

Sandro Perazzio

VISÃO GERAL DO SISTEMA COMPLEMENTO



Professor Afiliado

Disciplina de Reumatologia

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Objetivos da aula

1. Descrever a estrutura geral, a função e a forma de ativação das três principais cascatas do sistema complemento.
2. Descrever as diferenças entre os reguladores ligados à membrana e os solúveis do sistema complemento.
3. Descrever as consequências imunológicas e clínicas dos defeitos dos componentes iniciais, tardios e reguladores do sistema complemento.

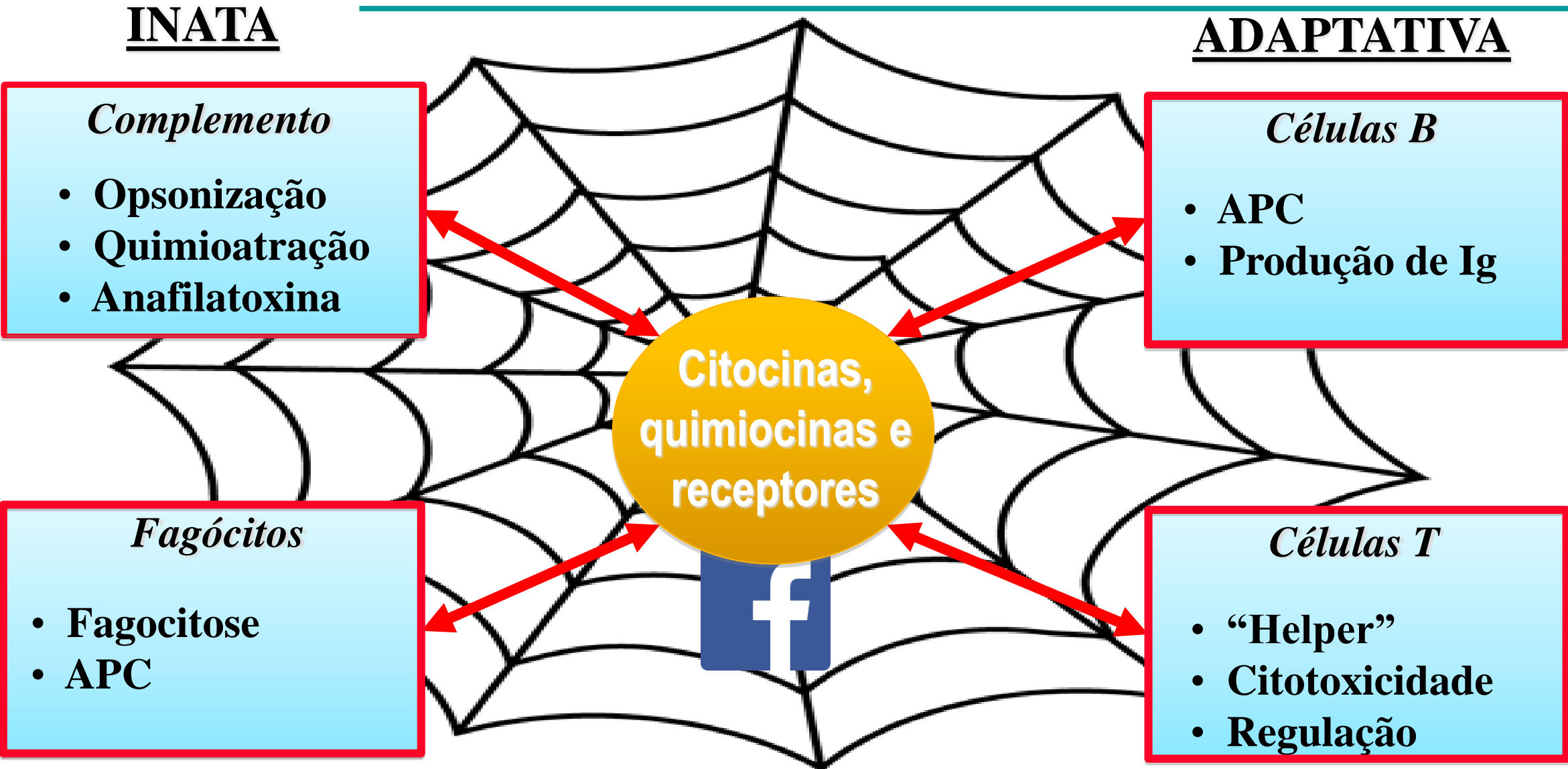
ROTEIRO

- Breve introdução
- Ativação e função
- Regulação
- Deficiências
- Terapia

ROTEIRO

- Breve introdução
- Ativação e função
- Regulação
- Deficiências
- Terapia

O sistema imunitário é interconectado e comunicante



Os 4 compartimentos do sistema imunitário: as forças armadas naturais

INATA

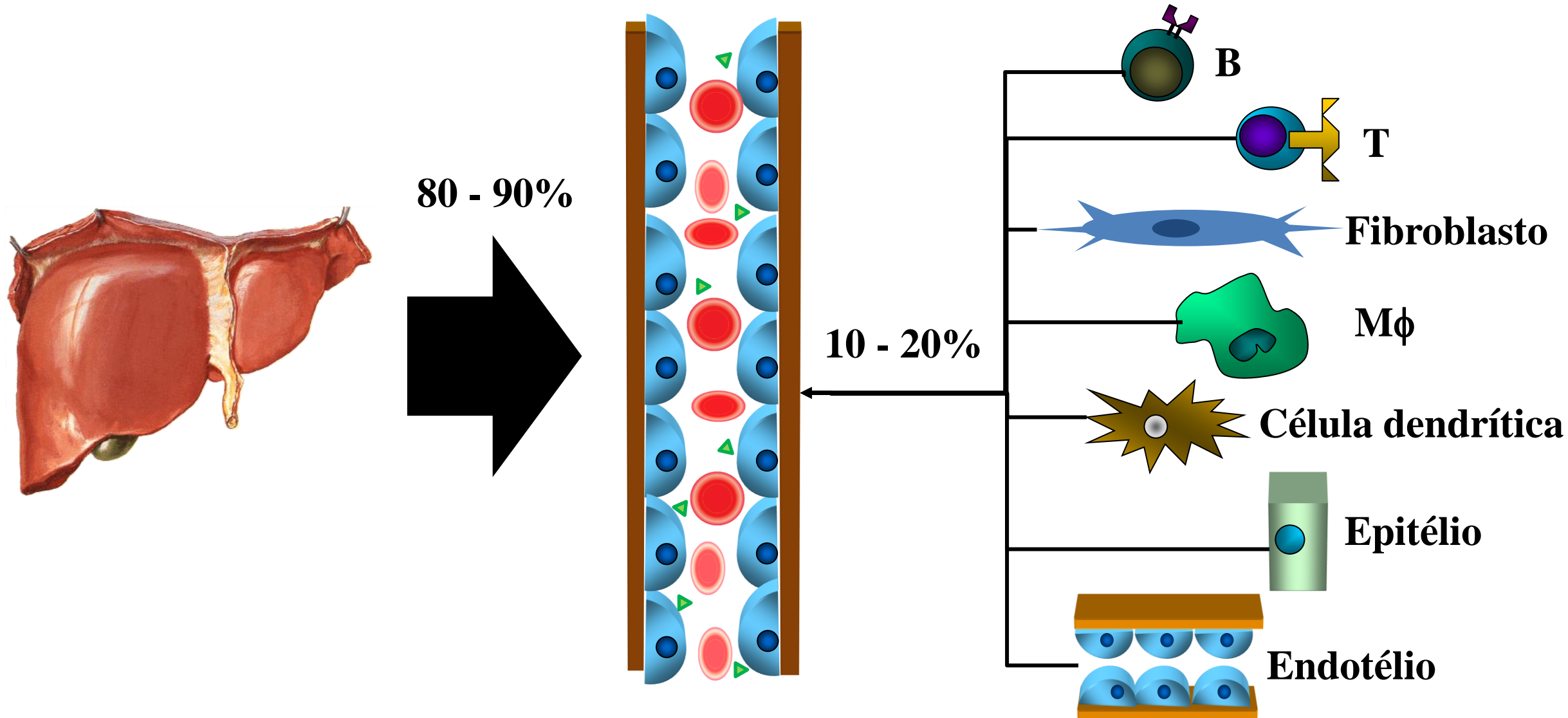
ADAPTATIVA



Curiosidades sobre o sistema complemento

- Sistema com mais de 35 proteínas solúveis ou de superfície celular prontas para serem ativadas.
- Um dos primeiros sistemas de defesa na escala evolutiva.
- Interação sequencialmente para iniciar ou mediar a resposta imunitária
- A nomenclatura segue a ordem histórica de descoberta.
- Plasma: $> 3 \text{ g/L} \cong 15\%$ da globulina.

A produção dos componentes do sistema complemento é prioritariamente hepática



Pontos-chave

- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.

