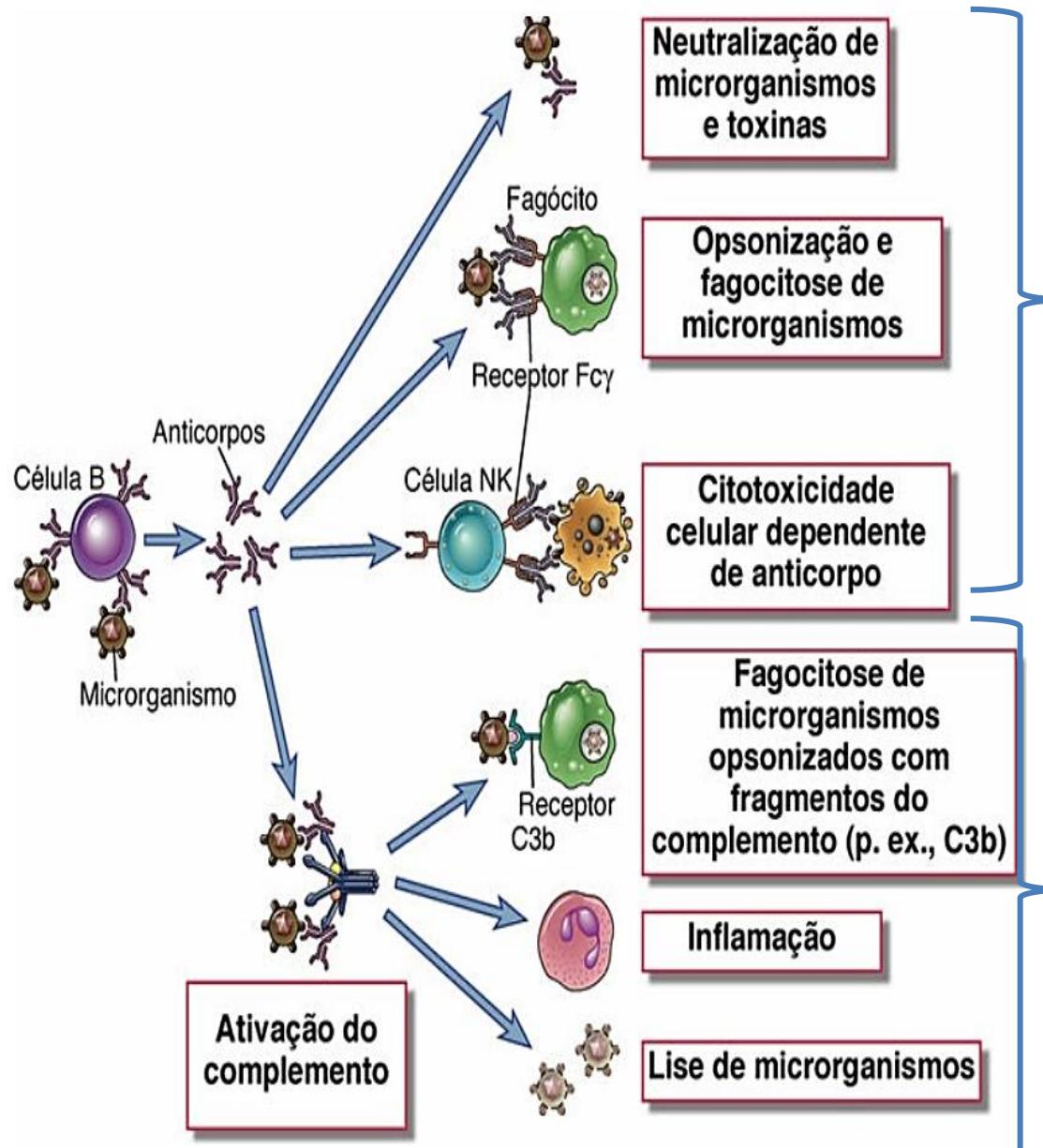


MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL

PROF. UDERLEI

Funções efetoras dos anticorpos



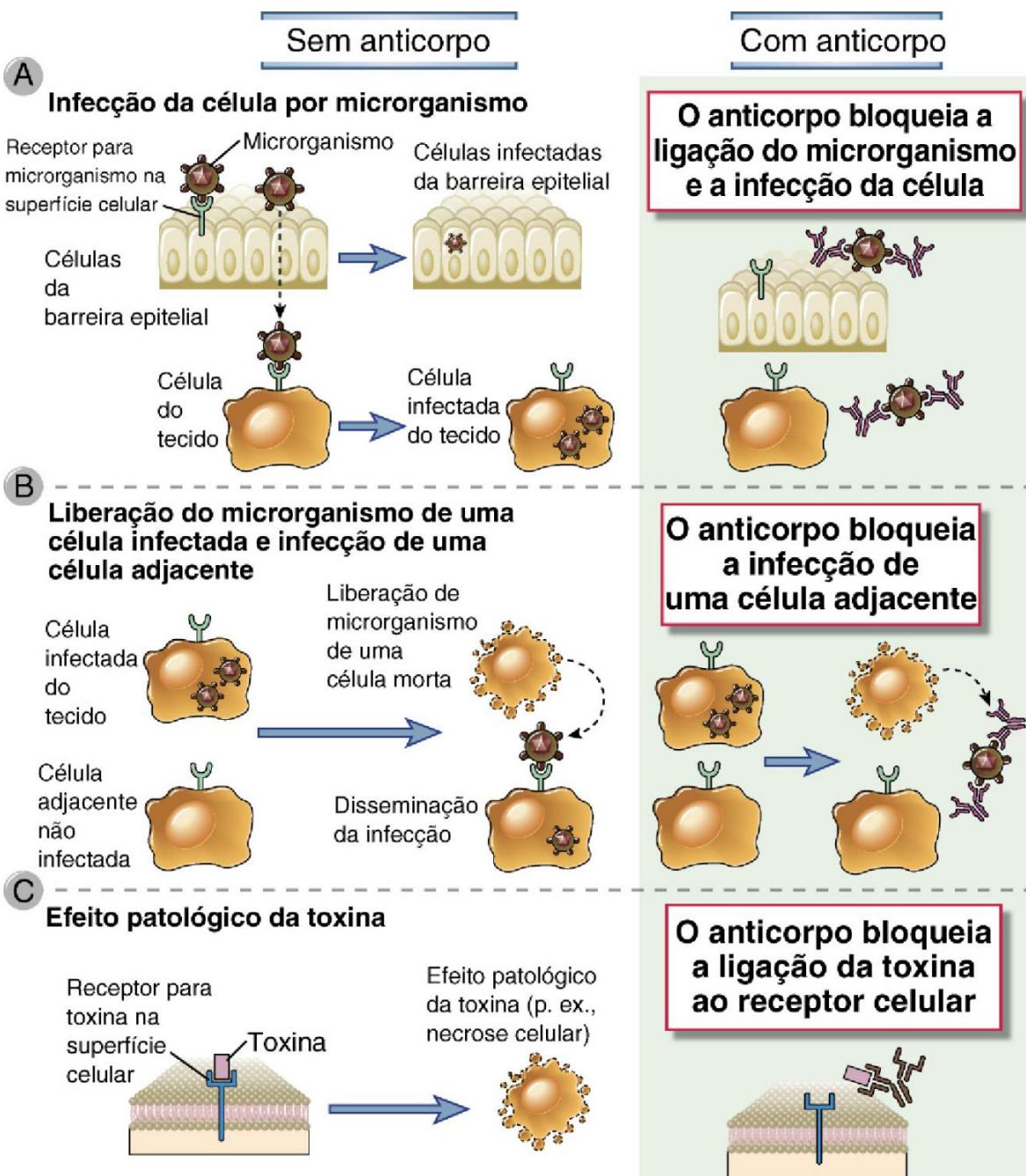
Anticorpos contra micro-organismos (e suas toxinas) neutralizam, opsonizam para fagocitose, promovem sua sensibilização para o processo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo

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

Funções dos Isotipos de Anticorpos

Isótipo de Anticorpos	Funções Efetoras Específicas do Isótipo
IgG	Opsonização de抗ígenos para fagocitose por macrófagos e neutrófilos Ativação da via clássica do complemento Citotoxicidade mediada por células dependentes 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抗ígeno de linfócitos B virgens*
IgA	Imunidade de mucosa: secreção de IgA para o lúmen dos tratos gastrintestinal e respiratório
IgE	Desgranulação de mastócitos (reações de hipersensibilidade imediata)
IgD	Receptor de抗ígeno de linfócitos B virgens*

Neutralização de micro-organismos e toxinas por anticorpos



Bloqueiam a capacidade desses agentes de infectarem as células hospedeiras.

