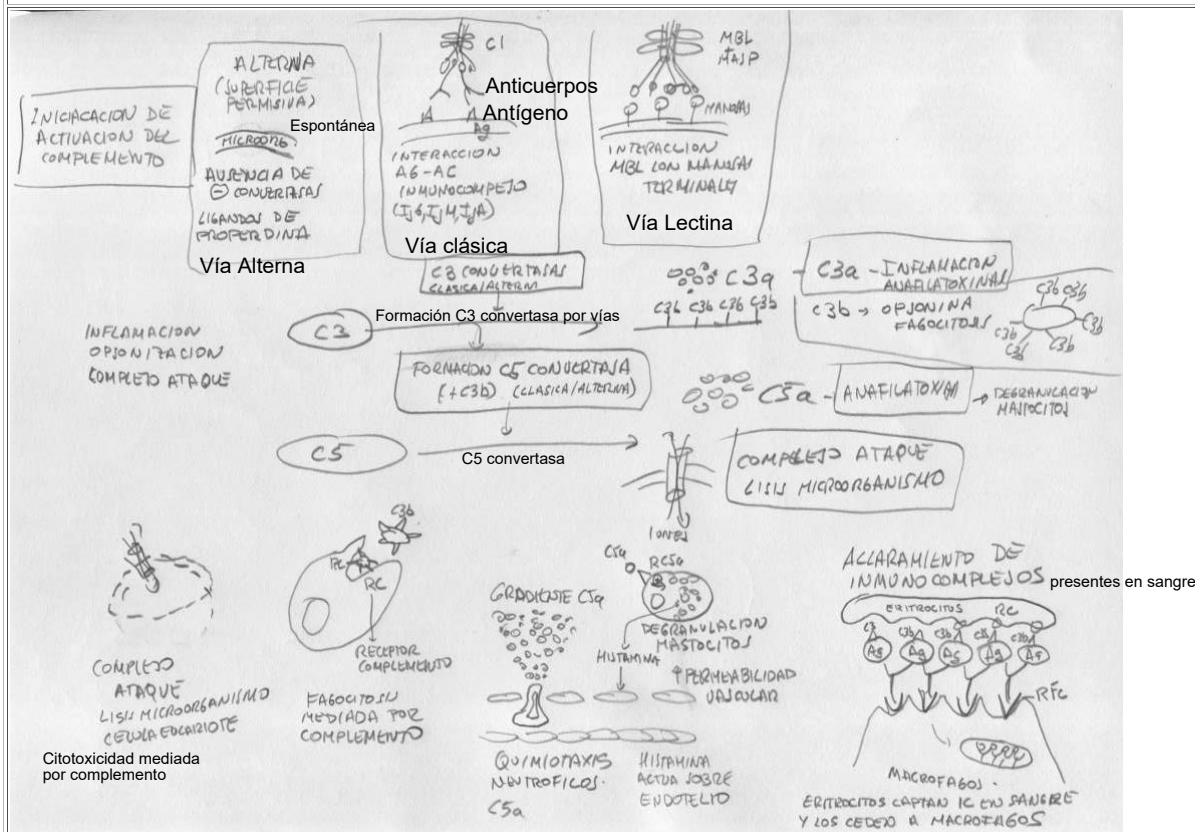


TEMA 03. COMPLEMENTO E INFLAMACIÓN

- Mecanismos de activación del Complemento
 - Activación por vía clásica.
 - Activación vía lectina
 - Activación del complementopor vía alterna.
- Factores de complemento que forman el sistema del complemento. Nomenclatura de factores y de sus fragmentos (subfijos).
- Iniciación de la activación del complemento. Distinción propio-No propio
 - Vía alterna. **Superficies permisivas** a la activación del complemento. Activación por **Pérdida de lo propio**. Ausencia de moléculas reguladoras en superficie de microorganismo. Unión de propordina (propio) que estabiliza C3 convertasa
 - Vía clásica. Unión de C1q a complejos Antígeno:Anticuerpo a través región Fc de inmunoglobulina que ha sufrido un cambio conformacional (**reconocimiento propio alterado**).
- Primer factor de complemento unido a la superficie del microorganismo
 - Vía alterna: C3 y C3b
 - Vía clásica y vía manosas: C4b
- Formación de la C3 convertasa en fase sólida
- Formación de la C5 convertasa en fase sólida
- Formación de complejo de ataque
- Mecanismos de amplificación y de conexión entre vía clásica y vía alterna
 - C3b generado por C3 convertasa de vía clásica y alterna puede formar C3convertasa de vía alterna en superficies permisivas.
- Activación vía lectina. Lectina soluble MBL (lectina que une manosas).
- Factores reguladores de la activación del complemento
- Optimización de activación de complemento tras secreción citocinas proinflamatorias
- Cinética de la activación complemento por diferentes vías
- Anafilatoxinas
- Resumen
- Casos clínicos que demuestran relevancia del complemento en la lucha antimicrobiana.
 - Déficit de C3
 - Déficit Factor-I
 - Déficit de C1-inhibidor

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



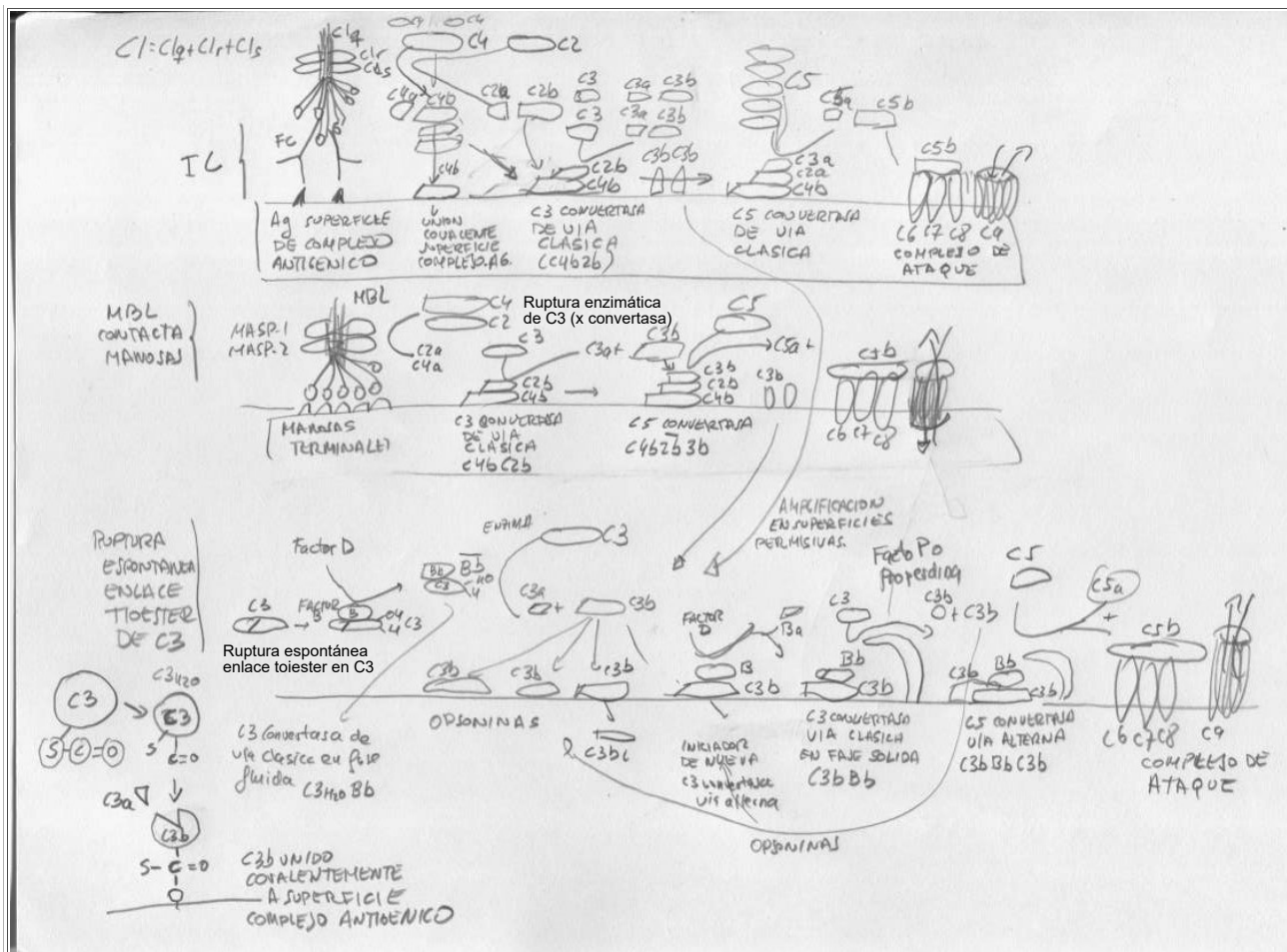
Se denomina **activación del complemento** a la formación de **un enzima** (la **C3 convertasa**) a partir de la ruptura proteolítica de moléculas presentes en el suero denominados factores del complemento. Por tanto implica el paso de proenzimas a enzimas. Posteriormente se forma la C5 convertasa.

