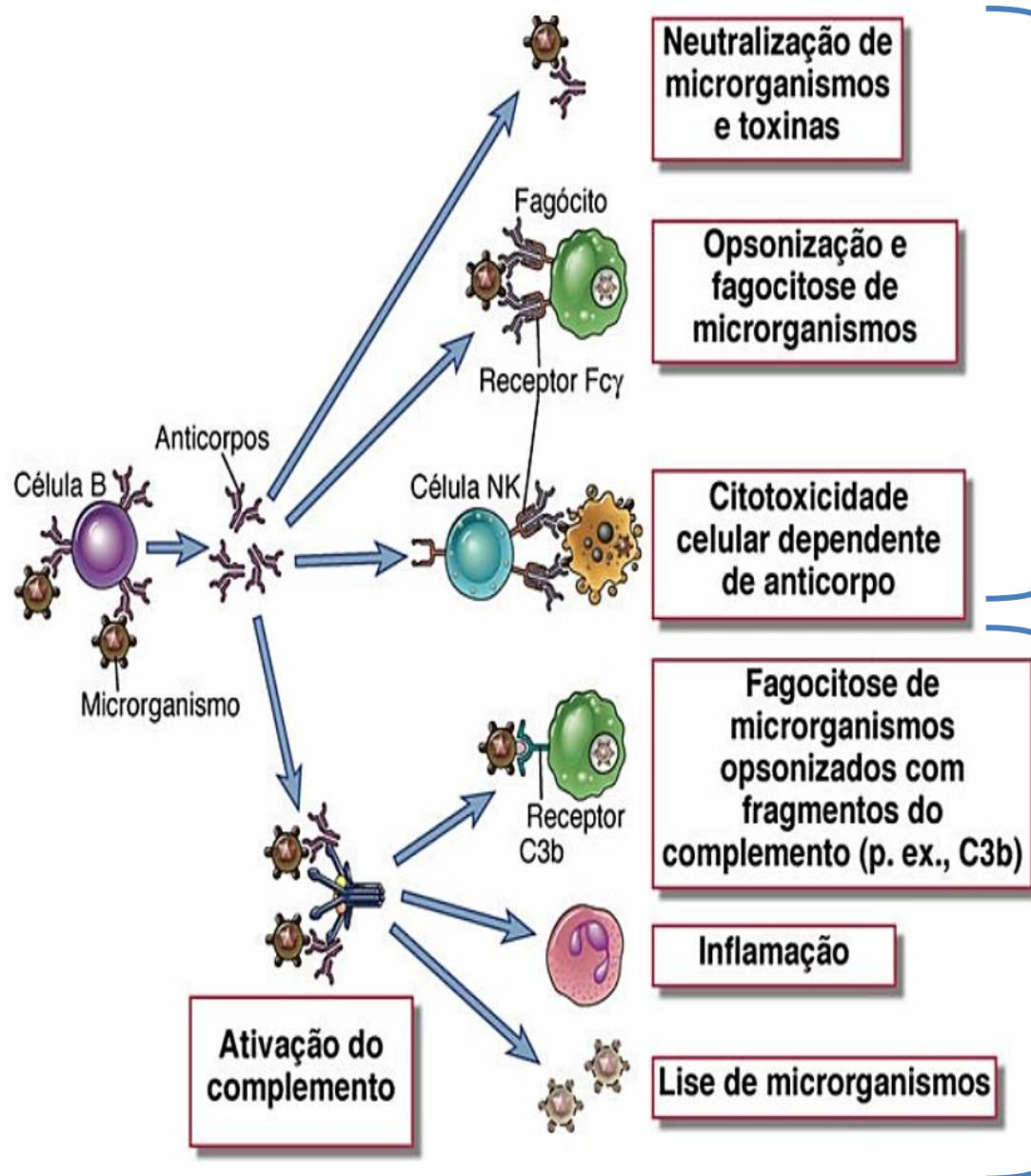


# **MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL**

**PROF. UDERLEI**

# Funções efetoras dos anticorpos



Anticorpos contra micro-organismos (e suas toxinas) neutralizam, opsonizam para fagocitose, promovem sua sensibilização para o processo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo

**Ativam o complemento:** Essas diversas funções efetoras podem ser mediadas por diferentes isotipos de anticorpos.

# Funções dos Isotipos de Anticorpos

Isotipo de Anticorpos	Funções Efetoras Específicas do Isotipo
IgG	Opsonização de antígenos para fagocitose por macrófagos e neutrófilos Ativação da via clássica do complemento Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos mediada por célula <i>natural killer</i> Imunidade neonatal: transferência de anticorpos maternos através da placenta e do intestino Inibição da ativação da célula B por retroalimentação
IgM	Ativação da via clássica do complemento Receptor de antígeno de linfócitos B virgens*
IgA	Imunidade de mucosa: secreção de IgA para o lúmen dos tratos gastrointestinal e respiratório
IgE	Desgranulação de mastócitos (reações de hipersensibilidade imediata)
IgD	Receptor de antígeno de linfócitos B virgens*

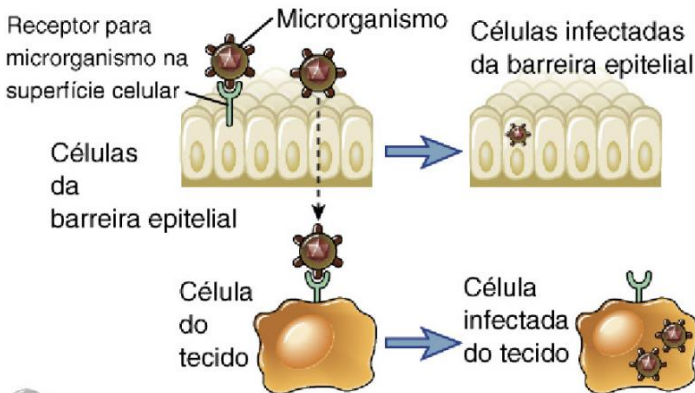
# Neutralização de micro-organismos e toxinas por anticorpos

Sem anticorpo

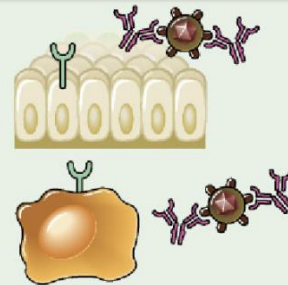
Com anticorpo

A

## Infecção da célula por microorganismo



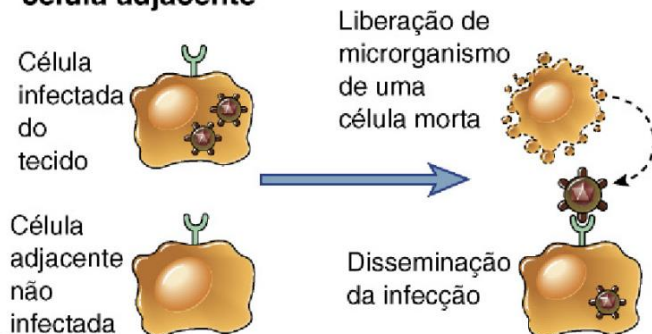
O anticorpo bloqueia a ligação do microorganismo e a infecção da célula



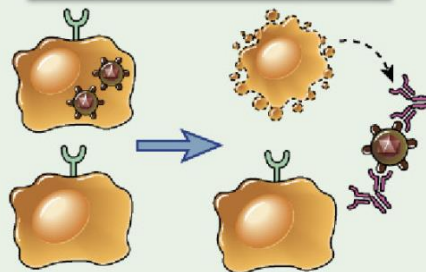
Bloqueiam a capacidade desses agentes de infectarem as células hospedeiras.

B

## Liberação do microorganismo de uma célula infectada e infecção de uma célula adjacente



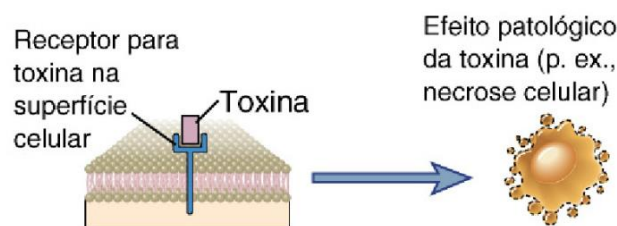
O anticorpo bloqueia a infecção de uma célula adjacente



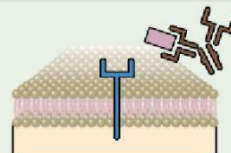
Os anticorpos inibem a disseminação dos micro-organismos de uma célula infectada para uma célula adjacente não infectada.

C

## Efeito patológico da toxina



O anticorpo bloqueia a ligação da toxina ao receptor celular



Os anticorpos bloqueiam a ligação de toxinas a células e, assim, inibem os efeitos patológicos das toxinas.