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

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

Sistema complemento

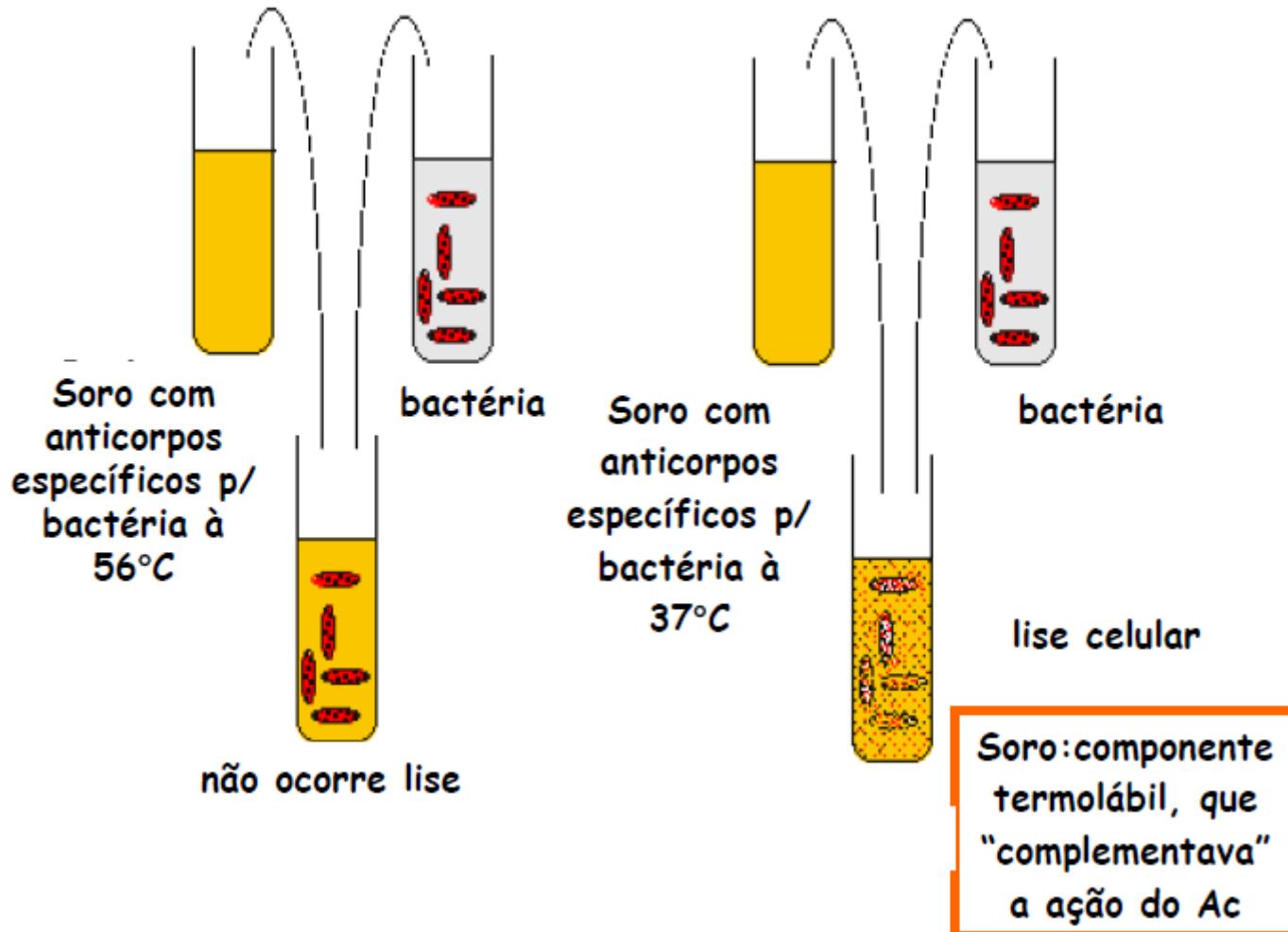
- Proteínas séricas e de superfície celular que interagem entre si e com outras moléculas do sistema imune para gerar produtos que funcionam para eliminar os micro-organismos.
- Ativado por micro-organismos e por anticorpos que envolve a proteólise sequencial para gerar complexos de enzimas com atividade proteolítica.
- Os produtos de ativação tornam-se ligados covalentemente a superfícies de células microbianas, anticorpos ligados aos micro-organismos e outros抗ígenos, 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.