As funções do sistema imunitário e do complemento

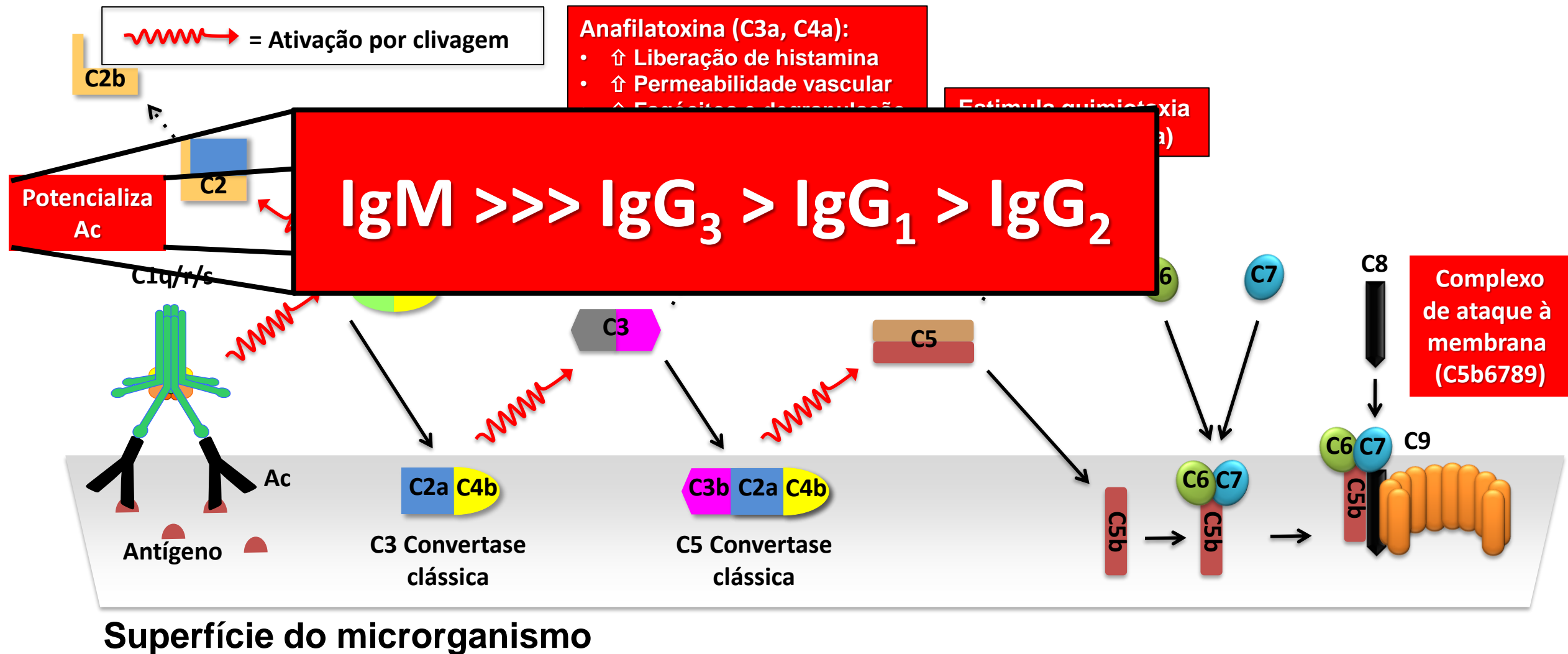
- Proteger
- Detectar e reconhecer
- Deslocamento até o sítio inflamatório
- Eliminar ou tolerar
- Memorizar

ROTEIRO

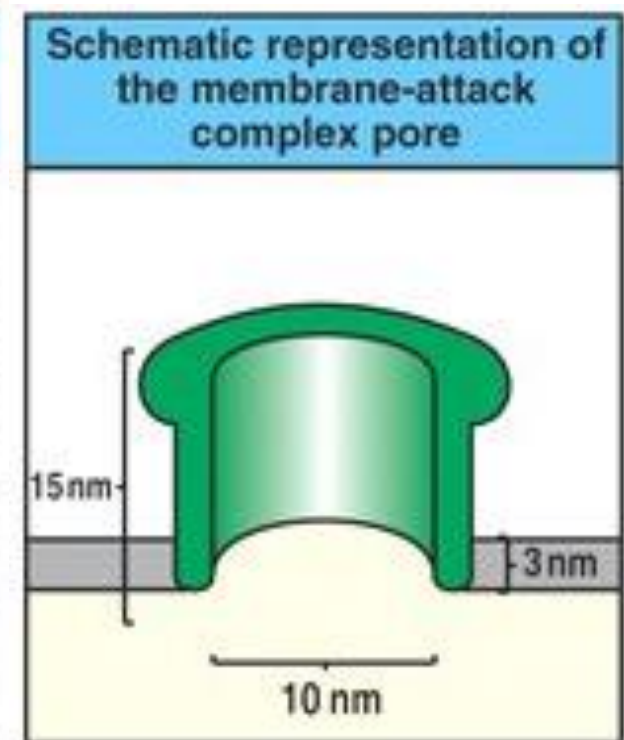
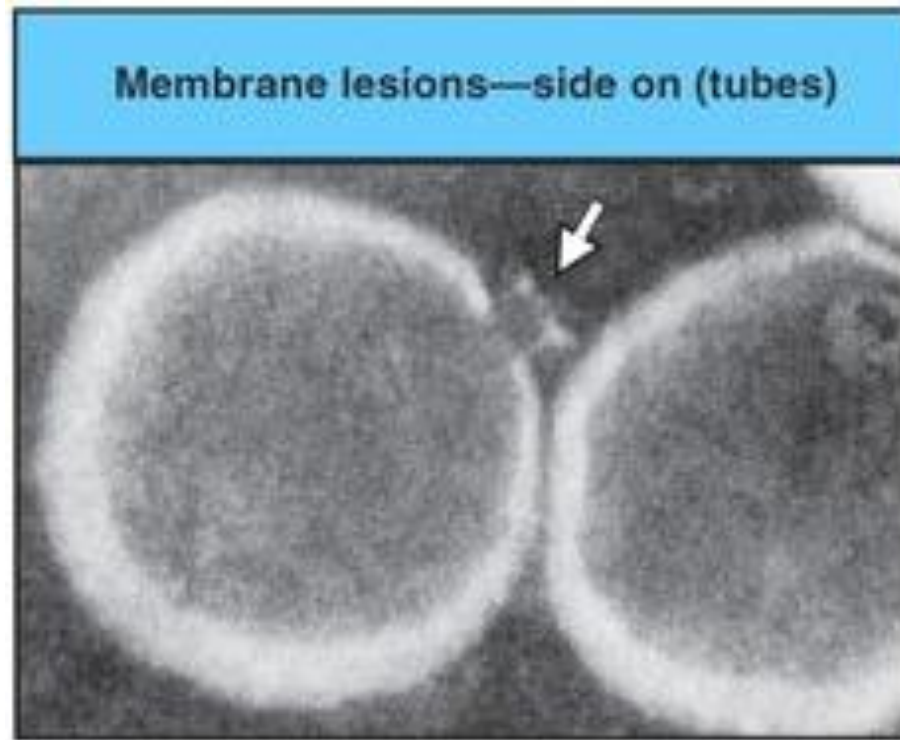
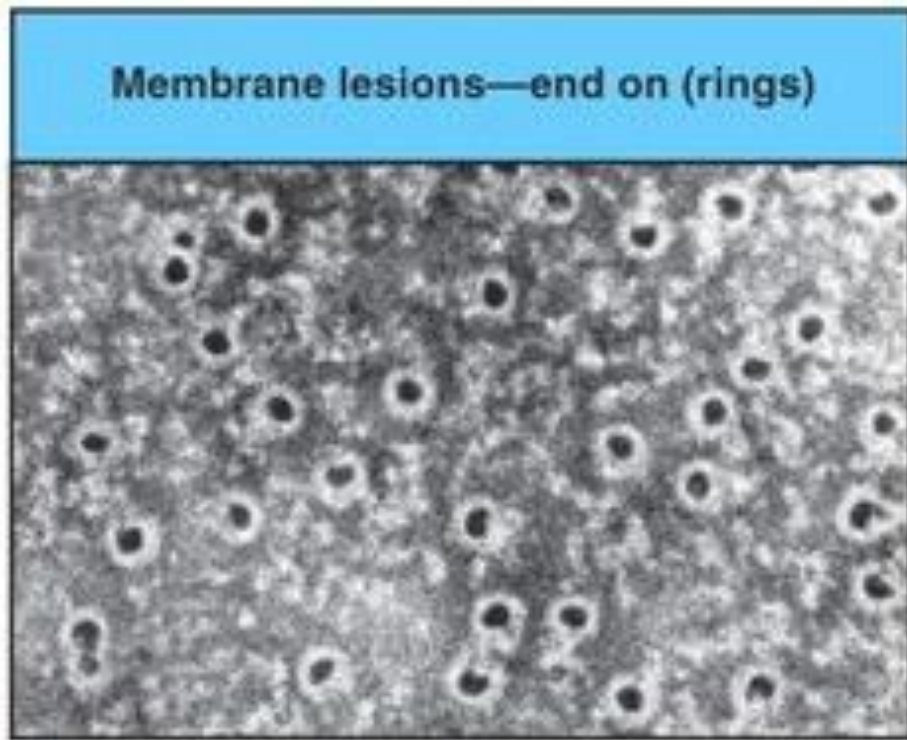
- Breve introdução
- **Ativação e função**
- Regulação
- Deficiências
- Terapia