# Sistema complemento

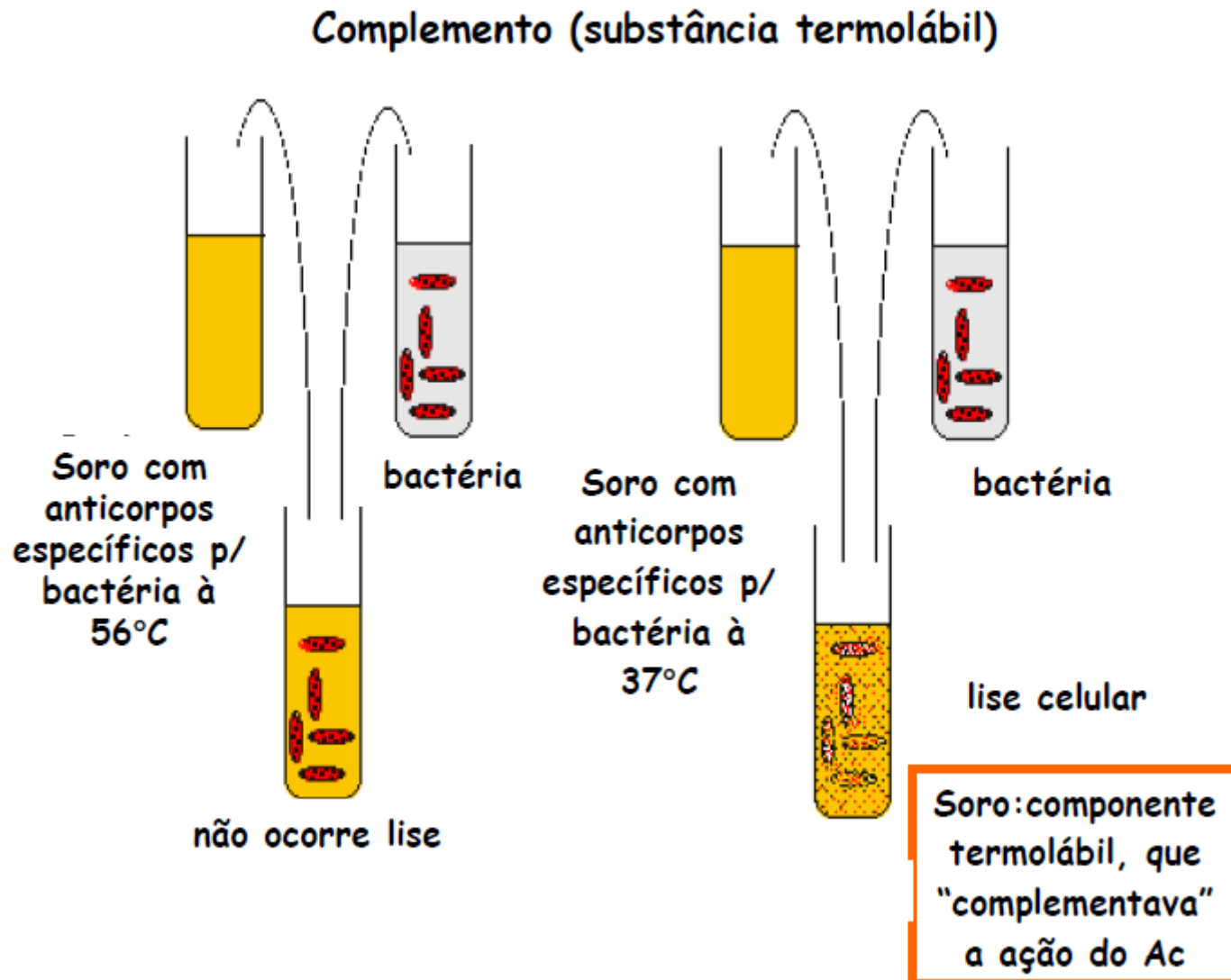
- Proteínas séricas e de superfície celular que interagem entre si e com outras moléculas do sistema imune para gerar produtos que funcionam para eliminar os micro-organismos.
- Ativado por micro-organismos e por anticorpos que envolve a proteólise sequencial para gerar complexos de enzimas com atividade proteolítica.
- Os produtos de ativação tornam-se ligados covalentemente a superfícies de células microbianas, anticorpos ligados aos micro-organismos e outros antígenos, e também aos corpos apoptóticos.
- A ativação é inibida por proteínas reguladoras que estão presentes em células normais do hospedeiro e ausentes nos micro-organismos.

# Sistema complemento

- Componentes designados por números (C1-C9) e por letras (Fator D), denominados na ordem em que foram descobertos. Fragmentos recebem letra minúscula: o menor fragmento é “a” e o maior “b” (exceto C2);
- Maior fragmento liga-se ao alvo (superfície do patógeno ou anticorpo ligado ao antígeno) e o menor difunde-se, podendo iniciar RI localizada através da ligação a receptores específicos.