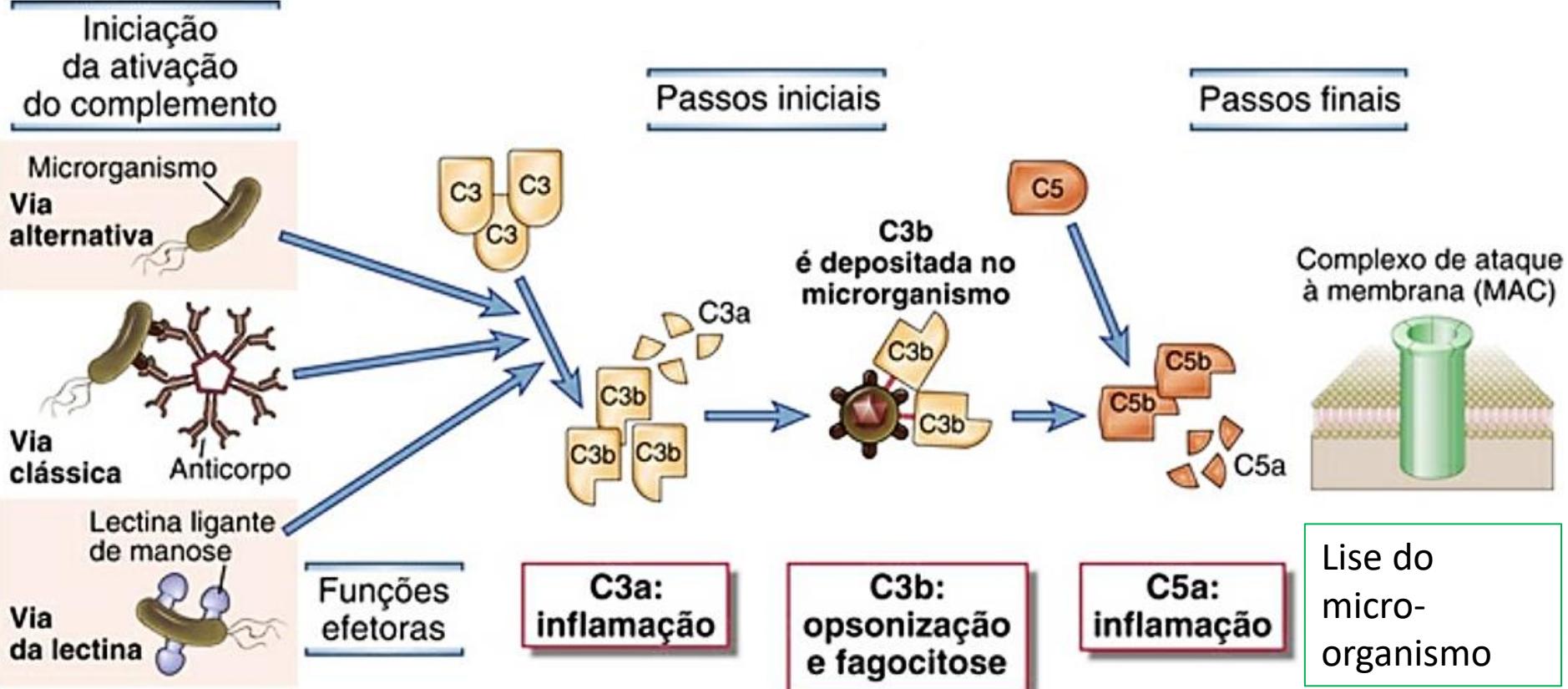
Sistema complemento: Jules Bordet, 1890

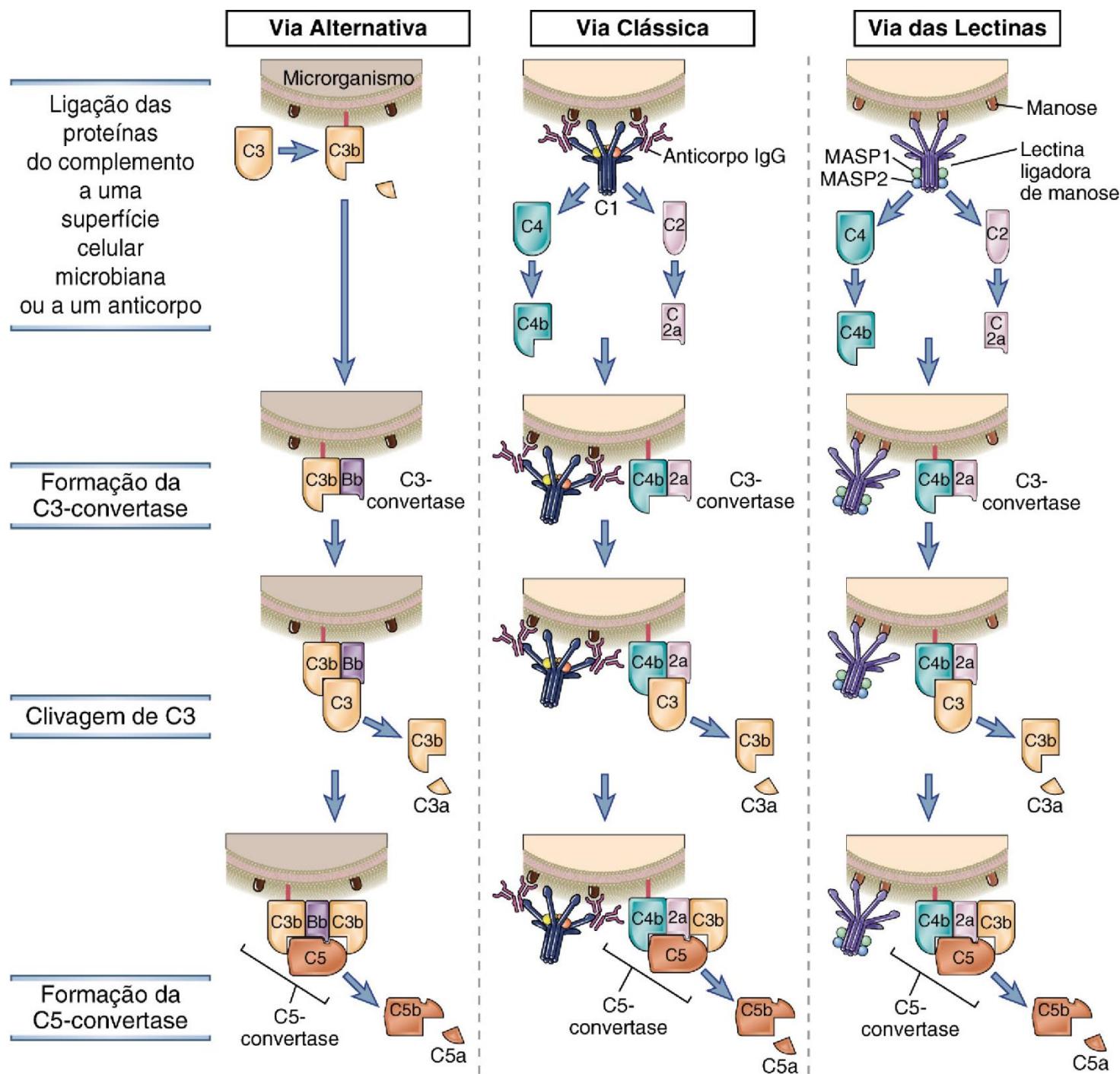
Complemento (substância termolábil)



Soro: componente termolábil, que “complementava” a ação do Ac

Sistema complemento





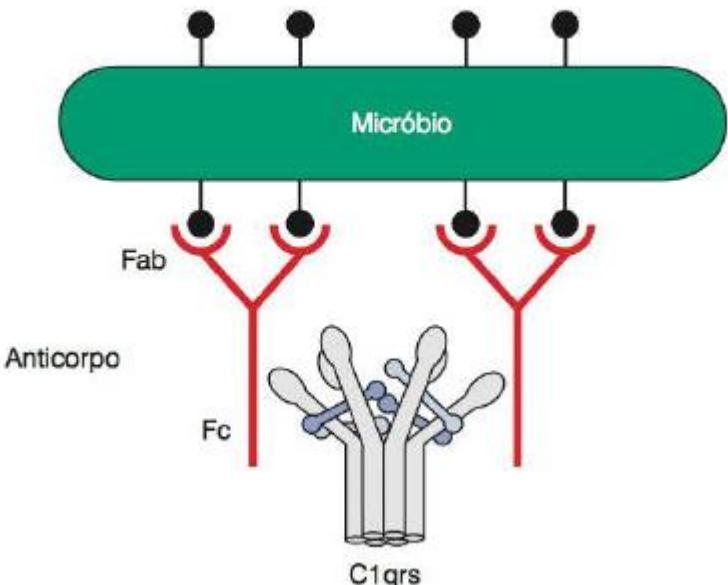
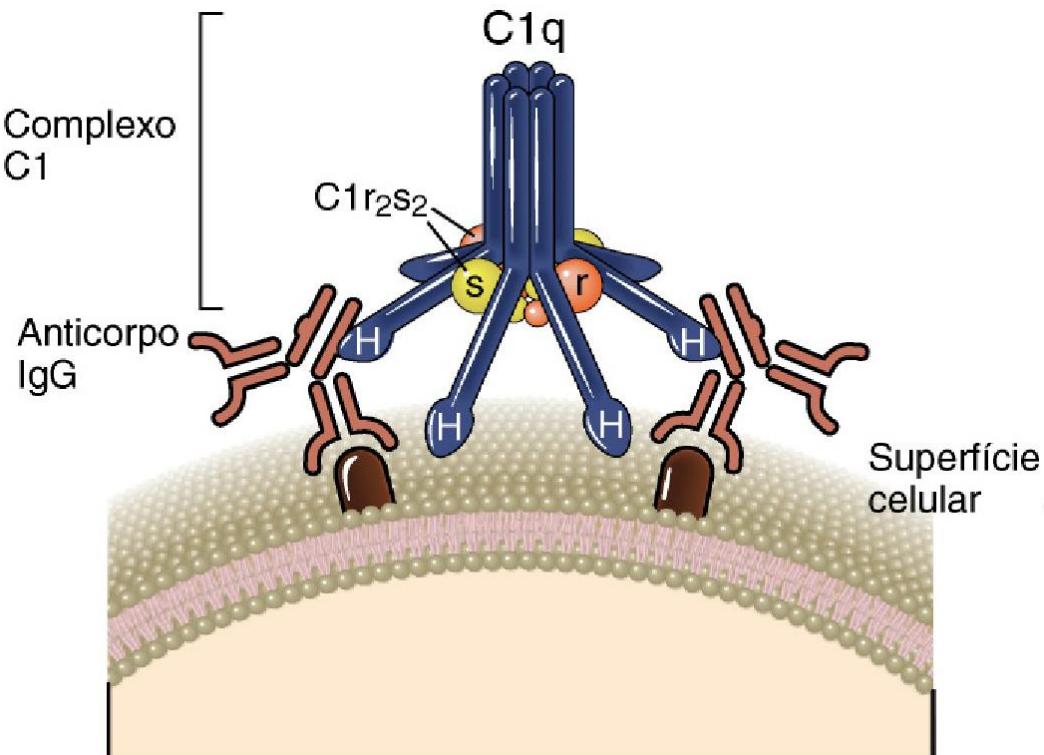
Via Clássica

Componente C1 do complemento
(C1q, C1r e C1s)

C1 q forma um hexâmero

C1r₂-C1s₂

Dependente de Ca



Ligaçāo a no mímimo
2 anticorpos

Via Clássica

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

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



2º) Clivagem do C4 pela atividade da enzima c1r2s2

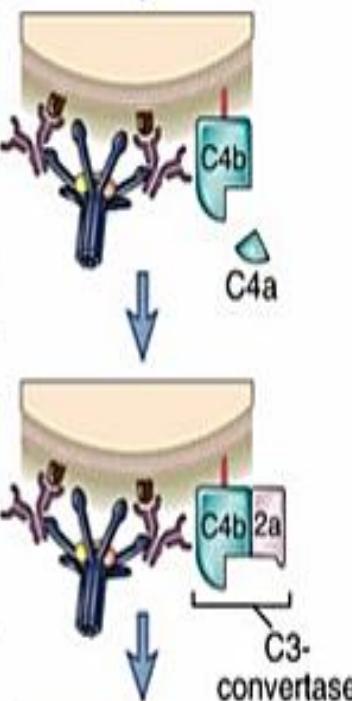
Ligaçāo de C4 a C1q associada de Ig



Clivagem de C4 pela enzima C1r₂S₂; ligação covalente de C4b à superfície antigênica e a anticorpos