La activación del complemento está ligada a la presencia de microorganismos que disparan la activación del complemento. Ello se hace de dos maneras:

- Reconocimiento de la superficie del microorganismo por moléculas solubles
 - Lectina que une manosas (**Activación de complemento vía Lectina**)
 - Anticuerpos específicos (**Activación del complemento vía clásica**)
- Ausencia de estructuras propias de células eucariotes en microorganismos lo que amplifica una vía de activación muy poco eficaz en ausencia de infección. (**Activación del complemento por vía alterna**)

En esta gráfica también se muestra las consecuencias de la activación del complemento pr cualquiera de las vías:

- **Formación de factores quimiotácticos** que atraen células fagocíticas
- **Opsonización del microorganismo** favoreciendo su fagocitosis
- **Formación de poros en microorganismos con superficie lipídica** y destrucción por ruptura de equilibrio electrofítico.

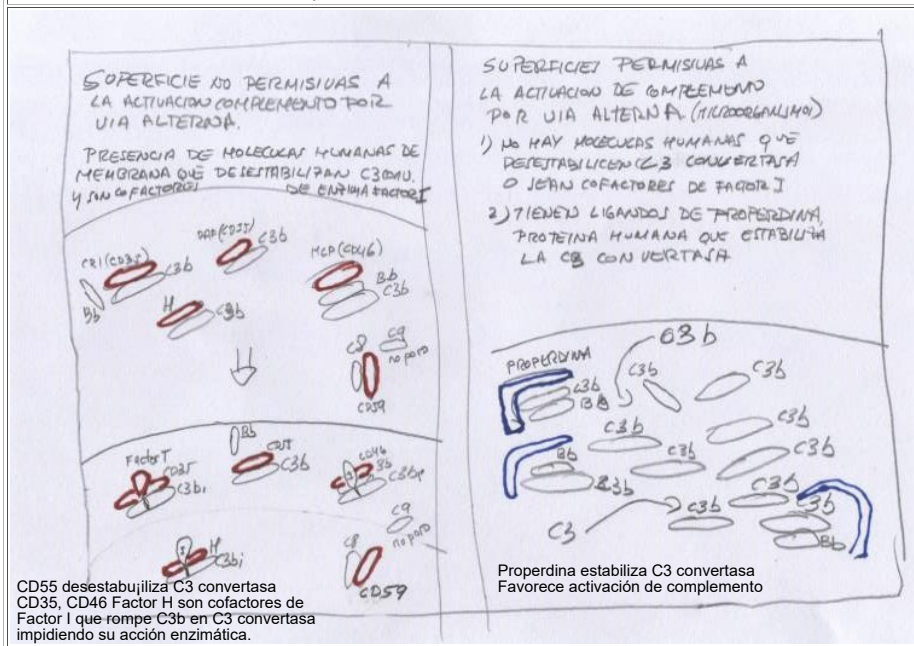


<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00012/full>

VÍA ALTERNA DEL COMPLEMENTO	VÍA CLÁSICA DEL COMPLEMENTO
<p>Objetivo: Activar el complemento en presencia de microorganismo y ausencia de anticuerpos</p> <p>Tiempo: Se puede activar inmediatamente después de entrada de microorganismo</p>	<p>Objetivo: Activar el complemento en presencia de interacción antígeno: Anticuerpo (Inmunocomplejo)</p> <p>Tiempo: Require presencia de anticuerpos específicos (6 días en respuesta a primoinfección)</p>
<p>VÍA ALTERNA: Se desestabiliza ESPONTÁNEAMENTE un enlace tioéster en C3, el factor de complemento más abundante en sangre en fase soluble. Ello permite la unión a Factor B. Esa unión hace a Factor B susceptible a convertirse en un sustrato de Factor D, que lo rompe en dos fragmentos Ba y Bb. Si no está unido a C3H₂O, Factor B no se une a Factor D y no es roto por Factor D).</p> <p>Factor B es un proenzima, que gana función enzimática cuando es roto por Factor D. El fragmento Bb es el fragmento con capacidad catalítica y es capaz de romper nuevas moléculas de C3 que se unen al complejo C3H₂O:Bb. El complejo C3H₂O:Bb (C3 convertasa de vía alterna soluble) rompe C3 en dos fragmentos C3a y C3b. C3b queda unido covalentemente a la superficie del microorganismo.</p> <p>C3b (a diferencia de C3) es capaz de unir Factor B, haciéndole susceptible a la ruptura por Factor D, generando la C3 convertasa de vía alterna en sustrato sólido (C3bBb) que rompe más C3 (feed-back positivo)</p> <p>C3b queda unido a superficie de microorganismo. En esta figura no se refleja la ruptura espontánea de C3 por el enlace metaestable, sino la ruptura de C3 por la C3 convertasa de vía alterna, que induce la ruptura de enlace tioéster metaestable y la unión covalente de C3b a una superficie</p> <p>Como este proceso ocurre de manera espontánea, tiene que haber algo que haga que el complemento por vía alterna se active bien sobre la superficie de microorganismos y mal en la superficie de células propias. Esta diferenciación de propio: no propio lo hace parecido a las células NK, esto es por pérdida de patrones moleculares propios o proteínas propias que desestabilizan la C3 convertasa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de lo propio. o AUSENCIA de A. siálicos. Hay una molécula denominada Factor H que desestabiliza la C3 convertasa depositada sobre células propias ya que reconoce A siálicos, una glicosilación de eucariotes. Las bacterias carecen de A siálicos, Factor H no se une, y la C3 convertasa sigue actuando. <ul style="list-style-type: none"> o Ausencia en microorganismos de proteínas de membrana que desestabilizan la C3 convertasa de vía alterna (ver más adelante). • Reconocimiento de estructuras bacterianas por properidina (Factor P) que estabiliza la C3 convertasa de vía alterna • ANIMACIÓN activación complemento por vía alterna 	<p>Propio modificado. Unión Ag-Ac. IgM, IgG</p> <p>El complemento se puede activar por vía clásica como consecuencia de la interacción Ag:Ac. El isotipo de inmunoglobulina que mejor activa complemento es IgM ya que la distancia entre sus regiones Fc son las adecuadas para que dos cabezas globulares de C1q contacten con estas regiones Fc y las pro-enzimas C1r y C1s ganen funciones enzimáticas.</p> <p>Por ello el factor de complemento C1 está formado por varias subunidades funcionales</p> <ul style="list-style-type: none"> * C1q: Su función es reconocer anticuerpos (IgG o IgM) que forman parte de inmunocomplejos y que han sufrido cambios conformacionales * C1r y C1s: Son proenzimas cuyo sustrato es C4 y C2 que ganan funciones enzimáticas cuando C1q se ha unido a complejos Ag:Ac. <p>Interacciones entre IgG y Ag sólo activan complemento cuando hay una alta concentración de anticuerpos de isotipo IgG y DOS moléculas de IgG están lo suficientemente cerca para que dos cabezas globulares de C1q contacten simultáneamente con ambas.</p> <p>Animación activación de complemento por vía clásica.</p> <p>En esta gráfica se aprecia como SÓLO se activa el complemento si los anticuerpos (inmunoglobulina soluble) se une a su antígeno específico (complejo antígeno anticuerpo).</p>