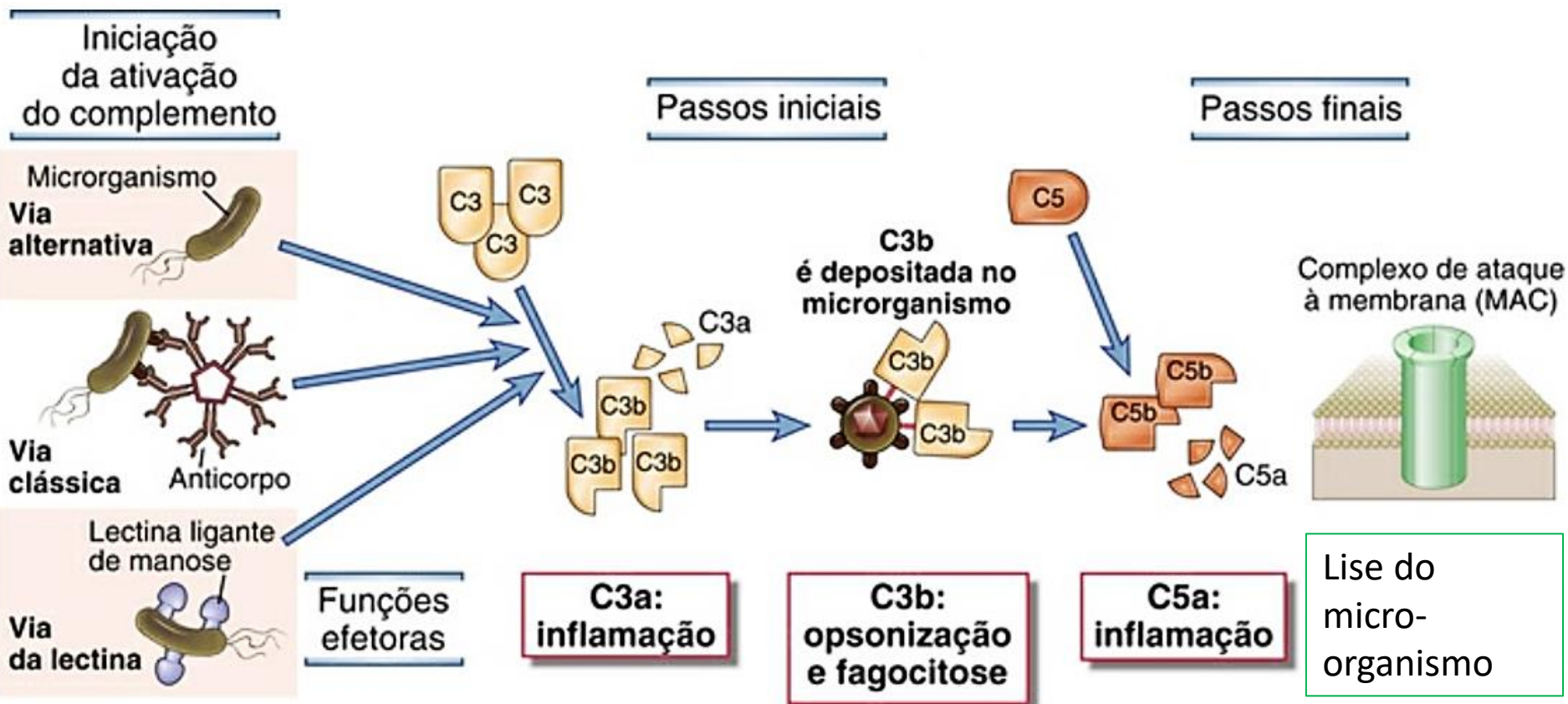


# Sistema complemento: Jules Bordet, 1890

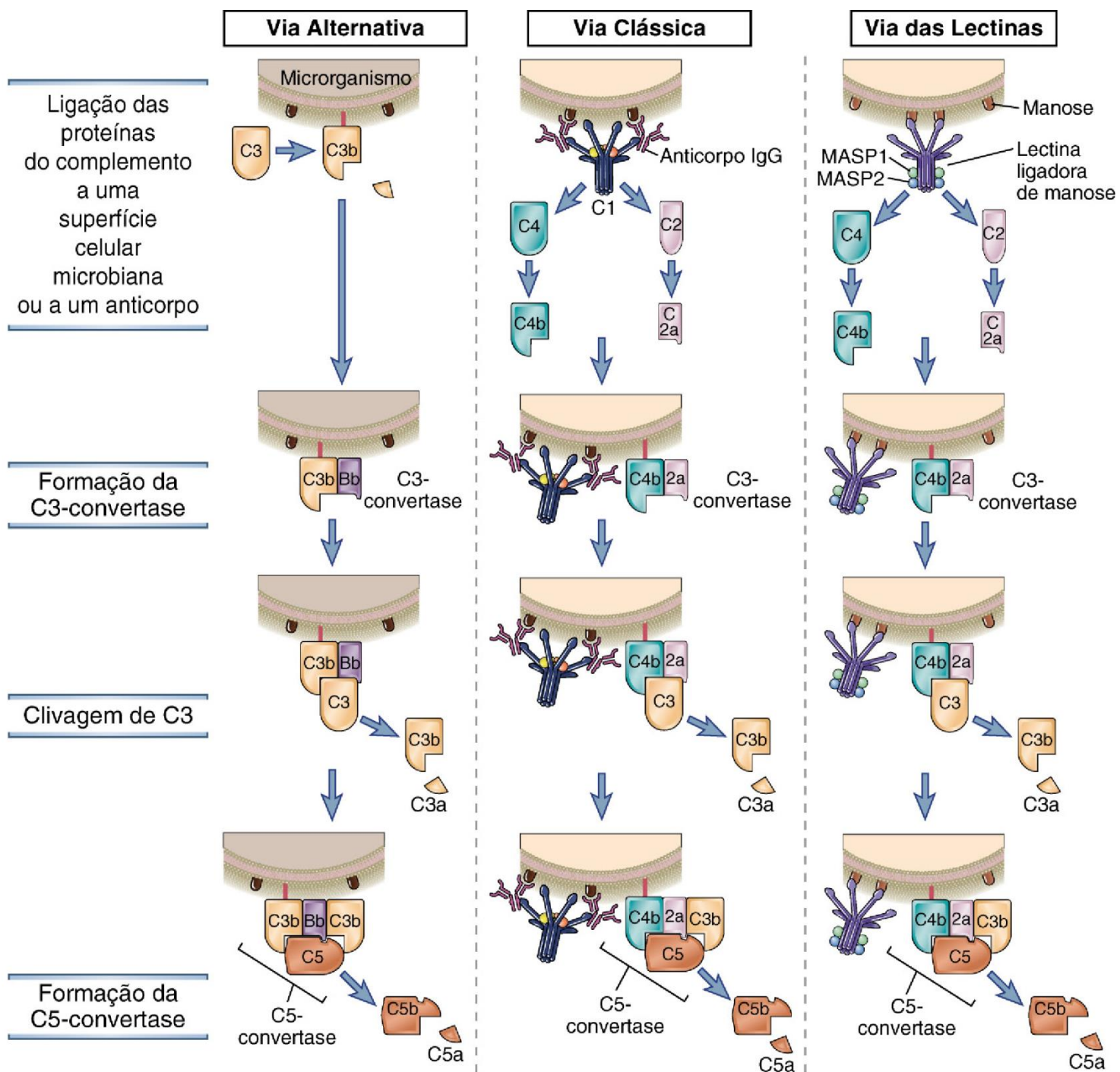


Soro: componente termolábil, que "complementava" a ação do Ac

# Sistema complemento





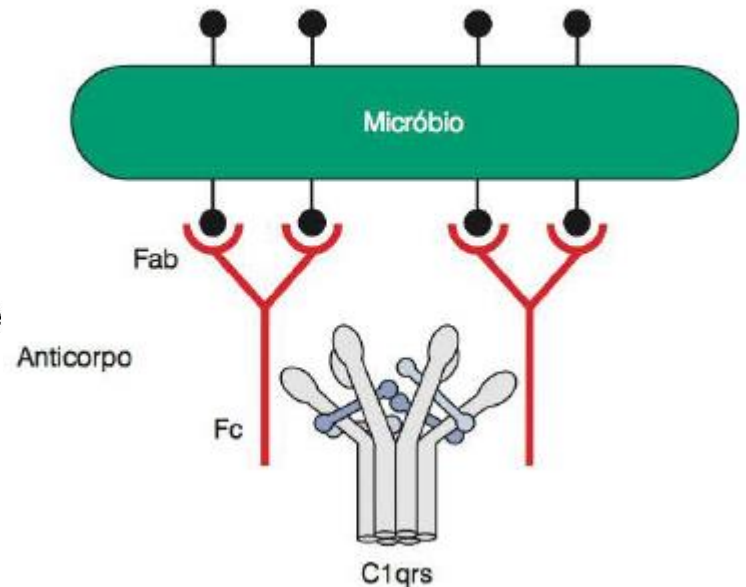
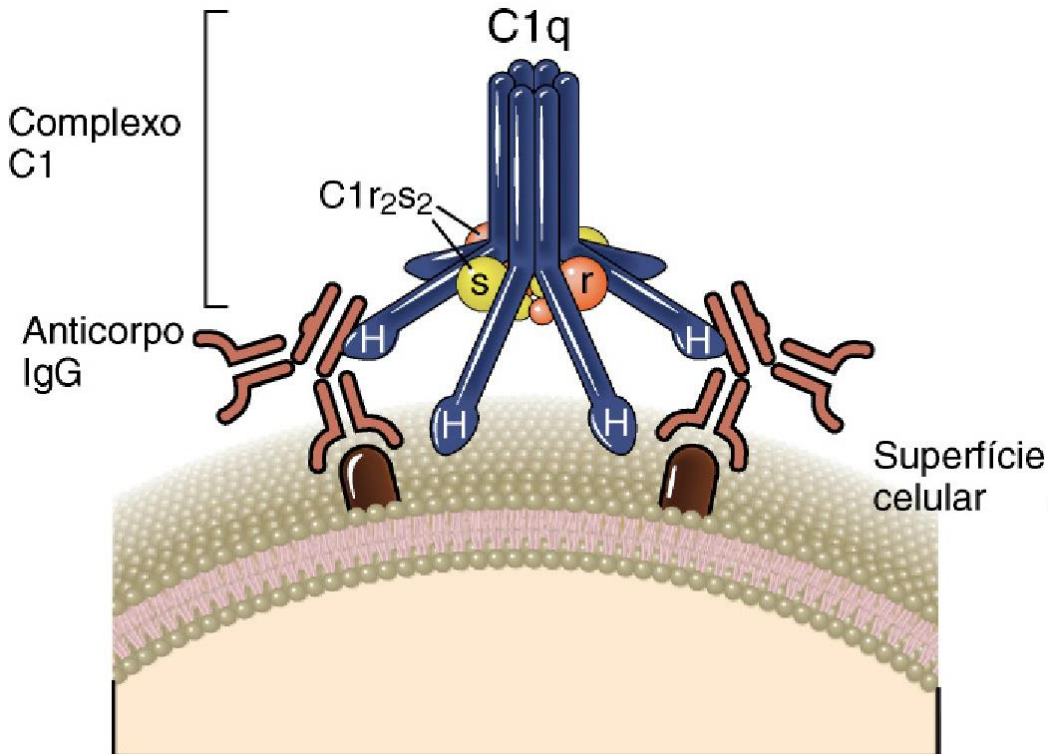


# Via Clássica

## Componente C1 do complemento (C1q, C1r e C1s)

C1 q forma um hexâmero

C1r<sub>2</sub>-C1s<sub>2</sub>  
Dependente de Ca



Ligação a no mínimo  
2 anticorpos

# Via Clássica

1º) Inicia pela ligação da proteína C1 do complemento aos IgG (mais eficaz) ou IgM que estão ligadas ao antígeno.

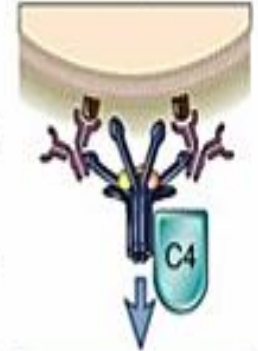
2º) Clivagem do C4 pela atividade da enzima  $C1r_2S_2$

3º) Clivagem do C2. Formação do complexo C4b2a (C3 convertase)

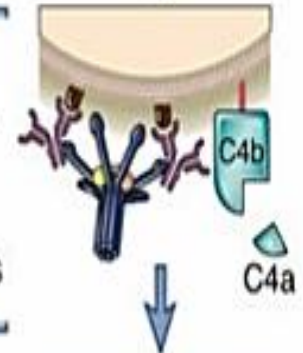
Ligação de anticorpos a antígeno multivalente; ligação de C1 a anticorpos



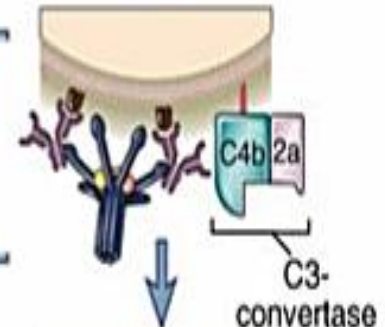
Ligação de C4 a C1q associada de Ig



Clivagem de C4 pela enzima  $C1r_2S_2$ ; ligação covalente de C4b à superfície antígenoica e a anticorpos



Ligação de C2 a C4; clivagem de C2 para formar o complexo C4b2a (C3-convertase)

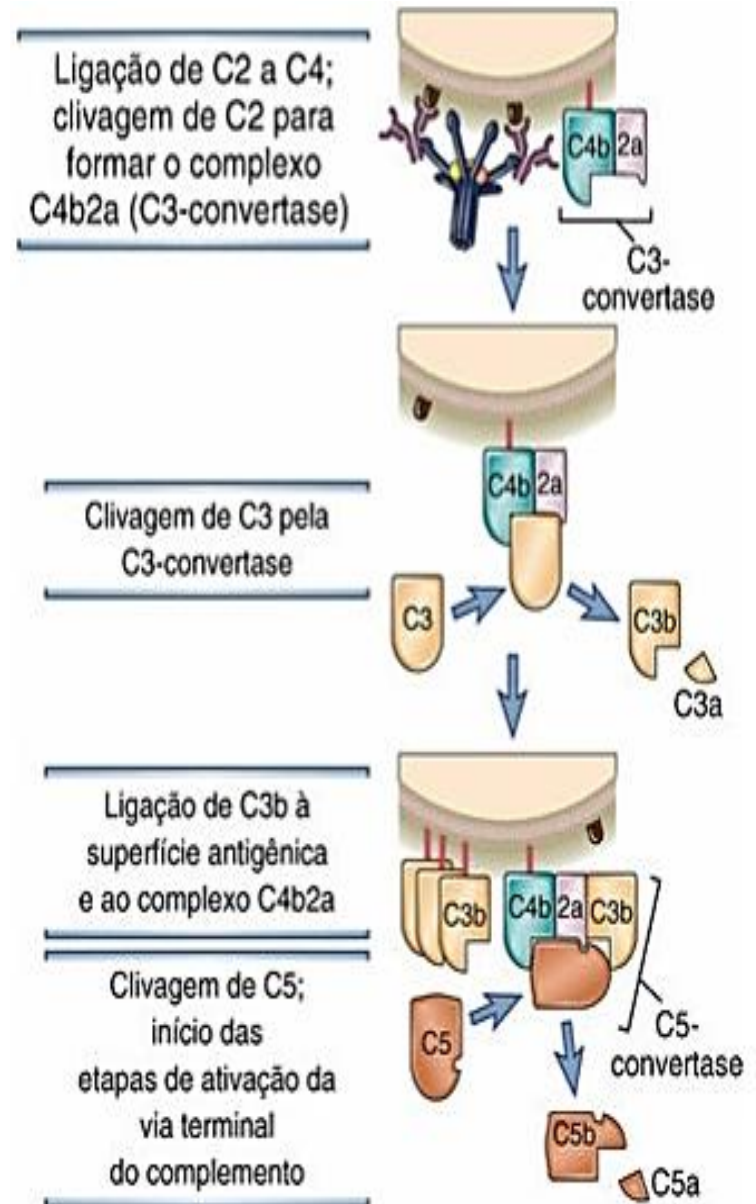


# Via Clássica

4º) Clivagem do C3 pela C3-convertase

5º) Ligação do C3b à superfície formando o complexo C4b2a3b (C5-convertase)