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

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

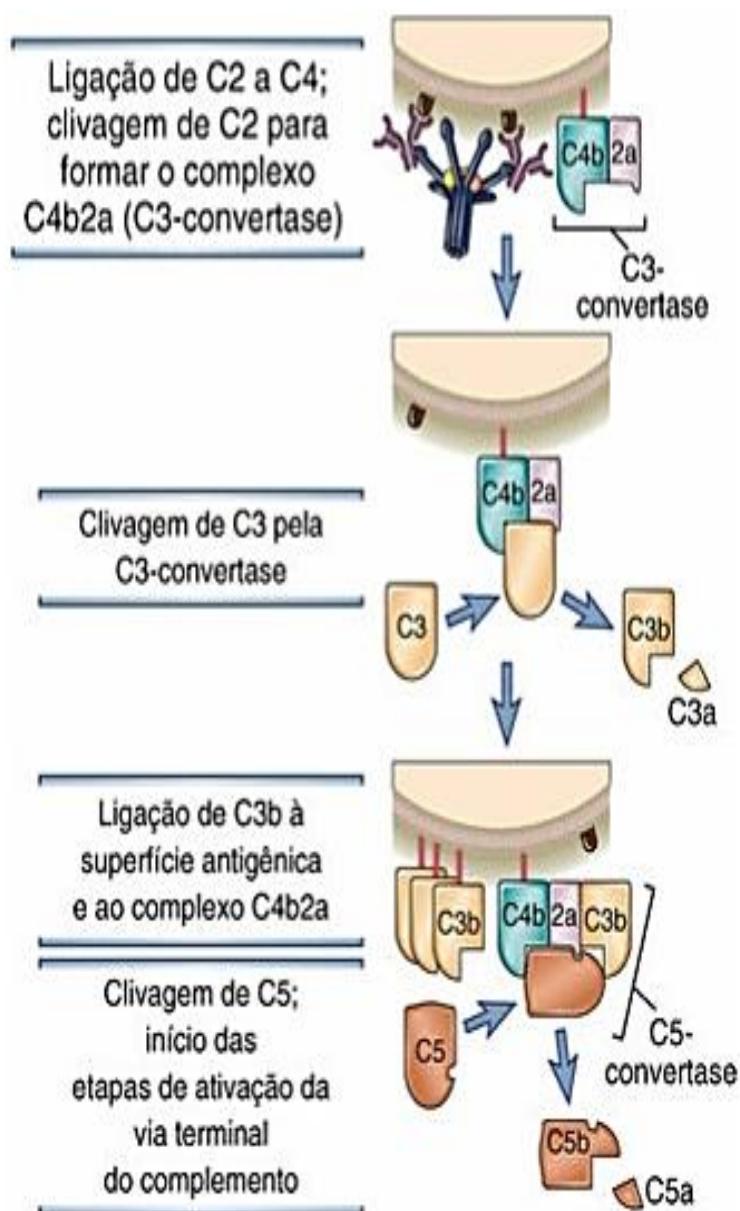


Via Clássica

4º) Clivagem do C3 pela C3-convertase

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

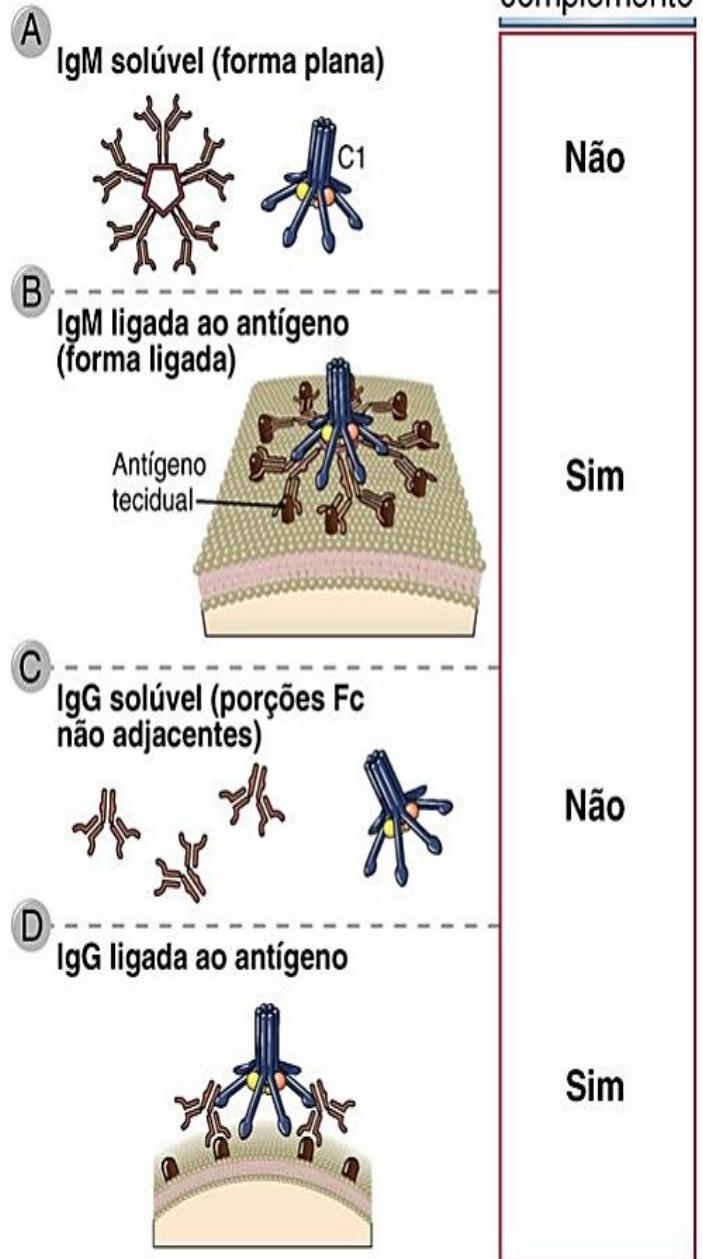
6º) Clivagem do C5 pela C5 convertase

