

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Dra. Liliana Rivas
Cátedra de Inmunología
Escuela de medicina
"Dr. José M^a Vargas", UCV

CONTENIDO

- 1.- Características generales del complemento.
- 2.- Nomenclatura del complemento.
- 3.- Vías de activación del complemento.
- 4.- Funciones biológicas del complemento.
- 5.- Papel del complemento en la inmunopatología.
- 6.- Mecanismos que regulan al complemento **

Barreras de defensa de la Inmunidad Innata

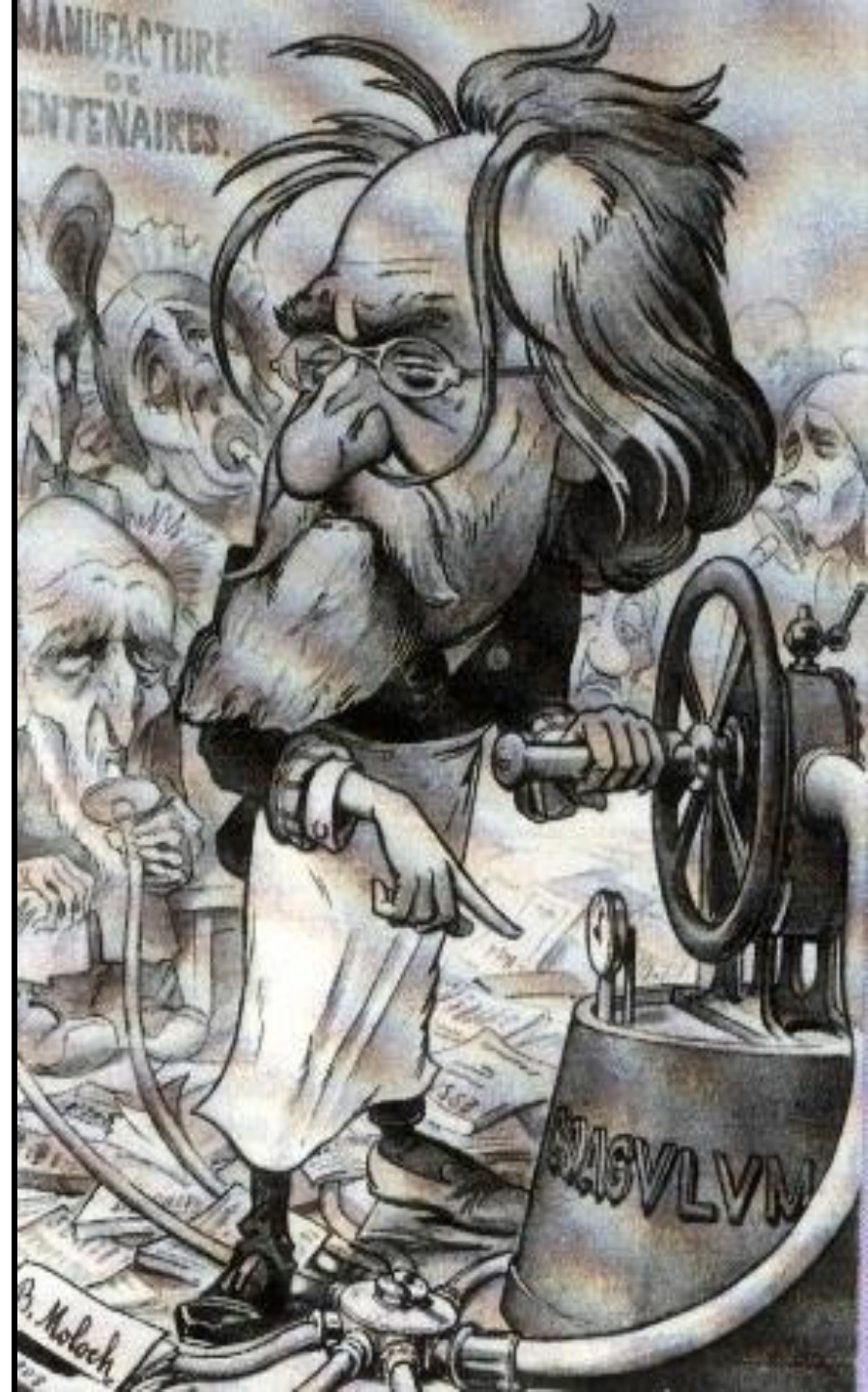
TIPO	MECANISMO
<p><u>Barreras Anatómicas</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Piel• Mucosas <p><u>Barreras Fisiológicas</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Temperatura• pH bajo• Mediadores Químicos	<p>La barrera mecánica retarda la entrada de microbios. El ambiente ácido (pH 3-5) retarda el crecimiento microbiano</p> <p>La flora normal compite con los microbios por sitios de fijación y nutrientes. El moco atrapa microorganismos. Los cilios impulsan microorganismos fuera del cuerpo.</p> <p>La temperatura normal del cuerpo inhibe el crecimiento de patógenos. La respuesta febril inhibe el crecimiento de algunos patógenos.</p> <p>La acidez del contenido gástrico destruye algunos microorganismos ingeridos.</p> <p>El complemento: Liza microorganismos/ Facilita la fagocitosis</p>
<p><u>Barreras fagocíticas/ Endocíticas</u></p> <p><u>Barreas inflamatorias</u></p>	<p>Diversas células internalizan (endocitosis) y de descomponen macromoléculas Células especializadas (monocitos y neutrófilos), macrófagos internalizan (fagocitosis), destruyen y digieren patógenos completos.</p> <p>El daño del tejido y la infección inducen el escape de líquido vascular, contiene proteínas séricas con actividad antibacteriana y la migración de células fagocíticas hacia el área afectada.</p>

**¿ QUÉ ES EL
COMPLEMENTO ?**

Complemento:

“Proteínas plasmáticas que “complementan” la función de los anticuerpos en la defensa contra diferentes patógenos”.

Jules Bordet, 1890.



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Constituye uno de los principales
Mecanismos Efectores
del Sistema Inmune.

INFLAMACIÓN

OPSONIZACIÓN

C3a
C5a

C3b
C4b

COMPLEMENTO

C5-C9

C3bi

LISIS

REGULACIÓN DE LA RI

CARACTERISTICAS DEL COMPLEMENTO

- 1.- **Síntesis**: Hepática y macrófagos.
- 2.- Constituido por numerosas proteínas plasmáticas y de membrana.
- 3.- **Vías de activación:**
 - 1.- **Vía Clásica**
 - 2.- **Vía Alterna**
 - 3.- **Vía de las Lectinas**

CARACTERISTICAS DEL COMPLEMENTO

- 4- Activación progresiva y en cascada.
- 5.- Los productos del complemento se unen a las superficies microbianas o a anticuerpos unidos a los microbios.
- 6.- Sistema de Activación: Enzimática y mecanismo de auto-ensamblaje.

CARACTERISTICAS DEL COMPLEMENTO

7. Potente mediador de la inflamación y ejerce un efecto bactericida.
8. Respuesta Rápida y Amplificada
9. Codificado genéticamente en:
 - ✓ Cromosoma 6: C2, C4, Factor B
 - ✓ Cromosoma 1: C1q, C4bp y CR1
 - ✓ Cromosoma 5: C6, C7 , C9

VÍAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Vía Clásica

Acs se unen al Ag específico o a la superficie del patógeno

Vía Alternativa

Superficie del patógeno constituye un ambiente local que activa C'

Vía Lectinas

Proteína Ligadora de Manosa se une a la superficie del patógeno

Activación del Complemento

Reclutamiento de células inflamatorias

Oponización del patógeno, facilitando captura y muerte por fagocitos

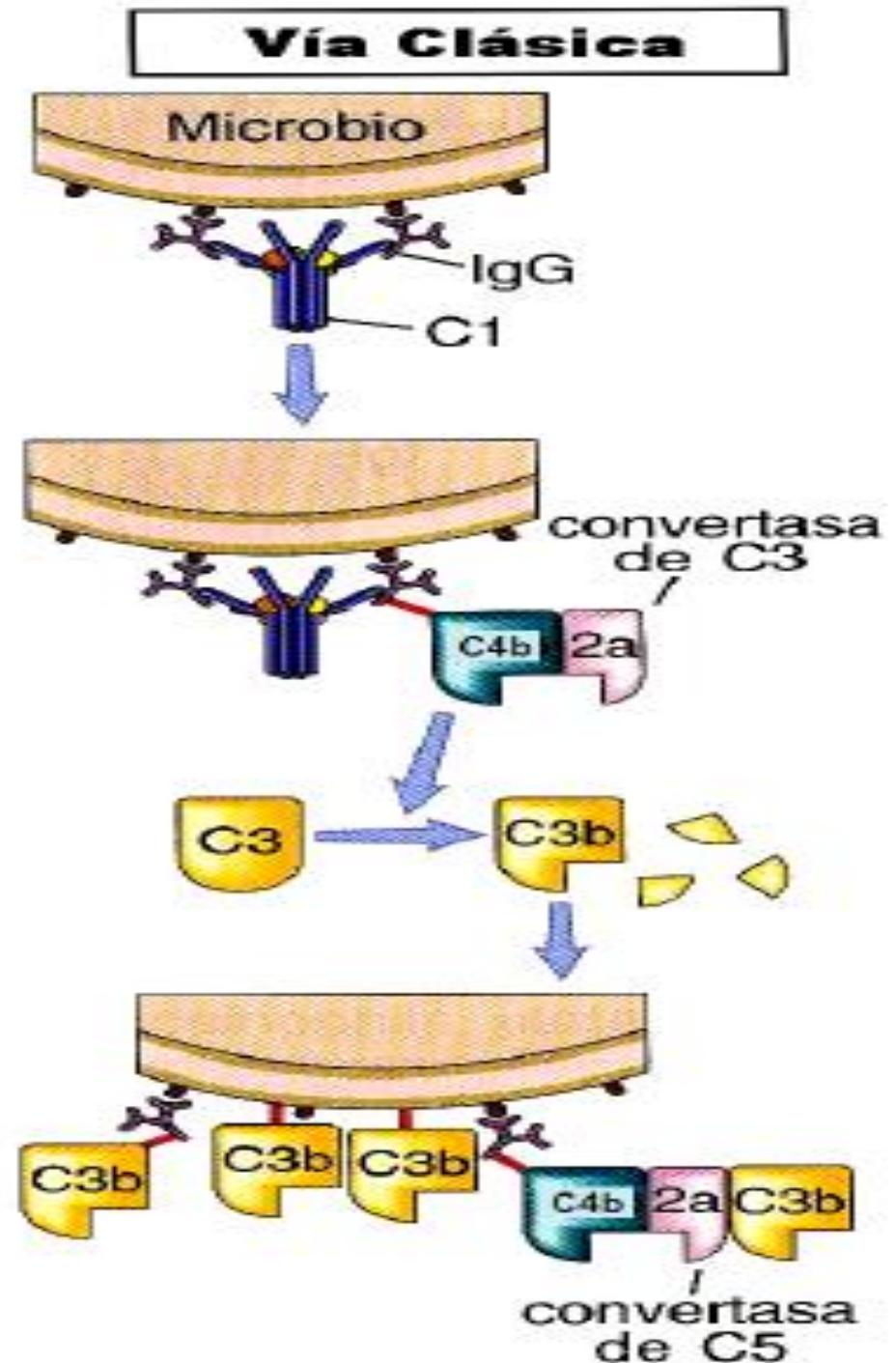
Lisis y muerte del patógeno

Rutas de activación del sistema de complemento



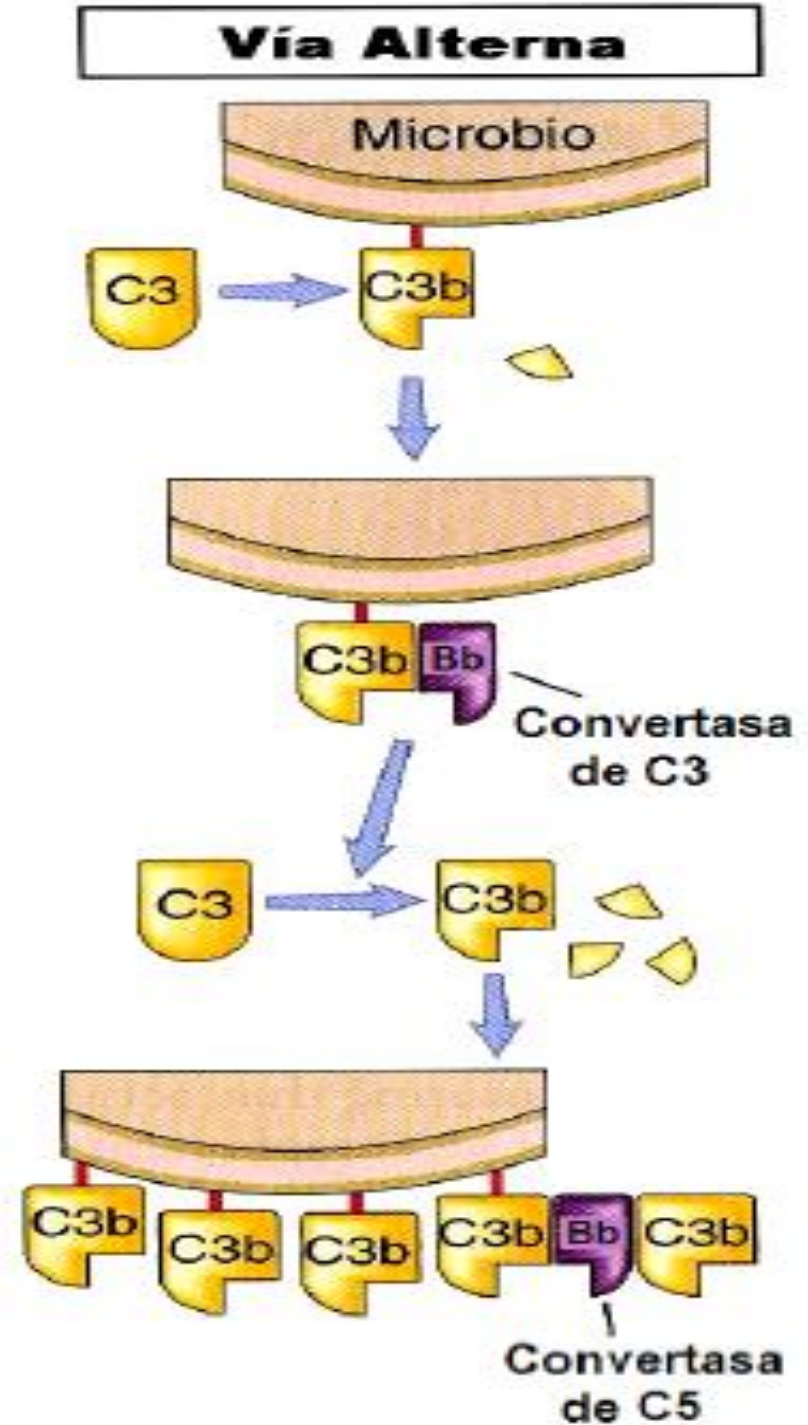
Vía Clásica:

Conecta el Sistema
Inmune Adaptativo
mediante la
interacción con
Inmunocomplejos



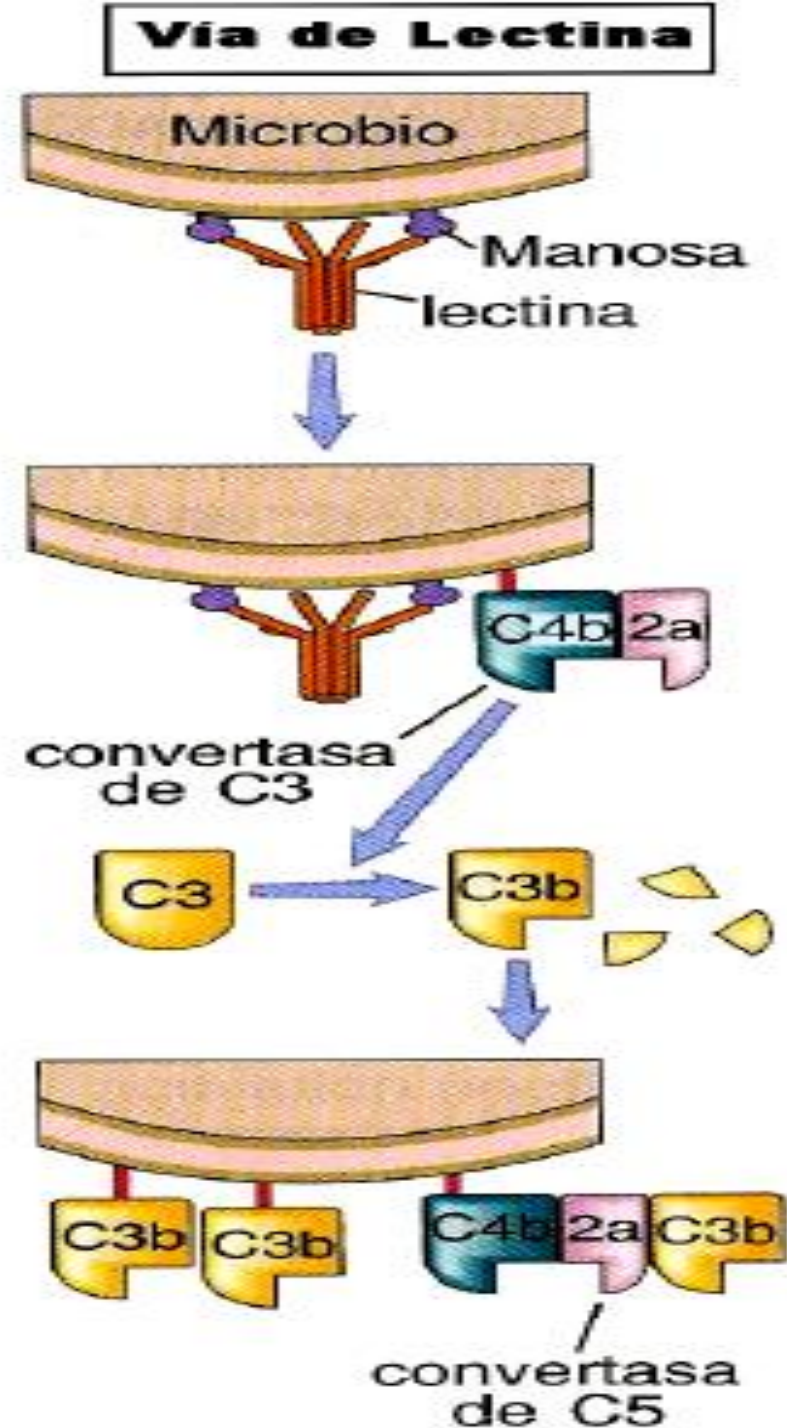
Vía Alternativa:

Conecta el Sistema
Inmune Innato
mediante la
interacción directa
con la superficie del
microorganismo.