<p>PARA QUE C3 CONVERTASA SEA ESTABLE SE REQUIERE QUE SE FORME EN LA SUPERFICIE DE PARTÍCULAS O CÉLULAS. Por ello es esencial la formación de enlaces covalentes entre C3b y OH en superficie de microorganismo</p> <p>VÍA ALTERNA: C3b unido covalentemente a superficie microorganismo se une a Factor B formando C3 convertasa vía alterna C3bBb. Rompe más C3 y así queda más C3b unido que sirve para fagocitosis mediada por complemento y nueva formación C3 convertasa vía clásica</p> <p>Las multitud de moléculas de C3b unidas de manera covalente al microorganismo pueden ser utilizadas como opsoninas (fagocitosis) o ser nido de nuevas moléculas de C3 convertasa uniendo Factor B y formando múltiples moléculas de C3 convertasa de vía alterna (C3bBb). Ver amplificación de la activación del complemento.</p> <p>Activación de complemento por vía alterna. Animación con figuras, similar a power point.</p>	<p>PARA QUE C3 CONVERTASA SEA ESTABLE SE REQUIERE QUE SE FORME EN LA SUPERFICIE DE PARTÍCULAS O CÉLULAS. Por ello es esencial la formación de enlaces covalentes entre C3b y OH en superficie de microorganismo</p> <p>VÍA CLÁSICA: C4 no queda como está aquí unido a superficie microorganismo sino al anticuerpo. Prioer degrada C4 en C4a (anafatoxina) y C4b. C4b queda unido covalentemente y une C2 que es roto por C1s y se forma C3 convertasa vía clásica C4bC2a</p> <p>Animación complemento vía clásica.</p> <p>Es objeto de investigación donde se une de manera covalente C4b, bien a la superficie del microorganismo o a la inmunoglobulina que ha unido anticuerpo (inmunocomplejo). Esta última opción es la más probable dado que queda cerca de C1s y C1r que pueden romper con facilidad C2</p>
<p>VÍA ALTERNA (derecha de la figura) C3 convertasa une C3 y lo rompe. El fragmento C3b queda unido a C3 convertasa. La C5 convertasa de vía alterna es C3bBbC3b. Ello permite la unión de C5, que lo rompe en dos fragmentos C5a es una anafilatoxina y mientras que fragmento C5b se une a superficie de microorganismo.</p>	<p>VÍA CLÁSICA (parte izquierda de las figuras). C3 convertasa une C3 y lo rompe. El fragmento C3b queda unido a C3 convertasa. La C5 convertasa de vía alterna es C3bC4bC2b. Ello permite la unión de C5, que lo rompe en dos fragmentos C5a es una anafilatoxina y mientras que fragmento C5b se une a superficie de microorganismo</p>
<p>VÍA ALTERNA: C5b se une a C6 y C7 permitiendo que C7 se ancle en membrana lipídica (sólo en estas superficies se forma complejo de ataque). Este complejo une C8 que sufre cambio conformacional y también se introduce en membrana. Posteriormente se unen varias moléculas de C9 formándose un poro.</p>	<p>VÍA CLÁSICA: C5b se une a C6 y C7 permitiendo que C7 se ancle en membrana lipídica (sólo en estas superficies se forma complejo de ataque). Este complejo une C8 que sufre cambio conformacional y también se introduce en membrana. Posteriormente se unen varias moléculas de C9 formándose un poro.</p>

Quando la célula destruida es eucariote, de denomina CITOTOXICIDAD MEDIADA POR COMPLEMENTO.

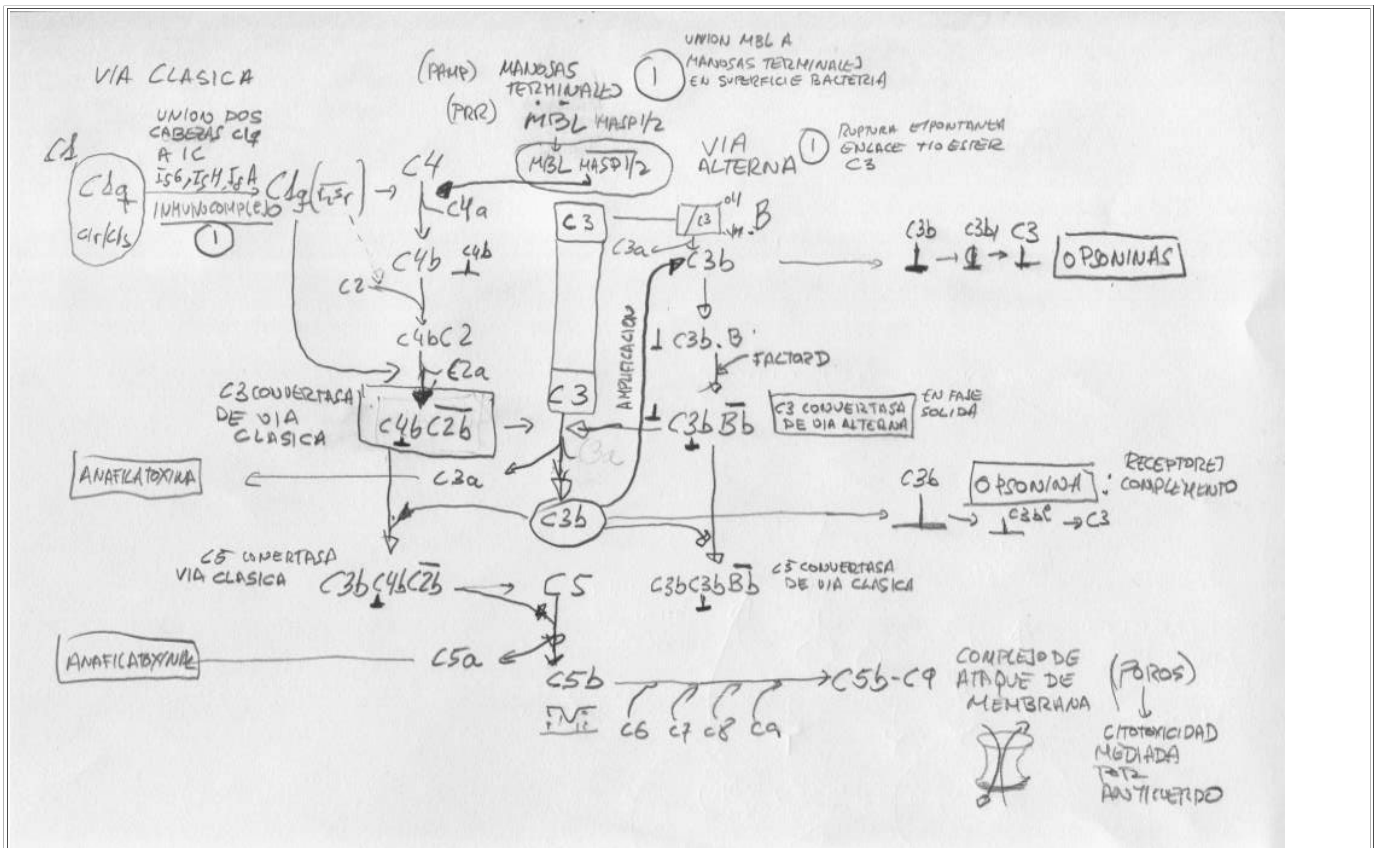


La desestabilización de la C3 convertasa de vía alterna (izquierda) o de vía clásica (derecha) se hace de dos maneras, desplazando componentes (como DAF/CD55) o son cofactores de un enzima denominado Factor I que rompe C3b o C4b utilizando como cofactores C4bp, Factor H, CR1(CD35) o MCP (CD46). La ruptura de C3b o C4b a C3bi y C4d impide la función enzimática de C3 convertasa, aunque no reside allí la función catalítica (Bb o C2b(a)), y además impide la unión de Factor B a C3b, impidiendo la formación de la C3 convertasa de vía alterna.