6º) Clivagem do C5 pela C5-convertase

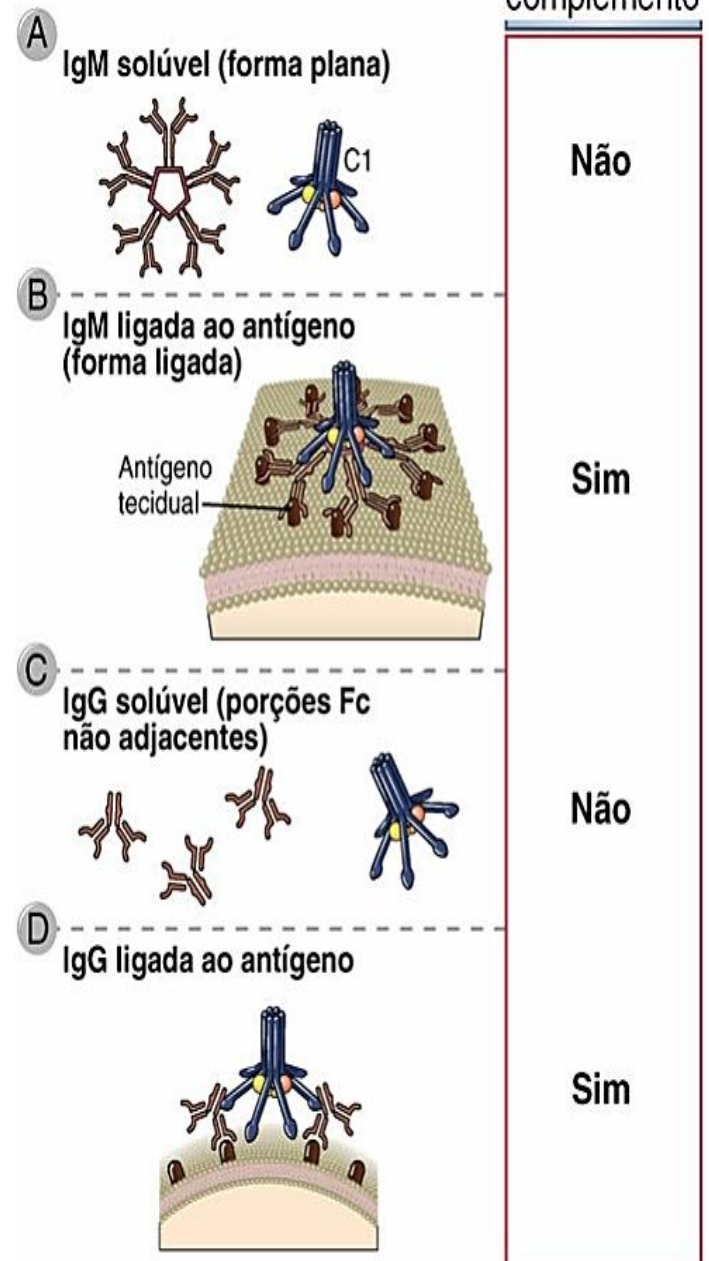


Via lítica

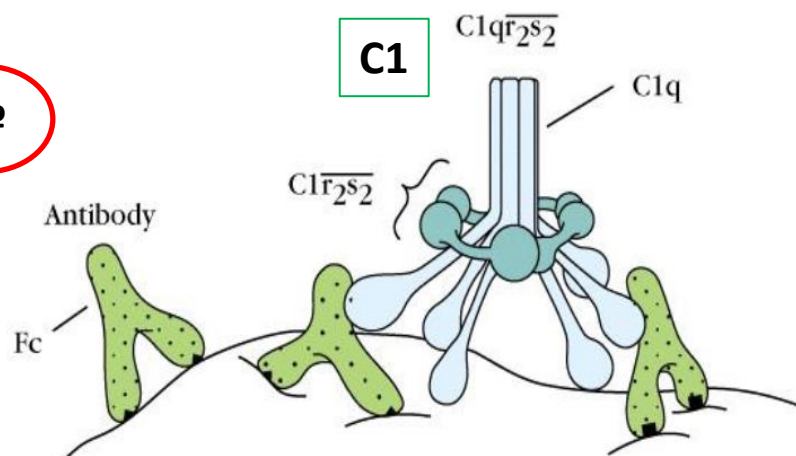


# Via Clássica

Somente anticorpos ligados a antígenos, e não anticorpos livres circulantes, podem iniciar a ativação da via clássica



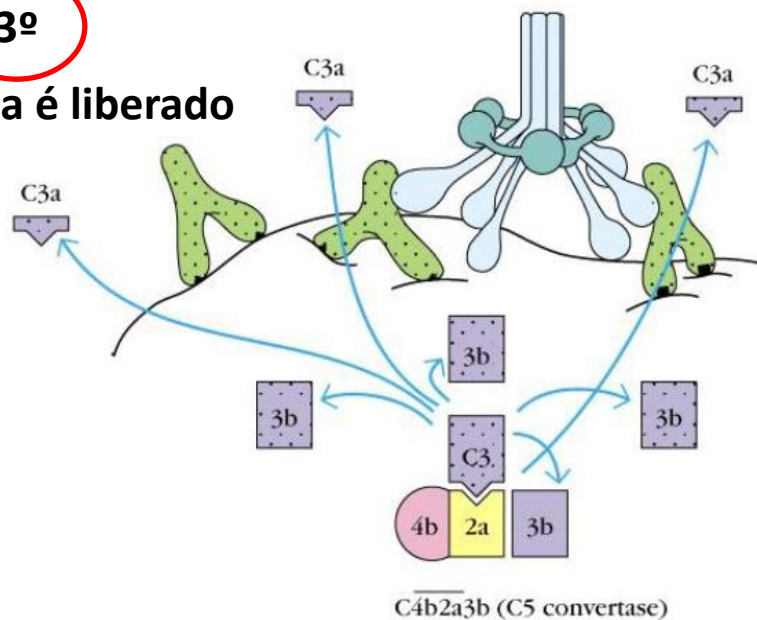
1º



a) O C1s<sub>2</sub> tem propriedade enzimática e cliva as proteínas C4 e C2

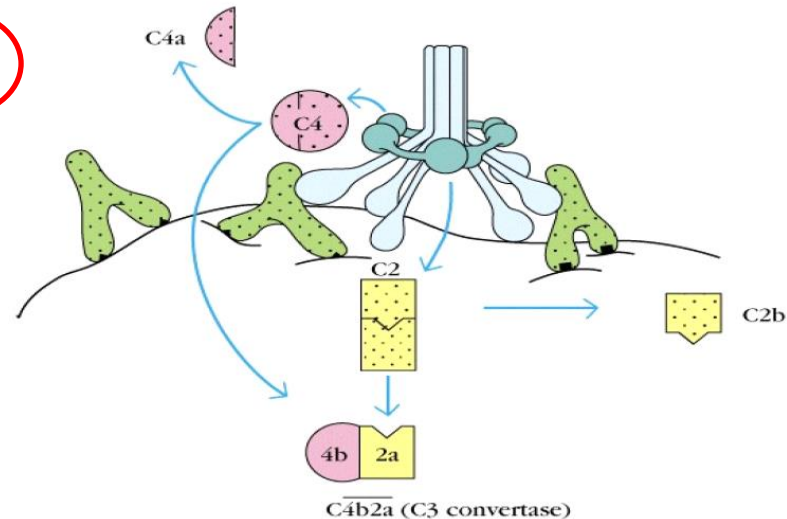
3º

C3a é liberado



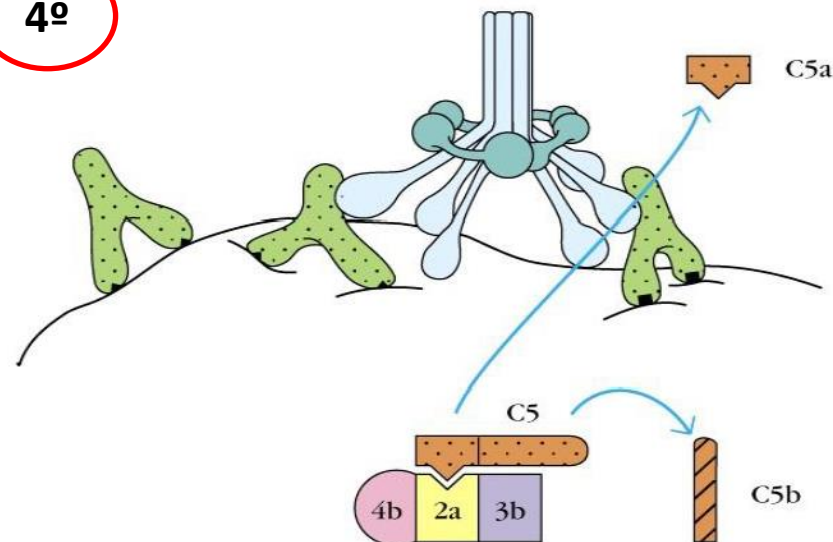
C3 clivado (C3a e C3b). O C3b associa-se ao C4b2a, formando o complexo C4b2a3b (C5 convertase)

2º



Forma o complexo C4b2a que cliva C3 (C3 convertase)

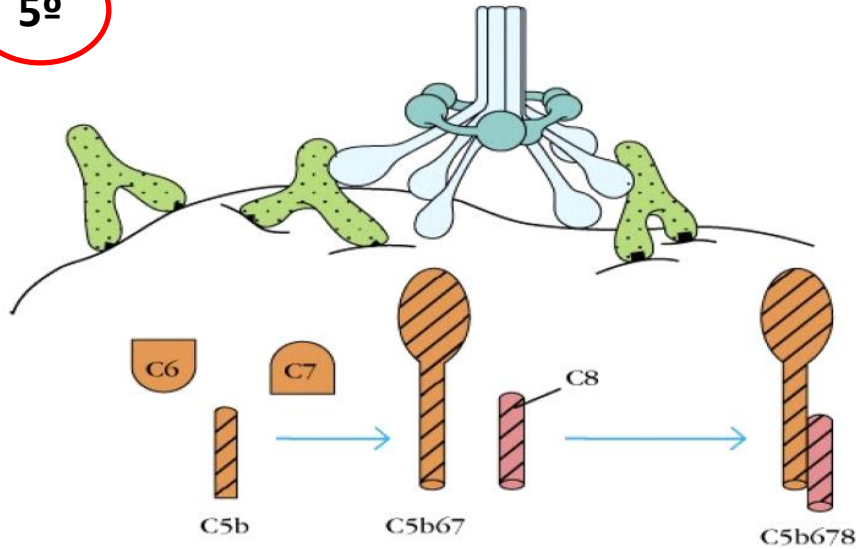
4º



A C5 convertase (C4b2a3b) cliva C5 em C5a e C5b. O C5b pode associar-se a membrana

