B-cell stimulation

Memory B cell

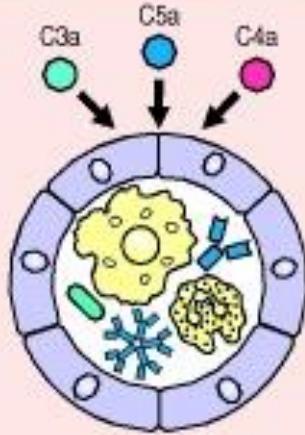
Receptorul C3d sau CR2 sau CD21 este expresat pe limfocitele B.

Activarea lui conduce la activarea suplimentară a LB vizavi de acțiunea IL-4 și proliferarea lor.

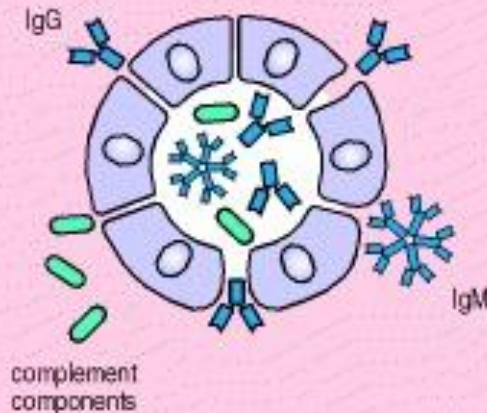


C. Biological effects of complement: immunological effects

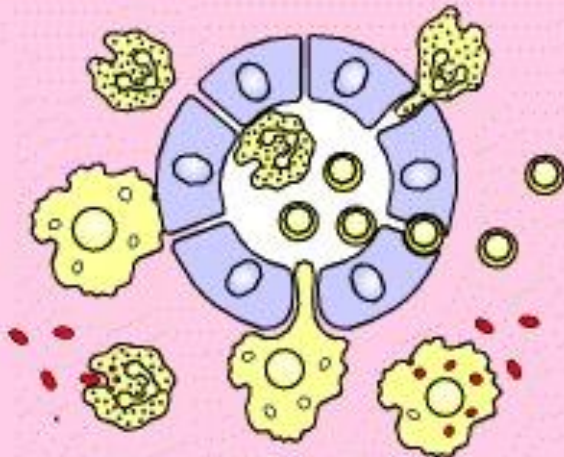
Small complement-cleavage products act on blood vessels to increase vascular permeability and cell-adhesion molecules



Increased permeability allows increased fluid leakage from blood vessels and extravasation of immunoglobulin and complement molecules



Migration of macrophages, polymorphonuclear leukocytes (PMNs), and lymphocytes is increased. Microbicidal activity of macrophages and PMNs is also increased



Dacă complexul circulant Ac+Ag persistă un timp mai îndelungat, atunci apare riscul evenimentelor de declanșare a inflamației:

1. Anafilatoxinele cresc permeabilitatea vasului.
2. Ulterior are loc extravazarea componentelor complementului și Ig M și IgG.
3. Prin activarea sistemelor de chemoatracție se accentuează migrarea neutrofilelor și monocitelor în țesutul paravascular și agravarea procesului de inflamație.

Este un scenariu caracteristic procesului autoimun Lupusul Eritematos Sistemic și Artritei Reumatoide.

Complementul și sistemul imun adaptiv

- 1. Receptorul către C3a (C3aR) – receptor cuplat cu proteina G este expresat pe limfocitele T și B. Activarea lui modulează activitatea acestora. În LT neactivate C3aR este expresat intracitozolic. În LT activate receptorul este translocat pe membrană, activarea lui crește citotoxicitatea CD8.**
- 2. Receptorul către C5a expresat pe LT și monocite. Activarea lui crește eliberarea de citokine pro-inflamatoare și chemokine.**

Complementul și sistemul imun adaptiv

3. Celulele dendritice și macrofagele pot forma componenta C1q extrahepatică. Prin activarea receptorilor CD21 și CD35 componenta C1q activează expresia moleculelor CMH II și facilitează maturarea și migrarea celulelor dendritice.

4. Activarea CD21 (receptorul către C3b) facilitează activarea limfocitelor B în prezența unui număr redus de antigene (de 2-4 ori). Totodată, activarea CD21 crește eficiența sistemului de semnalizare între CD40-R de pe limfocitele B și CD40-L (CD154) de pe suprafața limfocitelor T.