Factor I rompe también C3b unido covalentemente a membrana que no forma parte de la C3 convertasa o de la C5 convertasa en C3bi+C3f, y posteriormente en C3c+C3dg. C3dg se rompe posteriormente en C3c y C3d

<p>Al ser una ruptura espontánea NO se puede evitar que haya activación de complemento en la superficie (membrana) de células propias. Sin embargo la superficie de células propias es NO permisiva a la activación del complemento por vía alterna, y la de la superficie de un microorganismo sí es permisiva. Ello se logra por la presencia en la membrana de células propias de moléculas que desestabilizan la C3 convertasa de vía alterna, impidiendo su acción enzimática.</p>	<p>VÍA CLÁSICA: Factor complemento C1 se une a complejos Ag:Ac. Se activa el factor de complemento C1s y se forma la C3 convertasa de vía clásica que está formada por dos fragmentos de complemento denominados C4bC2b.</p> <p>El factor de complemento que se une de manera covalente a la superficie del microorganismo (o a la molécula de anticuerpo unida al microorganismoes C4b</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>La superficie de los microorganismos es permisiva a la activación del complemento por vía alterna ya que CARECE de moléculas que desestabilizan la C3 convertasa de vía alterna, y por ello la activación del complemento NO se inhibe (columna de la derecha) .</p> <p>La superficie de células PROPIAS NO SON PERMISIVAS, dado que PRESENTAN moléculas en su membrana que DESESTABILIZAN la C3 convertasa de vía alterna e impiden el progreso de la activación del complemento (columnas de la izq) o son cofactores de Factor I, que cataliza la C3 convertasa (representada con una raya negra en C3b), perdiendo su función enzimática. CR1 es CD35, DAF es CD55 y MCP es CD46</p>	<p>En este caso el complemento por vía clásica sólo se activa en presencia de interacción antígeno: Anticuerpo. En ausencia de infección NO hay anticuerpos que reconozcan moléculas propias (sí en autoinmunidad, que es una patología que trataremos en el tema 11 y 18)).</p> <p>En este caso la responsabilidad de la activación del complemento recae en la presencia de anticuerpos frente a un antígeno, que en principio debe ser de un microorganismo o de algo NO PROPIO (no codificado en el DNA del individuo o patrones moleculares no proteicos de eucariotes (ácido siálicos, DNA, etc)</p> <p>También hay otras vías de activación menos importantes como por ejemplo la vía de lectinas tras unión Lectina que une manosas (MBL) producida por hepatocitos a manosas terminales de microorganismos</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Aquí se encuentra un resumen de las consecuencias de la activación de complemento por vía alterna o clásica. El fragmento C3a y C5a son factores quimiotácticos que favorecen extravasación de neutrófilos. Además inducen degranulación de mastocitos, lo que aumenta la permeabilidad vascular. El fragmento C3b unido de manera covalente favorece fagocitosis y el complejo de ataque favorece formación de poros y ruptura de equilibrio electrofórico en microorganismos con membrana (poco relevante)

VÍA ALTERNA: Activación por vía alterna produce muchas moléculas de C3b Unidas covalentemente a superficie de microorganismo que sirve de ancla para formación nueva C3 convertasa de vía alterna

VÍA CLÁSICA: Activación por vía clásica en superficie permisiva (carece de moléculas de control) provoca que moléculas de C3b formadas por C3 convertasa de vía clásica sirva de centro de formación de C3 convertasa de vía alterna. Cooperación entre ambas rutas

La activación del complemento por vía clásica induce la activación por vía alterna si C3b queda unido covalentemente a una superficie permisiva a la activación del complemento. Por el contrario, la activación por vía alterna NO conduce a la activación por vía clásica, dado que siempre comienza con una interacción antígeno:anticuerpo.

Proteínas presentes en suero **complementan** a los anticuerpos en su acción antimicrobiana. De ahí el nombre de sistema del complemento. Al calentar el suero a 56°C algunas de las proenzimas se inactivan y no pueden convertirse en enzimas, lo que impide la activación del complemento y la destrucción de la bacteria aún en presencia de anticuerpos específicos anti-bacterianos. La mera unión a Ac a bacterias NO provocan su destrucción.

Otras funciones del complemento son solubilización de inmunocomplejos y **neutralización viral en algunas ocasiones si hay activación de vía alterna del complemento.**

VÍA LECTINA

- Se inicia por la unión del RRP MBL (lectina soluble presente en suero) a manosas terminales, que es un PAMP característico de bacterias
- La activación vía lectina es muy semejante a la vía clásica, excepto que no requiere presencia de anticuerpos específicos que se unen al antígeno. La unión de la lectina que une manosa a manosas, induce un cambio conformacional que dispara la actividad enzimática de MASP, que rompen C4 y C2.

	Vía Alterna	Vía Lectina	Vía Clásica
PAMP:PRR	Ligandos properdina : Properdina	Manosas: MBL (lectina que une manosas)	Ig unida a antígeno : C1q
Proteínas reguladoras soluble	Soluble: Factor H (se une a A. Siálico propio)	Soluble: C4BP (destrucción C3 conv)	Soluble: C1-Inh, C4BP
Proteínas reguladoras memb	Memb: CR1(CD35)/MCP (CD46)// DAF (CD55) (C3b, C4b, C3conv) y CD59 (Inh unión C8:C9 en misma especie)		
Diana Factor-I	C3b (C3 conv y C5 conv)	C3b y C4b (C3 conv y C5 conv)	C3b y C4b (C3 conv y C5 conv)

	Primeros minutos horas de infección	A partir de 12-24 horas (aparición proteínas de fase Aguda)	A los 6-7 días de la infección (generación de células plasmáticas y linfocitos T efectores a partir de linfocitos B y T vírgenes)
Primoinfección por un microorganismo	Activación complemento por vía alterna.	Activación complemento por vía lectina si hay manosas terminales en microorganismo (bacterias)	Activación de complemento por vía clásica
Re-infección por un microorganismo	Activación complemento por vía alterna Activación de complemento por vía clásica	Activación complemento por vía lectina	Lo más probable es que el microorganismo haya sido eliminado.