Vía de las Lectinas:

Es una variante de la vía clásica, pero, **NO** se inicia con anticuerpos. Interacción directa con la superficie del Microorganismo por MBL



SISTEMA DEL COMPLEMENTO

NOMENCLATURA Y COMPONENTES

- 1. Vía Clásica**  C1, C4, C2, C3
- 2. Vía Alterna**  C3, Factor B, Factor D, Properdina (P)
- 3. Vía de las Lectinas**  Proteína de Unión a Manosa (MBL).
MASP1, MASP2
- Vía Final común**  C5, C6, C7, C8 y C9

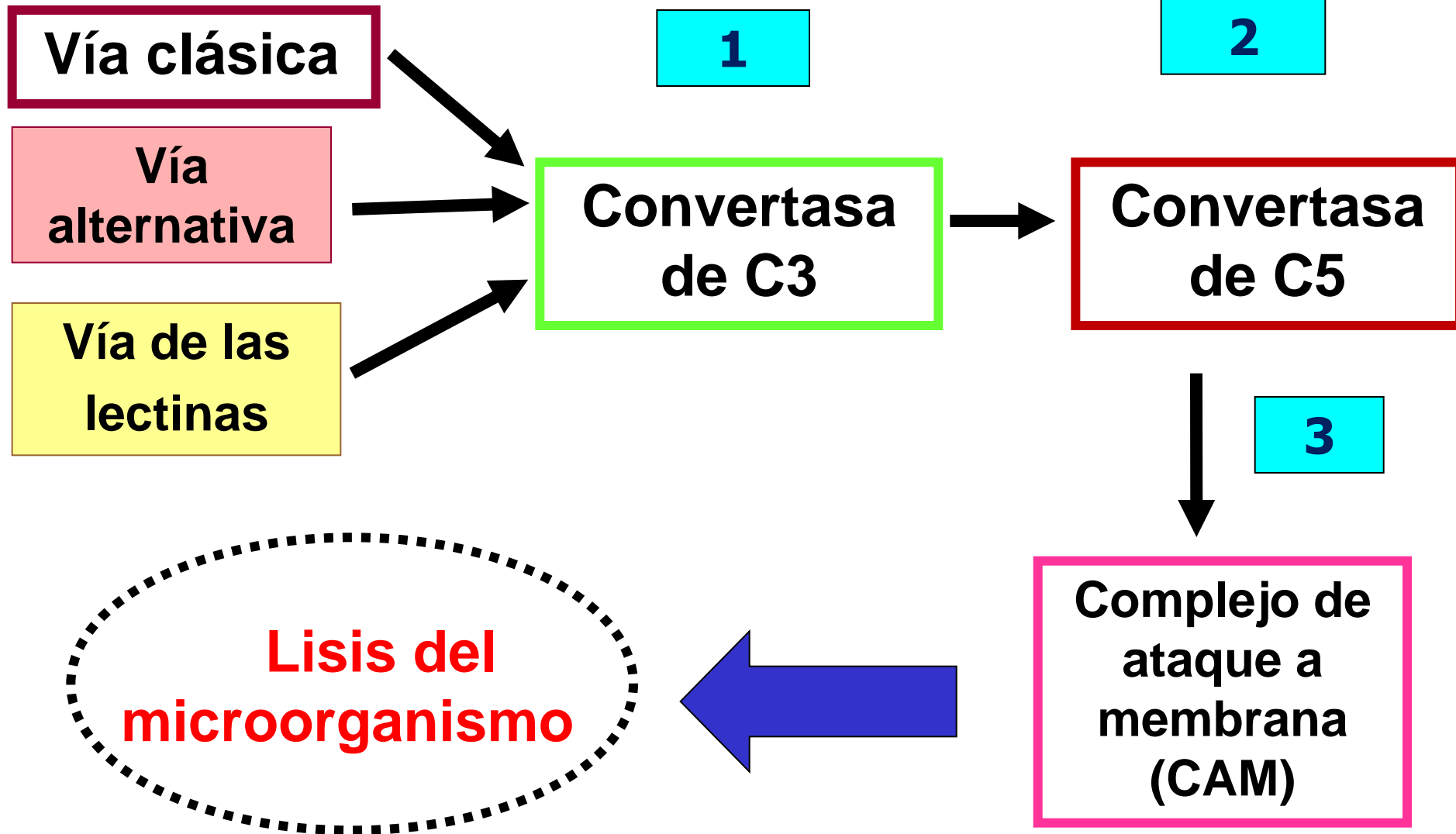
ACTIVADORES DEL COMPLEMENTO

	Anticuerpos	Virus	Bacterias	OTROS
VÍA CLÁSICA	IgM, IgG1 IgG2, IgG3, IgA	Retrovirus	<i>Escherichia.Coli</i> <i>Salmonella</i>	ADN, Lípido A, Heparina , PCR, MBL, Cardiolipina
Vía Alterna		Células infectadas por virus Todos los activadores De la vía clásica	LPS Endotoxinas	Inulina H ₂ O
Vía de las Lectinas			Gram positivos y Gram negativos	Grupos de Manosas terminales

Concentraciones séricas de los componentes del complemento

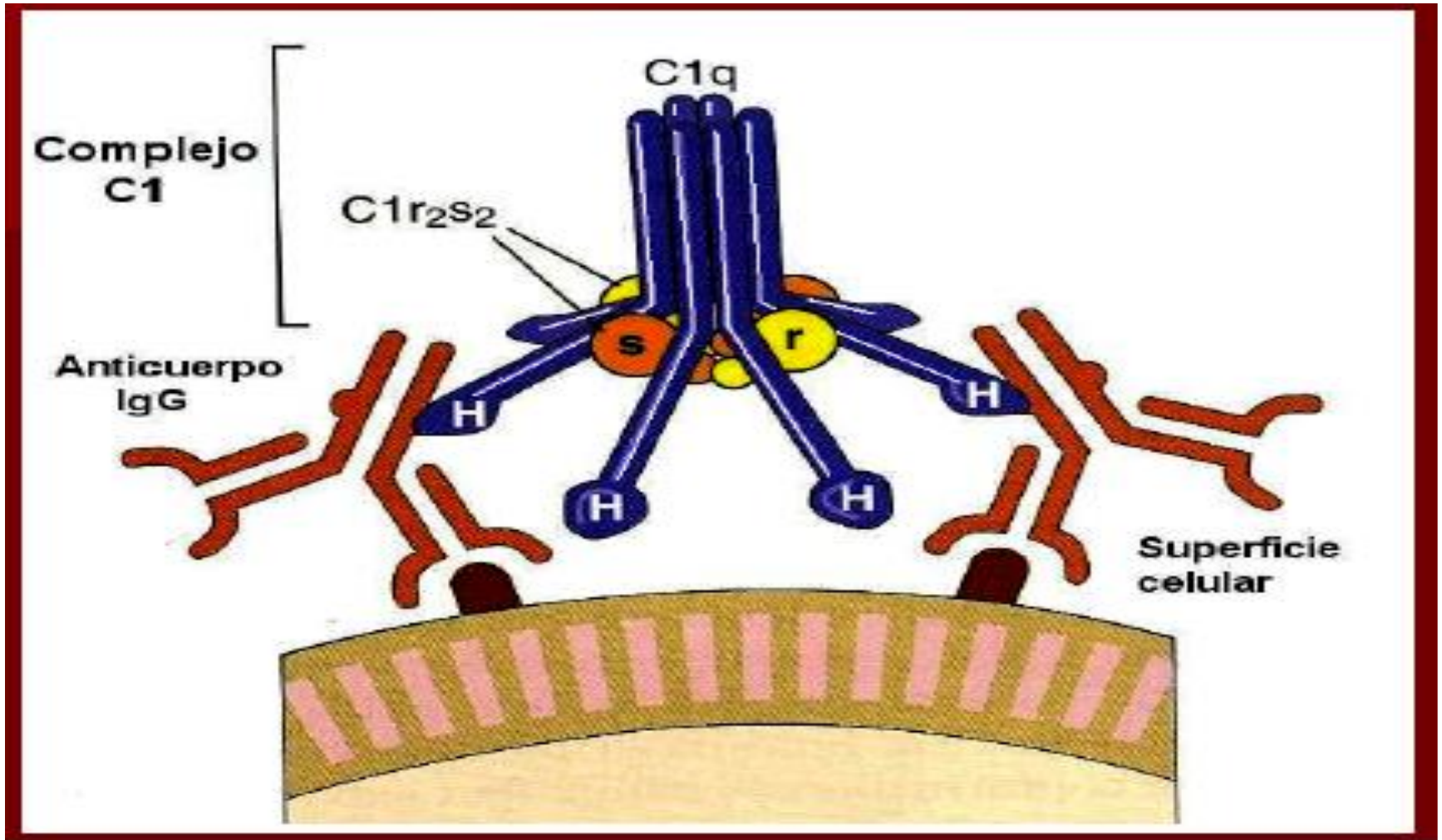
Componentes de la vía Clásica	Peso molecular	Concentración sérica (μg/ml)
C1q	410 000	70
C1r	85 000	34
C1s	85 000	31
C2	102 000	25
C3	190 000	1200
C4	206 000	600
C5	190 000	85
C6	128 000	60
C7	120 000	55
C8	150 000	55
Componentes de la vía Alternativa		
Properdina	53 000	25
Factor B	90 000	<u>225</u>
Factor D	25 000	1

ETAPAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



ACTIVACIÓN DE LA
VÍA CLÁSICA
DEL COMPLEMENTO

VÍA CLÁSICA

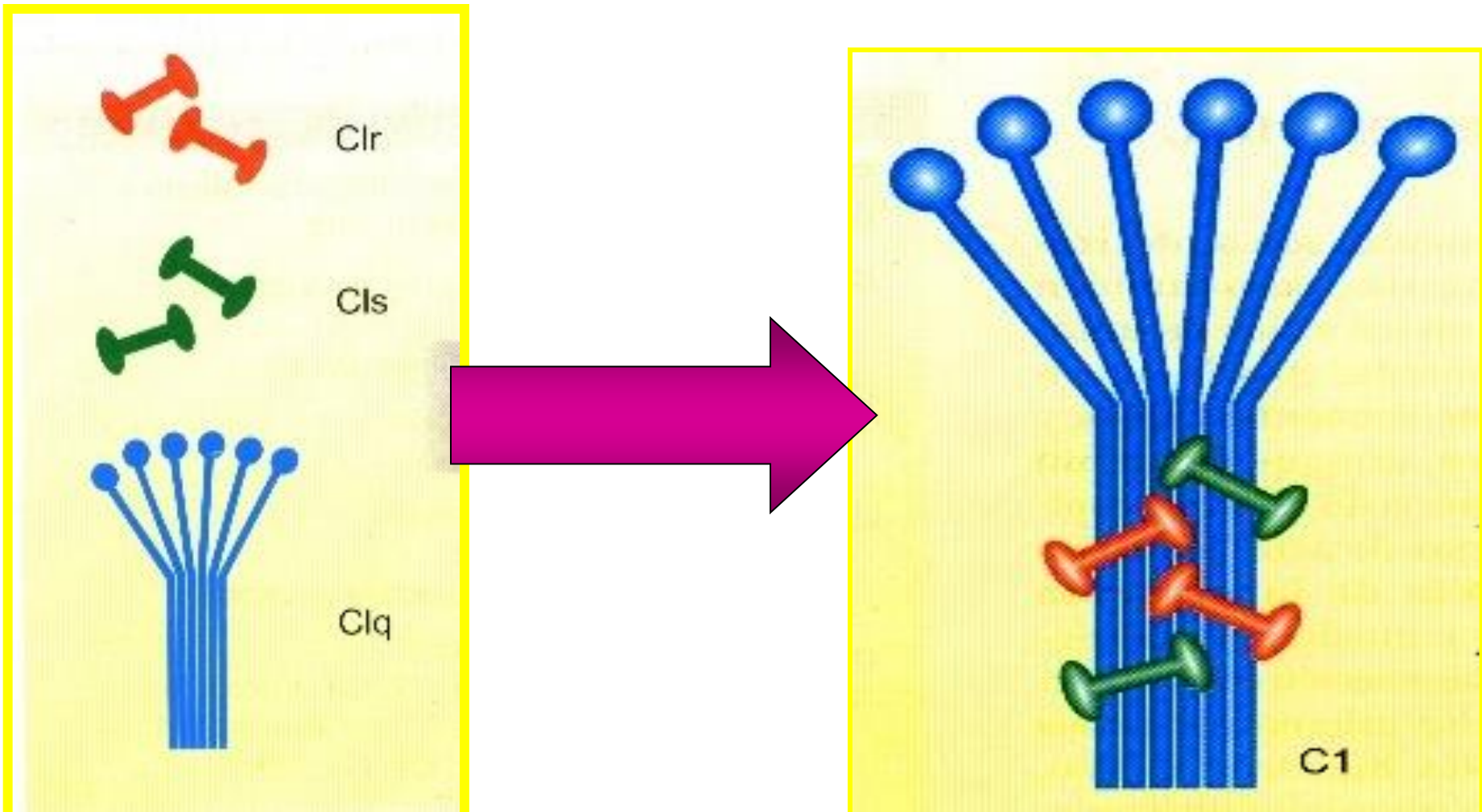


La activación de la vía clásica: Comienza por la unión del complejo C1 a anticuerpos unidos a antígenos (inmunocomplejos).