Modele patologice ale sistemului complementului

- 1. Insuficiența C1-C4 ce conduce la perturbarea înlăturării complexului circulant Ac-Ag. Acest mecanism este caracteristic patogeniei lupusului eritematos sistemic, ca o formă a hipersensibilității de tip III.**
- 2. Insuficiența C5-C8 ce conduce la disfuncția MAC, ce are ca consecință diminuarea defensivei contra bacteriilor gram negative (ex. Neisseria).**
Insuficiența C9 nu are urmări patologice.

Modele patologice ale sistemului complementului

3. Deficitul ereditar al factorului inhibitor C1 (FI-C1), care separă C3b de Bb, blocând astfel formarea convertazei alternative 3.

Se manifestă prin **Edemul angioneurotic, patologie ereditară (transmitere autosomal dominantă), care clinic se prezintă prin edeme severe în diferite localități ale corpului (căile respiratorii, cavitatea abdominală, față, brațe).**

Excesul de bradikinină este considerat mecanismul patogenetic principal al edemului. FI-C1, o esterază care metabolizează bradikinină.

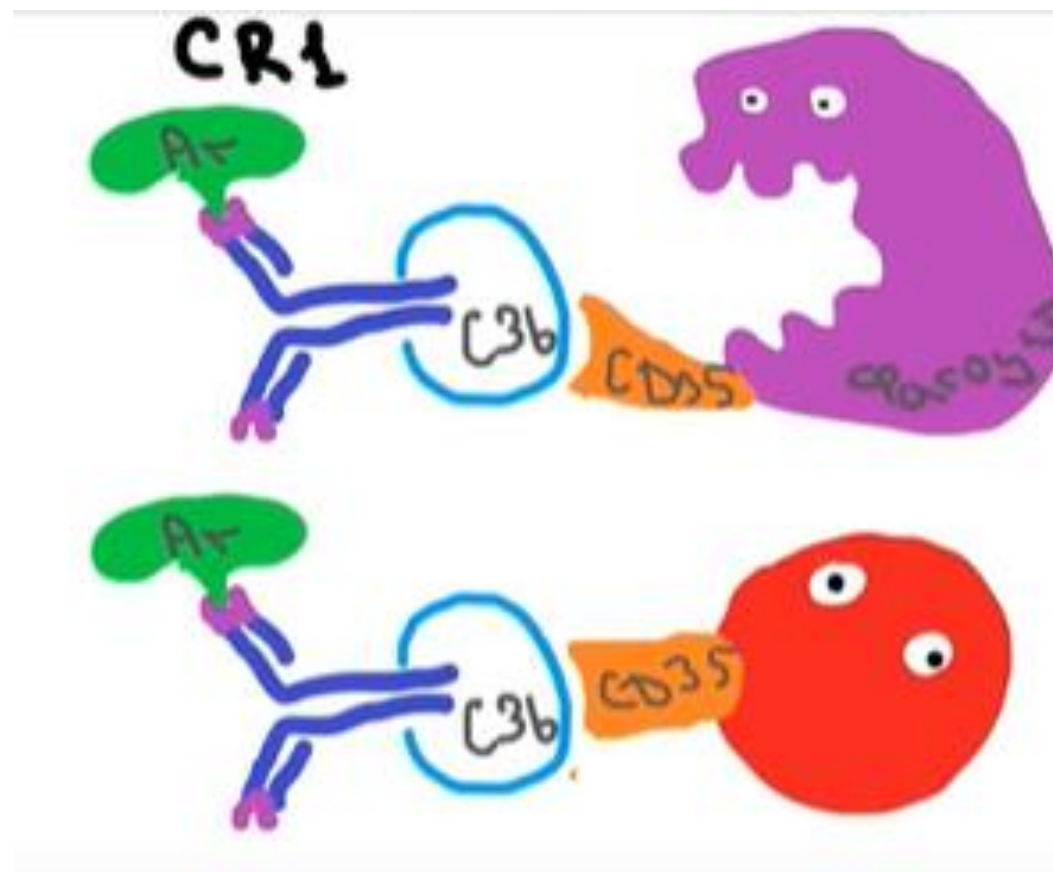
Modele patologice ale sistemului complementului

4. Deficitul receptorului CR1 (CD35) către C3b exprimat pe macrofage și eritrocite. Rezultă în înlăturarea lentă și ineficientă a complexului Ac=Ag:

■ de către macrofage

◆ inclusiv și de macrofagele ce fagocitează eritrocitele care prin CD35 asociază Ac+Ag+C3b.