O estudo das funções do sistema complemento se confunde com o estudo da ativação das vias

VIA CLÁSSICA



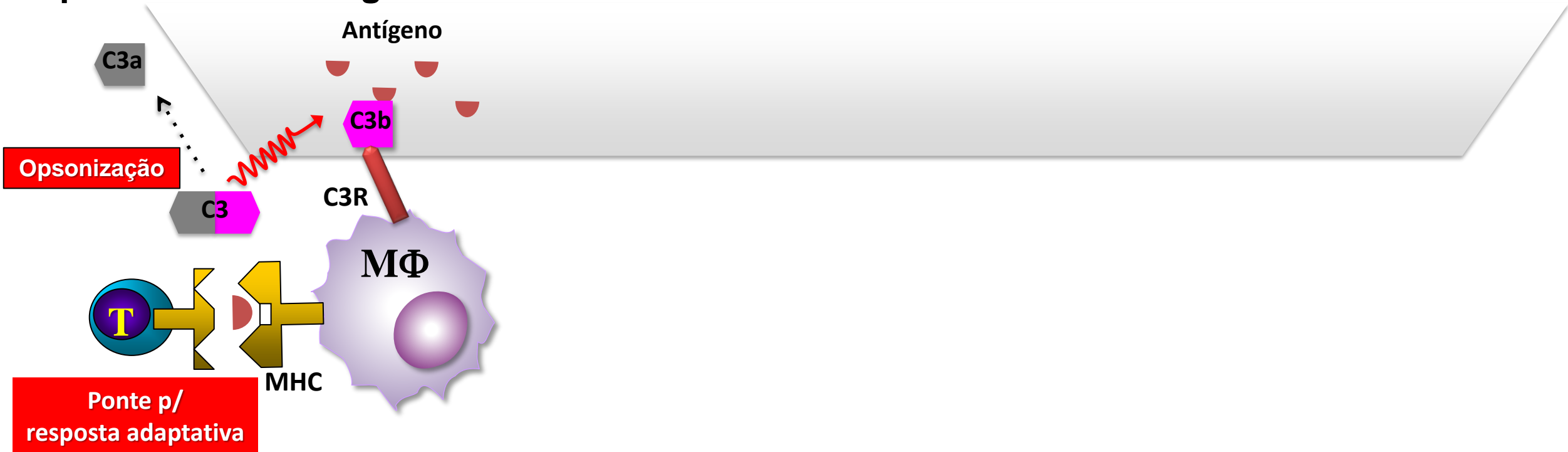
O complexo de ataque à membrana



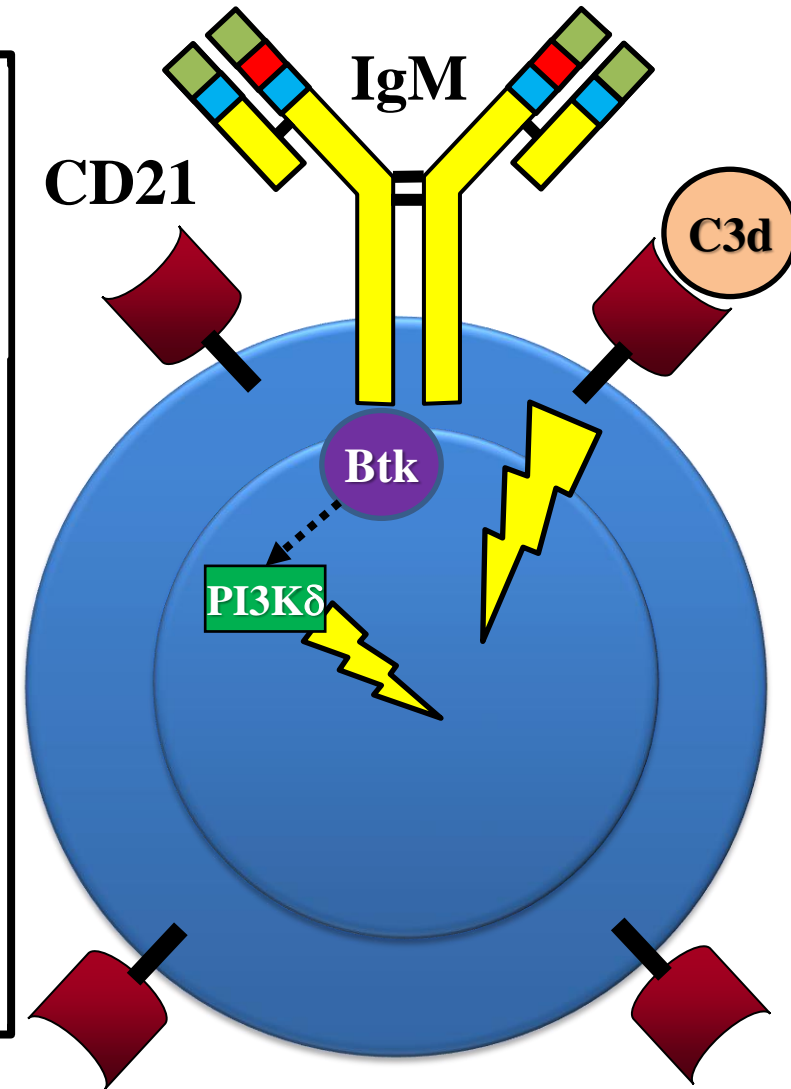
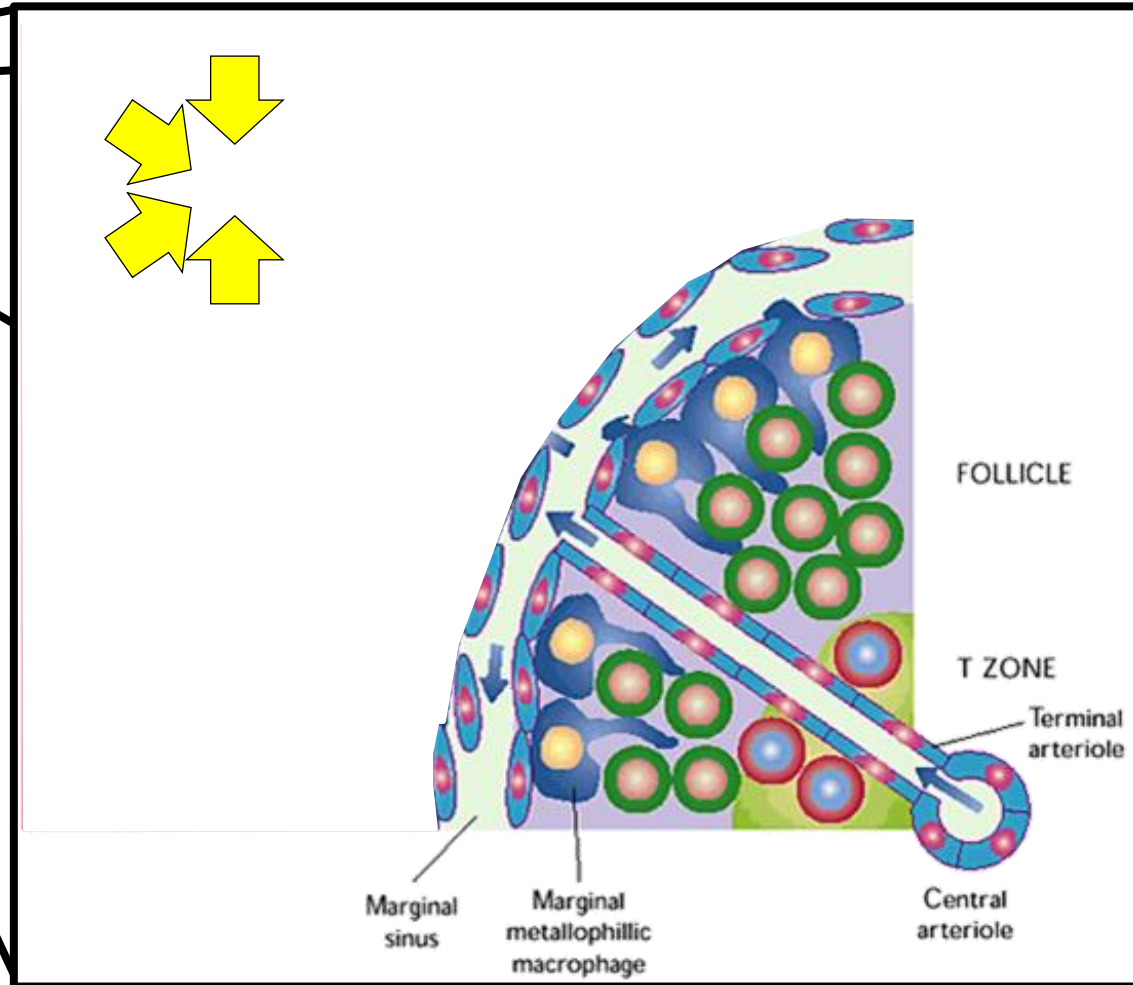
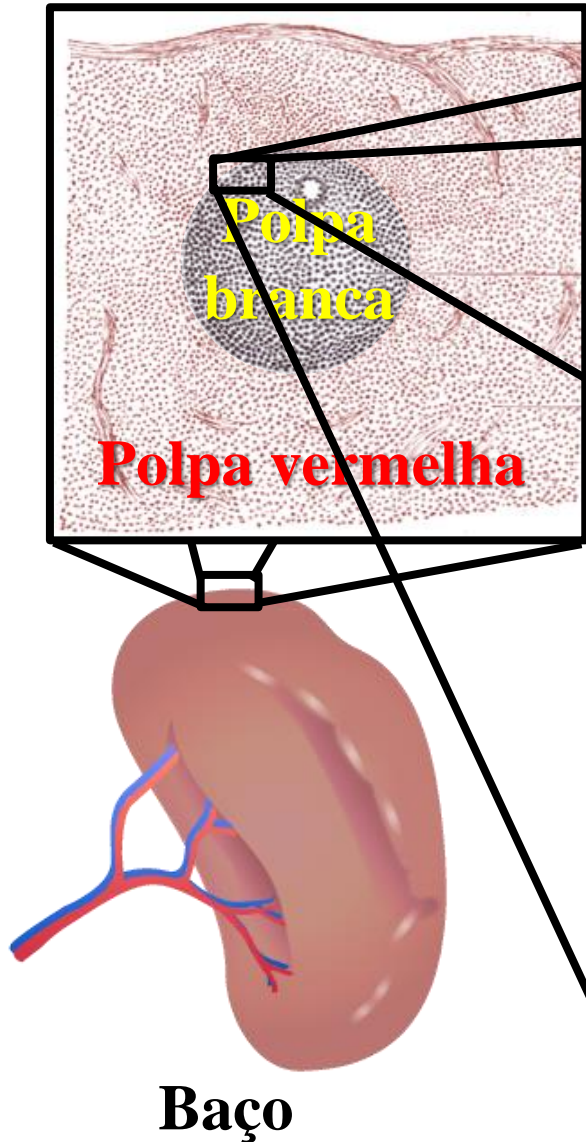
O estudo das funções do sistema complemento se confunde com o estudo da ativação das vias