VÍA CLÁSICA

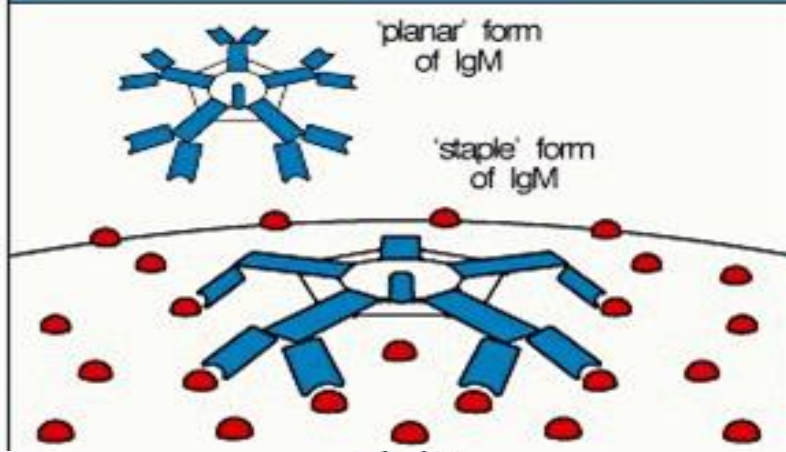
COMPLEJO C1

DOMINIOS DE UNIÓN A LOS ANTICUERPOS

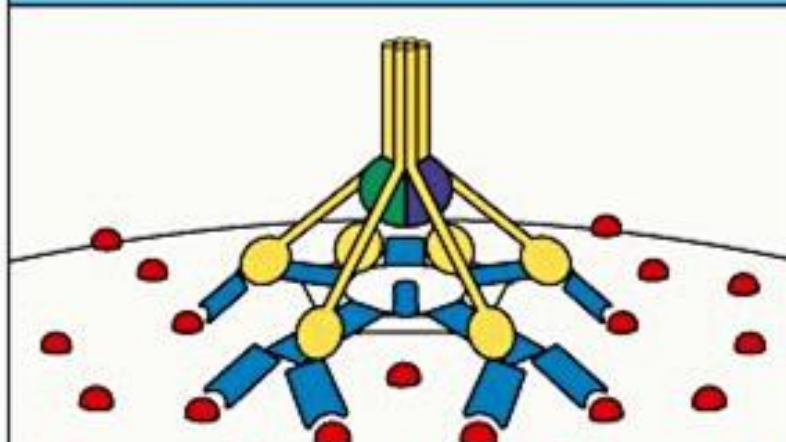


UNIÓN DE C1q - ANTICUERPO

Pentameric IgM molecules bind to antigens on bacterial surface and adopt 'staple' form

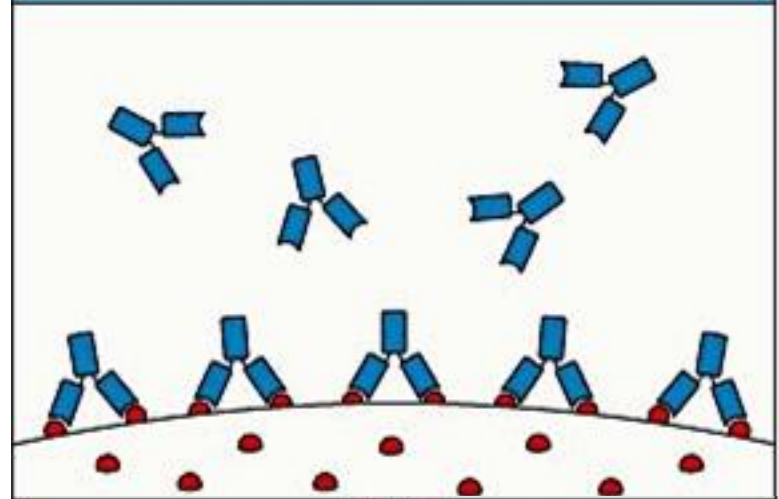


C1q binds to one bound IgM molecule

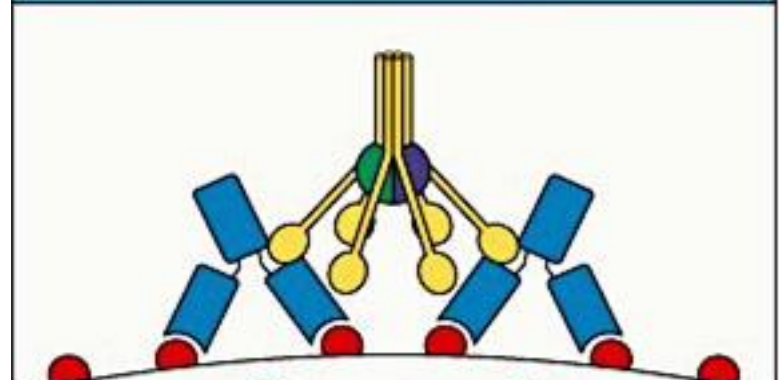


Binding of C1q to Ig activates C1r, which cleaves and activates the serine protease C1s

IgG molecules bind to antigens on bacterial surface



C1q binds to at least two IgG molecules

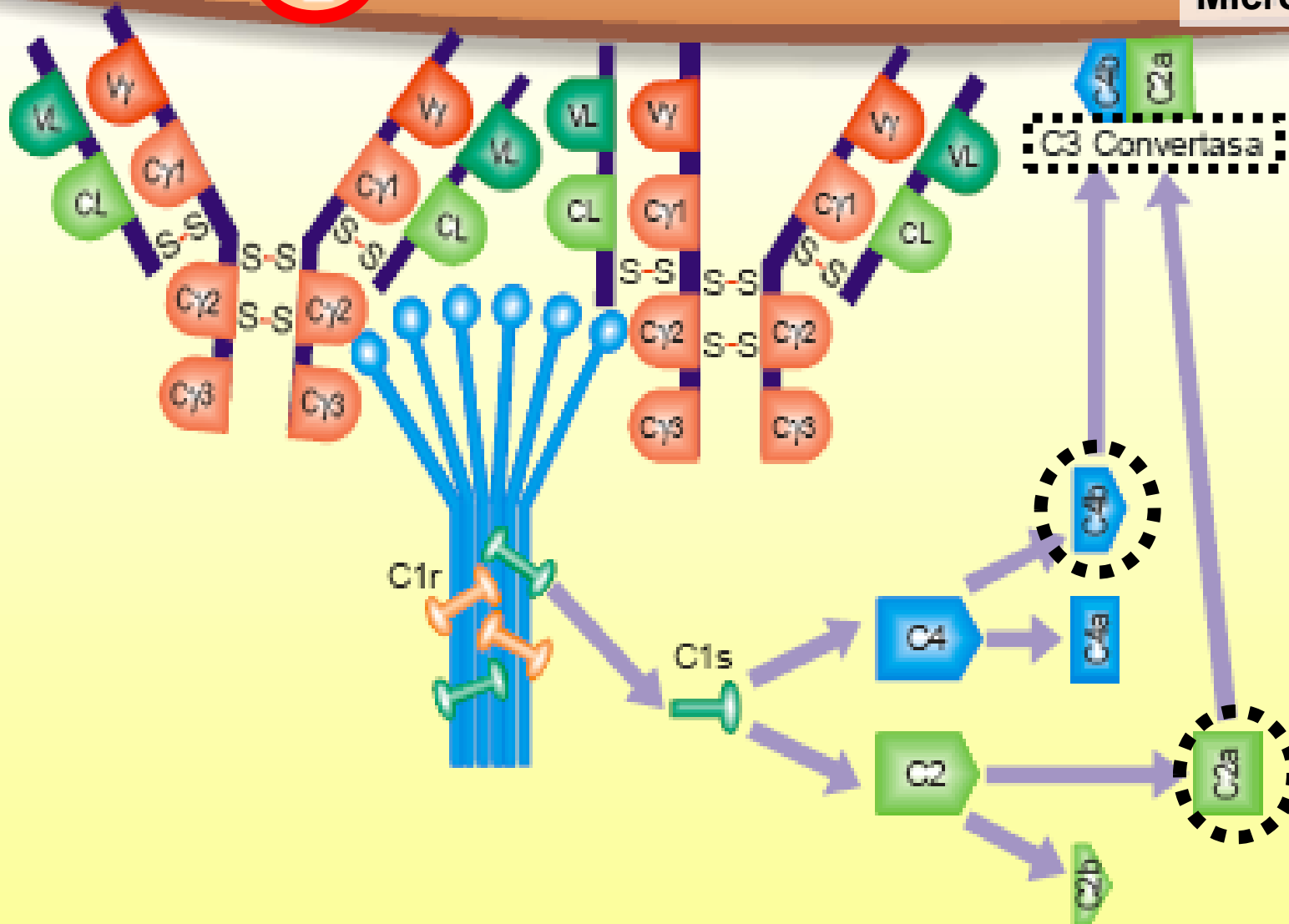


ACTIVACIÓN DE LA VÍA CLÁSICA

1

FORMACIÓN DE LA CONVERTASA DE C3

Membrana del Microorganismo

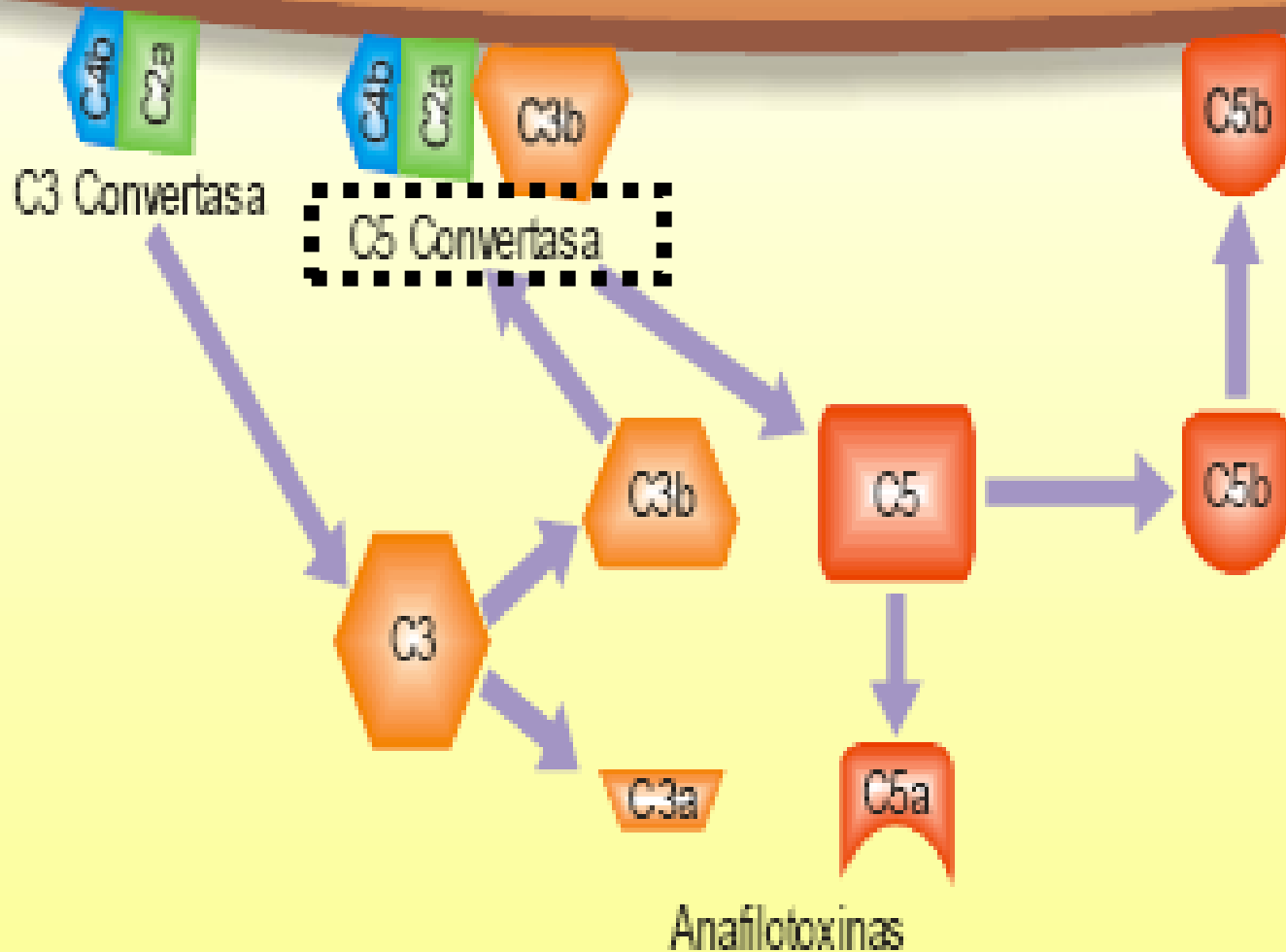


ACTIVACIÓN DE LA VÍA CLÁSICA

2

Formación de la Convertasa de C5

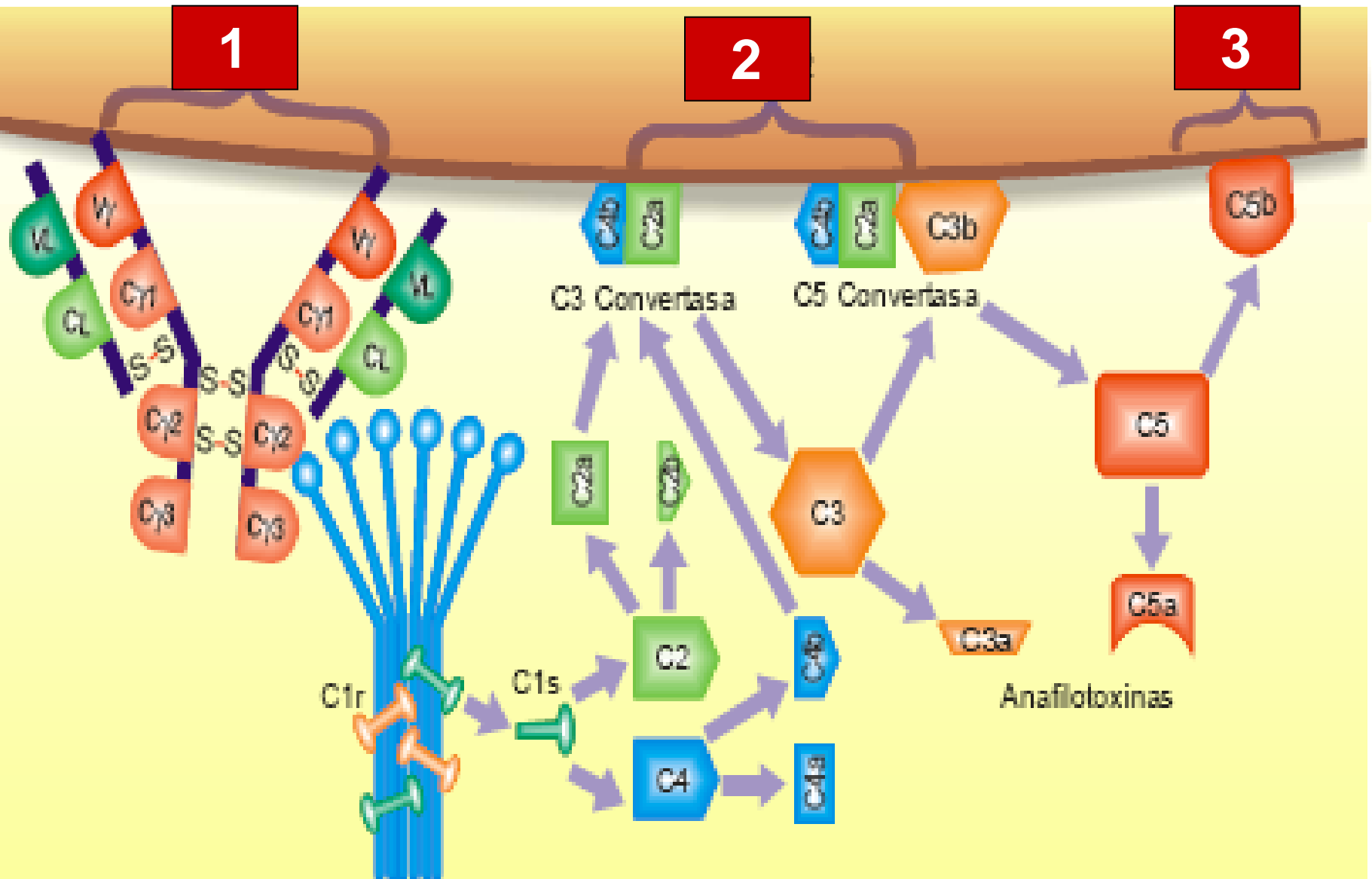
Membrana del Microorganismo



RESUMEN...