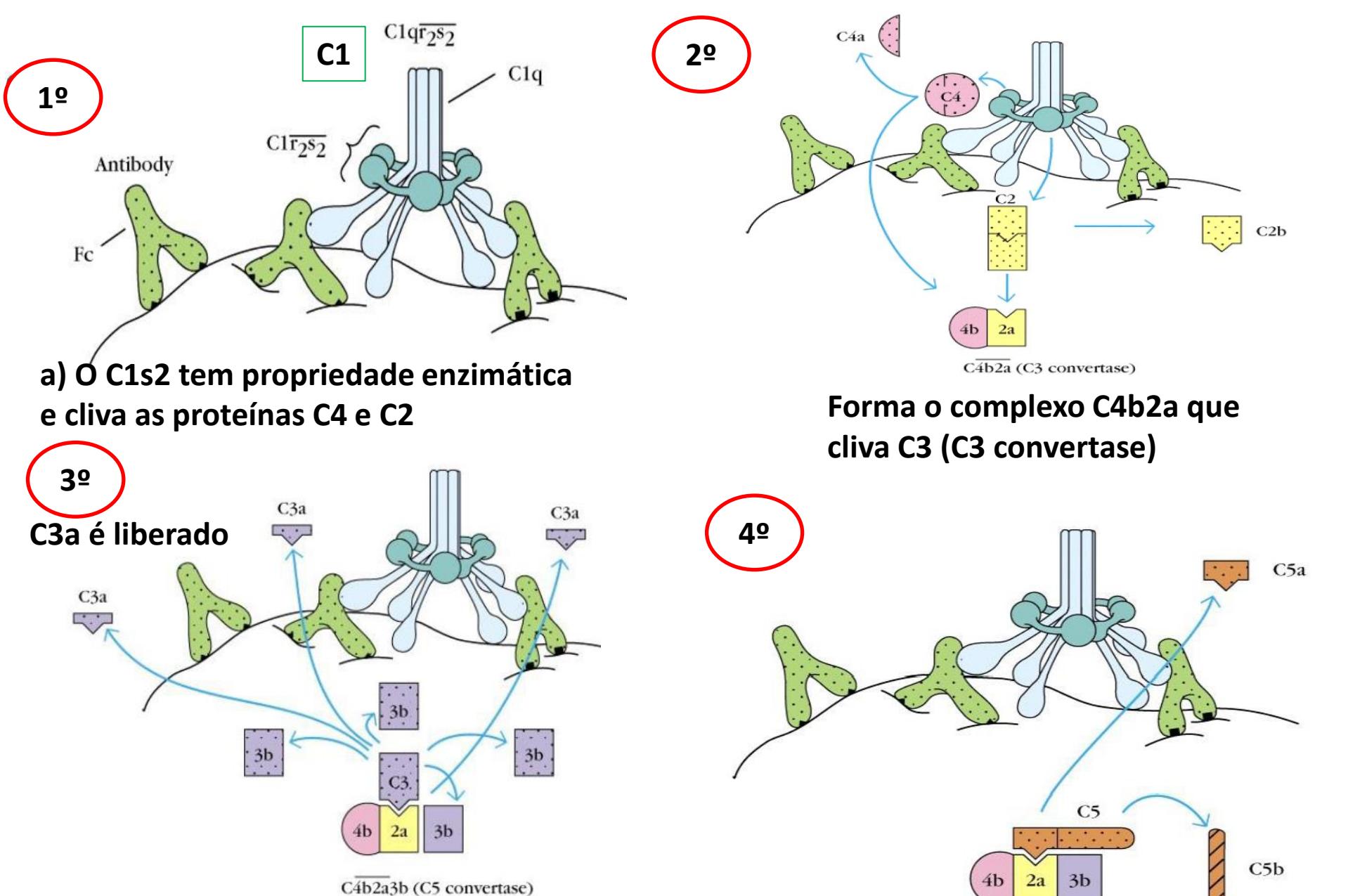


Via lítica

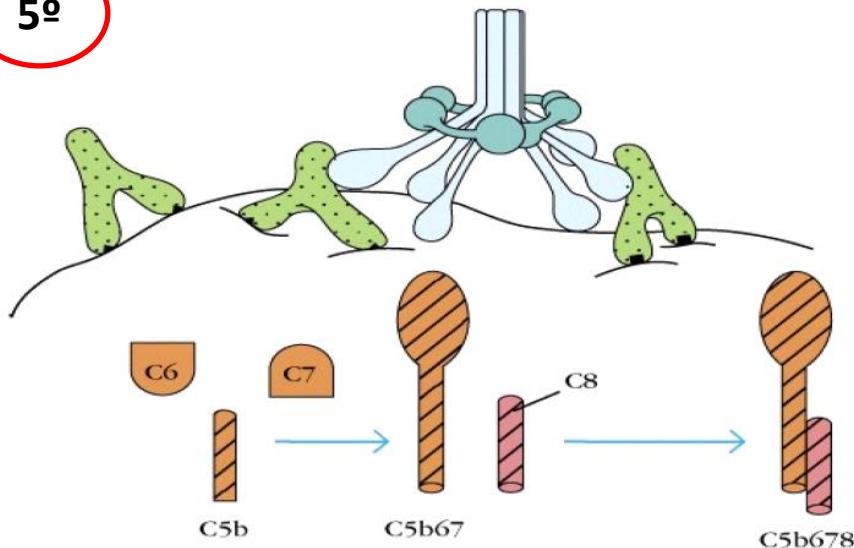
Via Clássica

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

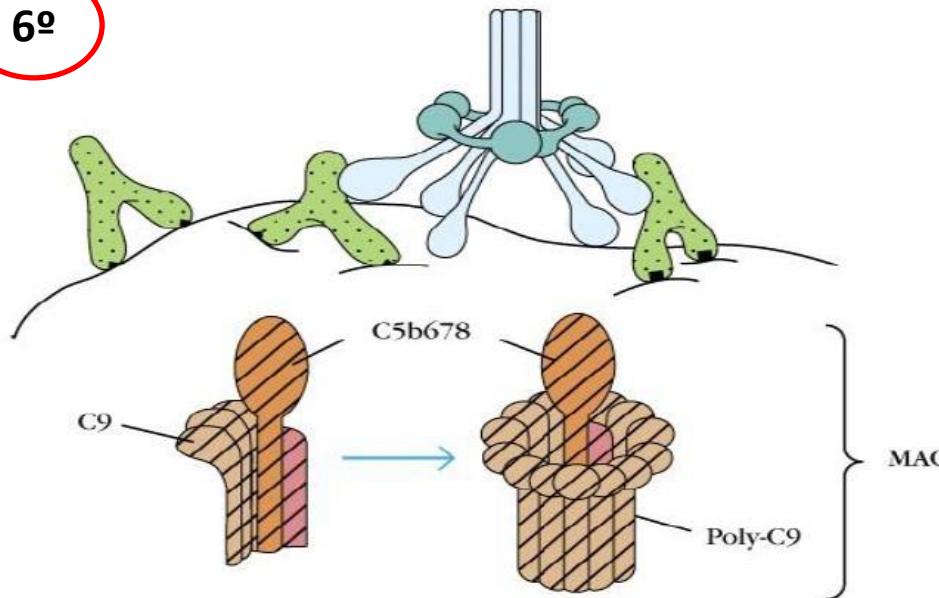




5º



6º



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

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)