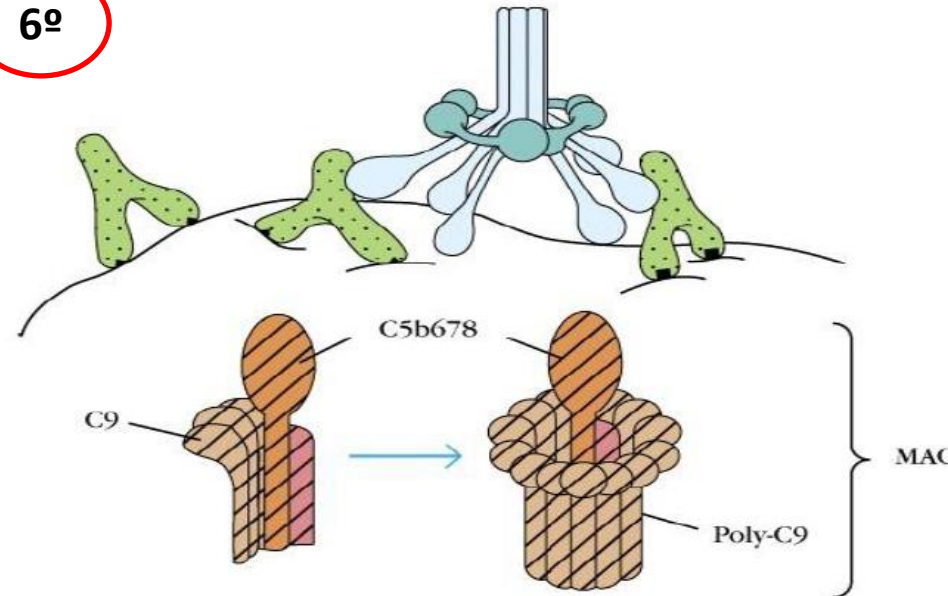


5º



O C5b associado a membrana leva associação sequencial de C6, C7 e C8 formando o complexo (C5b, 6, 7, 8)

6º



O complexo C5b678 permite a polimerização de C9 na membrana (formação de poro) levando a formação do **Complexo de Ataque a Membrana (MAC)**, que lisa a célula

# Via clássica da ativação do complemento

- Os complexos antígeno-anticorpo que ativam a via clássica podem ser solúveis, fixados sobre a superfície de células ou depositados em matrizes extracelulares. A via clássica é iniciada pela ligação do C1 a moléculas de anticorpo complexadas ao antígeno, que leva à produção das convertases de C3 e de C5 ligadas às superfícies nas quais os anticorpos foram depositados. A C5-convertase cliva C5 para iniciar as etapas de ativação da via terminal do complemento.

# Via Alternativa

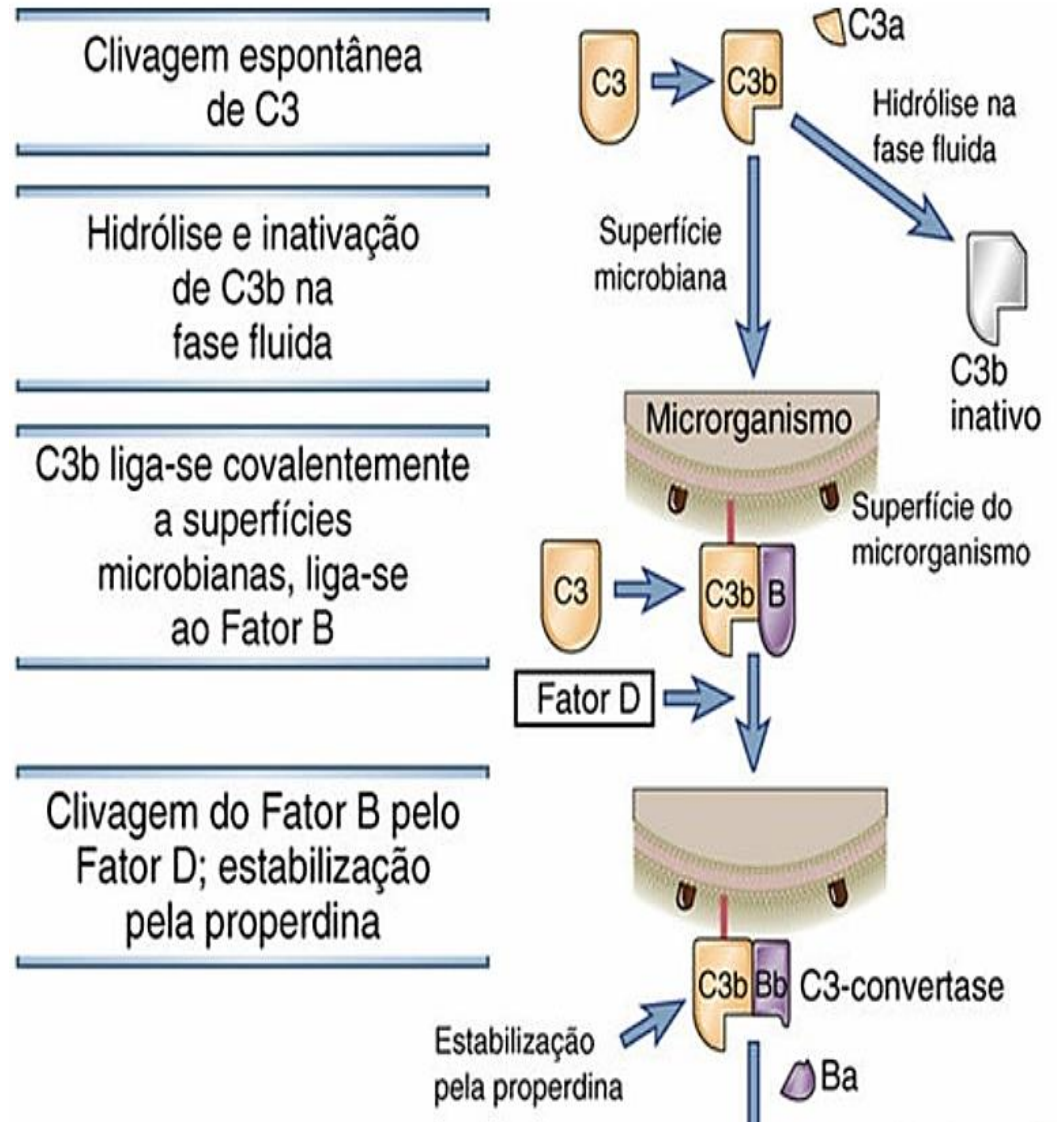
Não necessita de anticorpo

1º) Clivagem espontânea de C3

2º) Hidrólise na fase fluida de C3b e ligação de C3b à superfície do micro-organismo

3º) Ligação do fator B e sua clivagem pelo fator D

4º) Formação do complexo C3bBb (C3-convertase)



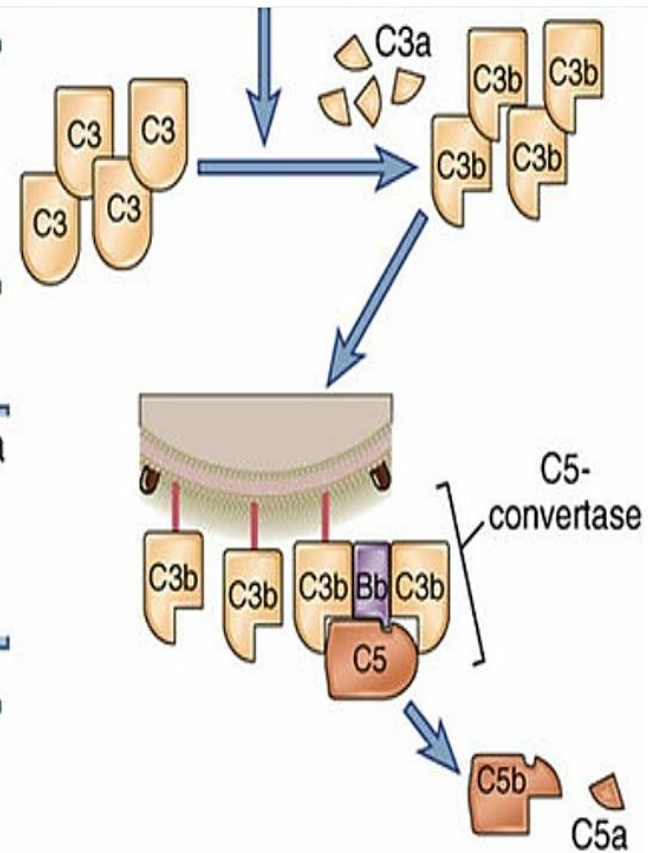
# Via Alternativa

5º) Clivagem do C3 formando o complexo C3bBbC3b (C5-convertase)

Clivagem de moléculas adicionais de C3 pela C3-convertase associada à célula

C3b liga-se covalentemente à superfície celular, liga-se ao complexo C3bBb para formar a C5-convertase