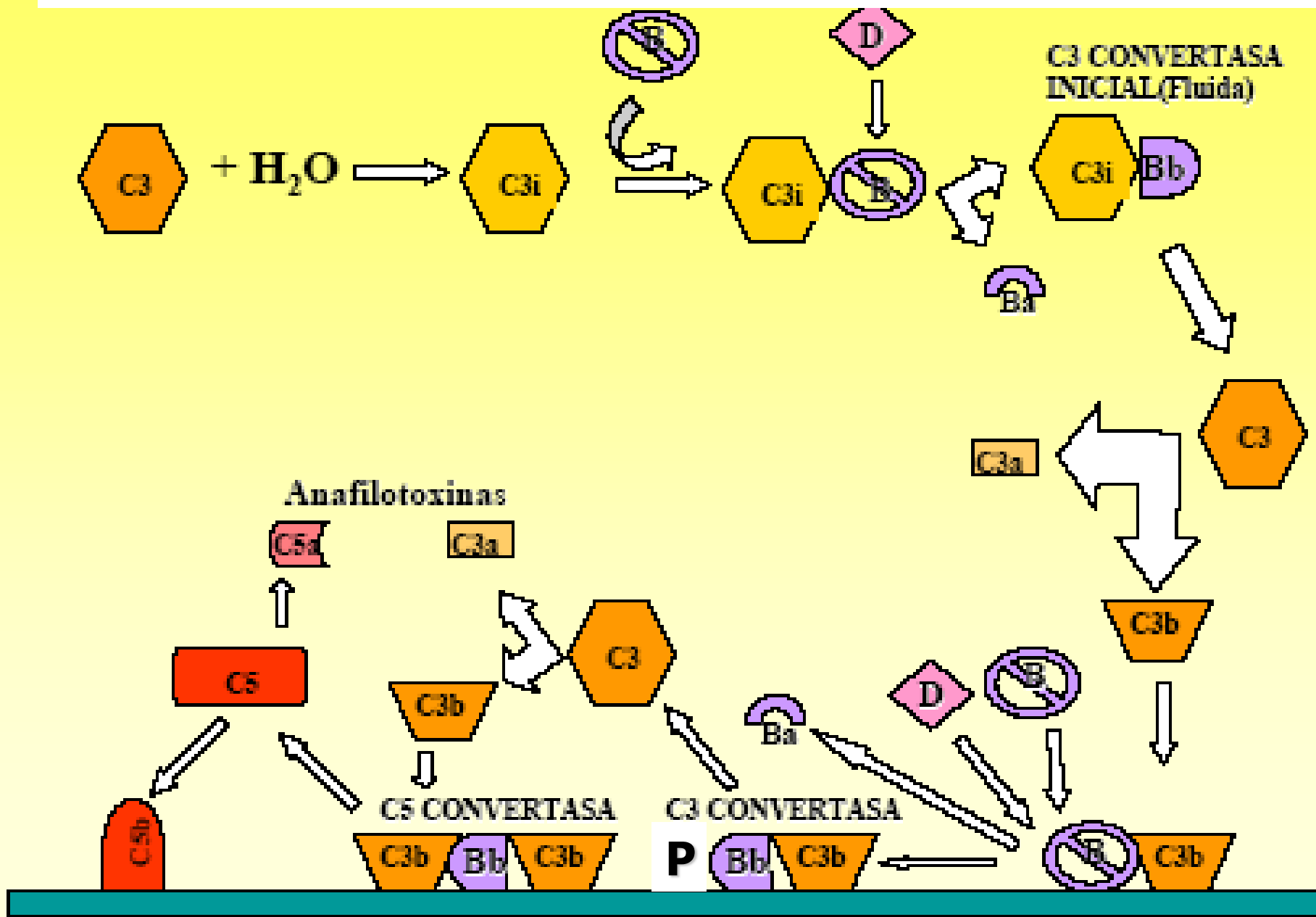
VÍA CLÁSICA

ACTIVACIÓN DE LA VÍA CLÁSICA



ACTIVACIÓN DE LA
VÍA ALTERNA
DEL COMPLEMENTO

ACTIVACIÓN DE LA VÍA ALTERNA DEL COMPLEMENTO



Membrana del Microorganismo

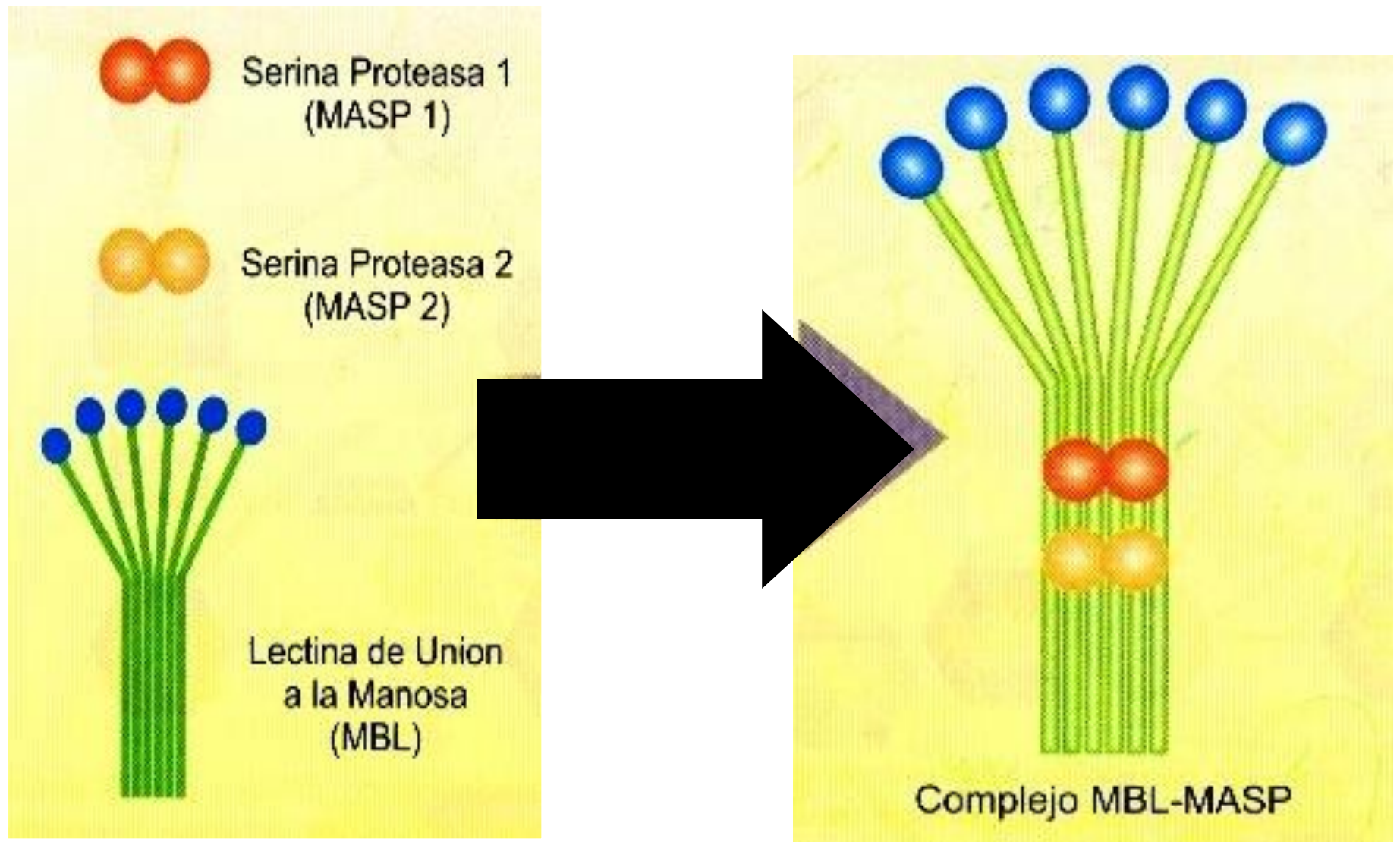
Fig. Realizada por el Dr. J. Corado

ACTIVACIÓN DE LA

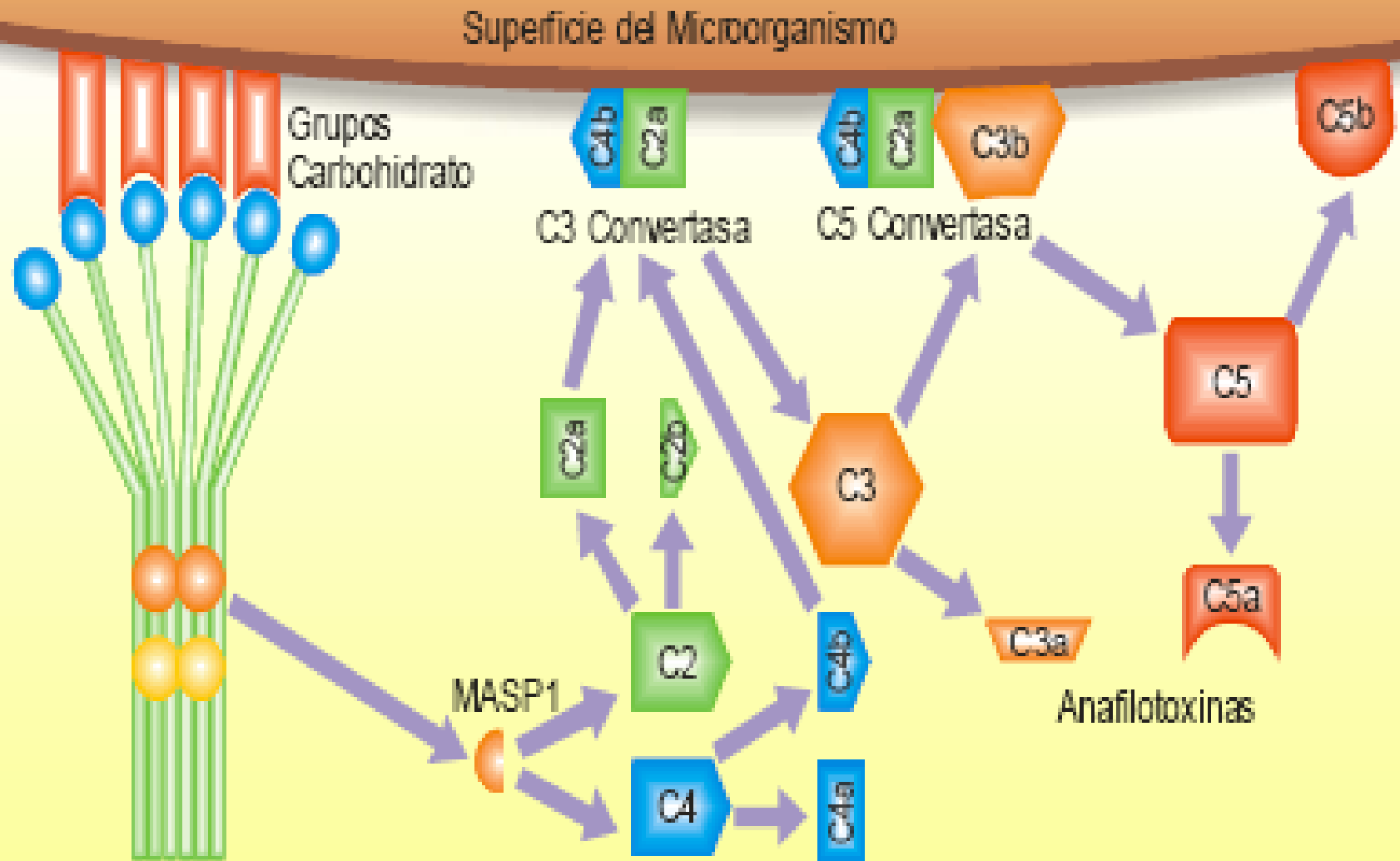
VÍA

DE LAS LECTINAS

ESTRUCTURA DE LA LECTINA DE UNION A LA MANOSA (MBL)

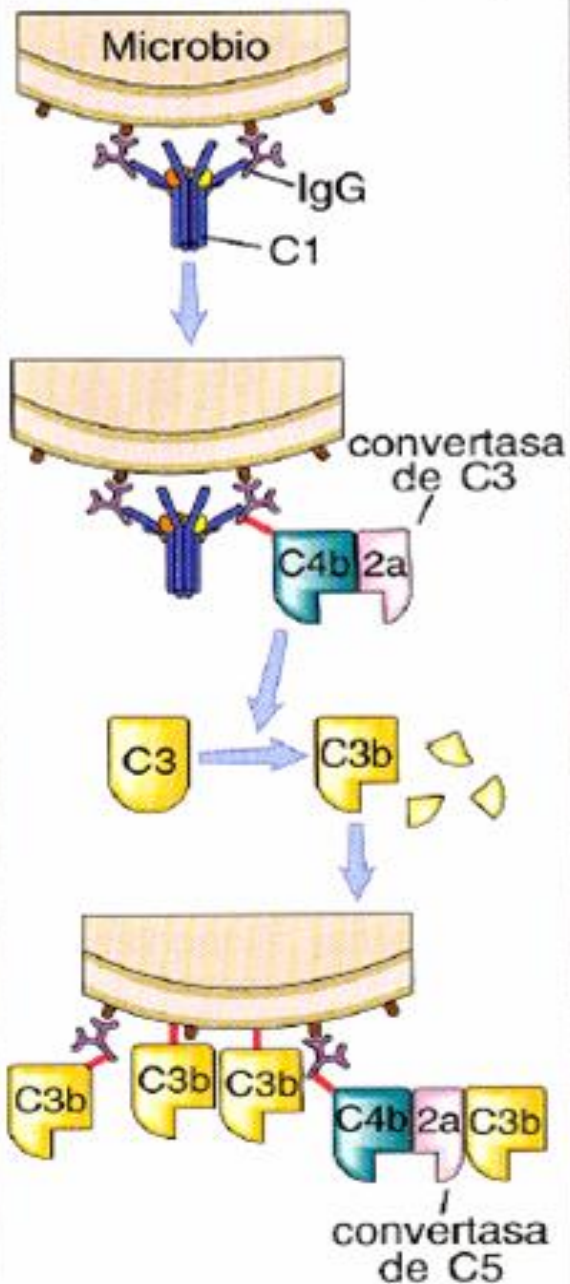


ACTIVACIÓN DE LA VÍA DE LAS LECTINAS

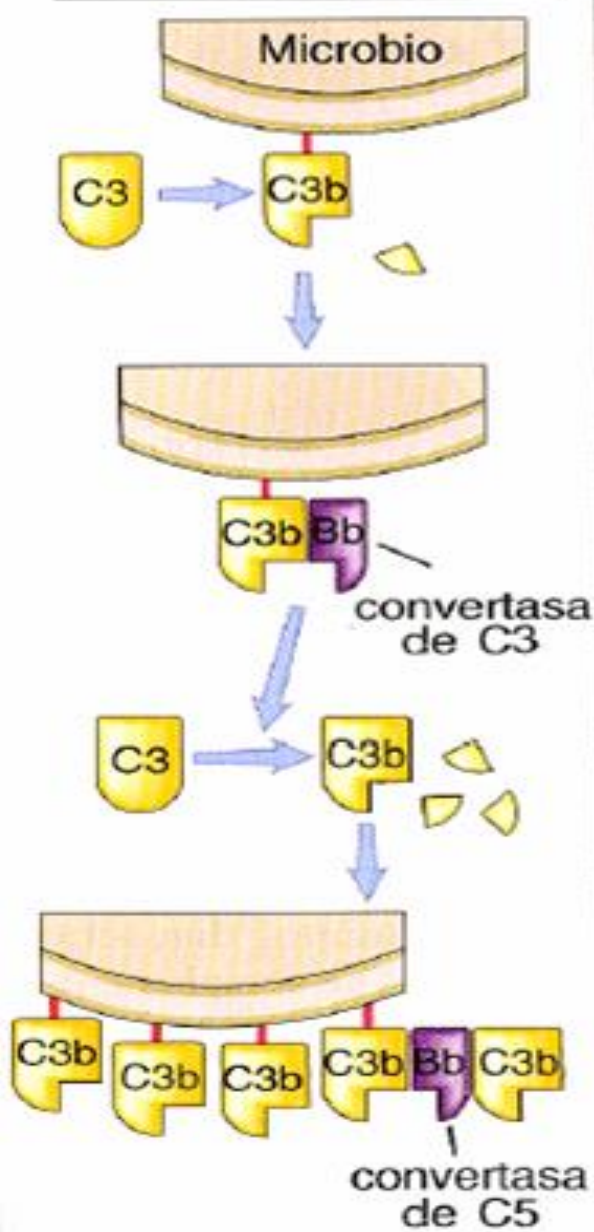


RESUMEN 1.....!