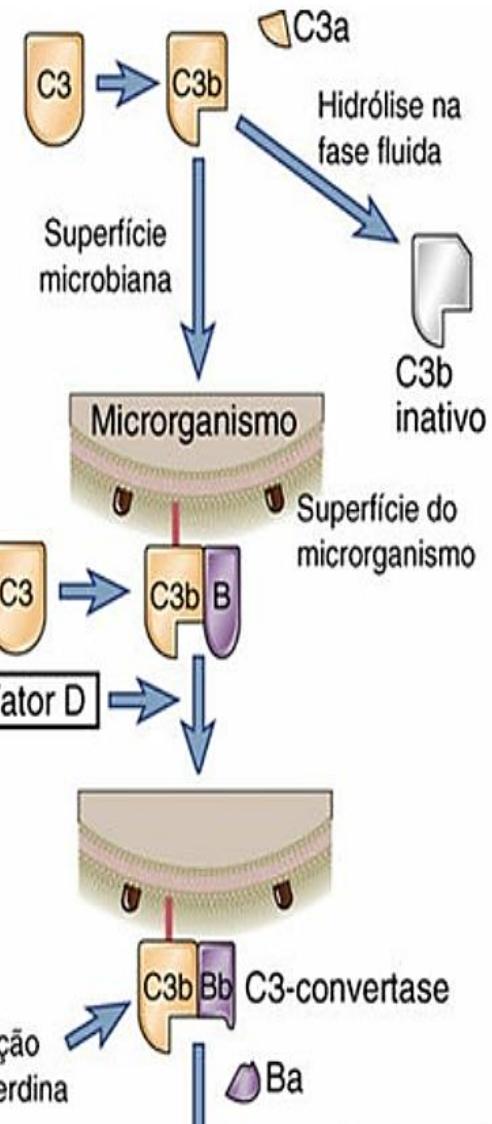
Clivagem espontânea de C3

Hidrólise e inativação de C3b na fase fluida

C3b liga-se covalentemente a superfícies microbianas, liga-se ao Fator B

Clivagem do Fator B pelo Fator D; estabilização pela properdina

Estabilização pela properdina



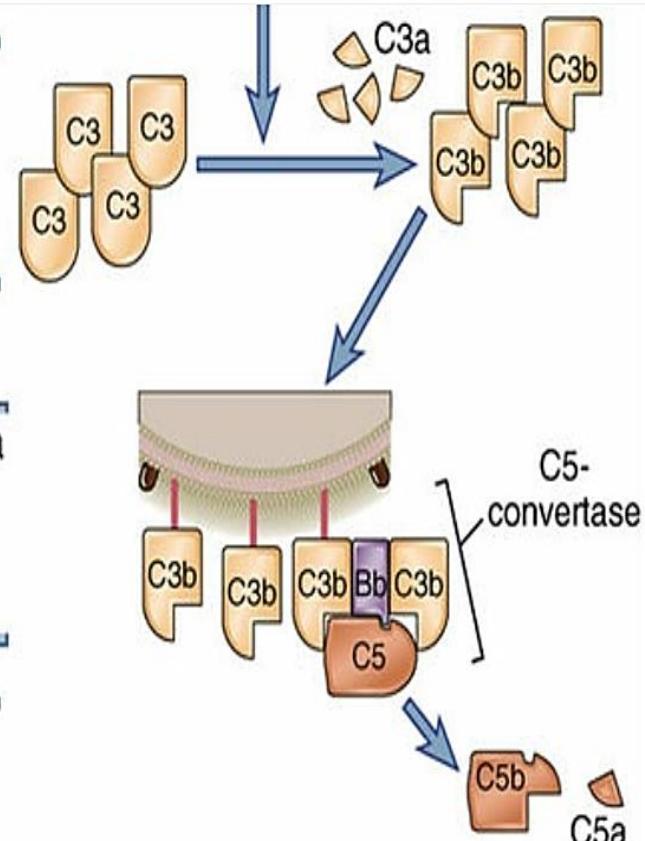
Via Alternativa

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

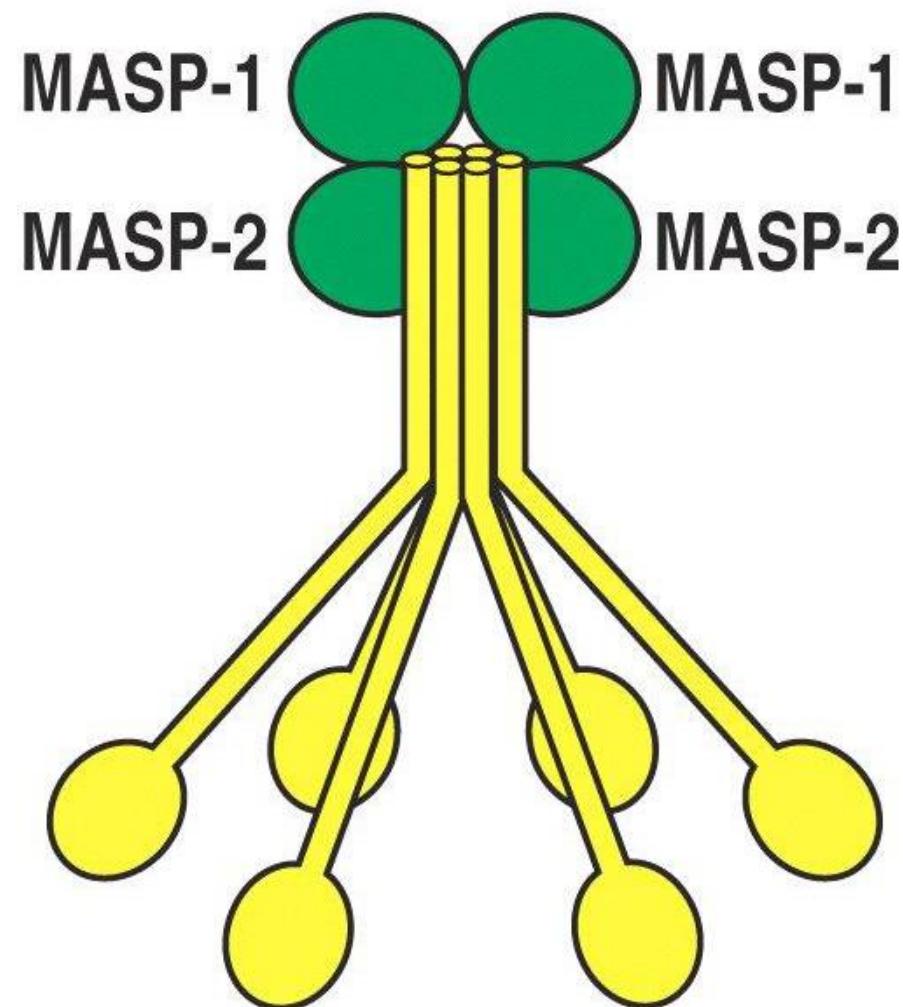


Via lítica

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



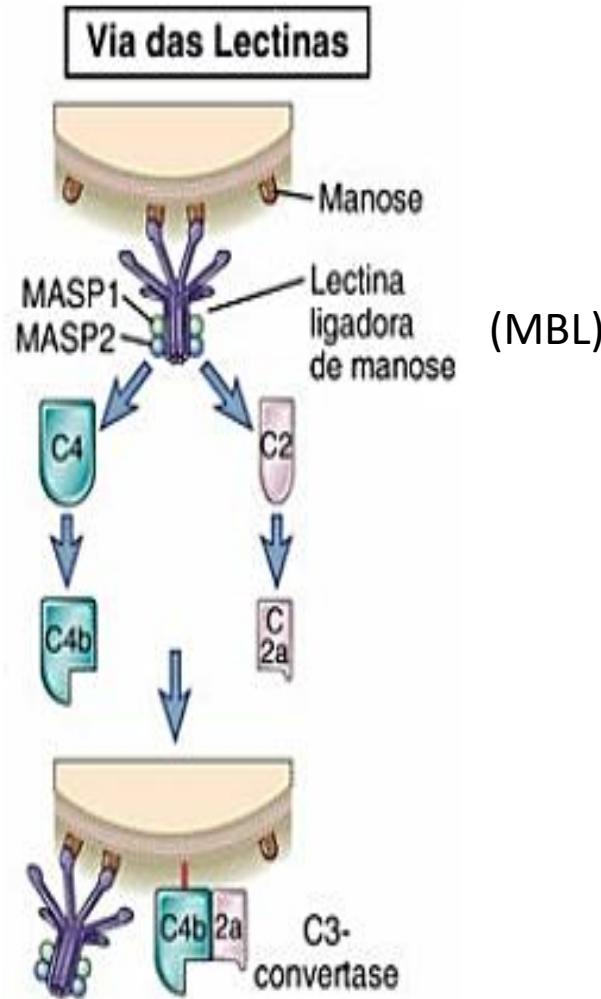
MBL: Lecitina Ligadora de manose

Via das Lectinas

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

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

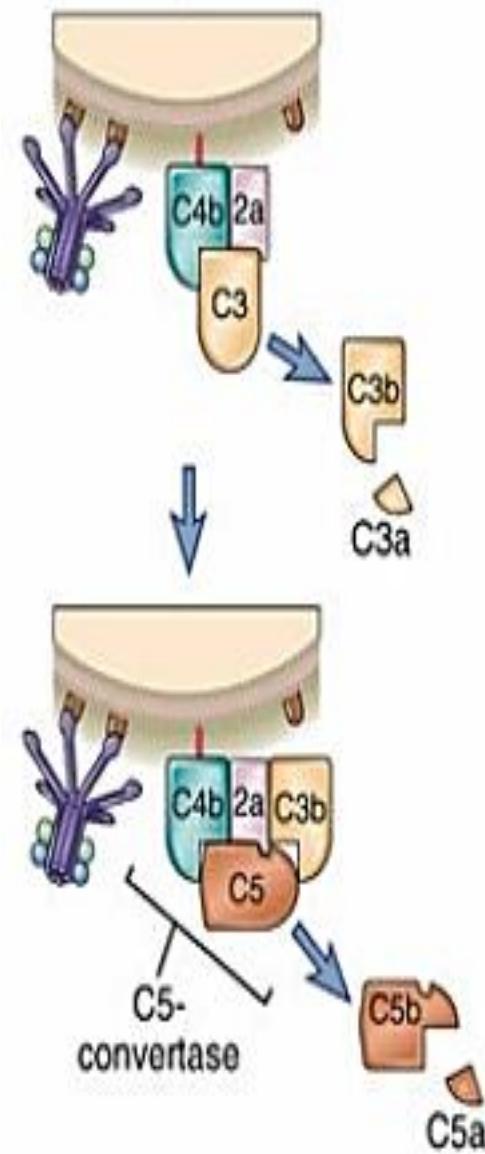
3º) Clivagem de C4 e C2 com formação do complexo C4bC2a (C3-convertase)



Via das Lectinas

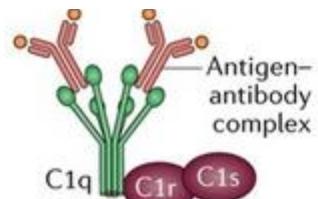
3º) Clivagem de C3 e formação do complexo C4bC2aC3b (C5-convertase)