VIA ALTERNATIVA

Superfície do microrganismo

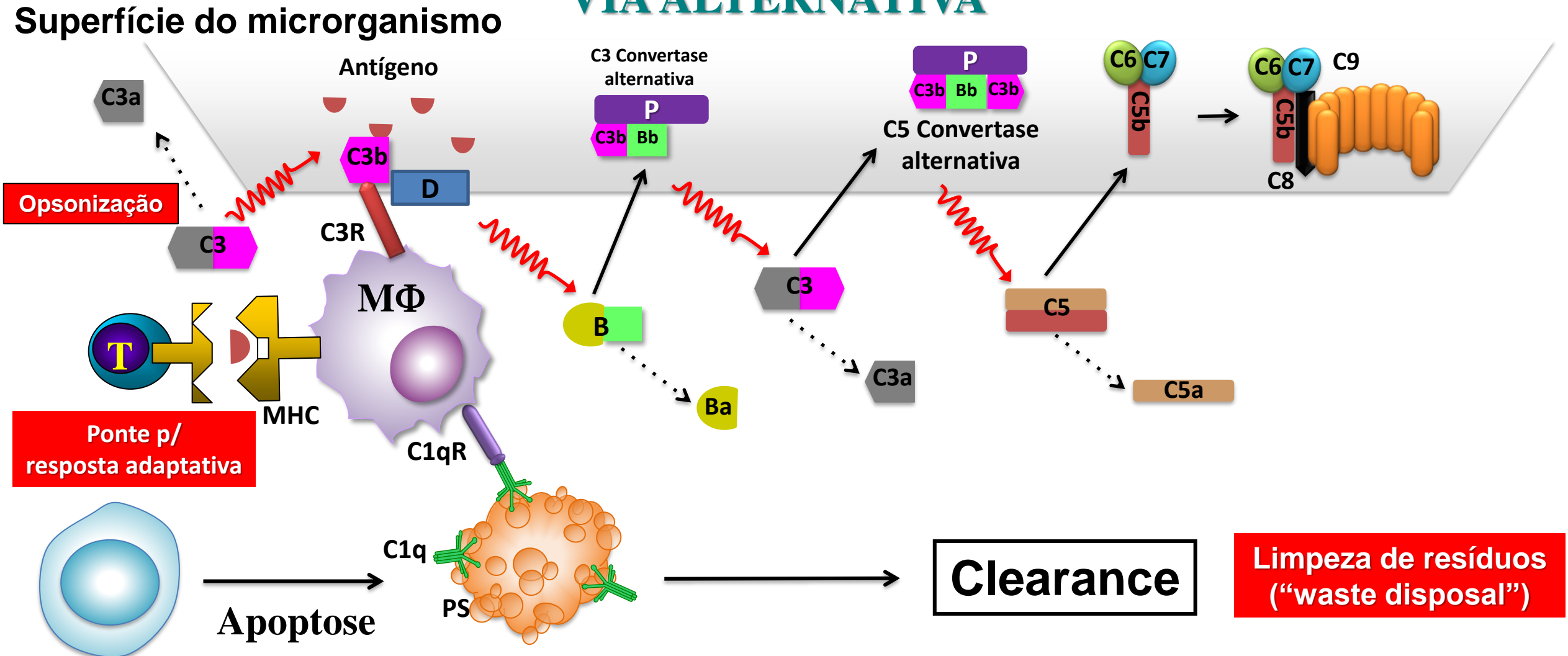


As células B da zona marginal residem próximo ao seio marginal do folículo linfático e são dependentes de C3d

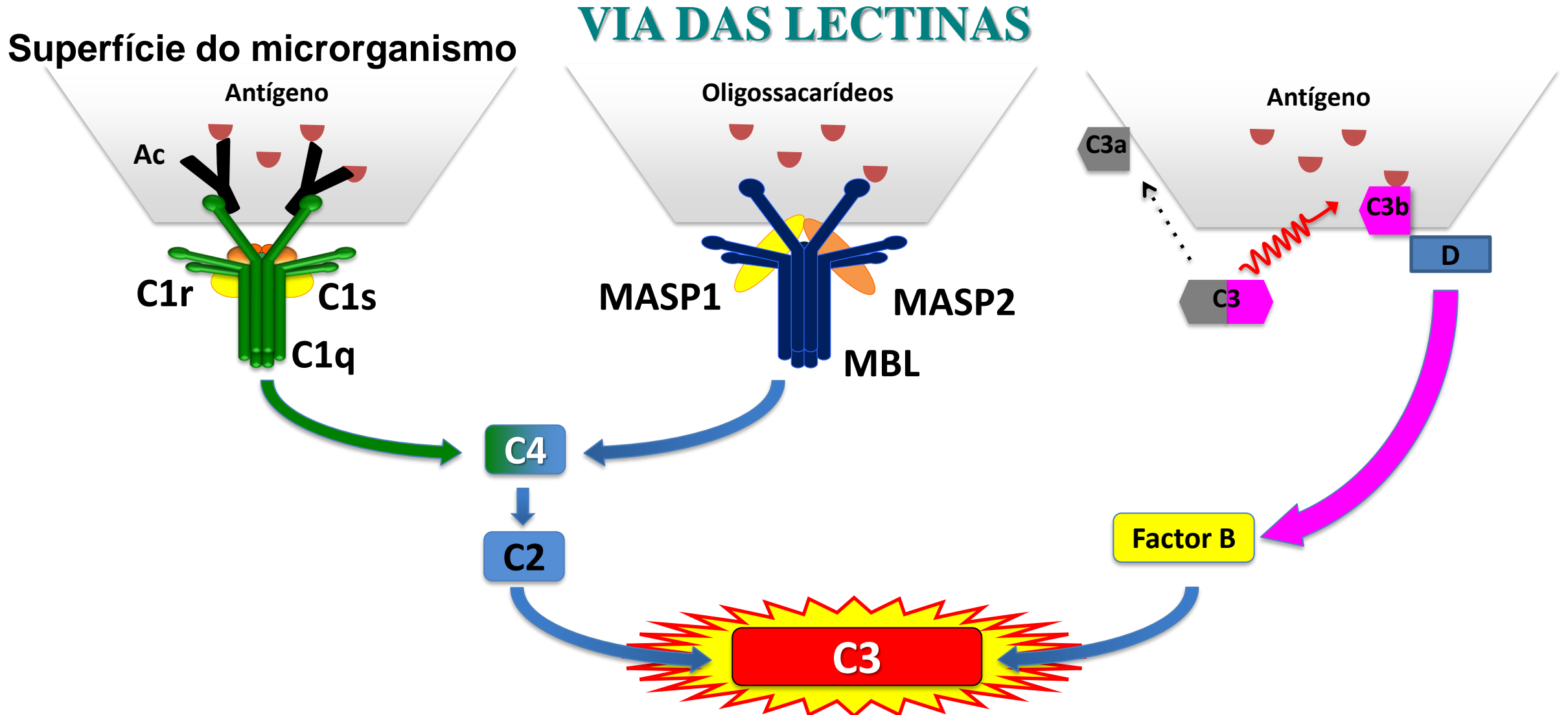


O estudo das funções do sistema complemento se confunde com o estudo da ativação das vias

VIA ALTERNATIVA



A ativação da via das lectinas é similar à via clássica



Pontos-chave

- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.
- As 3 vias do sistema complemento convergem para a clivagem do C3 e culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).