Lupusul eritematos sistemic este patologia care evoluează pe acest model patologic al SC.



Modele patologice ale sistemului complementului

5. Deficitul de properdină în mutațiile X-lincate.

Diminuarea acestei glicoproteine în plasmă reduce activitatea căii alternative de activare a complementului. Rezultă în activarea impactului meningococ și crește susceptibilitatea la infecția Neisseria.

6. Deficitul de lectină. Afectează defensiva antibacteriană la copii, la care răspunsul imun adaptiv încă nu este perfect. Acest fenomen confirmă rolul sistemului imun înnăscut în combaterea infecțiilor pediatrice.

Modele patologice ale sistemului complementului

7. Deficitul de C3. Conduce la o defensivă afectată contra bacteriilor gram-negative (ex. Neiseria, Hemophilus Influenza) și gram-pozitive (ex. Streptococcus pneumoniae).

8. Deficitul factorilor B, D, H și P din sistemul de activare alternativă crește vulnerabilitatea și severitatea infecțiilor Neisseria, Proteus, Pseudomonas.

HYPERSENSITIVITY REACTIONS

AUTOIMMUNITY

ALLERGY

INFLAMMATION / IMMUNE SYSTEM-DRIVEN

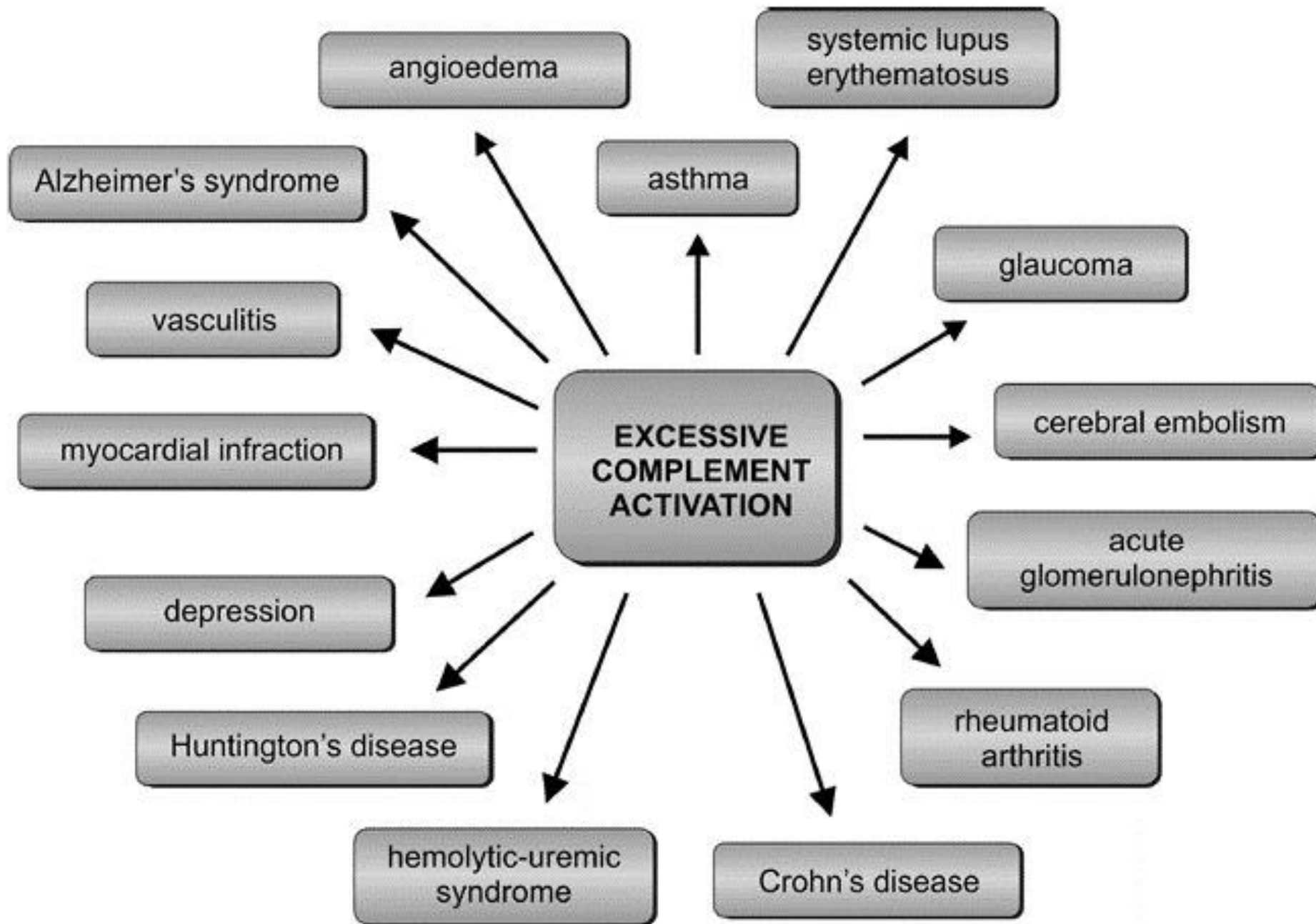
TISSUE-DRIVEN MECHANISMS

DIRECT RESPONSE TO CHEMICALS

ANTIBODY-MEDIATED

CELL-MEDIATED

ANTIBODY-MEDIATED			CELL-MEDIATED			Type V Epithelial	Type VI Metabolic	Type VII
Type I Immediate	Type II Cytotoxic	Type III Immune complexes	Type IVa T1	Type IVb T2	Type IVc T3			
<p>B cells: IgE Th2, ILC2</p> <p>(IL-4, IL-5, IL-9, IL-13)</p> <p>Mast cells/BAS</p>	<p>B cells: IgM, IgG</p> <p>Phagocytes: NEU, MΦ</p> <p>C-dependent cytotoxicity, NK (ADCC)</p>	<p>B cells: IgM, IgG</p> <p>Immune complexes</p> <p>Complement, BAS, Mast cells, Platelets</p> <p>Phagocytes: NEU, MO, MΦ</p>	