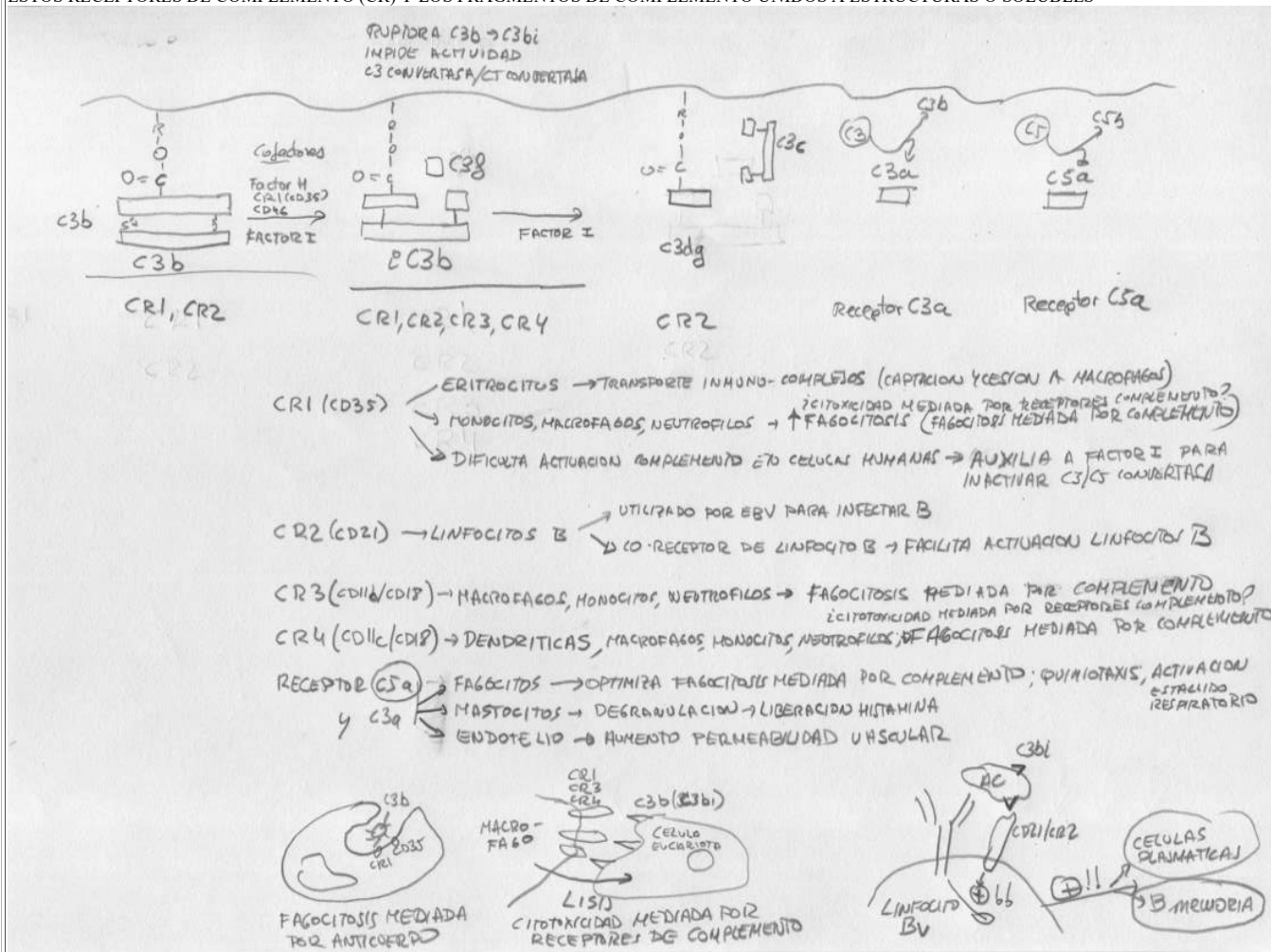
	Propio (no permisivo a activación complemento)	No propio (permisivo a activación complemento)
Activación del complemento por vía alterna	<ul style="list-style-type: none"> • Hay ácidos siálicos a los que se une factor H, desestabilizando C3 convertasa de vía alterna • Hay proteínas de membrana que desestabilizan C3 convertasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiene estructuras que unen properdina (PRR) • Carecen de ácidos siálicos y de proteínas de superficie que desestabilizan la C3 convertasa

Activación del complemento por vía clásica	<ul style="list-style-type: none"> No hay anticuerpos que reconozcan antígenos propios 	<ul style="list-style-type: none"> Hay anticuerpos que reconocen y se unen a antígenos microbianos. (PRR: C1q, PAMP: Ig unida-Ag)
Activación complemento vía lectina	<ul style="list-style-type: none"> La glicosilación NO termina en Manosas No une MBL 	<ul style="list-style-type: none"> La glicosilación termina en manosas, (PAMP) Une MBL (lectina que une manosas) PRR

	Ausencia activación	Con activación complemento (
Factor B	No se une a C3	Sí se une a C3H2O o C3b	Enzima que rompe C3 y C5
Factor D	No se une a Factor B	Se une a Factor B sólo si está unido a C3H2O o a C3b	Enzima que rompe Factor B
C4	No se une a C1	Se une a C1 si C1 se ha unido a inmunocomplejo (Ag:Ac)	Es roto por C1r/C1s
C2	No se une a C4	Se une a C4b	Es roto por C1r/C1s
C3		Se une a C3bBb y a C4b2b(a)	Es roto por Bb o C2b
C5		Se une a C3bBbC3b y a C4b2b(a)C3b	Es roto por Bb o C2b

Confusa terminología de C2a y C2b. Aquí se acomoda terminología C2b la que permanece indirectamente unida a superficie. Para unificar ambas nomenclaturas uso el neologismo C2b(a), queriendo representar que se la denomina de ambas maneras, aunque le más lógica es C2b

RECEPTORES PARA FRAGMENTOS DE FACTORES DE COMPLEMENTO. DISTRIBUCIÓN TISULAR Y CONSECUENCIAS DE LA INTERACCIÓN ENTRE ESTOS RECEPTORES DE COMPLEMENTO (CR) Y LOS FRAGMENTOS DE COMPLEMENTO UNIDOS A ESTRUCTURAS O SOLUBLES



	(microbicida)	Inflamación (anafilatoxinas)	Opsonización	Neutralización	Solubilización inmunocomplejos	Co-receptor linfocito B
Responsable	Complejo de ataque	Anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a)	C3b y productos de degradación	C3b y productos de degradación	C3b y productos de degradación	Productos de degradación de C3b (iC3b, C3d, C3dg)
Soluble/unido covalentemente	Insertado en membrana lipídica	Soluble Receptor para anafilatoxinas	Unido covalentemente Receptor: CR1	Unido covalentemente a virus	Unido covalentemente Receptor: CR1 eritrocitos Impide formación inmunocoplejos Ag/Ac de gran tamaño que precipite	Unido covalentemente a inmunocomplejo Receptor: CR2/CD21

Hay diferentes receptores de complemento.

- CR1, CR2, CR3 y CR4 reconocen fragmentos de complemento unidos de manera covalente a estructuras. Estos receptores tienen una distribución celular característica y hace que las células que lo expresen realicen ciertas funciones efectoras. Un mismo receptor puede cumplir diferentes funciones en diferentes células. Por ejemplo CR1 (CD35), tras su unión a C3b o C3bi favorece la fagocitosis del microorganismo en macrófagos, ayuda a eliminar inmunocomplejos de sangre (eritrocitos) o dificulta la activación del complemento por vía alterna en todas las células que lo expresen. También pueden favorecer la destrucción de células infectadas (citotoxicidad mediada por receptores de complemento)
 - Un caso muy especial es CR2, que se expresa en linfocitos B y optimiza las señales del receptor de antígeno de linfocito B facilitando su conversión en célula plasmática o en célula Bm. Es un co-receptor dado que reconoce el mismo complejo antigénico que el BCR.
- Los receptores de C5a y del resto de anafilatoxinas son receptores activadores y las funciones ejecutadas dependen de la célula que lo exprese. Los mastocitos se

degranulan, induce el estallido respiratorio en células fagocíticas profesionales (las que se quedan en la zona de invasión) y facilita la fagocitosis mediada por receptores de complemento. En células endoteliales facilita el aumento de permeabilidad vascular.

C5a es capaz de unirse a todas las células que tengan receptores para ellas, sobre todo mastocitos y fagocitos activando sus funciones efectoras (secreción de citocinas, aminas, aumento poder microbicida intracelular, etc). Al activar mastocitos y neutrófilos favorece la degradación de fosfolípidos de membrana y la generación de mediadores de la inflamación tales como leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano o PAF. Ello genera aumento de permeabilidad vascular (independiente de histamina), agregación plaquetaria, quimiotaxis de neutrófilos, contracción musculatura lisa, etc.