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

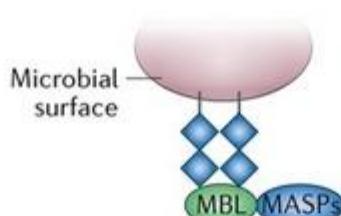


Via lítica

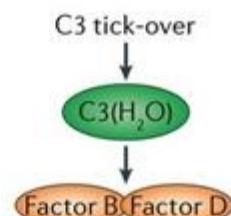
Via clássica



Via da lectina



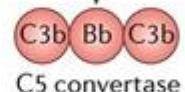
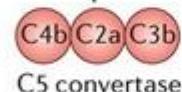
Via alternativa



Inflamação

Amplificação

Opsonização



Inflamação



LISE

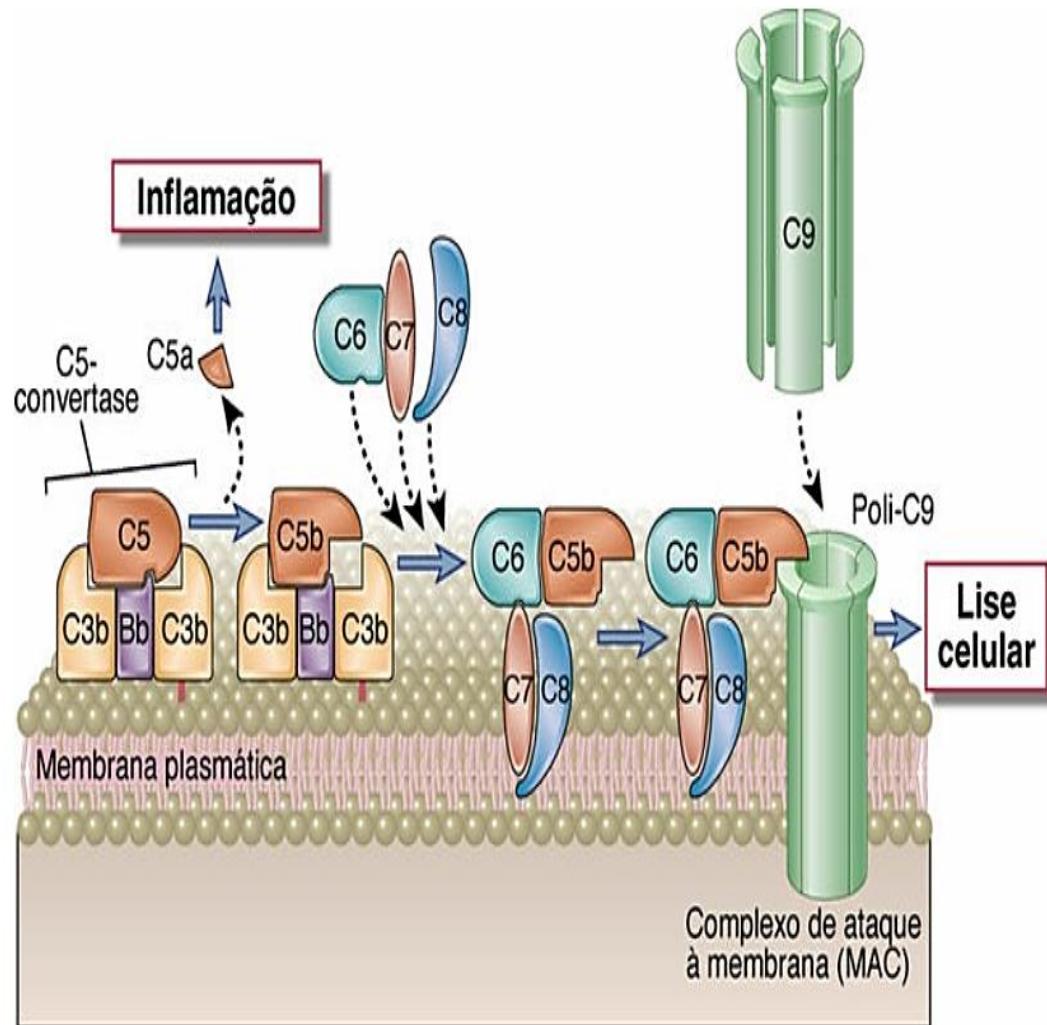
Aspectos funcionais das proteínas do Sistema Complemento

Classe de proteínas funcionais do sistema complemento		Classe de proteínas funcionais do sistema complemento	
Ligaçao antígeno: anticorpo superfície	C1q	Proteínas que atacam a membrana	C5b C6 C7 C8 C9
Ligaçao à manose na bactéria	MBL	Receptores do complemento	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Enzimas ativas	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2	Proteínas reguladoras do complemento	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59
Proteínas de ligação a membrana e opsoninas	C4b C3b		
Peptídeos mediadores da inflamação	C5a C3a C4a		

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

Etapas Finais da Ativação do Complemento

- As C5-convertases culmina na formação do complexo citotoxicidade 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.

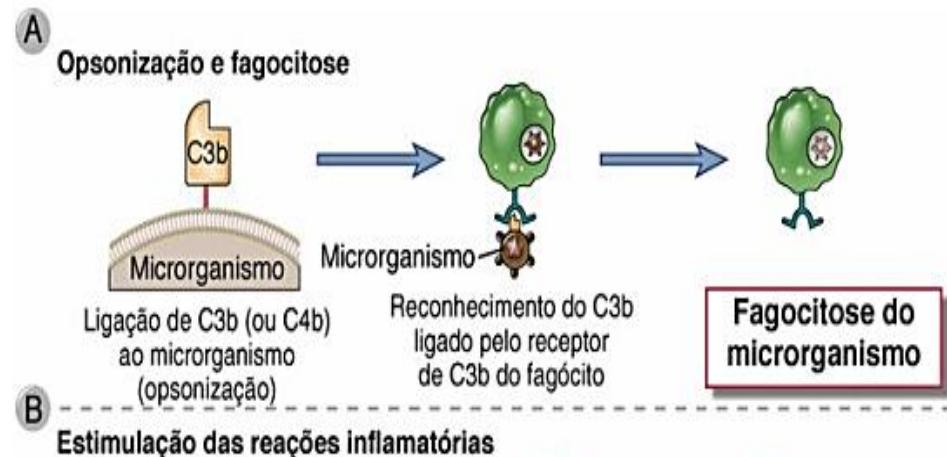


Etapas finais da ativação do complemento e formação do MAC

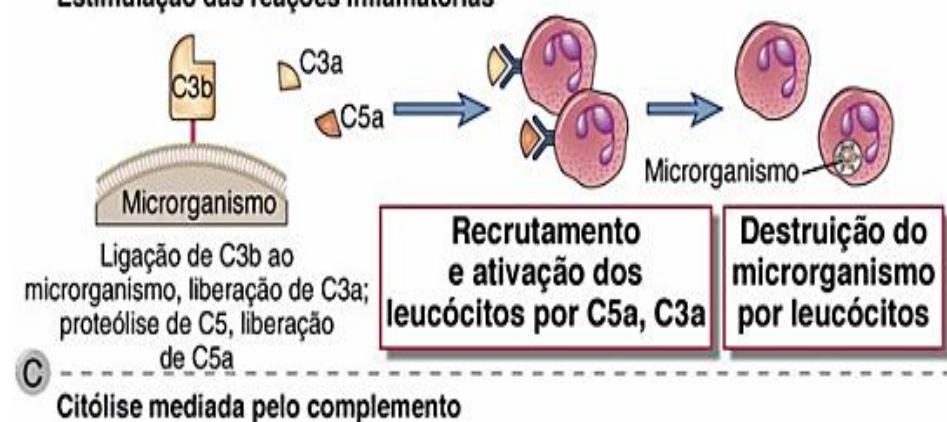
- A C5-convertase associada à célula cliva C5 e gera C5b, que fica ligada à convertase. C6 e C7 ligam-se sequencialmente e o complexo C5b,6,7 se insere na membrana plasmática; em seguida, ocorre a inserção de C8. Até 15 moléculas de C9 podem, então, polimerizar em torno do complexo para formar o MAC (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

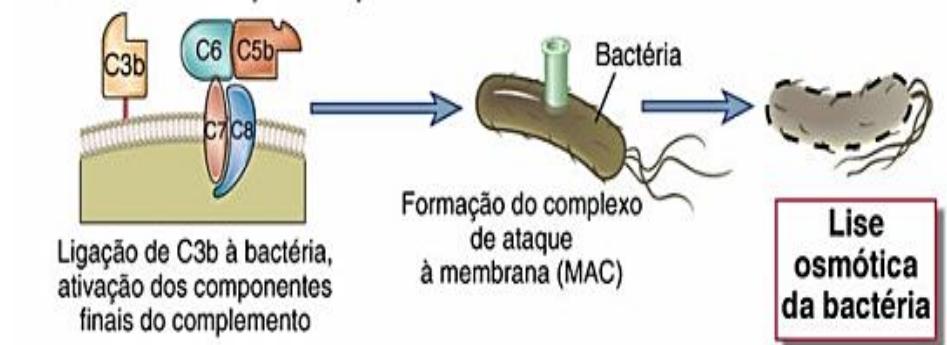
A) Opsonização (C3b ou C4b) facilitando a Fagocitose por macrófagos e neutrófilos.