Mas...

1. Se a hidrólise de C3 é espontânea
2. Ocorre a todo momento no plasma

como a via alternativa não destrói as células normais?

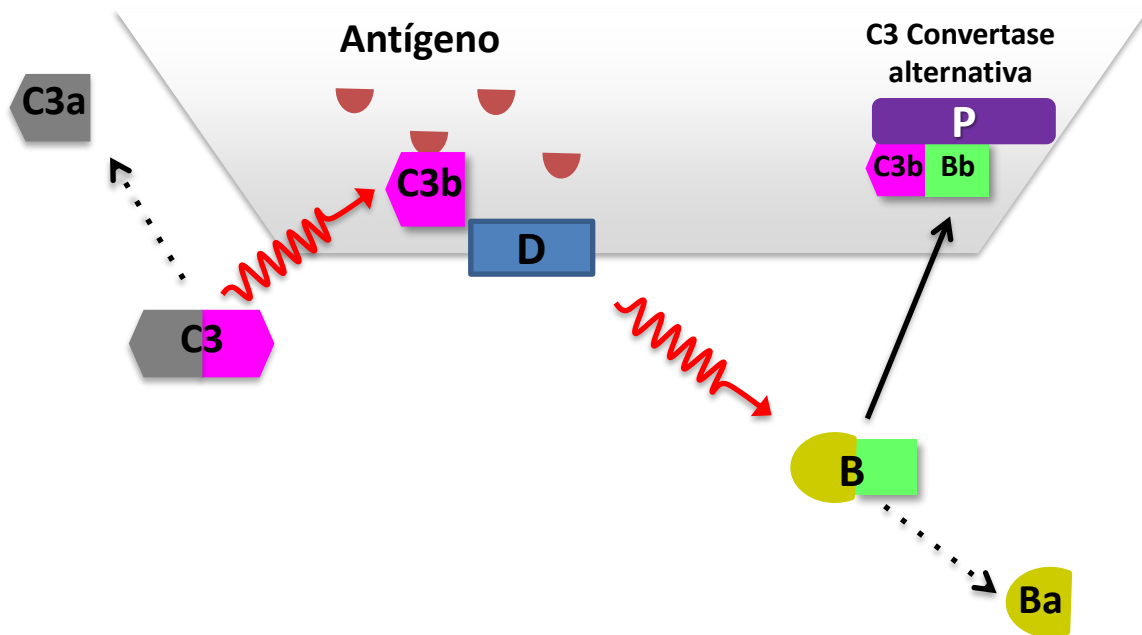


ROTEIRO

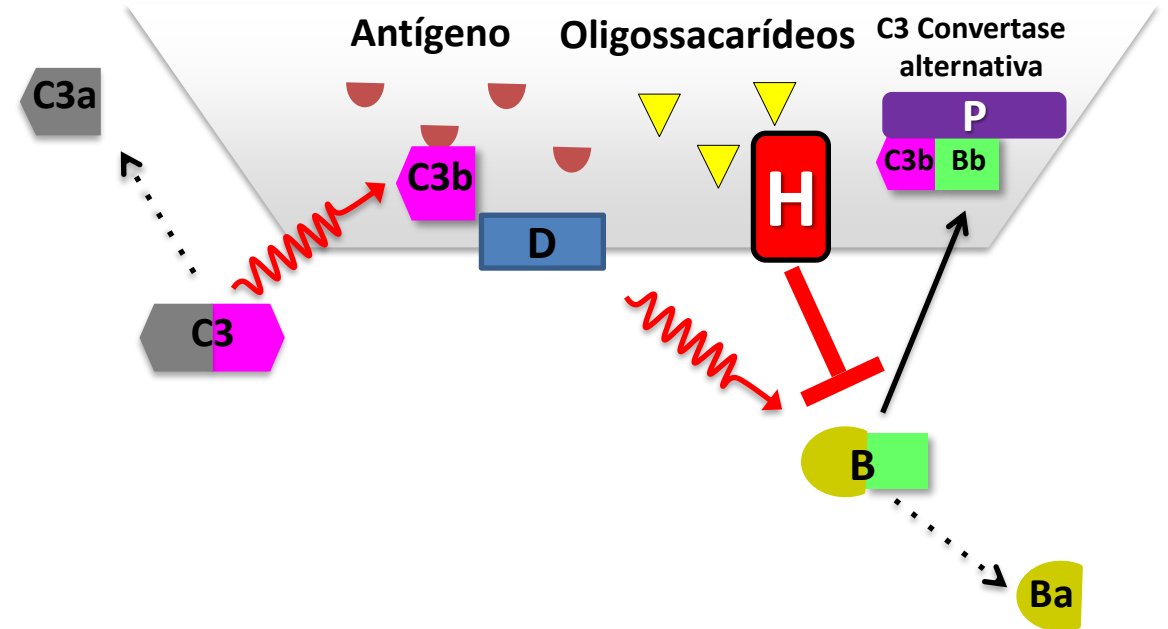
- Breve introdução
- Ativação e função
- **Regulação**
- Deficiências
- Terapia