<p>Th1, ILC1, Tc1, NK</p> <p>(IFN-γ, TNF-α, granzyme B, perforines)</p> <p>MΦ (granulomas)</p>	<p>Th2, ILC2, Tc2, NK-T</p> <p>(IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31)</p> <p>EOS, B cells, Mast cells/BAS</p>	<p>Th17, ILC3, Tc17</p> <p>(IL-17, IL-22, IL-23)</p> <p>NEU</p>	<p>Epithelial barrier defect, leaky junctions</p> <p>Resident cells changes (smooth muscle cells, mucous glands, neuroimmune interactions)</p> <p>Immune modulation (alarmins: TSLP, IL-25, IL-33)</p> <p>Epigenetic impact</p>	<p>Metabolic-induced immune dysregulation, short-chain fatty acids and other microbiome metabolites</p>	<p>Direct cellular and inflammatory response to chemical substances</p>
<p>AR/ARC, asthma, AD, acute urticaria/ angioedema, food allergy, venom allergy, drug allergy</p>	<p>Drug-induced cytopenia</p>	<p>Acute phase of hypersensitivity pneumonitis, drug-induced vasculitis, serum sickness/ Arthus reaction</p>	<p>ACD, acute phase of hypersensitivity pneumonitis, celiac disease, asthma, AR/ARC, CRS, AD, drug allergy (TEN, SJS, erythema multiforme)</p>	<p>Asthma, AR/CRS AD (T2 endotypes), EoE, food allergy, drug allergy (DRESS)</p>	<p>Neutrophilic asthma, AD, drug allergy (AGEP)</p>	<p>Asthma, AR/ARC, CRS, AD, FPIES, EoE, celiac disease</p>	<p>Obesity & asthma, histamine-driven disorders</p>	<p>AERD, idiosyncratic reactions</p>



SC și boala Alzheimer

C1q și C3 leagă amiloidul beta care nu este încă desprins de neuron în stadiul inițial al bolii Alzheimer.

Ca rezultat, neuronul devine o țintă de atac de către SC, fapt ce se soldează cu liza și fagocitoza celulelor nervoase.

În epizodele ischemie cerebrală–reperfuzie activarea răspunsului inflamator este susținut de SC.