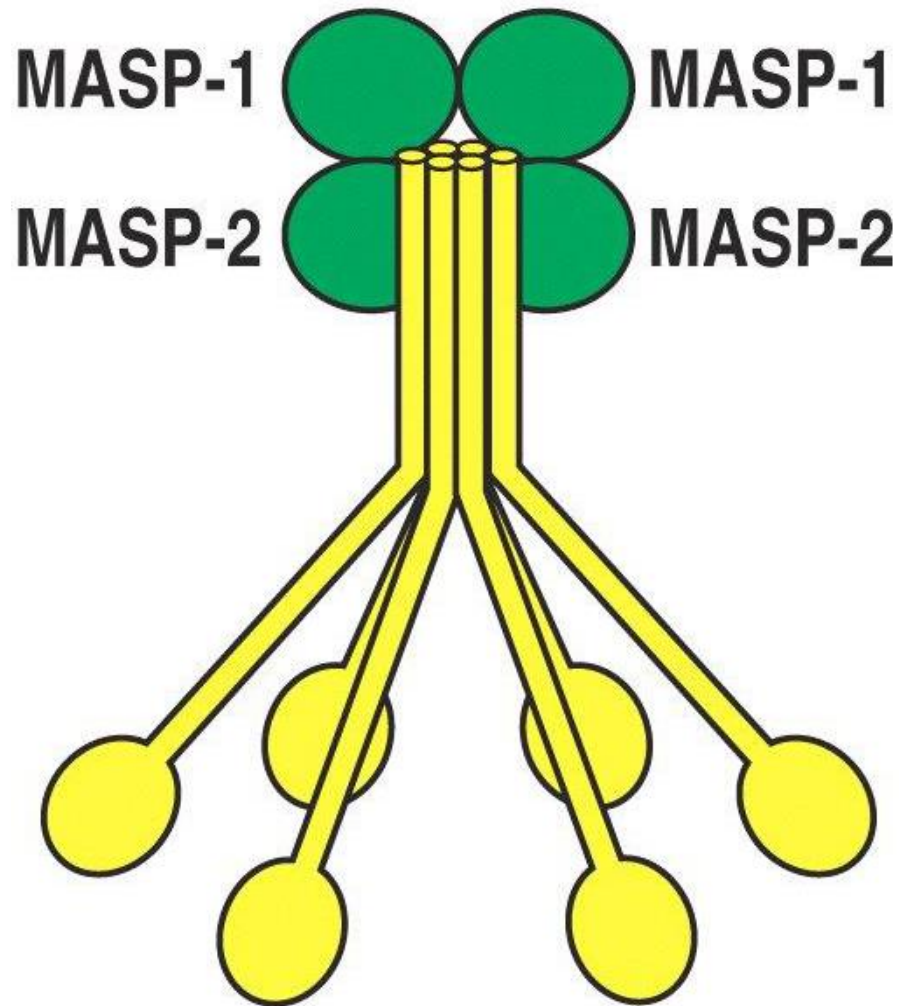
Clivagem de C5; início das etapas de ativação da via terminal do complemento



# Via alternativa da ativação do complemento

- A hidrólise espontânea do C3 plasmático leva à formação da C3 -convertase da fase fluida e à geração de C3b. Se o C3b for depositado sobre uma superfície microbiana, ele se liga ao Fator B e forma a C3-convertase da via alternativa. Essa convertase cliva C3 para produzir mais C3b, que se liga a superfícies microbianas e participa da formação da C5-convertase. A C5-convertase cliva C5 para gerar C5b, o evento iniciador das etapas de ativação da via terminal do complemento.

# Via das Lectinas



MBL: Lecitina Ligadora de manose

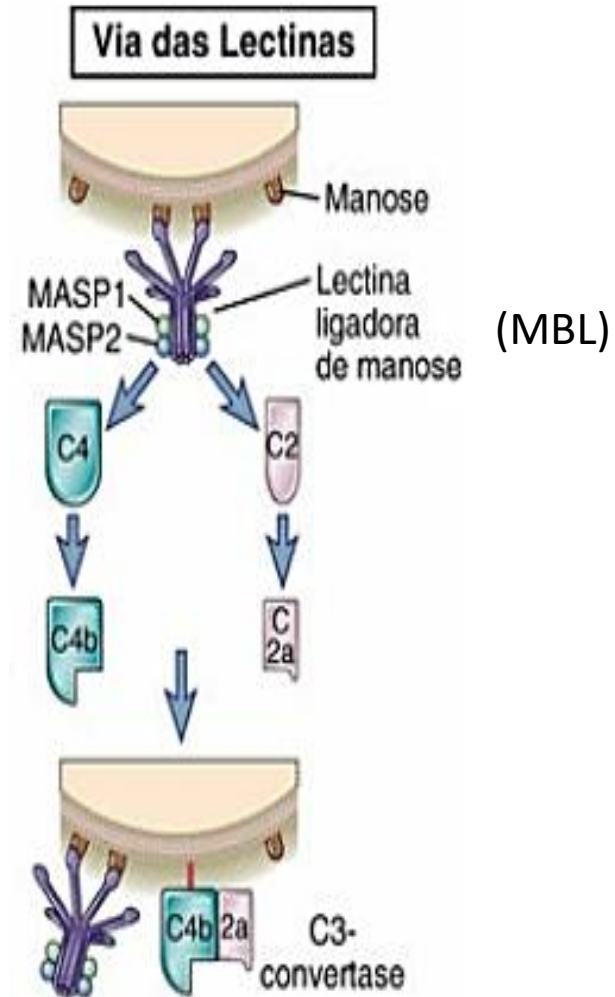


# Via das Lectinas

1º) Ligação dos polissacarídeos microbianos (manose) à lectinas circulantes (MBL). As lectinas são proteínas semelhantes a C1q

2º) Ligação das MASPs (*MBL-Associated Serine Proteases*). As MASPs assemelha-se C1r e C1s

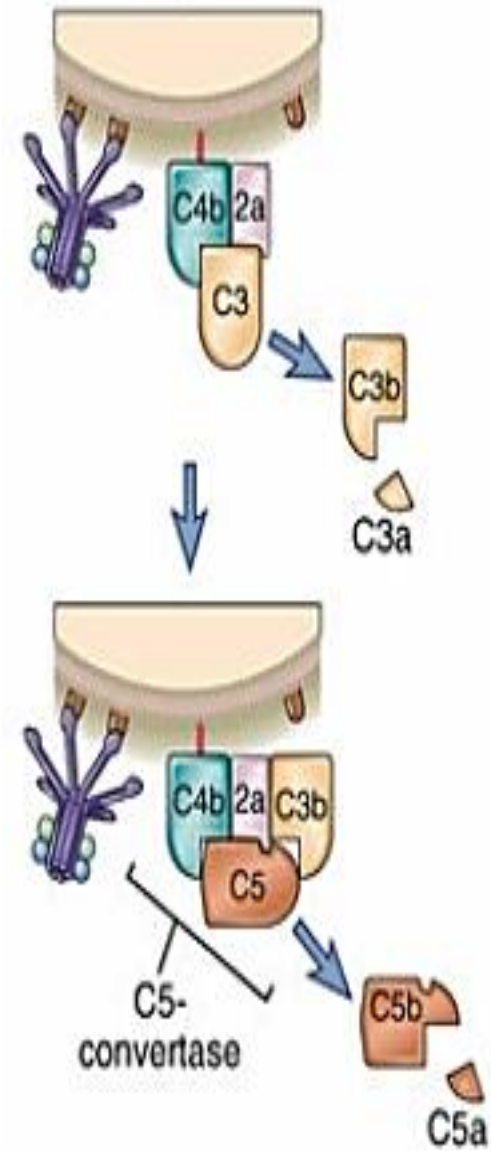
3º) Clivagem de C4 e C2 com formação do complexo C4bC2a (C3-convertase)



# Via das Lectinas

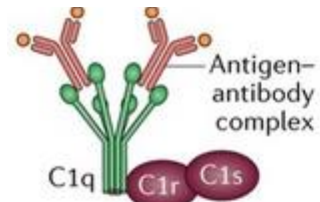
3º) Clivagem de C3 e formação do complexo C4bC2aC3b (C5-convertase)

4º) Clivagem de C5 e início da ativação da via terminal do complemento

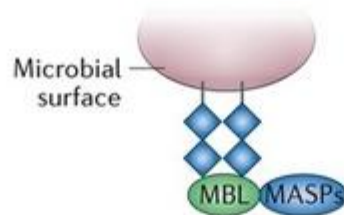


Via lítica

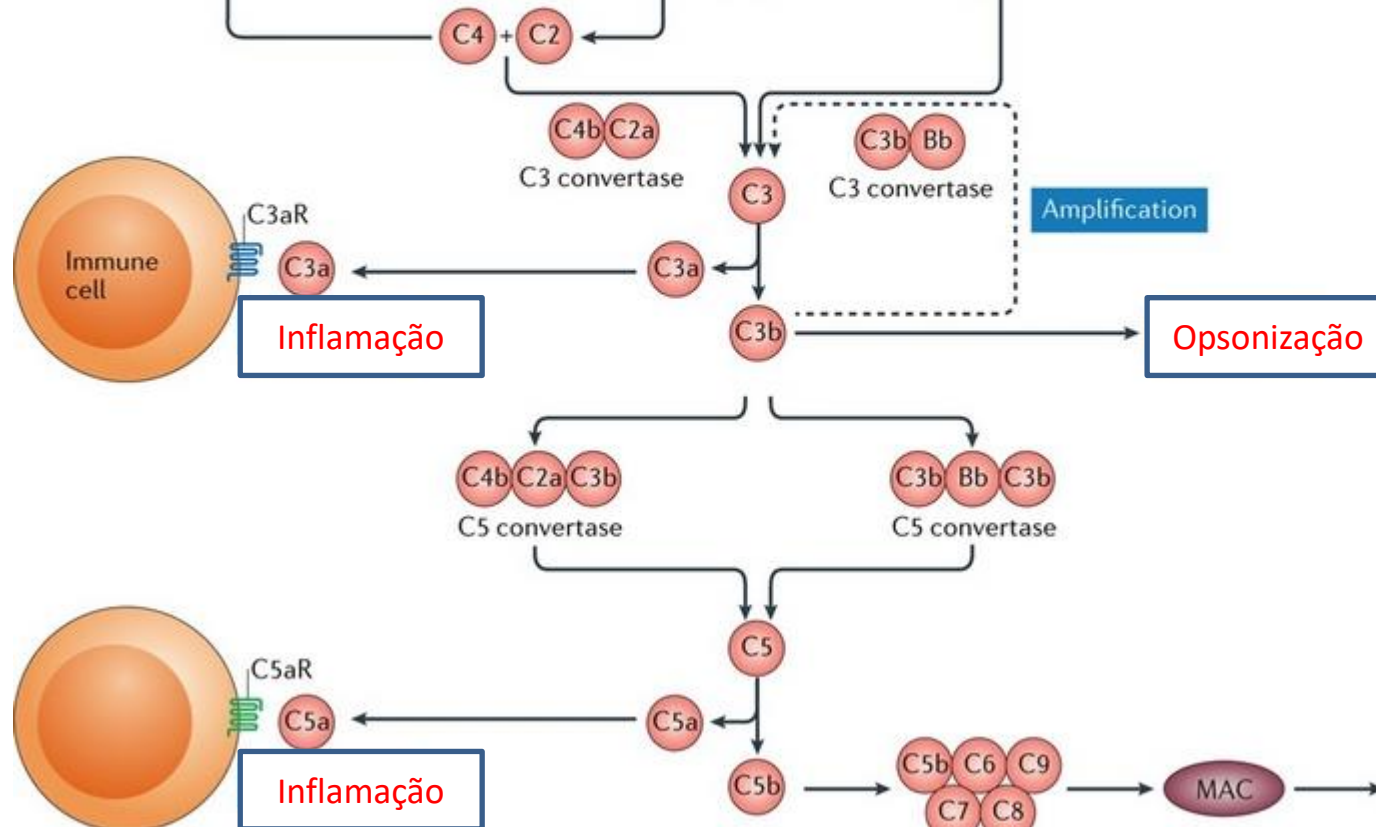
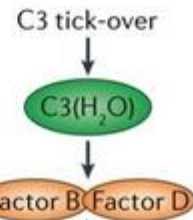
## Via clássica