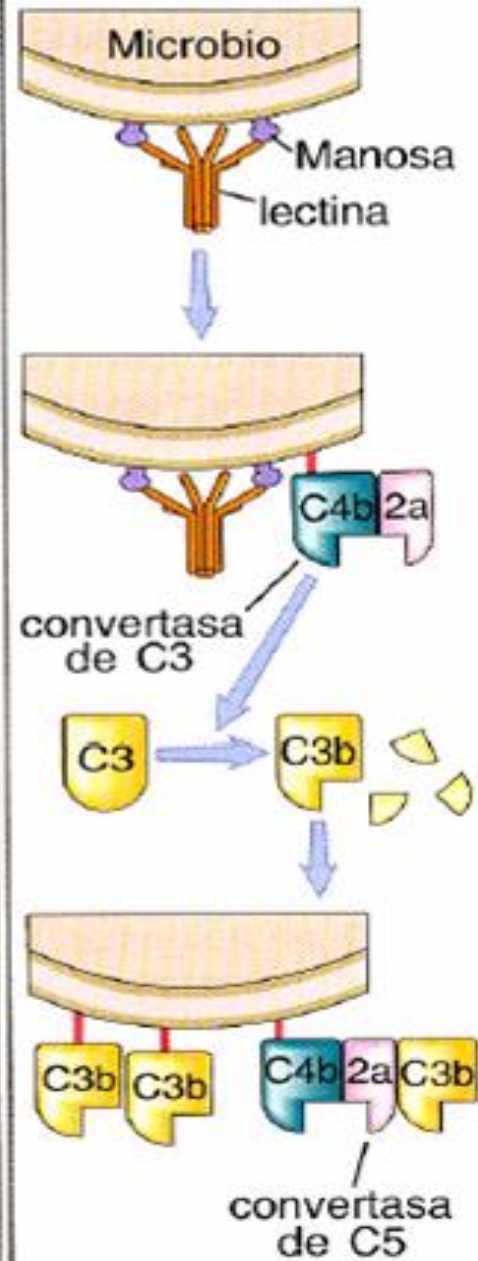
Vía Clásica



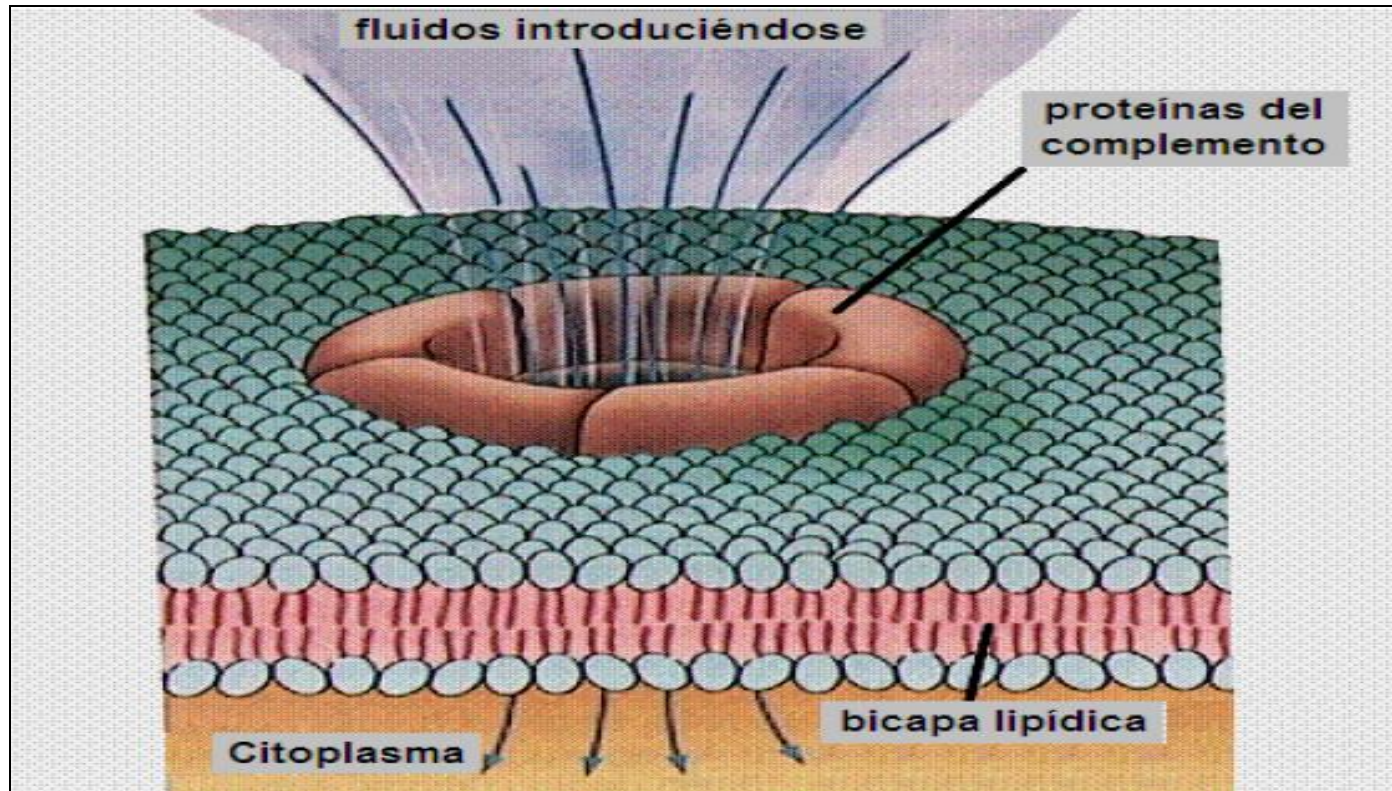
Vía Alternativa



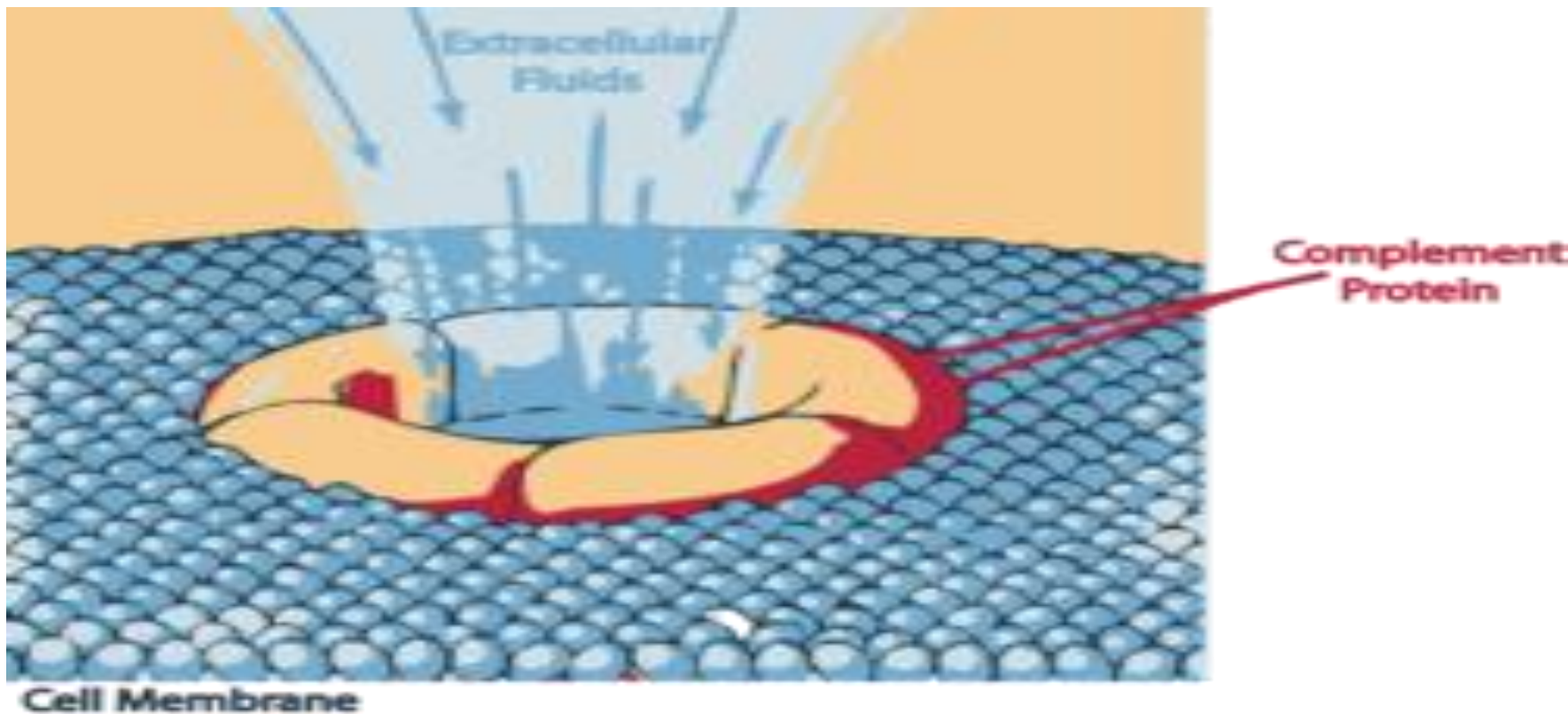
Vía de Lectina



VIA FINAL COMUN.!!!

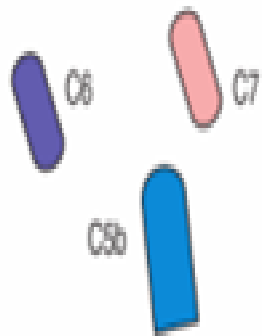


COMPLEJO DE ATAQUE A MEMBRANA (CAM)

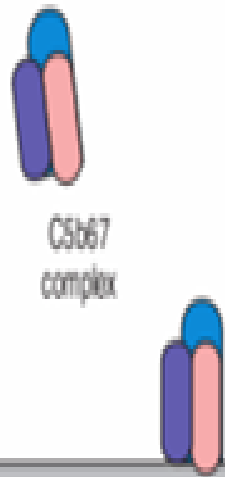


COMPLEJO DE ATAQUE A MEMBRANA (CAM)

C5b binds C6 and C7



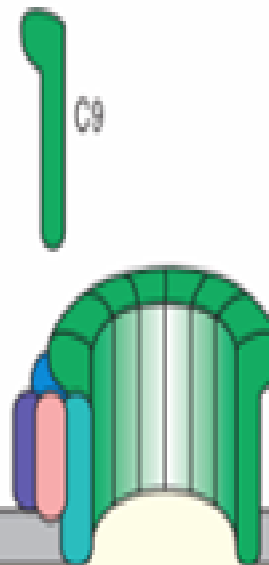
C5b67 complexes bind to membrane via C7



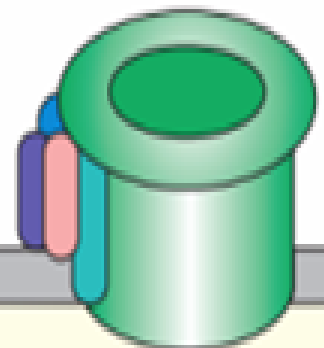
C8 binds to the complex and inserts into the cell membrane



C9 molecules bind to the complex and polymerize



10-16 molecules of C9 bind to form a pore in the membrane



RESUMEN 2.....!!

Vía Clásica

Vía de la MBL

Vía Alternativa

Complejo Ag-Ab
(IgM, IgG)

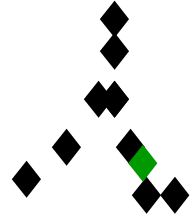


C1q-C1r-C1s

C4

C2

Polisacáridos con
manosa

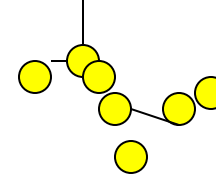


MBL-MSP-1,2

C4

C2

Polisacáridos
(Inulina, zimosan)



C3/H₂O

Factor B/Factor D

Properdina

C3

C5

C6

C7

C8

C9



**Complejo de Ataque
a Membrana (CAM)**

RECEPTORES DEL COMPLEMENTO

CR1



CR2



CR1 (CD35)

CR2 (CD21)

CR3



CR4



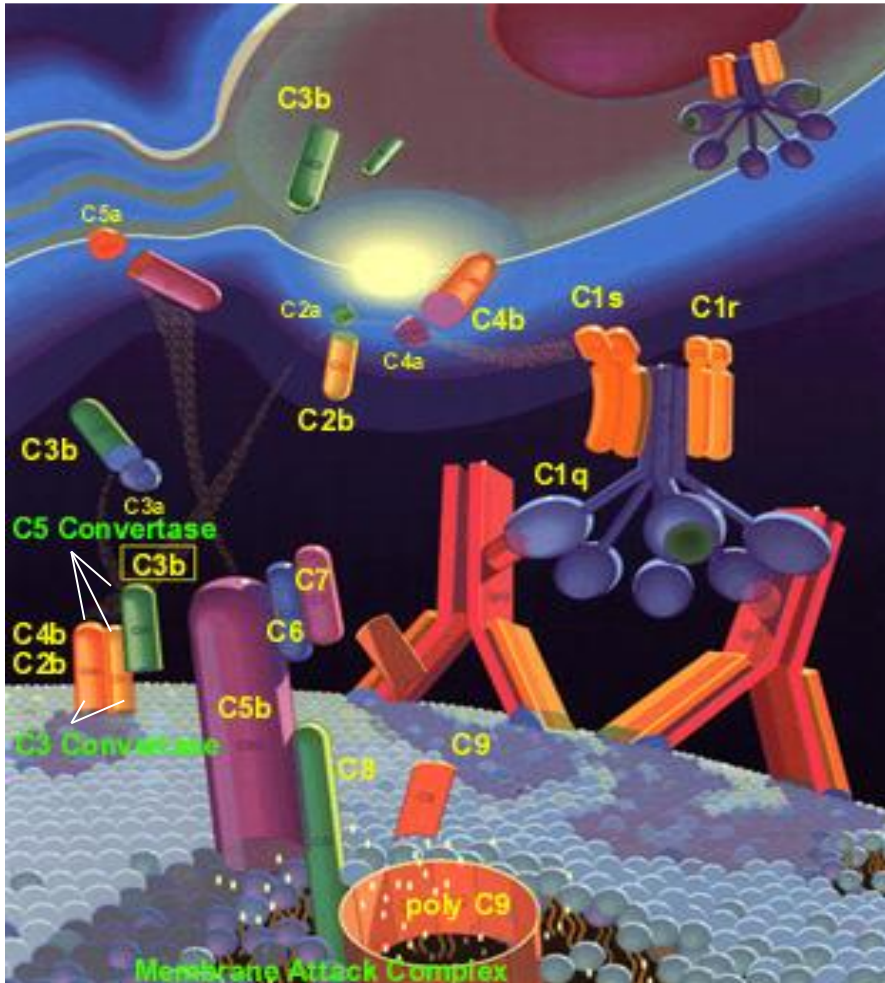
Membrana Celular

CR3 (CD11b/CD18)

CR4 (CD11c/CD18)

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, Bcells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein– Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein–Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO



1.- OPSONIZACIÓN

2.- LISIS CELULAR

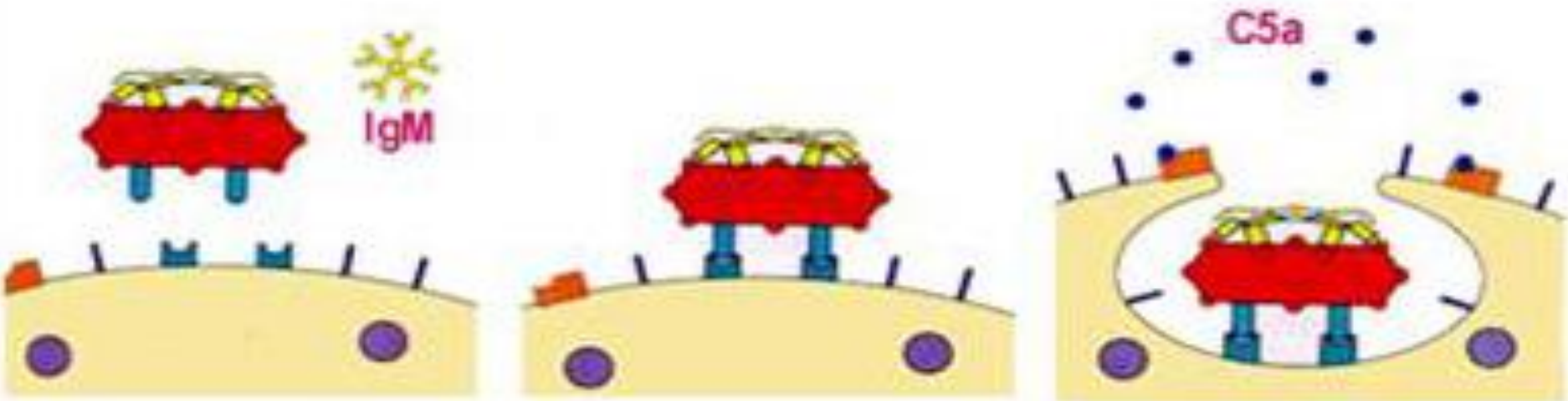
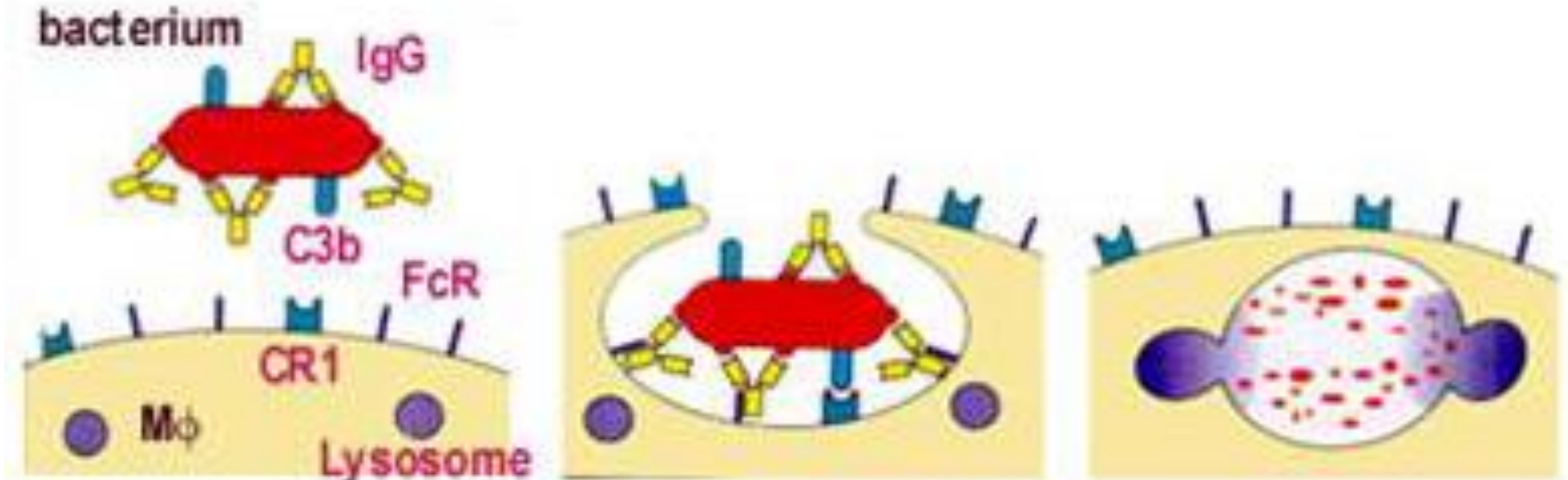
3.- DEPURAR COMPLEJOS INMUNES