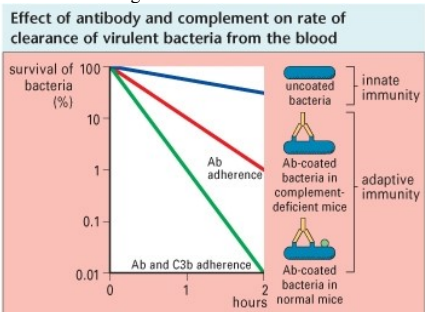
Las anafilatoxinas (sobre todo C5a) no sólo actúa como factor quimiotáctico, sino que también pueden actuar sobre endotelio directamente ya que expresan Receptores para C5a, aumentando la permeabilidad vascular. También lo hacen de forma indirecta al activar mastocitos (tienen receptores para C5a) y así secretar histamina, citocinas que actúan sobre endotelio y quimiocinas

También presentes en **eritrocitos**, que juegan un papel muy importante en el transporte de inmunocomplejos circulantes (que potencialmente pueden provocar inflamación) a macrófagos presentes en bazo o hígado que los digieren y eliminan del organismo. De hecho, la inadecuada función del complemento puede conducir a cuadros autoinmunes. El que los inmunocomplejos se unan a eritrocitos por el receptor de complemento CR1, y no por receptores Fc dificulta la activación de complemento en su superficie, dado que CR1 (CD35) es una molécula reguladora de la activación de complemento. C3b queda unido tanto al antígeno como al anticuerpo, lo que facilita la cesión a macrófagos de inmunocomplejos por parte de eritrocitos. Los macrófagos fagocitan el inmunocomplejo por receptores de complemento (CR) o por receptores Fc (reconocen dominios constantes de Ac)

Los **linfocitos B** vírgenes tienen receptores para fragmentos de C3(CR2) lo que facilita su activación a través de señales intracelulares.
No funciona como opsonina para facilitar fagocitosis.!!!!!!

Cooperación entre receptores de complemento y receptores para la región constante de inmunoglobulinas (región Fc) en la fagocitosis de complejos antogénicos. Importancia del tipo de isotipo de inmunoglobulina en esta cooperación y en la activación del complemento por vía clásica.

Aunque las células fagocíticas no tienen FcR para la región Fc de IgM, la activación del complemento por vía clásica despertada por la interacción IgM:Ag favorece la fagocitosis mediada por complemento, a través de receptores de complemento presentes en estas células fagocíticas.



© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

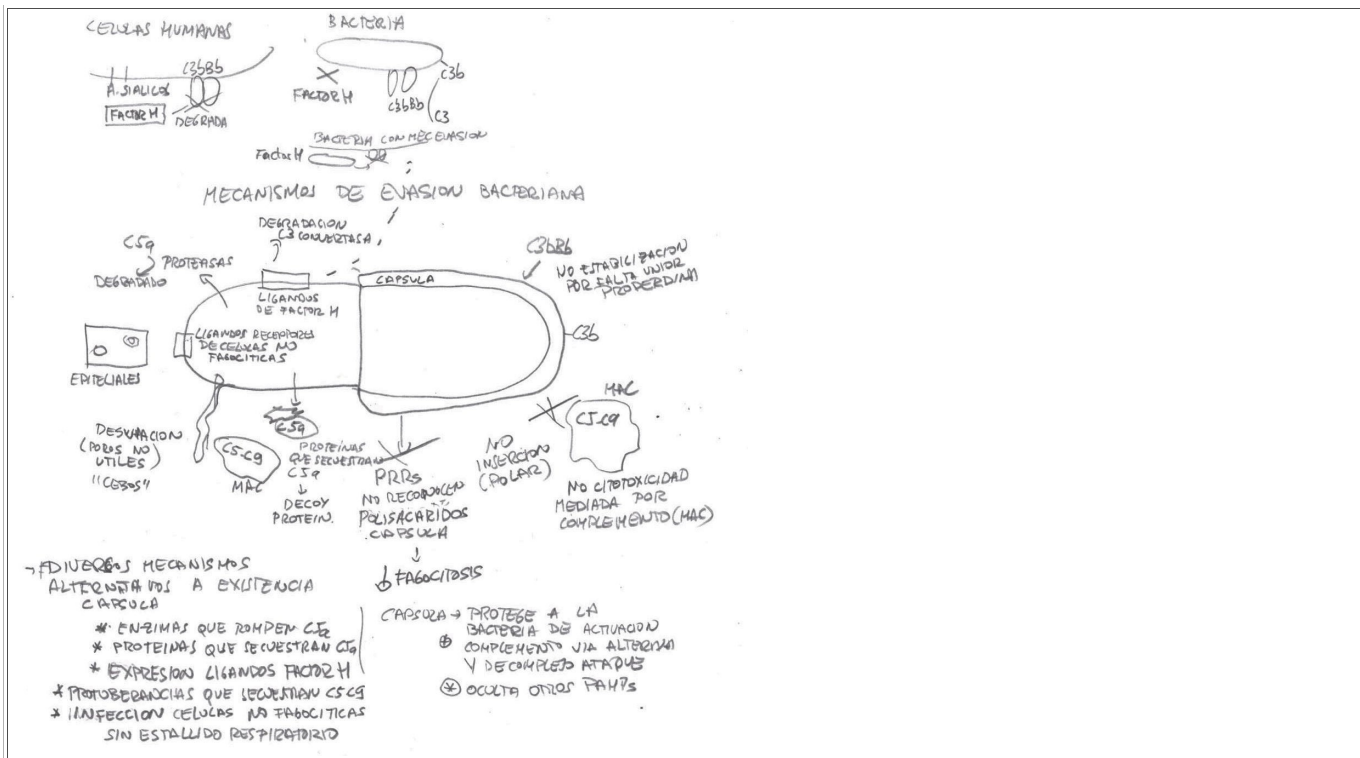
Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3x10 ⁻⁵

Fig 9.19 © 2001 Garland Science

No todos los isotipos de inmunoglobulina son capaces de activar complemento. Ello depende de que dominios constantes de cadena pesada de ese isotipo sean capaces o no de unir C1q. Una diferencia esencial entre la activación de complemento despertada por la interacción de IgM y un antígeno de la de IgG y un antígeno es que UNA ÚNICA molécula pentamérica de IgM es capaz de activar C1q ya que la distancia entre las regiones Fc es la necesaria para contactar con dos cabezas globulares de C1q. En el caso de IgG se necesita una concentración de IgG alta para que DOS moléculas de IgG estén lo suficientemente próximas para poder contactar con dos cabezas globulares de C1q, requisito para la activación de C1r y C1s. Probablemente IgM es pentamérica por una co-evolución con C1q.

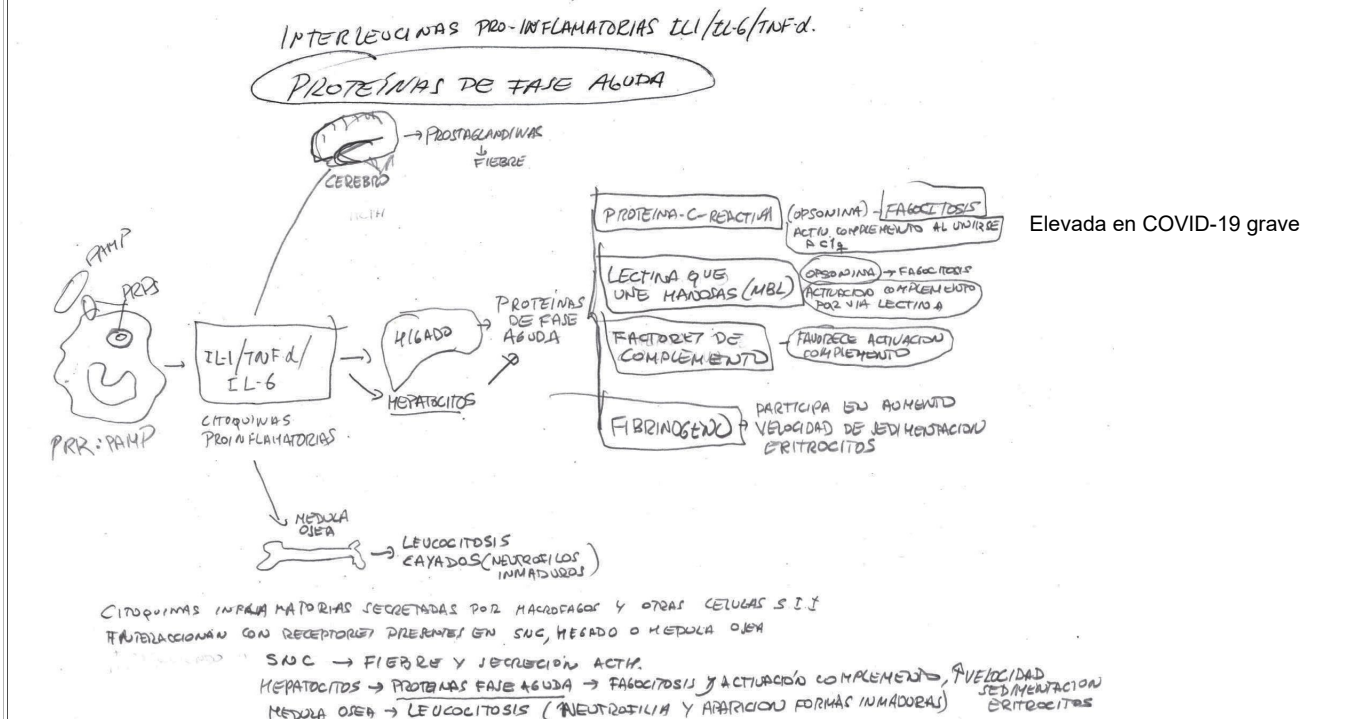
	IgM	IgG
Número de moléculas de cada isotipo necesarias de cada isotipo unidas al microorganismo para activar el complemento por vía clásica	UNA ES SUFICIENTE	Se requieren al menos DOS, pero como necesitan estar próximas en el espacio para unir dos cabezas globulares de C1q, lo más probable es que se requieran una gran cantidad de moléculas de IgG unidas a la superficie del microorganismo de forma no covalente.