## Via da lectina



## Via alternativa



## Aspectos funcionais das proteínas do Sistema Complemento

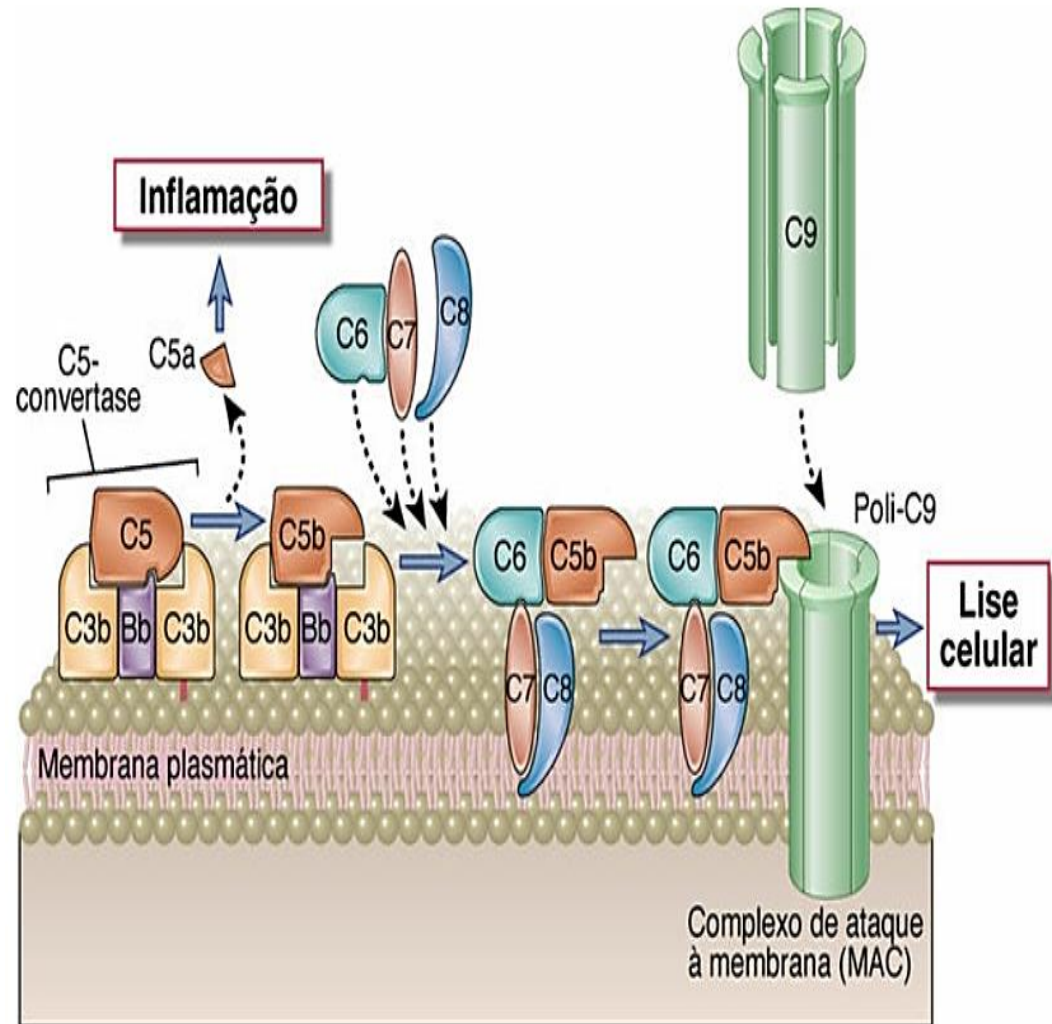
Classe de proteínas funcionais do sistema complemento	
Ligação antígeno: anticorpo superfície	C1q
Ligação à manose na bactéria	MBL
Enzimas ativas	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Proteínas de ligação a membrana e opsoninas	C4b C3b
Peptídeos mediadores da inflamação	C5a C3a C4a

Classe de proteínas funcionais do sistema complemento	
Proteínas que atacam a membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Receptores do complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Proteínas reguladoras do complemento	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Figure 2-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Etapas Finais da Ativação do Complemento

- As C5-convertases culmina na formação do complexo citotóxico de ataque à membrana (MAC).
- Os componentes da cascata do complemento, C6, C7, C8 e C9, são proteínas estruturalmente relacionadas e sem atividade enzimática.
- C9 é uma proteína sérica que se polimeriza no local de ligação de C5b-8 para formar poros nas membranas plasmáticas.



# Etapas finais da ativação do complemento e formação do MAC

- A C5-convertase associada à célula cliva C5 e gera C5b, que fica ligada à convertase. C6 e C7 ligam-se sequencialmente e o complexo C5b,6,7 se insere na membrana plasmática; em seguida, ocorre a inserção de C8. Até 15 moléculas de C9 podem, então, polimerizar em torno do complexo para formar o MAC (Complexo de Ataque a Membrana), o que cria poros e induz a lise celular. O C5a liberado na proteólise do C5 estimula a inflamação.

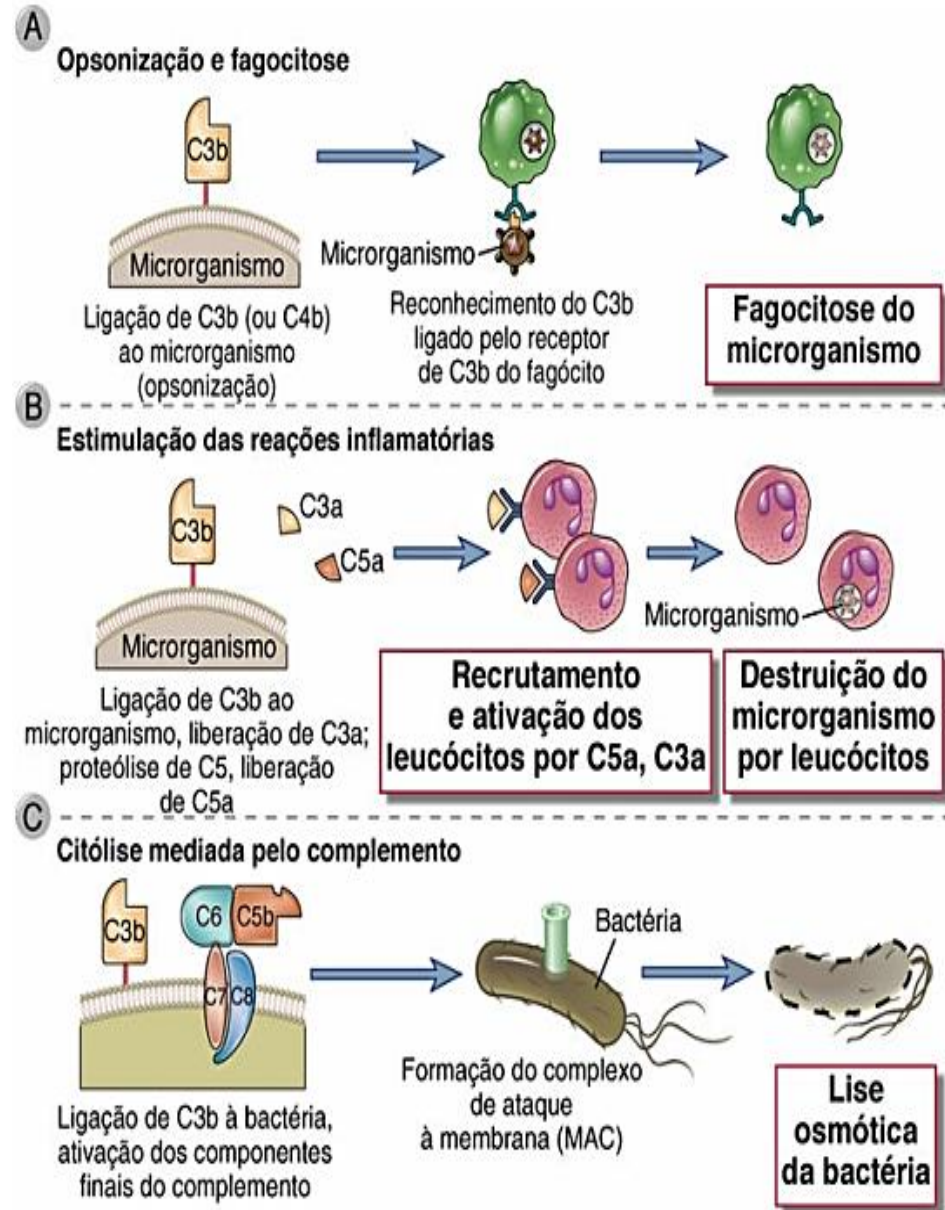


# Funções do Complemento

A) Opsonização (C3b ou C4b) facilitando a Fagocitose por macrófagos e neutrófilos.

B) Os fragmentos C5a e C3a induzem inflamação aguda, ativando mastócitos, neutrófilos e células endoteliais.

C) A lise mediada pelo MAC.