O fator H é o principal inibidor da via alternativa

Superfície do microrganismo

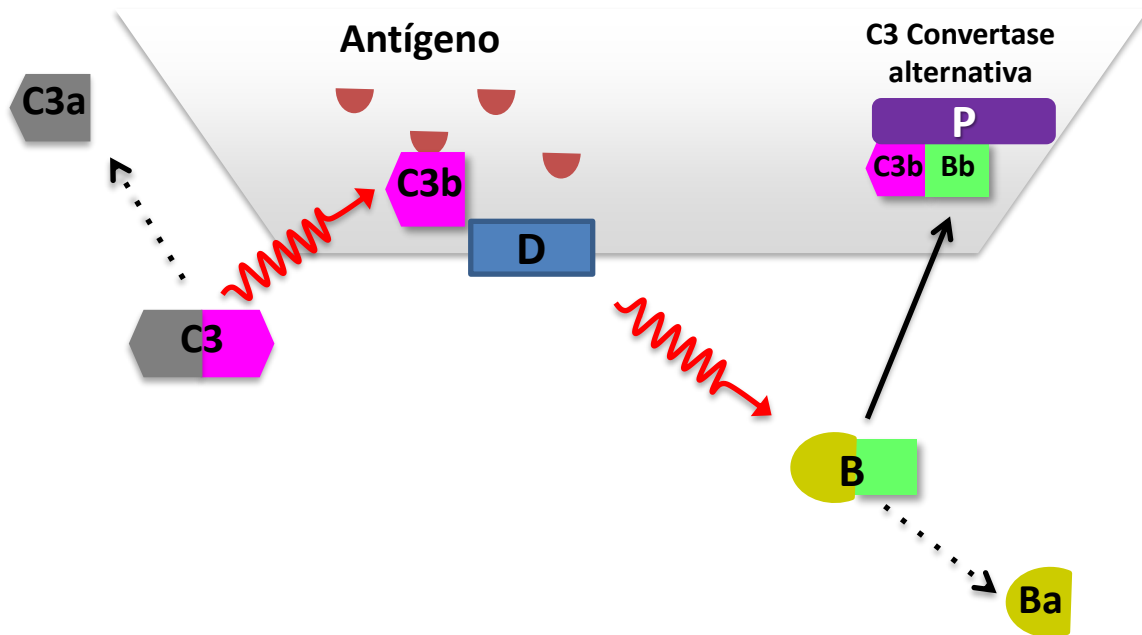


Superfície da célula humana

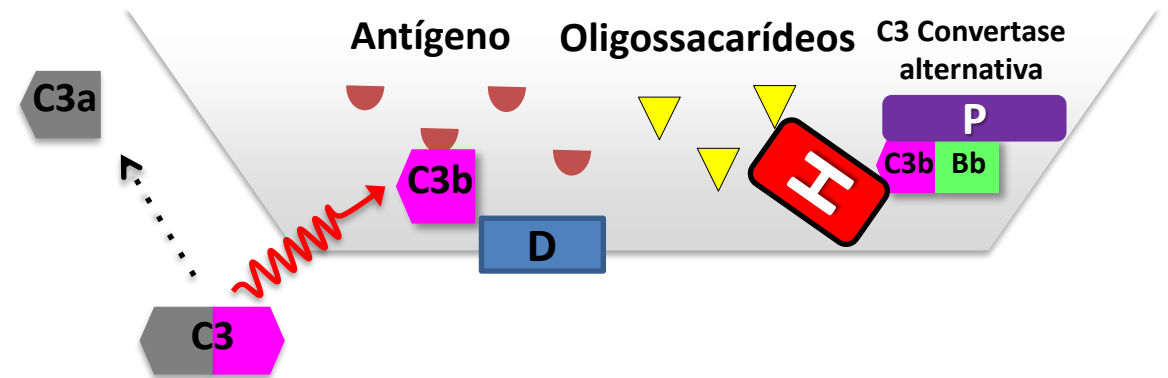


O fator H é o principal inibidor da via alternativa

Superfície do microrganismo

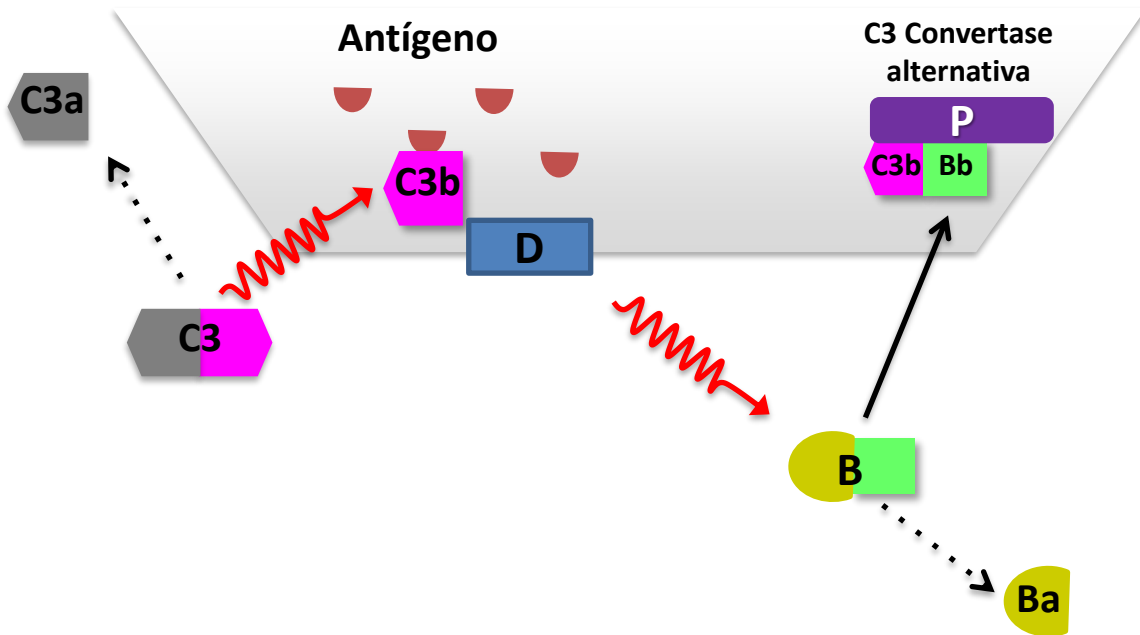


Superfície da célula humana

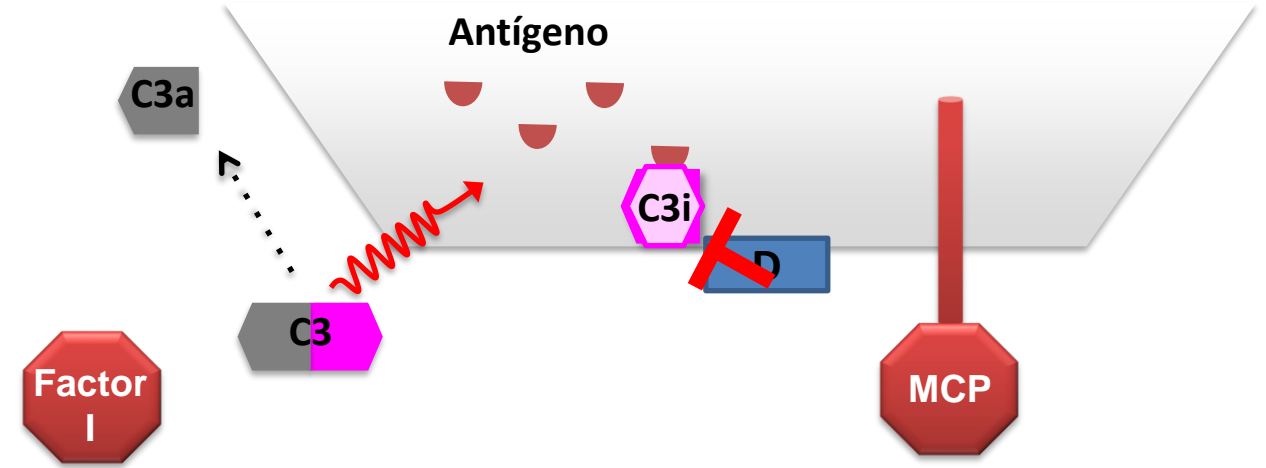


A MCP (*membrane co-factor protein*) é o cofator do fator I

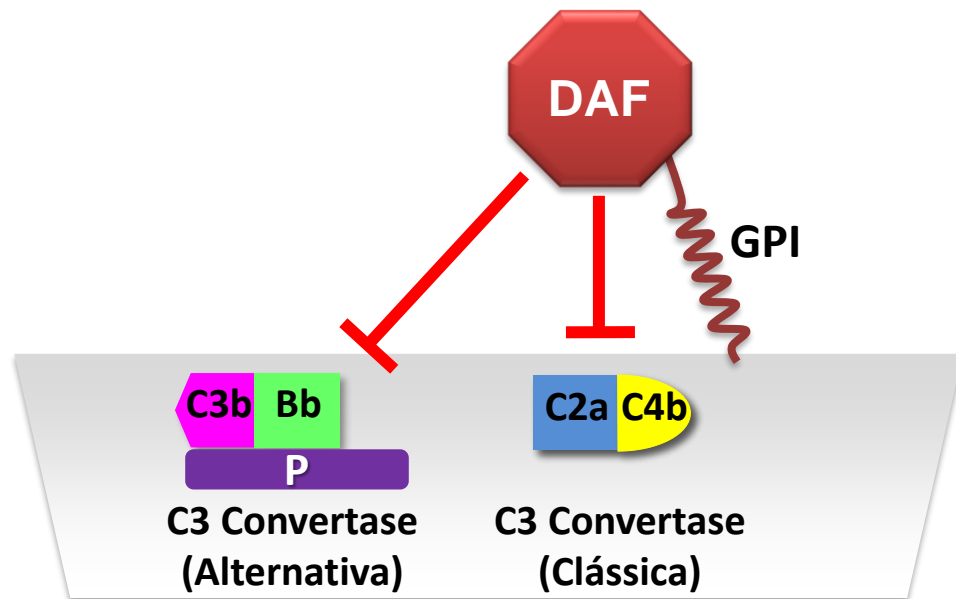
Superfície do microrganismo



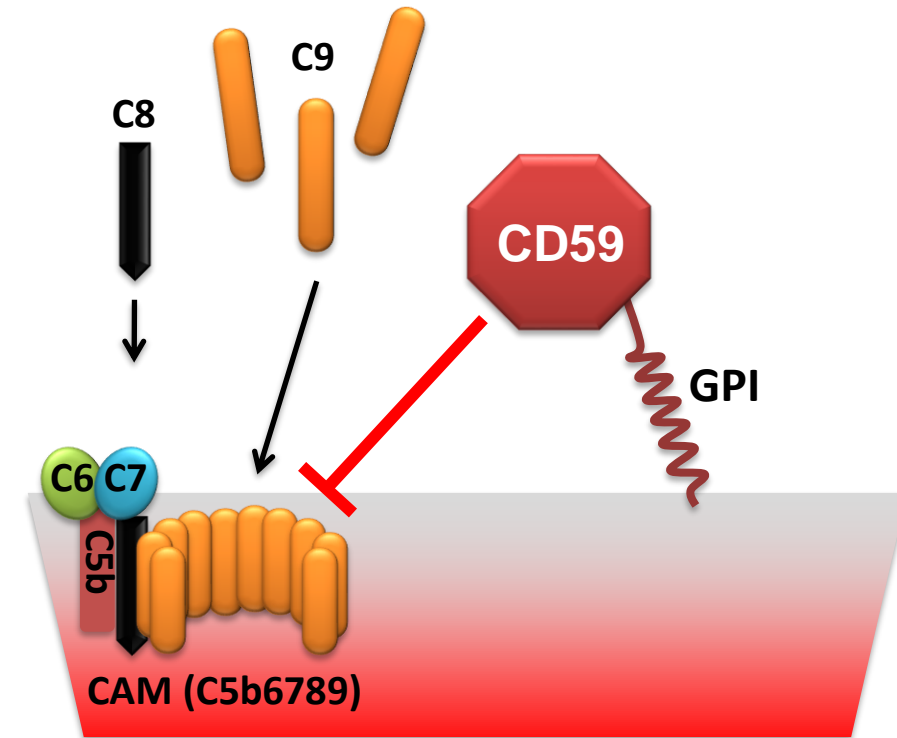
Superfície da célula humana



O DAF (*decay accelerating factor*) inibe a C3 convertase e o CD59 impede a formação do CAM