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

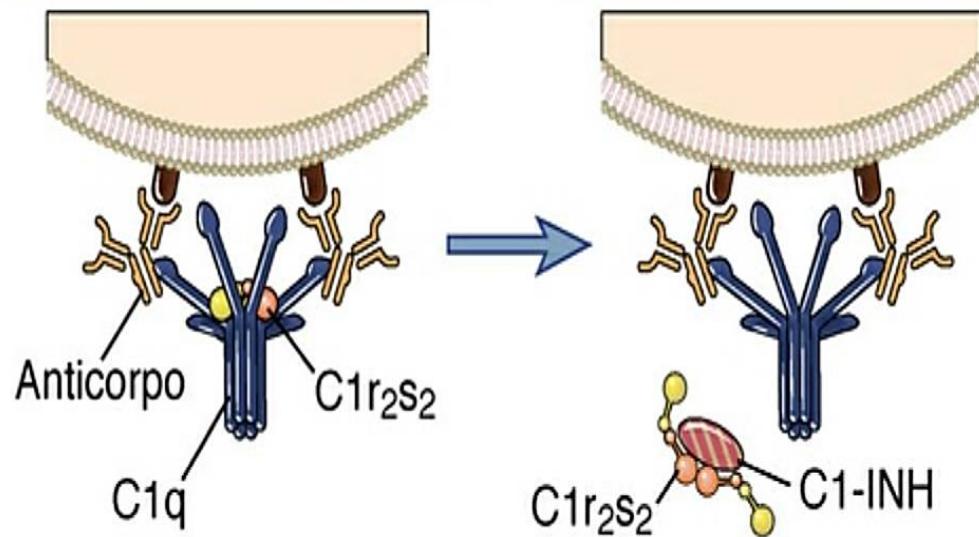
- A ativação do complemento precisa ser regulada por dois motivos.
- 1º) Ela é contínua e espontaneamente baixa e, se for permitido que tal ativação simplesmente prossiga, o resultado pode ser danoso para as células e tecidos normais.
- 2º) Quando a ativação é realmente necessária, como sobre células 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).

C1q liga-se aos anticorpos complexados com o antígeno, resultando na ativação de C1r₂s₂

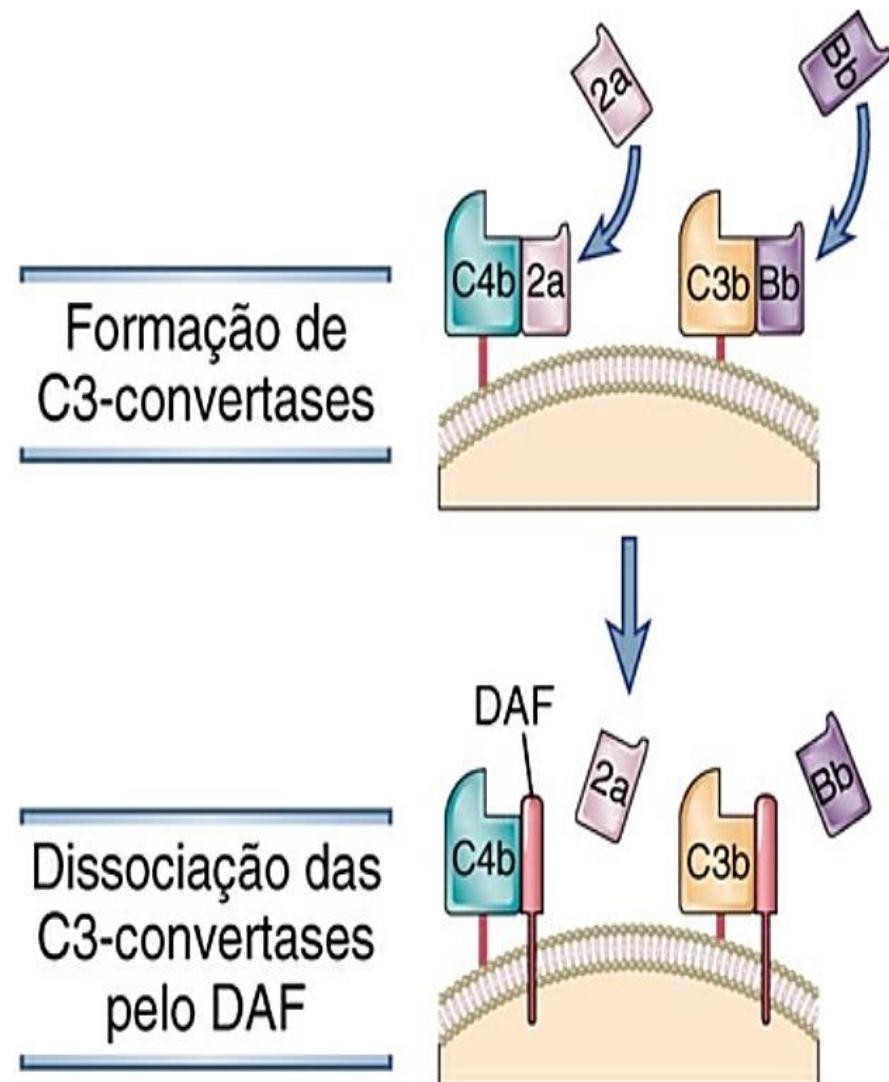
C1-INH impede que C1r₂s₂ se torne proteoliticamente ativo



C1-INH desloca C1r₂s₂ 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)



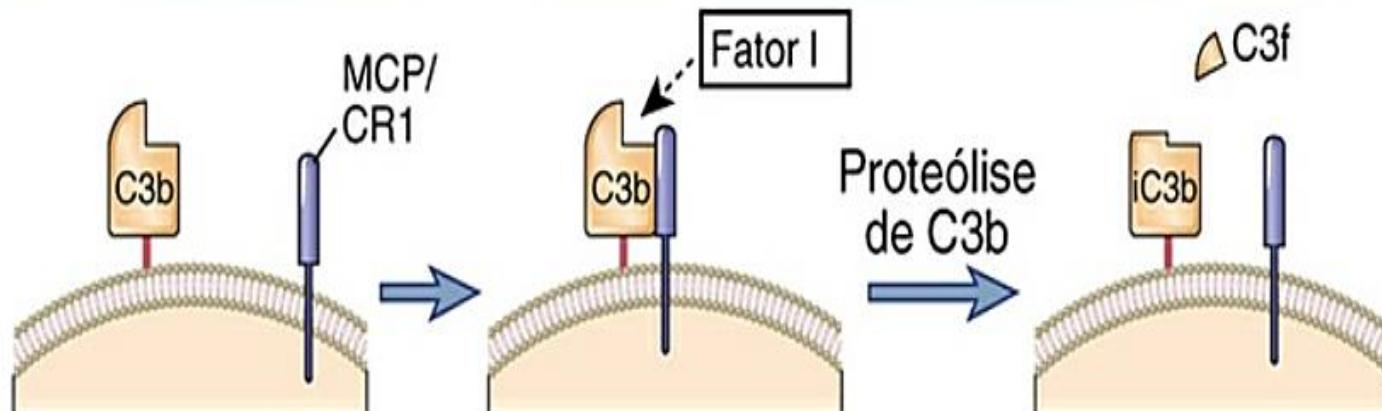
(DAF): Fator de Aceleração do Decaimento

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

Adesão covalente de
C3b (ou C4b)
a células

MCP (e CR1) atuam como cofatores
para a clivagem de C3b
mediada por Fator I, produzindo iC3b



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