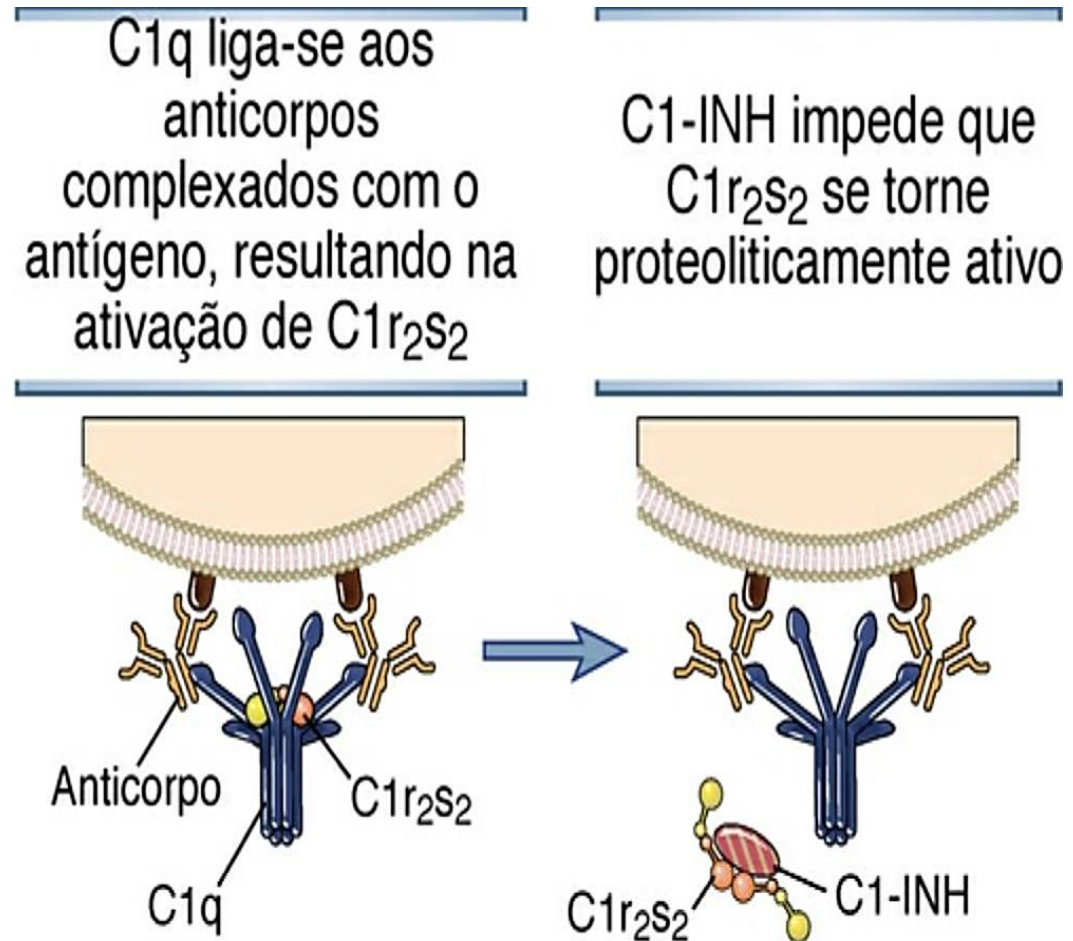


# Regulação da Ativação do Complemento

- A ativação do complemento precisa ser regulada por dois motivos.
- 1º) Ela é contínua e espontaneamente baixa e, se for permitido que tal ativação simplesmente prossiga, o resultado pode ser danoso para as células e tecidos normais.
- 2º) Quando a ativação é realmente necessária, como sobre células microbianas, é preciso controlar porque os produtos da degradação de proteínas do complemento podem se difundir para as células adjacentes e produzir lesão.

# Regulação da atividade de C1 por C1-INH

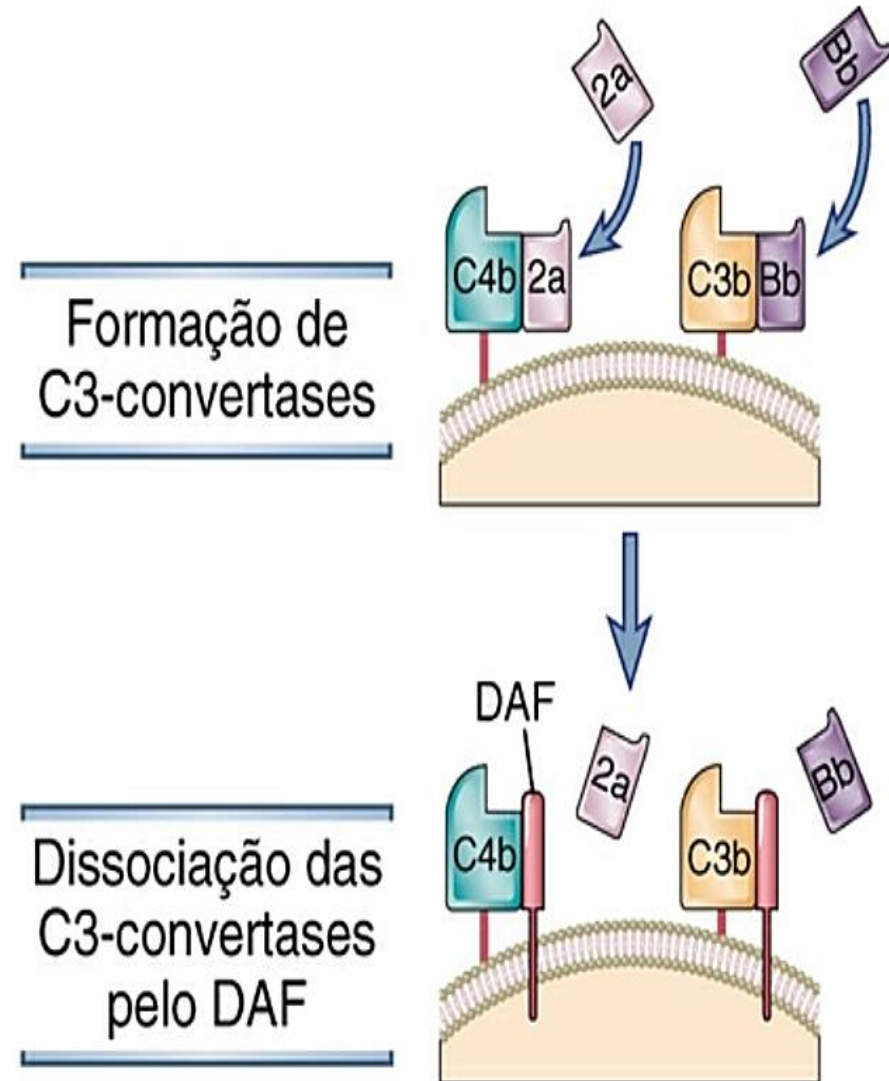
A atividade proteolítica de C1r e de C1s é inibida por uma proteína plasmática denominada inibidor de C1 (C1-INH).



**C1-INH desloca C1r<sub>2</sub>s<sub>2</sub> de C1q e interrompe a via clássica de ativação**

# Inibição da formação de C3-convertases

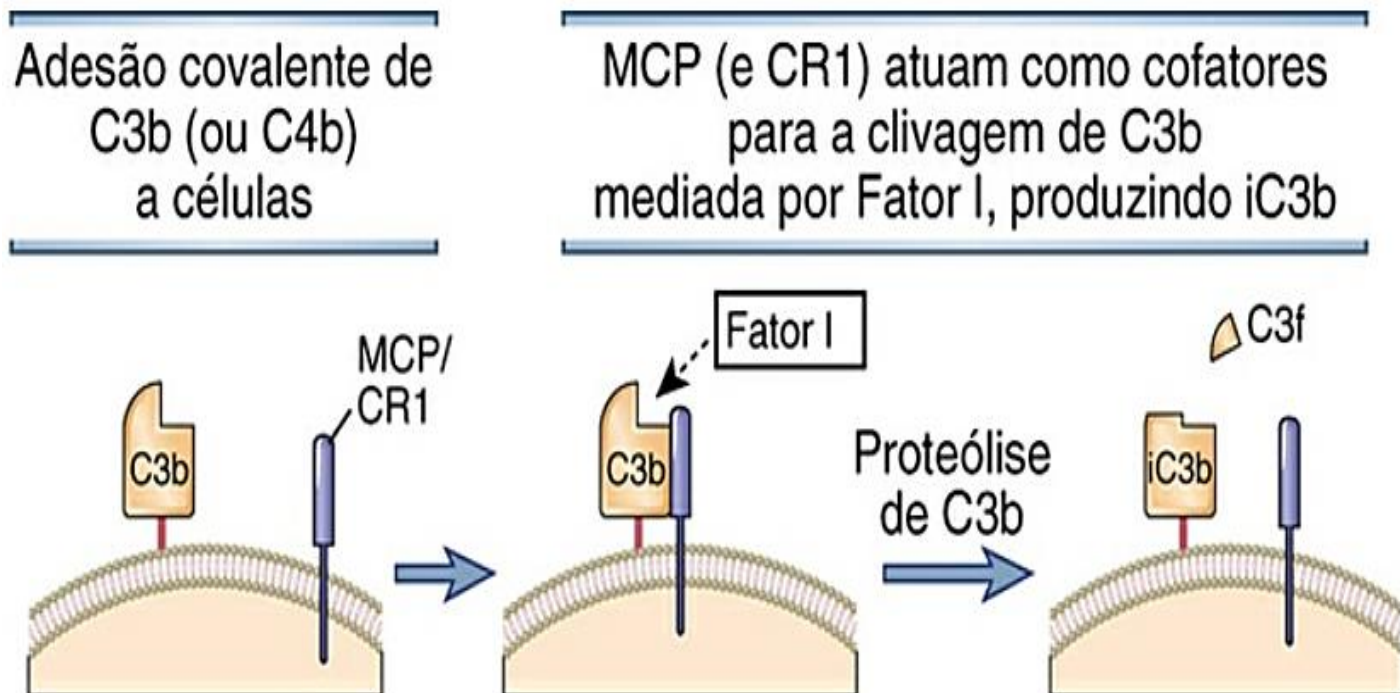
A C3-convertase da via clássica, (C4b2a), ou a da via alternativa, (C3bBb), podem ser dissociadas pela substituição de um componente pelo fator de aceleração do decaimento (DAF)



(DAF): Fator de Aceleração do Decaimento

# Regulação da Ativação do Complemento

O C3b associado à célula é degradado proteoliticamente por uma serinoprotease plasmática chamada Fator I, que só é ativa na presença de proteínas reguladoras MCP e CR1





# Inibição da formação do MAC

A formação do MAC (Complexo de Ataque à Membrana) é inibida por uma proteína de membrana chamada CD59 e pela proteína S