Superfície da célula humana

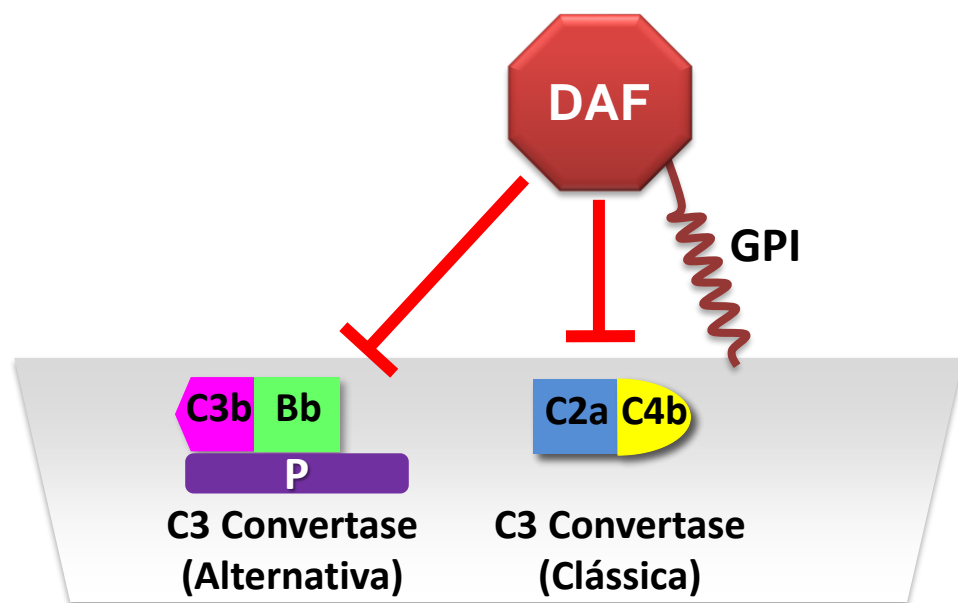


Superfície da célula hematopoiética, endotelial ou muscular lisa

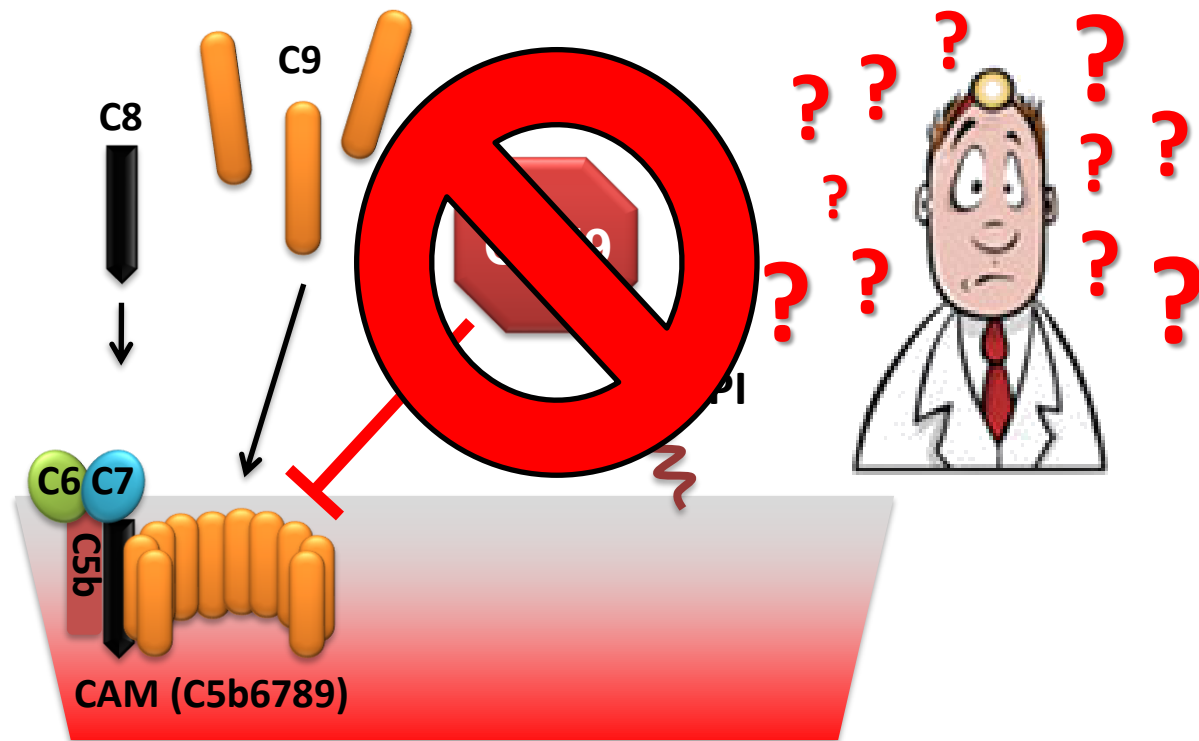
Pontos-chave

- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.
- As 3 vias do sistema complemento convergem para a clivagem do C3 e culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).
- Tanto os reguladores de membrana quanto os solúveis desempenham funções importantes na modulação das cascatas do complemento em todos os níveis.

O DAF (*decay accelerating factor*) inibe a C3 convertase e o CD59 impede a formação do CAM