4.- ACTIVIDAD PRO-INFLAMATORIA

5. Coestimulación de LB

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO

1.- OPSONIZACIÓN **C3b, C4b/iC3b** Unión a CR1, CR3, CR4 en células fagocíticas

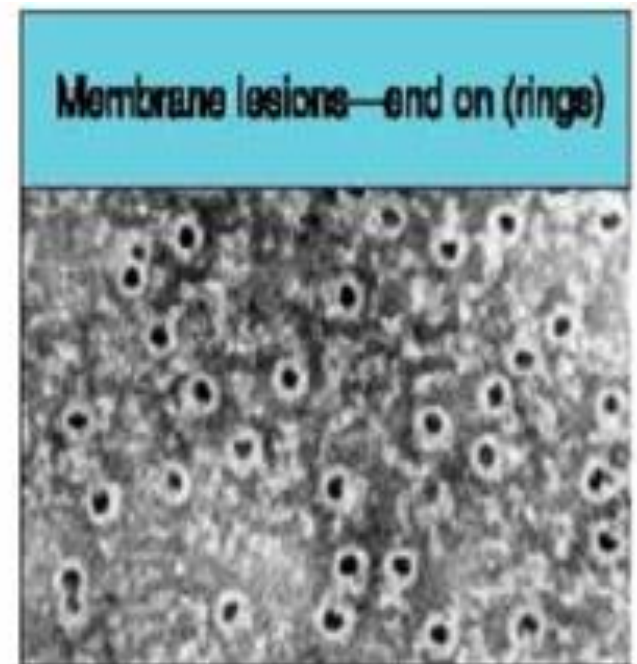
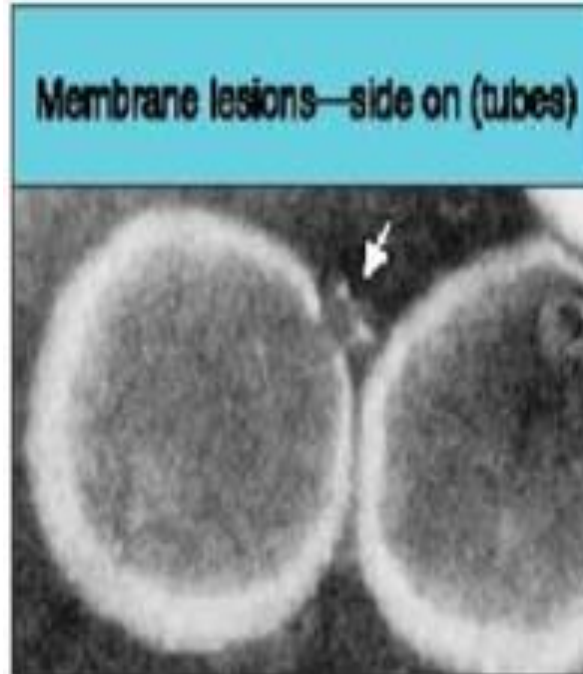
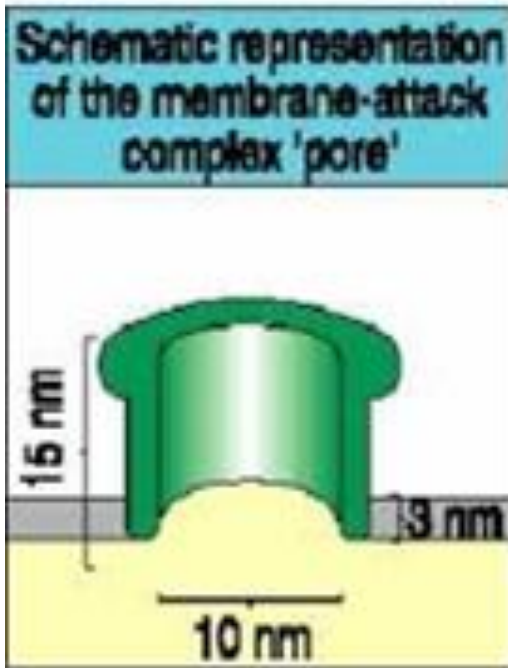


FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO

2.- LISIS CELULAR

C5b-C9

Formación de poros en la membrana celular



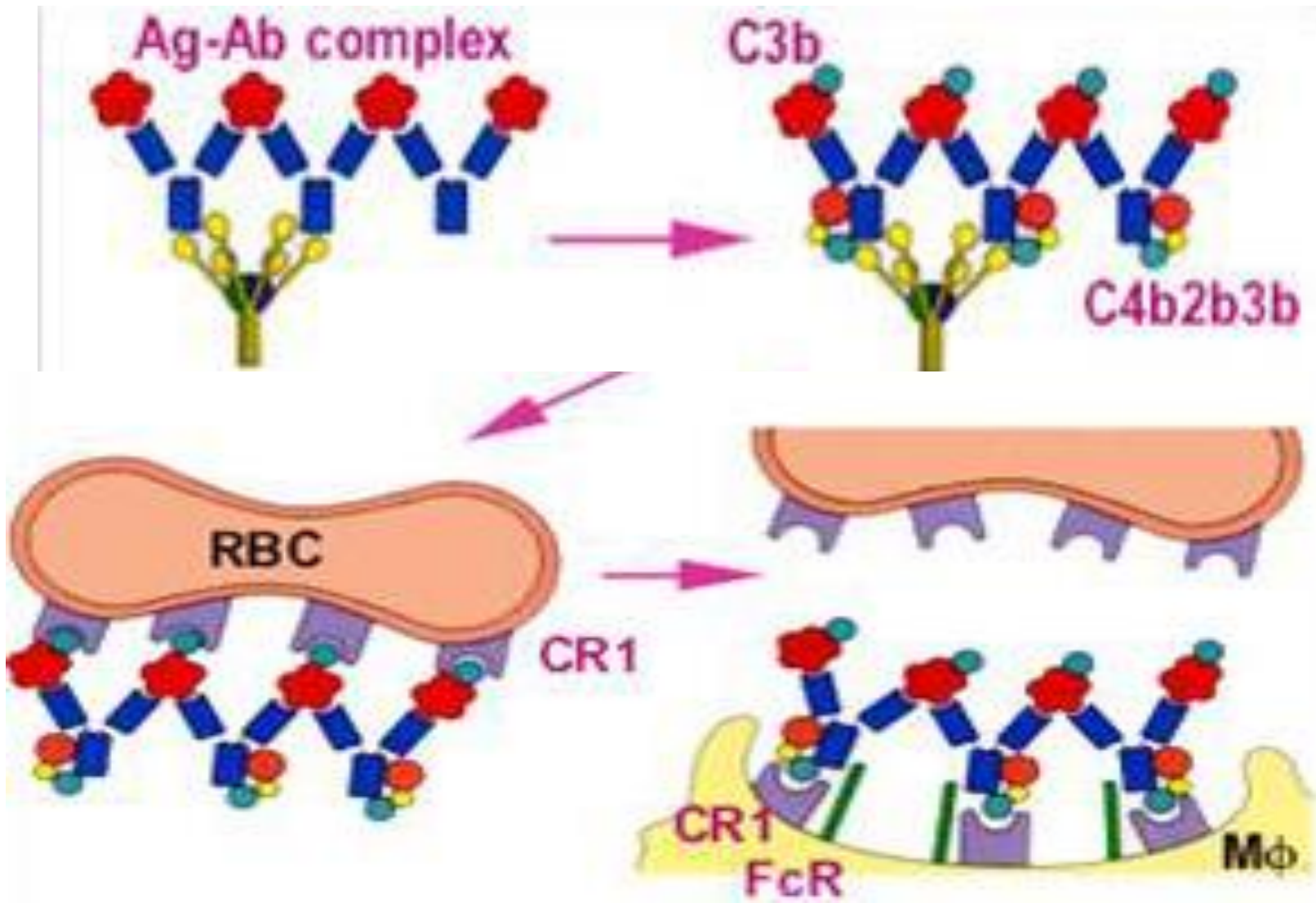
Destrucción de membrana bacteriana

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO

3.- DEPURACIÓN DE C.I

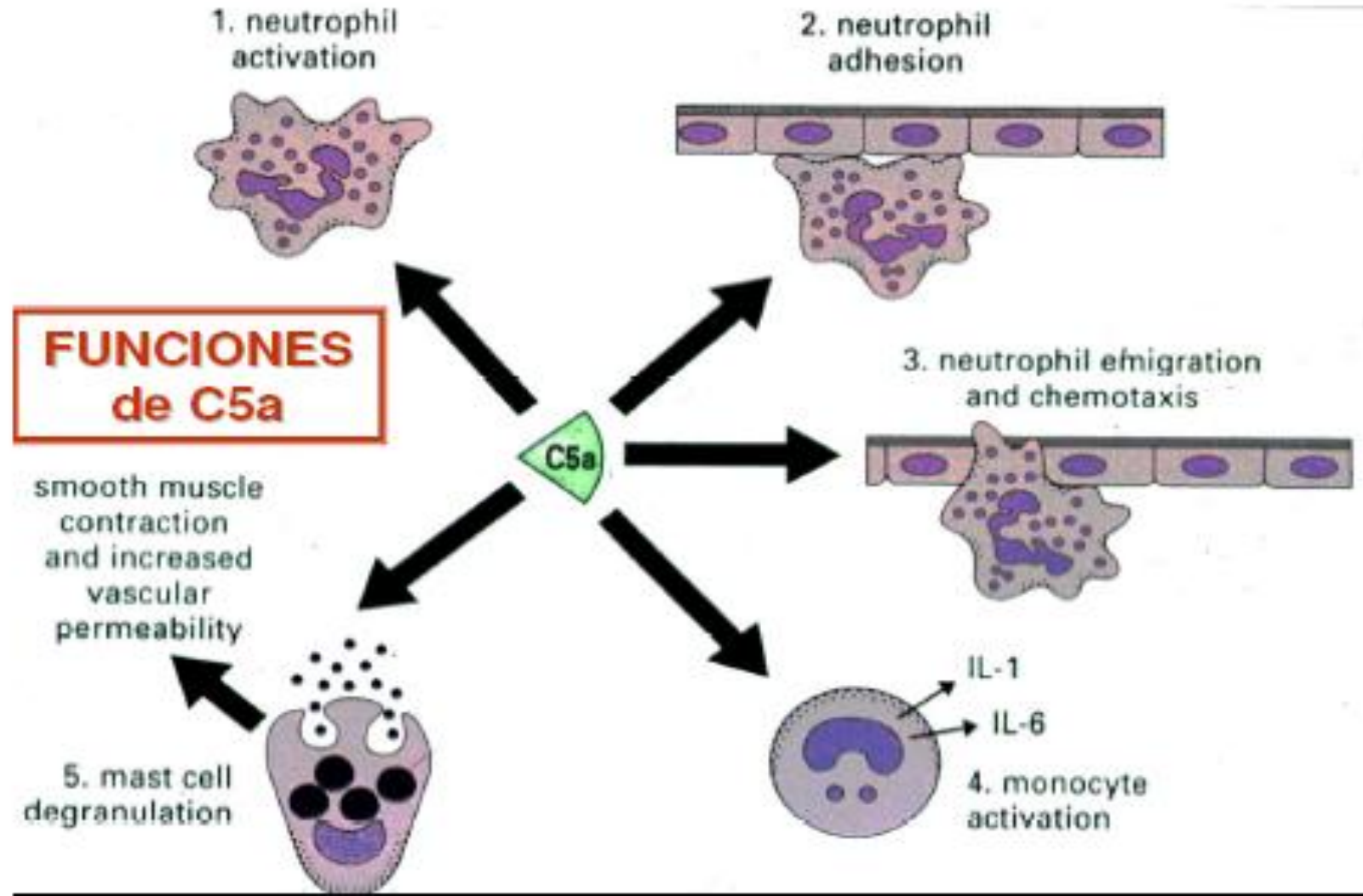
C3b, C4b

Eliminación de CI en bazo/hígado



FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COMPLEMENTO

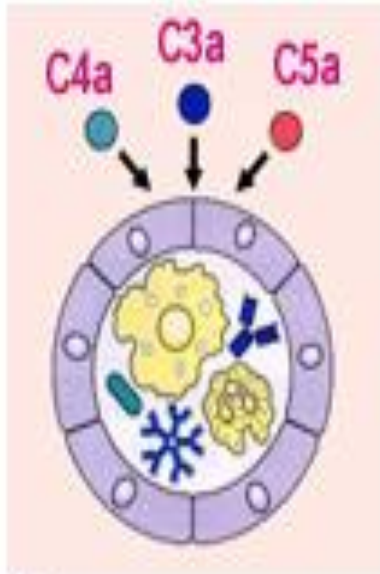
4.- ACTIVIDAD PRO-INFLAMATORIA C5a, C3a, C4a (Anafilotoxinas)



Respuesta Inflamatoria y Anafilaxis

FRAGMENTO SOLUBLES: ANAFILATOXINAS

1



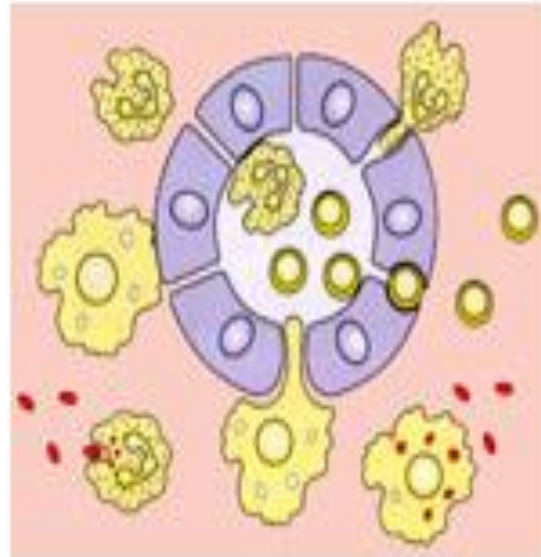
Incrementa permeabilidad vascular

2



Se extravasan Igs y C'

3



Migración de M0, PMNs y Linfocitos

C5a > C3a > C4a:

Liberación de histamina por el mastocito

C5a:

Contracción del musculo liso y células endoteliales.