MECANISMOS DE EVASIÓN DE BACTERIAS PARA EVITAR EL EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR VÍA CLÁSICA/LECTINA/ALterna



1. La cápsula de polisacáridos presente en muchas bacterias de crecimiento extracelular dificulta la fagocitosis mediada por PRRs ya que oculta PAMPs de la superficie bacteriana. Pero además al ser una superficie NO-hidrofóbica dificulta la inserción del complejo de ataque (sólo se puede formar durante la replicación bacteriana en donde la cápsula deja de tener una distribución uniforme). Además los polisacáridos presentes en la cápsula bacteriana NO una properdina, por lo que la C3 convertasa de vía alterna no es estable
2. Las bacterias sin cápsula también intentan evitar la acción del complemento usando diferentes estrategias: Secreción de proteasas que degradan C5a, proteínas que se unen a C5a e impiden su unión a receptores de complemento, protusiones que sequestran el complejo de ataque (MAC), expresión de ligandos que unen Factor-H o C4BP que inestabiliza o degrada la C3 convertasa o buscando ser fagocitadas por células sin capacidad microbicida (epiteliales) o inyectando moléculas efectoras en células fagocíticas que inhiben su poder microbicida (bacterias de crecimiento intracelular)

LAS INTERLEUCINAS INFLAMATORIAS IL-1, IL-6 Y TNF-ALFA FAVOREEN LA ACTIVACIÓN DE COMPLEMENTO POR VÍA LECTINA O POR UNA VÍA EN DONDE SE ACTIVA C1q Y QUE SE DESPIERTA POR LA INTERACCIÓN DE PROTEÍNA-C REACTIVA CON ESTRUCTURAS EN LA PARED MICROBIANA.

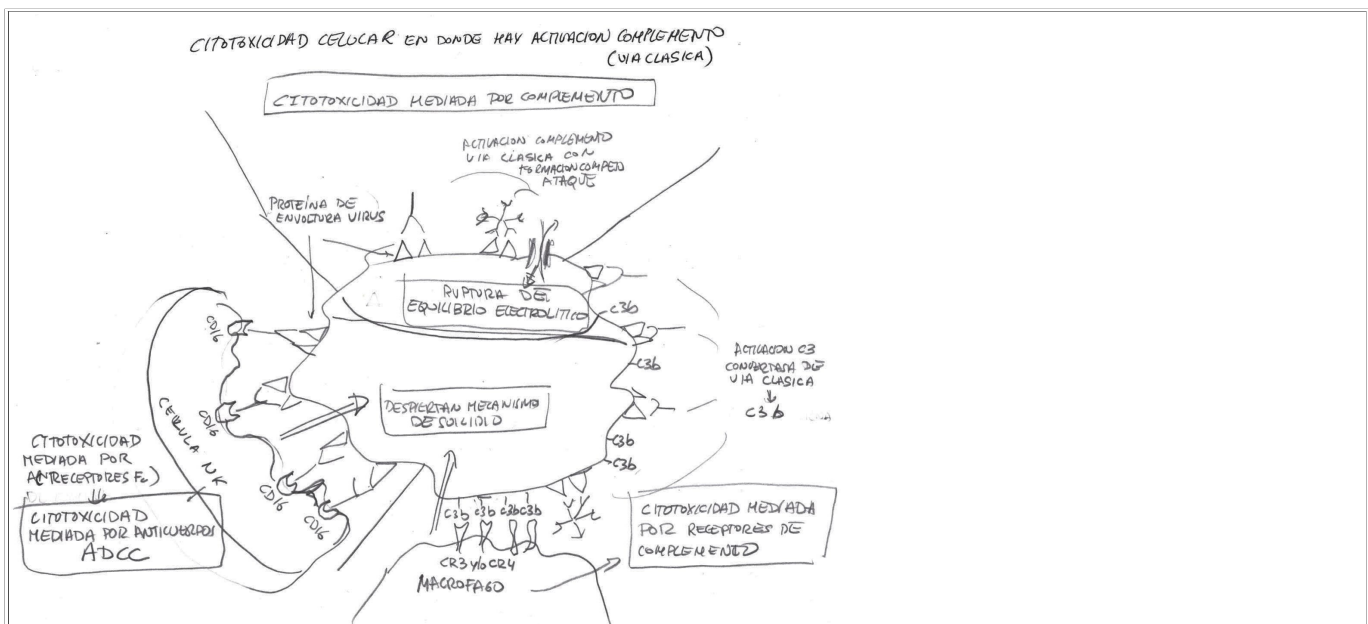


La infección por un microorganismo induce la secreción de interleucinas pro-inflamatorias, como IL-6 que a su vez aumenta la secreción por parte del hígado de opsoninas que aumentan fagocitosis y favorecen la activación del complemento (MBL y Proteína C Reactiva).
Momento de activación del Complemento.

1. Primoinfección
 1. Primeros momentos tras entrada de microorganismo: Vía Alterna del Complemento y vía lectina
 2. Horas después de infección: Vía Lectina y activación poco eficaz de vía clásica por unión Proteína C reactiva a microorganismo
 3. Días después de infección: Vía clásica del complemento. Se tarda más de 4 días en que linfocitos B específicos se diferencien a células secretoras de inmunoglobulinas y por tanto a la existencia de anticuerpos en suero.
2. Reinfeción:

1. Todas rápidamente ya que hay anticuerpos preformados que activan complemento en primeras 24 horas

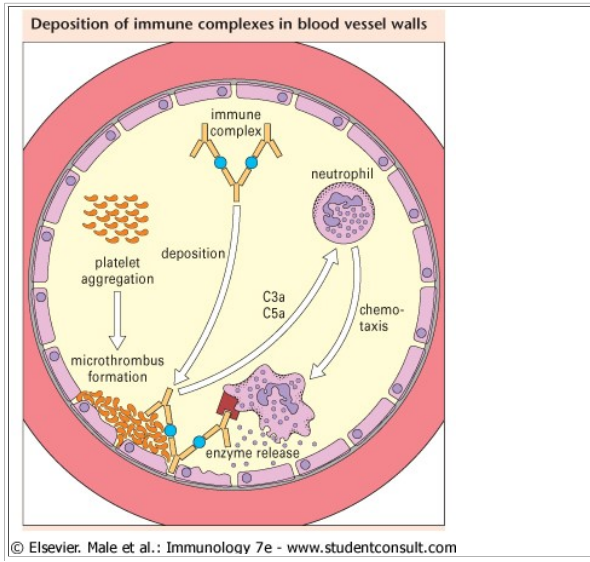
RECEPTORES QUE RECONOCEN OPSONINAS (PROPIO MODIFICADO unido a superficie microorganismo)	FAGOCITOSIS	AUMENTO PODER MICROBICIDA (OXIDO NÍTRICO Y ROS (OXÍGENO))	SECRECIÓN DE CITOCINAS	MOVILIZACIÓN A GANGLIO LINFÁTICO	MOVILIZACIÓN EN TEJIDO (QUIMIOTAXIS)
RECEPTORES PARA C3b. Fagocitosis C3b	+ / ++	+ / -	+ / -	+ / -	-
RECEPTORES Fc	+++	+++	+++	+++	-
OTROS RECEPTORES EN MEMBRANA CÉLULAS SISTEMA NMUNE INNATO QUE ACTIVAN CÉLULAS SIN QUE SEAN ESTRUCTURAS MICROBIANAS					
Receptores de complemento C3a y C5a. También denominados ANAFILATOXINAS. Figura C5a C3a Efectos C5a Animación mastocitos http://www.roim.com/core.asp?core=corent/Flash7_EM0110NEW	Potencia efecto C3bR	++	+++ mastocito y neutrófilo	-	+++
FUNCION DE RECEPTORES RECONOCIMIENTO PATÓGENOS SISTEMA INMUNE INNATO.	FAGOCITOSIS	AUMENTO PODER MICROBICIDA (OXIDO NÍTRICO Y ROS (OXÍGENO))	SECRECIÓN DE CITOCINAS	MOVILIZACIÓN A GANGLIO LINFÁTICO	MOVILIZACIÓN EN TEJIDO (QUIMIOTAXIS)



Una célula sobre la que se ha activado el complemento por vía clásica puede ser destruida por citotoxicidad mediada por complemento (complejo de ataque) o por citotoxicidad mediada por células dependiente de complemento (sólo células que expresen CR3 o CR4). También puede destruirse por citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC)
 doi:10.1038/nri.2017.97 (2017) Nature review immunology
 Nature Immunology 18:874 (2017)

Humanos tenemos de manera natural (sin inmunización previa) anticuerpos que reconocen patrones de glicosilación en células de cerdo (parecido a lo que ocurre con anticuerpos naturales frente a los grupos sanguíneos A y B). Por ello, estos anticuerpos preformados se unen a las células de cerdo trasplantadas de cerdo activando complemento y destruyendo el trasplante por inflamación de vasos sanguíneos y por complejo de ataque en células epiteliales. Por ello es una activación por vía clásica. Una manera de evitar este proceso es creando cerdos transgénicos que expresen DAF (CD55) humana, capaz de desestabilizar la C3 convertasa de vía clásica humana (el complemento es humano). Las células de cerdo tienen DAF (CD55) de cerdo, pero esta molécula es especie específica y no puede inhibir la C3 convertasa humana.

La activación del complemento es un obstáculo en el trasplante de tejidos desde el cerdo (xenotrasplante) o de humanos que tienen anticuerpos contra grupos sanguíneos del donante. Se produce una unión del anticuerpo a la célula endotelial, la activación del complemento y la formación de un trombo y la muerte por anoxia de las células del órgano trasplantado



La activación del complemento juega un papel fundamental en cuadros de hipersensibilidad o de autoinmunidad dado que las interacciones antígeno:anticuerpo conduce a la activación de la vía clásica del complemento e inflamación.
 En la imagen de la derecha se aprecia como anticuerpos que se unen a hemáties o que llegan a tejidos pueden inducir la destrucción del eritrocito o la inflamación en tejidos (no en vasos sanguíneos).

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

<p>La activación del complemento excesiva puede generar problemas. Por ello existen factores presentes en la membrana de células eucariotes que inhiben activación del complemento siendo cofactores de una enzima que destruye la actividad enzimática de la C3 convertasa denominada Factor I. En xenotrasplante, la molécula CD55 de cerdo NO es capaz de inhibir la C3 convertasa humana, y por ello se produce un rechazo hiperagudo (en minutos u horas tras el xenotrasplante)</p> <p>Caso déficit de Factor I. Caso Xenotrasplante. CR1 es CD35, DAF es CD55 y MCP es CD46</p>	<p>Aquí se encuentra un resumen de todas las funciones del complemento y de las moléculas responsables. Generalmente se requiere Prueba de laboratorio para medir actividad de complemento:</p> <p>CH50. Se define como la cantidad del suero del paciente que lisisará el 50% de los eritrocitos bovinos cubiertos con anticuerpos de conejo anti-eritrocitos bovinos. en una hora a 37°C. Los eritrocitos son las células del organismo más sensibles a la lisis por el complejo de ataque, probablemente debido a la ausencia de núcleo. Los valores se expresan como título de complemento, que se define como el número de CH50 contenido en 1 mililitro. Si no hay lisis de complemento el valor es 0.</p>
<p>Por el contrario las deficiencias en otras moléculas reguladoras, como CD55 o CD59 inducen un cuadro denominado hemoglobinuria paroxística nocturna, en donde se activa el complemento en la superficie de hematíes, y se destruyen por citotoxicidad mediada por complemento</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237200</p>	<p>Algunas de estas moléculas reguladoras no son proteínas que atraviesan la membrana, sino que están unida a ella por unión a una estructura asociada a lípidos de membrana (inositol). Hay defectos genéticos que impiden la formación de este tipo de uniones a membrana (GPI).</p>

	Bajas concentraciones de moléculas de complemento. Infecciones por bacterias	Activación en superficie de eritrocitos con anemia
Deficiencia de Factor I	SÍ. Se debe a activación continua desregulada de vía alterna con consumo de C3 (bajas concentraciones de C3 y de Factor B y altas de C3bi)	NO
Deficiencia en C3 heredadas	Infecciones bacterianas al no poder producirse C3 convertasa ni C5 convertasa	NO
Deficiencia en C5	No se forma C5 convertasa ni complejo de ataque de manera adecuada. Curiosamente hay infecciones por bacterias con cápsula	NO
Hemoglobinuria paroxística nocturna	NO	Deficiencia en DAF/CD55 y CD59. Activación vía alterna en superficie de hematíes y desarrollo de anemia. Hematíes son células especialmente susceptibles a acción del complejo de ataque del complemento.

	Vía alterna	Vía clásica	Vía Lectina
Primera molécula complemento que interviene	C3 Ruptura espontánea enlace tioéster (C3H ₂ O)	C1 Cambio conformacional en región Fc de anticuerpos que unen antígeno induce cambio conformacional en C1q y ganancia de función en C1r y C1s	MASP Cambio conformacional en MBL al unir Manosa-terminal induce cambio conformacional en MBL y ganancia de función en MASP1 y MASP2.
Primera consecuencia	C3H ₂ O une Factor B y se forma C3 convertasa soluble C3H ₂ O:Bb, generándose C3b y quedando unido covalentemente a la superficie microorganismo		
Unión moléculas que forman C3 convertasa	Factor B se une a C3b (ruptura por Factor D)	C4 se unen a C1q y C2 a C4b y son rotos por C1r /C1s. C4b queda unido de manera covalente a anticuerpo o a superficie microorganismo)	C4 se unen a MBL y C2 a C4b y son rotos por MASP1/MASP2. C4b queda unido de manera covalente a MBL o a superficie microorganismo)
Composición C3 convertasa	C3bBb	C4bC2b (C4bC2a)	C4bC2b (C4b2a)
Consecuencias	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de más C3 convertasa de vía alterna Formación C5 convertasa de vía alterna	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica
Constitución C5 convertasa	C3bBbC3b	C4bC2b(a)C3b	C4bC2b(a)C3b
Formación poro	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica
Factores quimiotácticos (Anafilatoxinas)	Ba, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a
Función complemento	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)
Otras funciones		Solubilización de inmunocomplejos Captación de inmunocomplejos por eritrocitos y cesión a células fagocíticas que lo eliminan. (CR1)	
	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2). RFc en linfocitos B pueden tener efecto inhibitorio. Balance de señales	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)