<p>Célula diana para:</p> <p>C5a C3a</p>	<h1>Funciones Biológicas</h1>
<p>Neutrofilos y monocitos</p>	<p>Quimiotaxis: Las células son atraídas desde la periferia hacia el foco de infección.</p>
<p>Neutrofilos, monocitos, Mϕ y eosinofilos</p>	<p>Activación celular: Producción de citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos de inflamación, enzimas lisosómicas.</p> <p>Incremento de la actividad fagocítica</p>
<p>Mastocitos</p>	<p>Activación celular: Liberación de Histamina, Serotonina y leucotrienos. Producción de citocinas, quimiocinas.</p>
<p>Endotelio</p>	<p>Activación celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Permeabilidad vascular, expresión de adhesinas, citocinas, quimiocinas, mediadores lipídicos de la inflamación

EL COMPLEMENTO

Y

PATOLOGÍAS

COMPLEMENTO Y LAS PATOLOGÍAS

DEFICIENCIAS GENÉTICAS

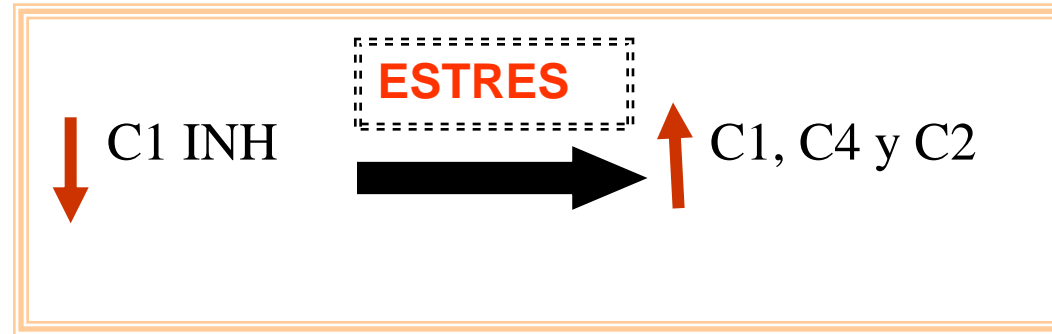
Enf. Autoinmunes (LES, Vasculitis y Glomerulonefritis):

Componentes del Complemento: **C1q, C4, C2, C3.**



Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Déficit de C1- INH: Angioedema hereditario



Edema angioneurótico hereditario

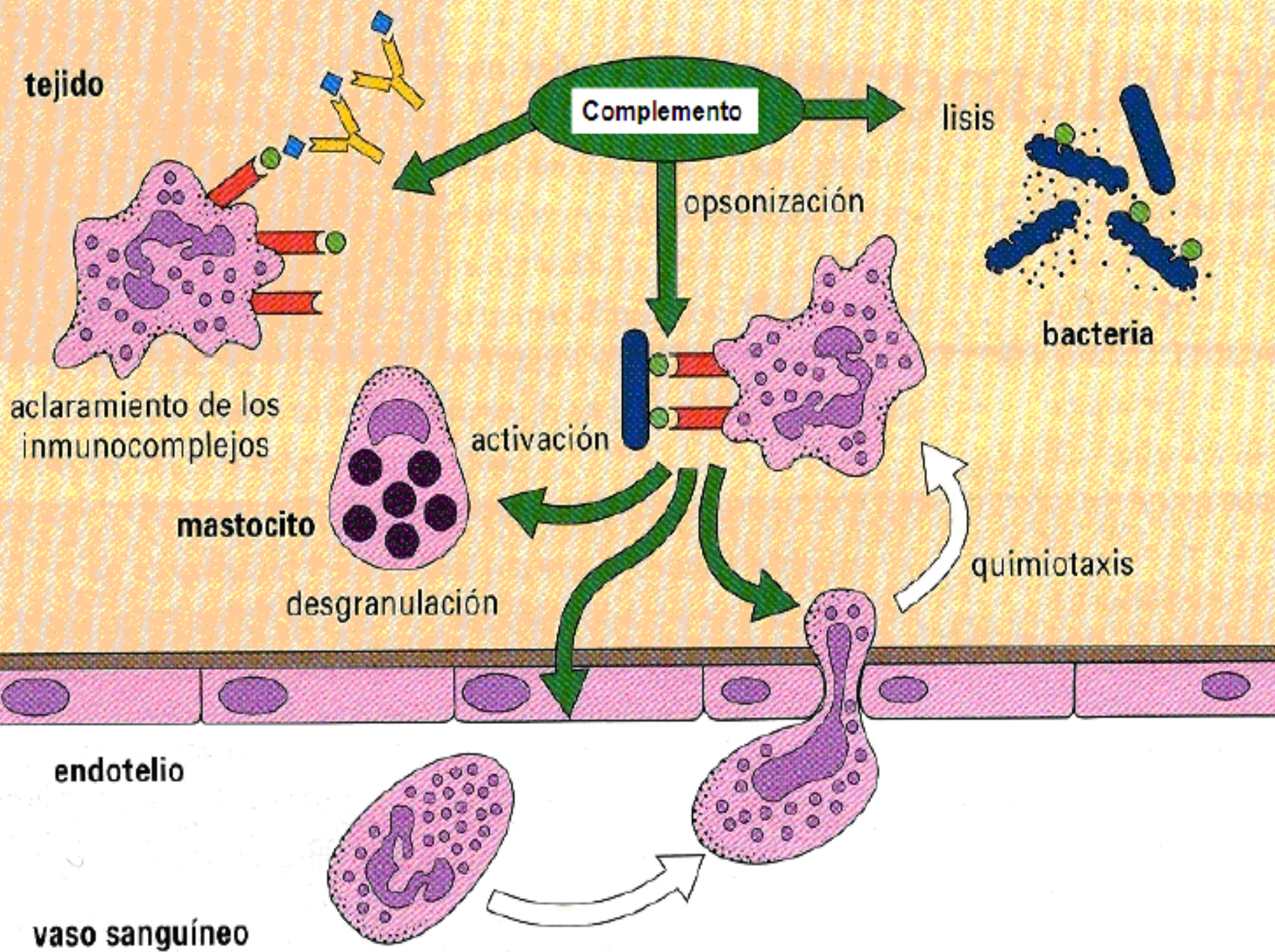
COMPLEMENTO Y LAS PATOLOGÍAS

DEFICIENCIAS GENÉTICAS

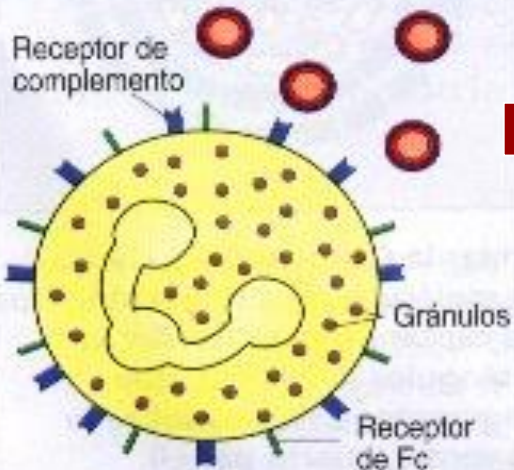
Déficit de C3:

Aumento índice de infecciones
piógenas.

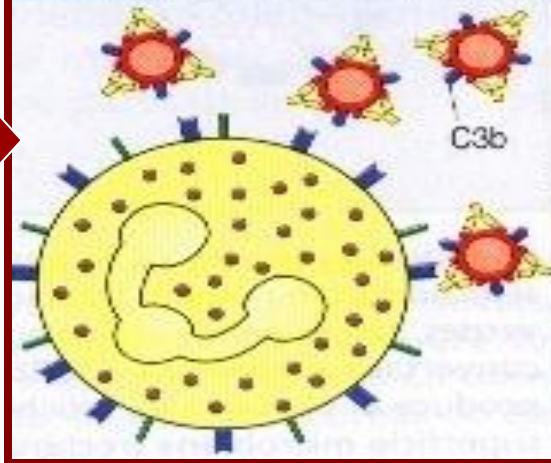
**Pregunta de
Examen...!!!**



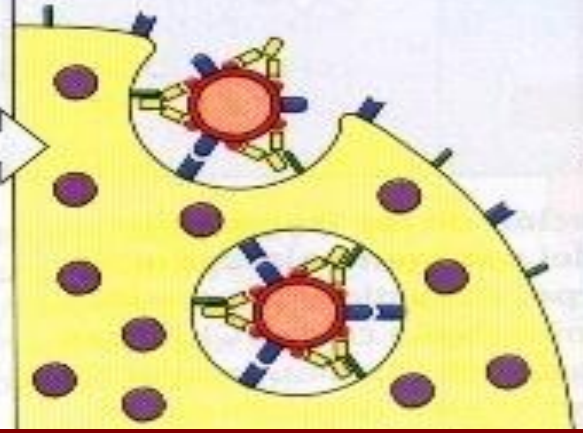
Las bacterias encapsuladas no pueden ser incorporadas por los neutrófilos



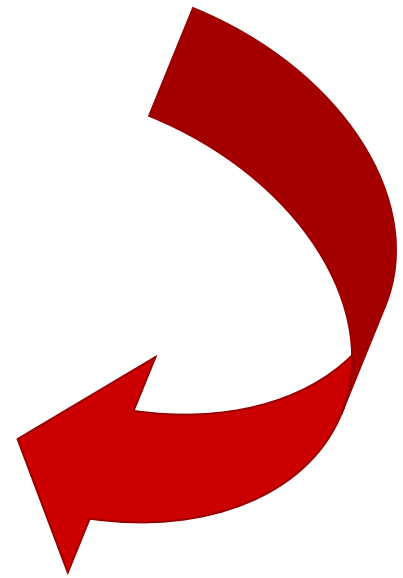
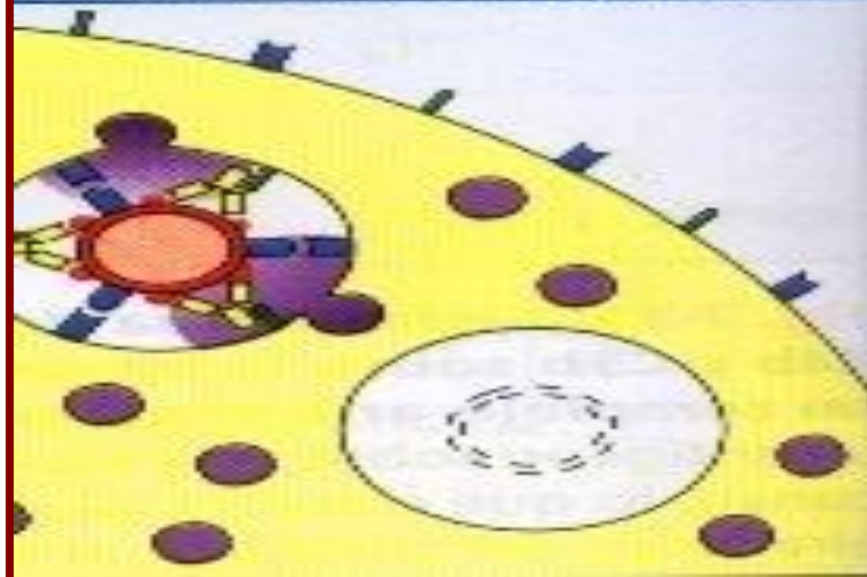
Los anticuerpos unidos a las bacterias activan el complemento y unión de C3b a los microorganismos



La incorporación de las bacterias por los neutrófilos está mediada por los receptores de Fc y los receptores del complemento



Los gránulos se fusionan con los lisosomas y liberan metabolitos tóxicos del oxígeno que causan la muerte de las bacterias

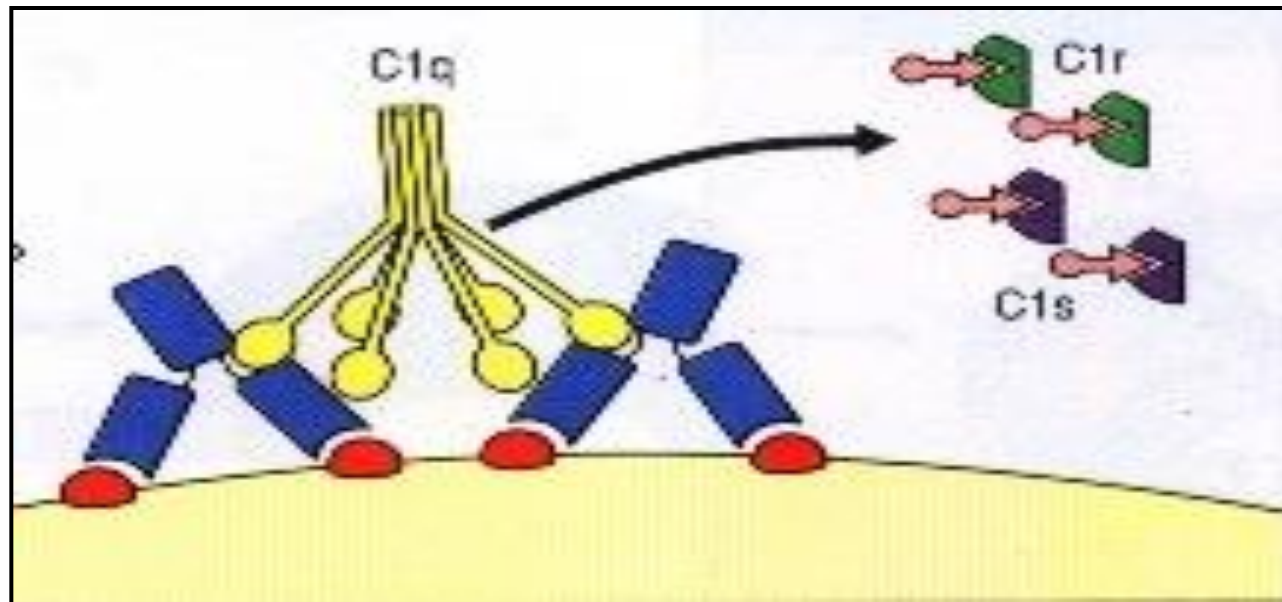
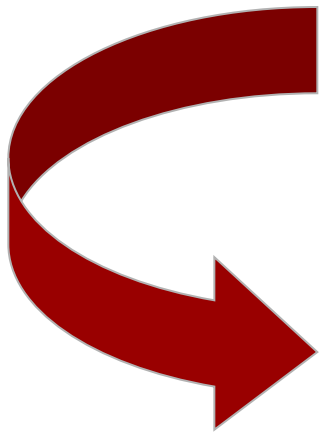
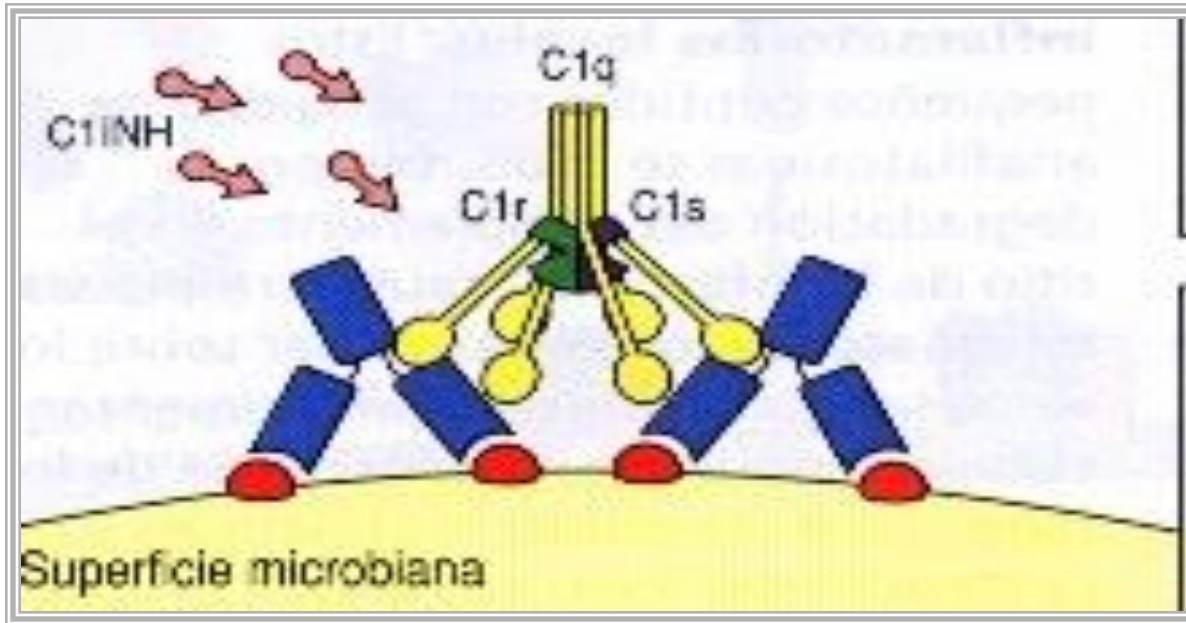


REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO

Reguladores Solubles

Designation	Molecular weight (kDa)	Complement components recognized	Function
C1 inhibitor	105	C1s, C1r	Inhibitor of C1s and C1r
Factor H	150	C3b	Cofactor for C3b cleavage, decay of C3bBb
Factor I	88	C3b, C4b	C3b and C4b cleavage
C4b binding protein, C4bp	540	C4b	Cofactor for C4b cleavage
Vitronectin, S	80	C5b-7	Keeps C5b-7 complex soluble
Clusterin, SP40.	70	C5b-7	Keeps C5b-7 complex soluble

REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO EN FASE SOLUBLE: C1 INH

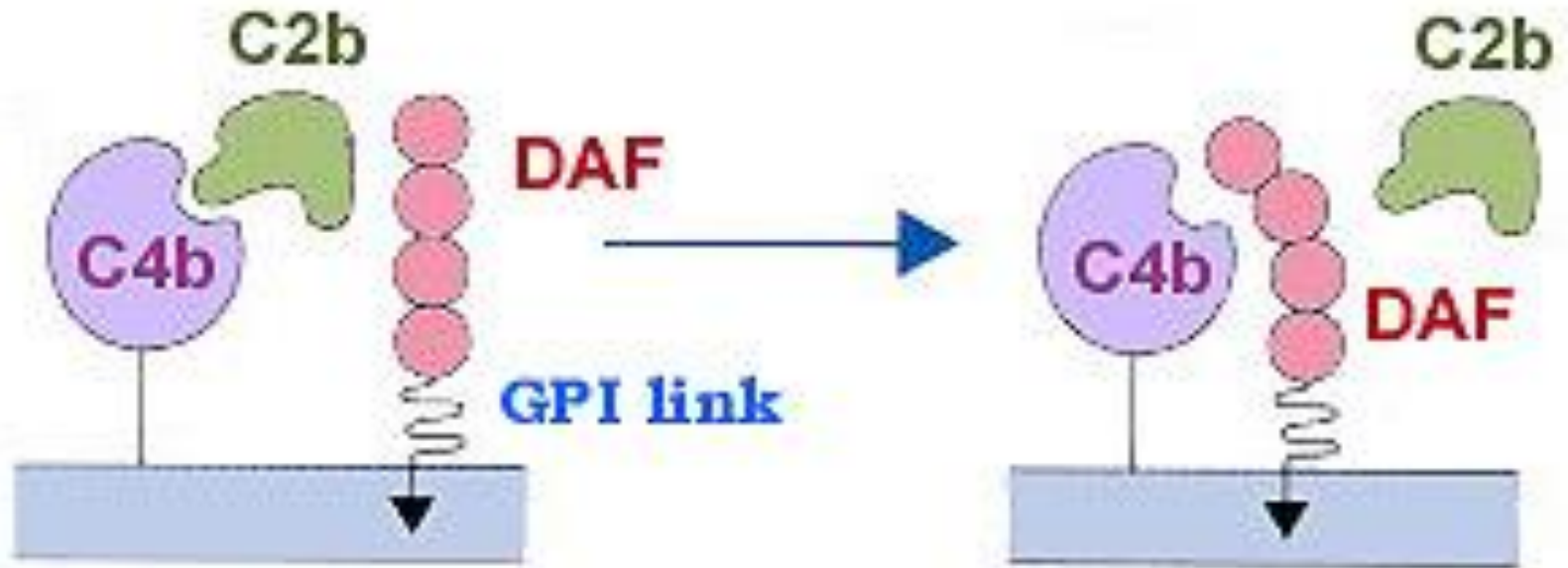


Reguladores de Membrana

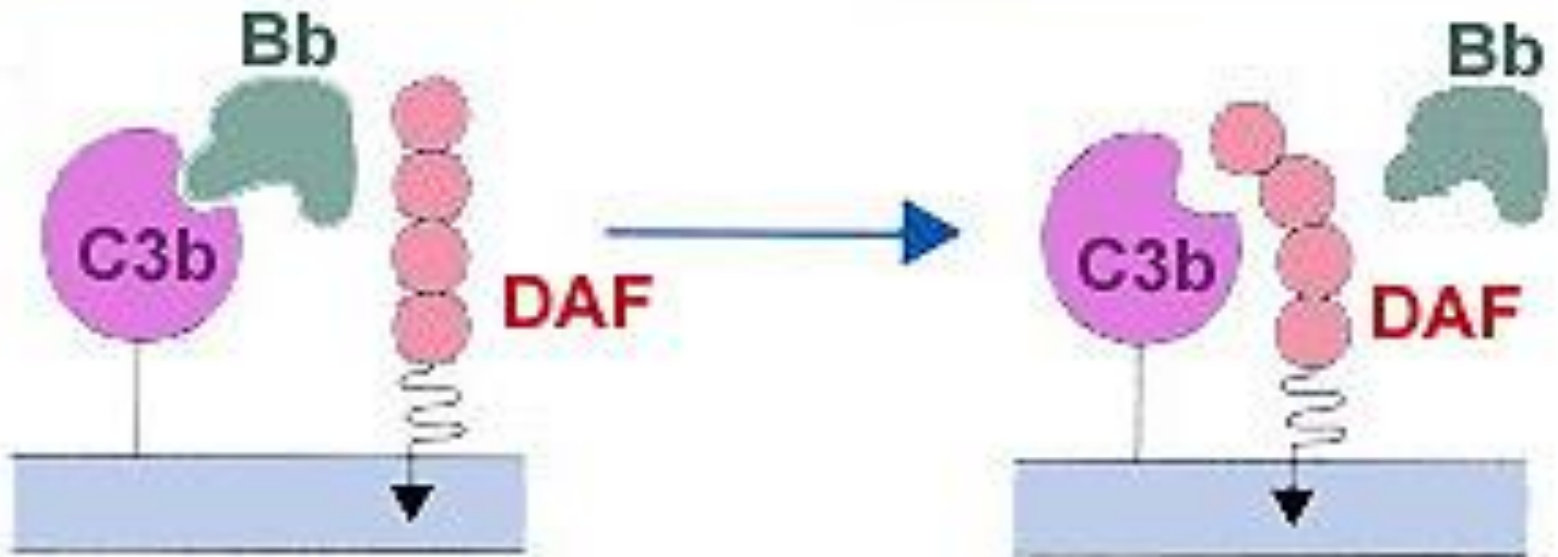
Designation	Molecular weight (kDa)	Complement components recognized	Function
Complement receptor type 1 (CR1, CD35)	190, 220	C3b, C4b	C3b/C4b receptor Recognition of opsonized particles, immune complex transport, cofactor for C3b/C4b inactivation
Decay accelerating factor (DAF, CD55)	70	C3bBb, C4b2a	Decay of C3/C5 convertases
Membrane cofactor protein (MCP,CD46)	48-56, 58-68	C3b	Cofactor for C3b inactivation
Protectin (CD59) MIRL.	18-25	C8, C9	Inhibition of MAC
C8 binding protein (C8bp, HRF, MIP)	65	C8, C9	Inhibition of MAC

Disociación de C3 convertasa

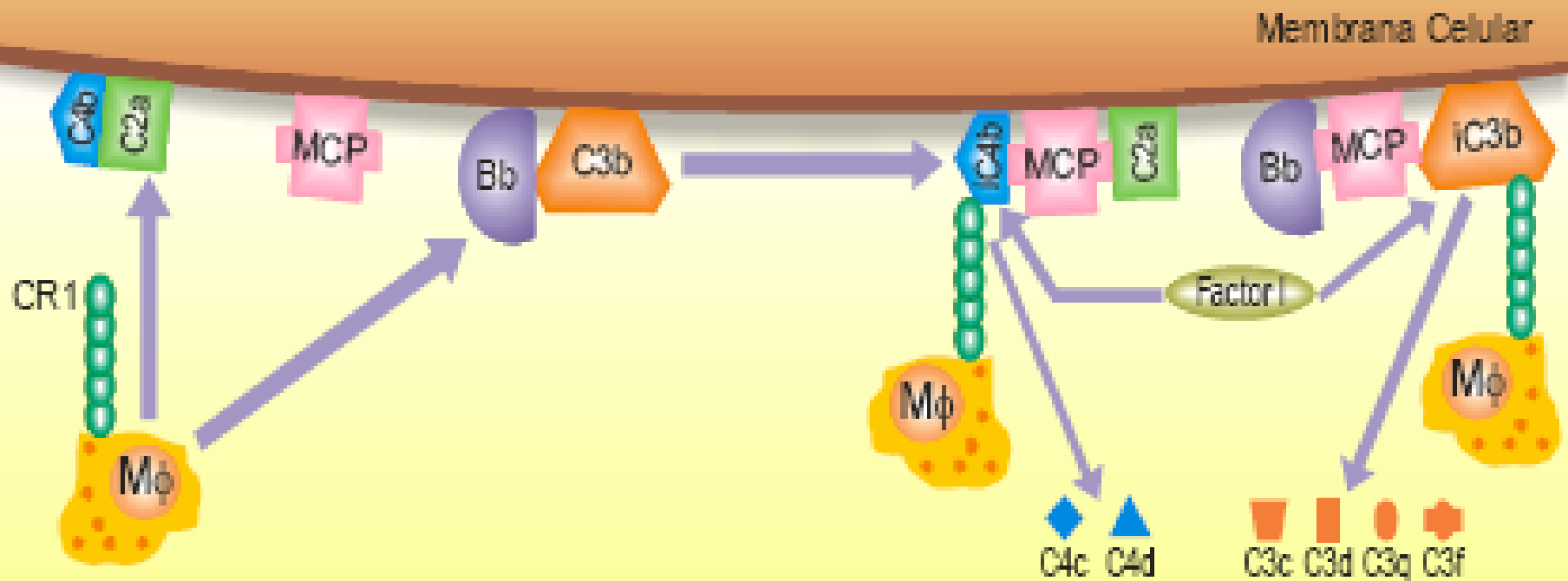
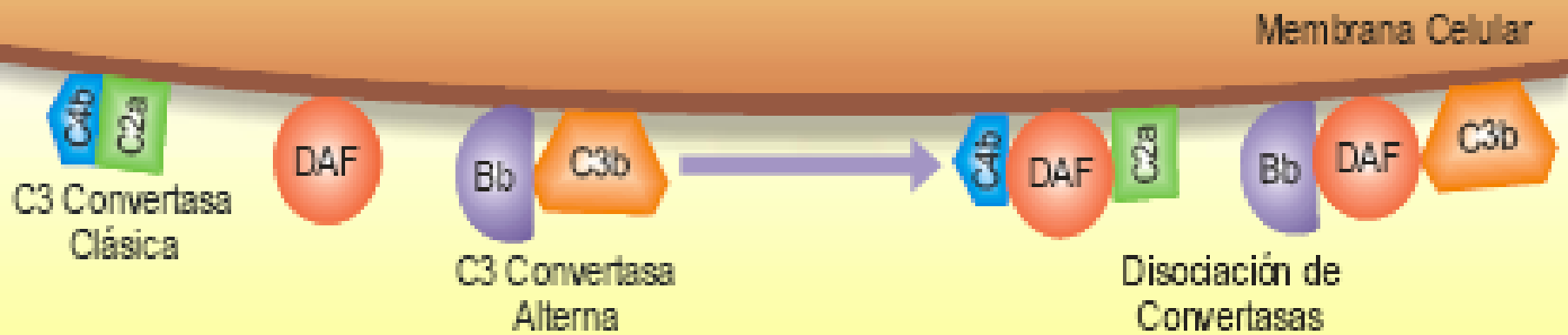
Vía Clásica



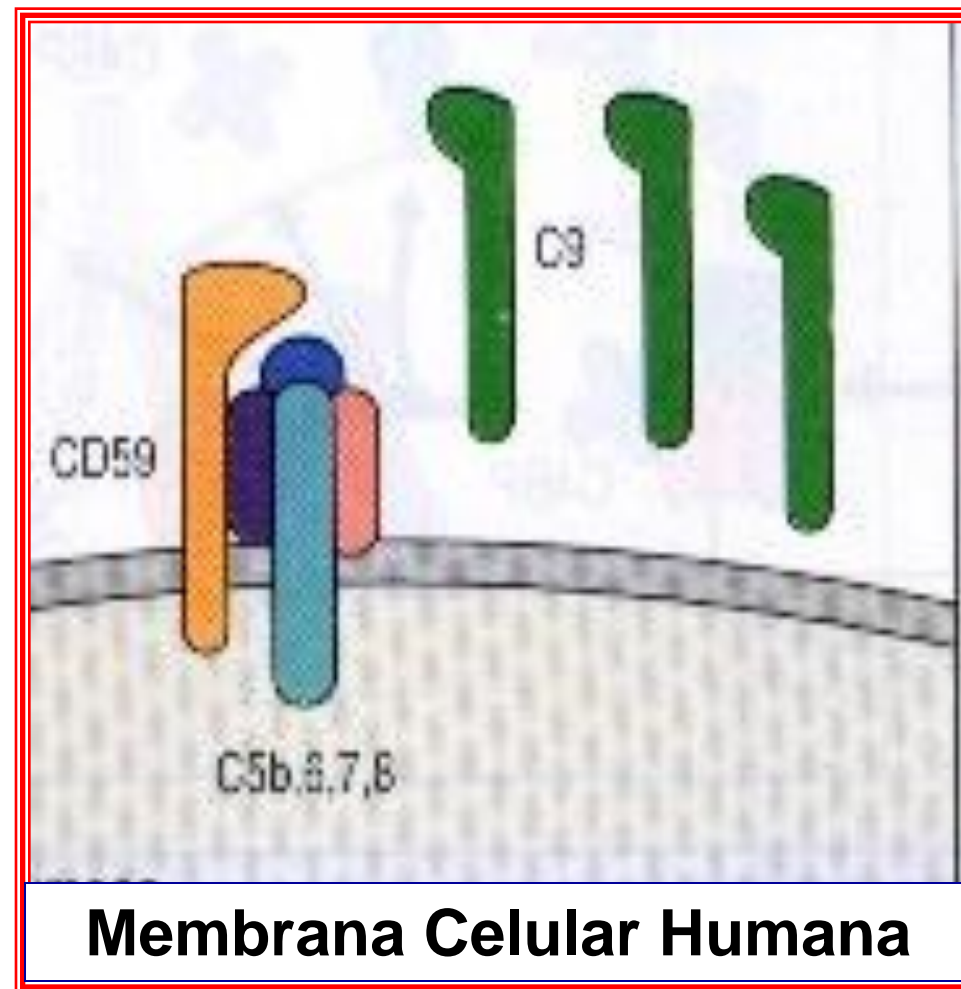
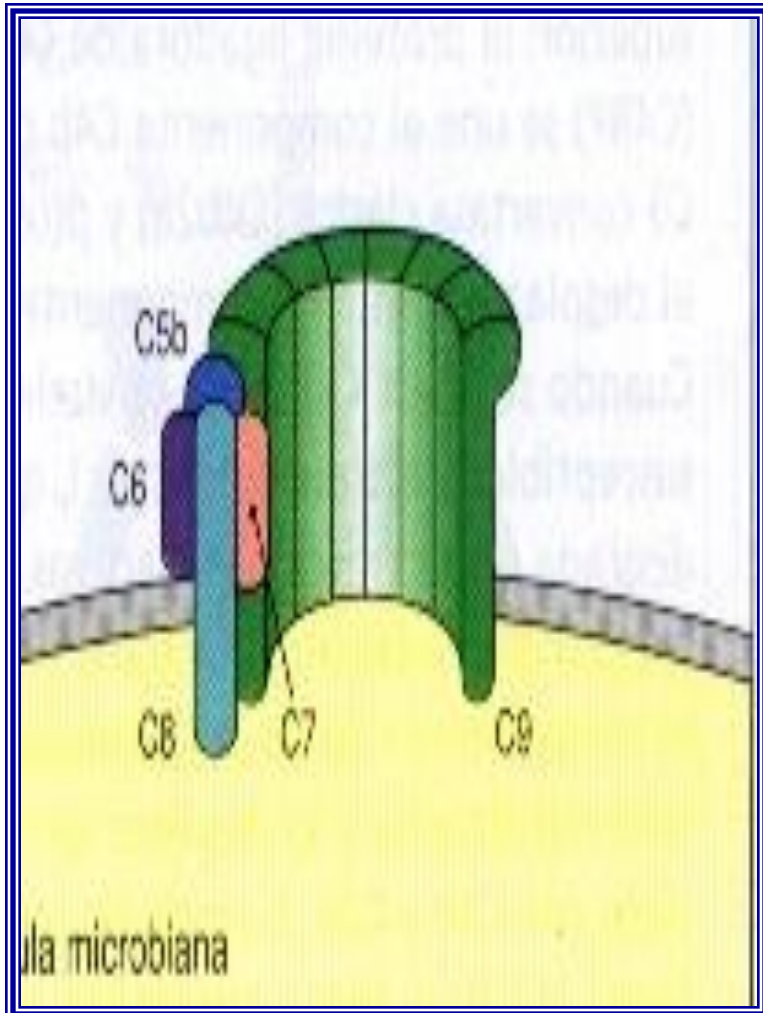
Vía alterna



REGULACION DEL COMPLEMENTO EN FASE TISULAR



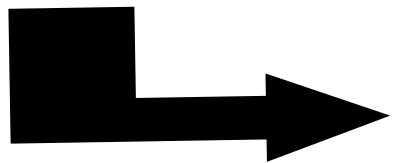
REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO EN FASE TISULAR : CD59



Membrana Celular Humana

CONVERTASAS DEL COMPLEMENTO

	CLASÍCA	ALTERNA	MBL
Convertasa C3	C4b2a	C3bBb-P	C4b2a
Convertasa C5	C4b2a3b	C3bBb3b	C4b2a3b



CAM: C5b, C6, C7, C8, C9