Superfície da célula humana

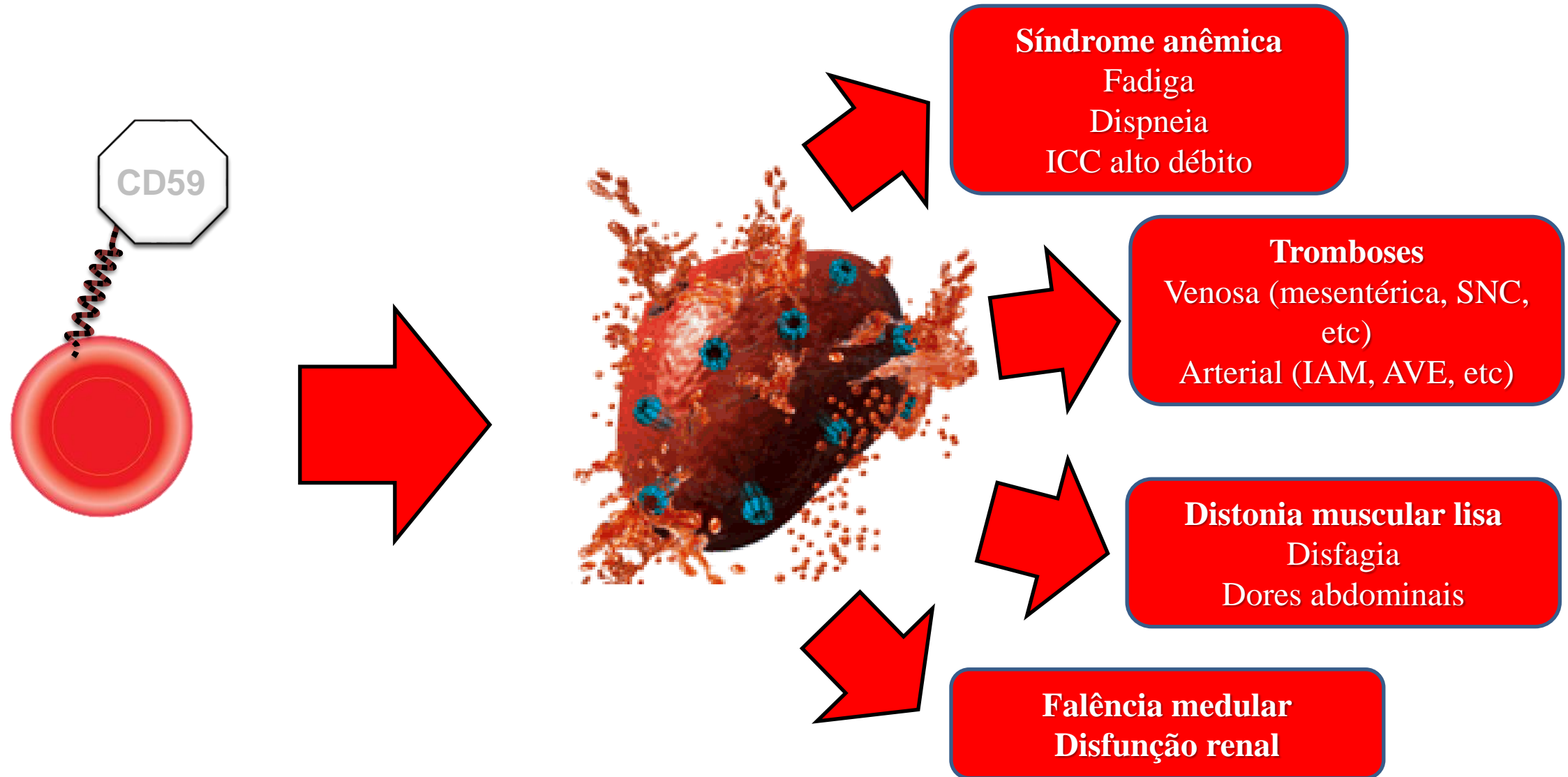


Superfície da célula hematopoiética, endotelial ou muscular lisa

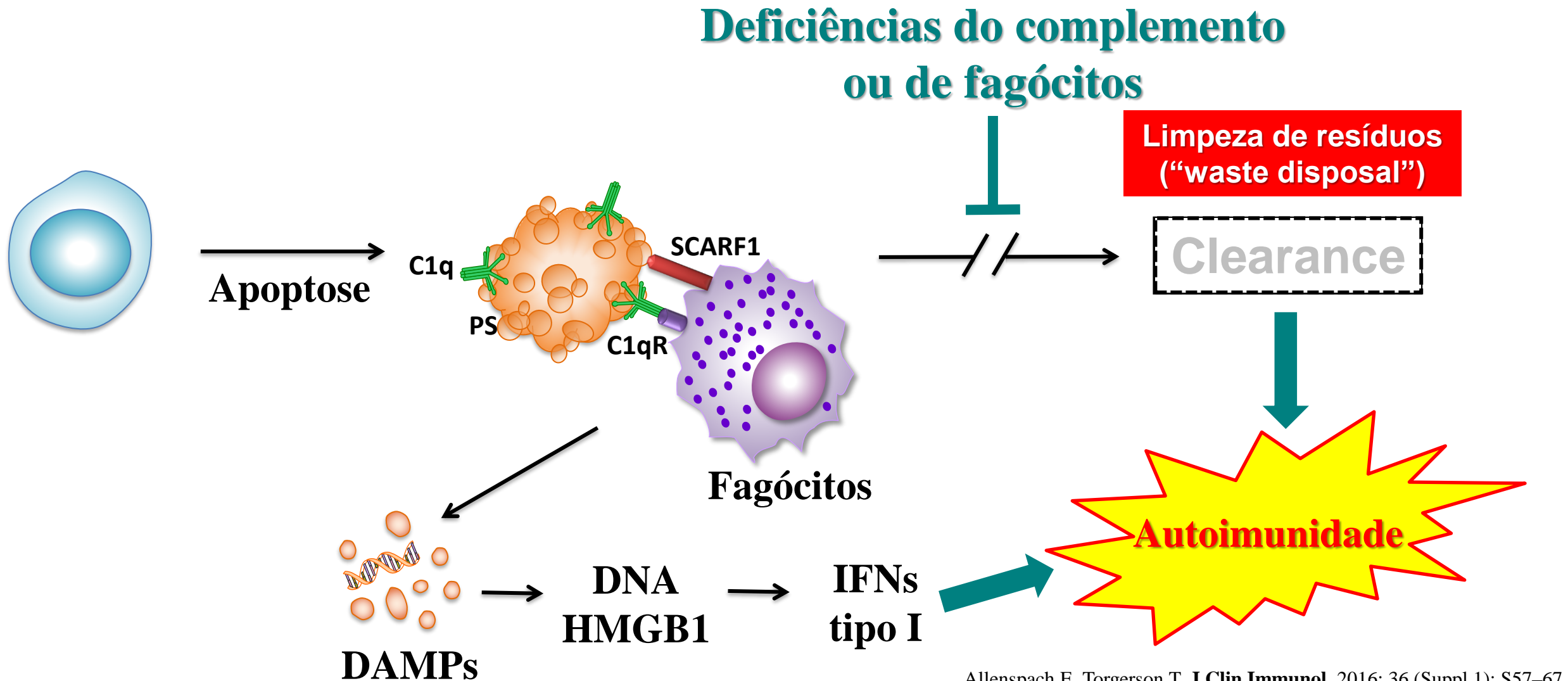
ROTEIRO

- Breve introdução
- Ativação e função
- Regulação
- **Deficiências**
- Terapia

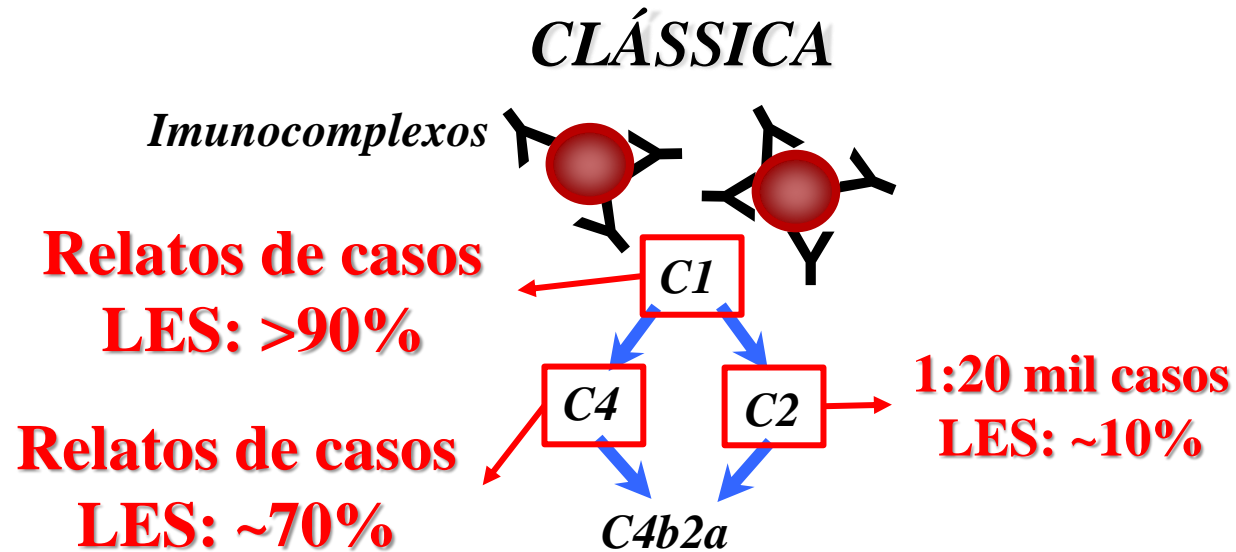
A deficiência de CD59 leva à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)



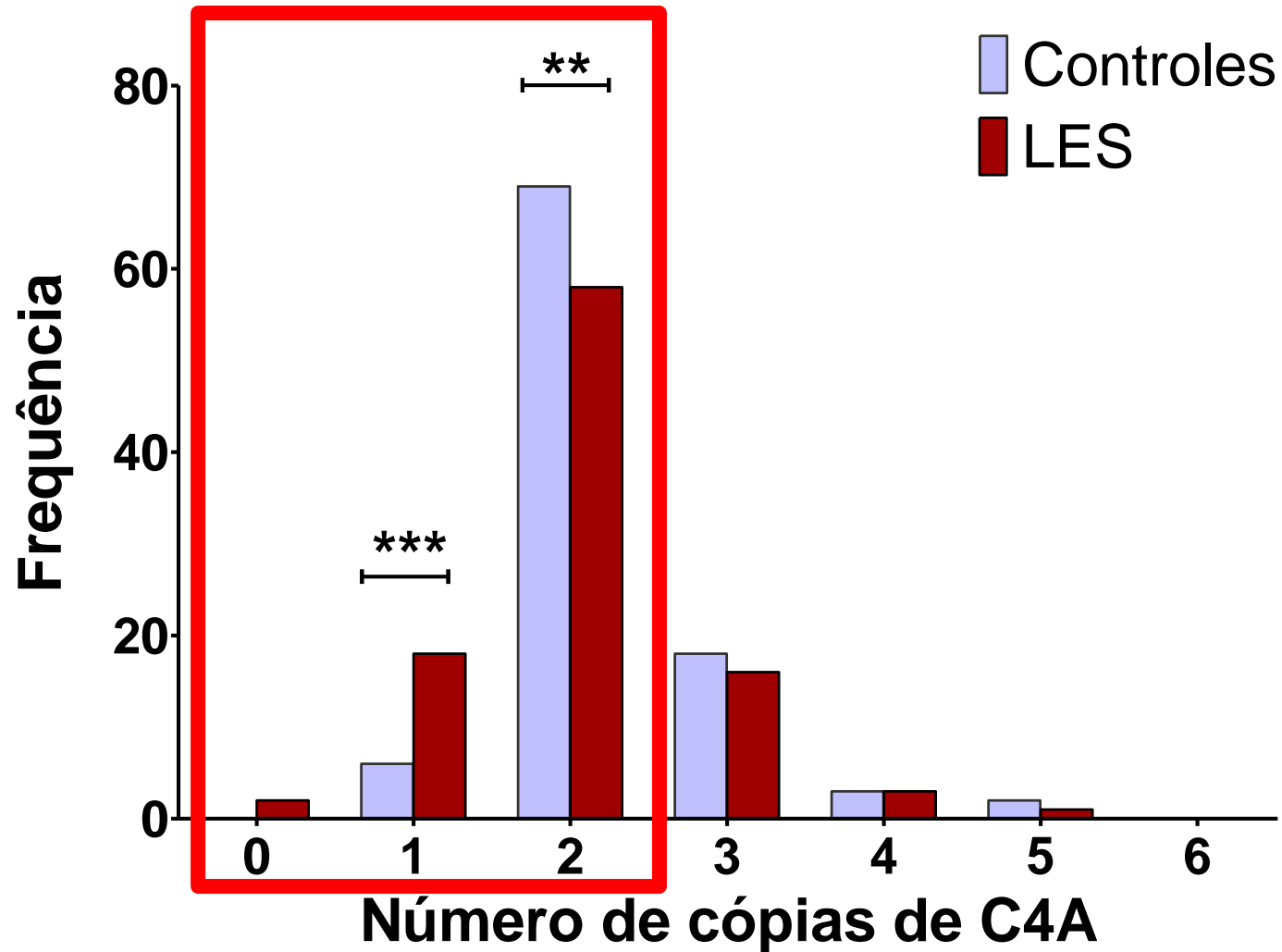
O sistema complemento e os fagócitos são os “lixeiros” do organismo



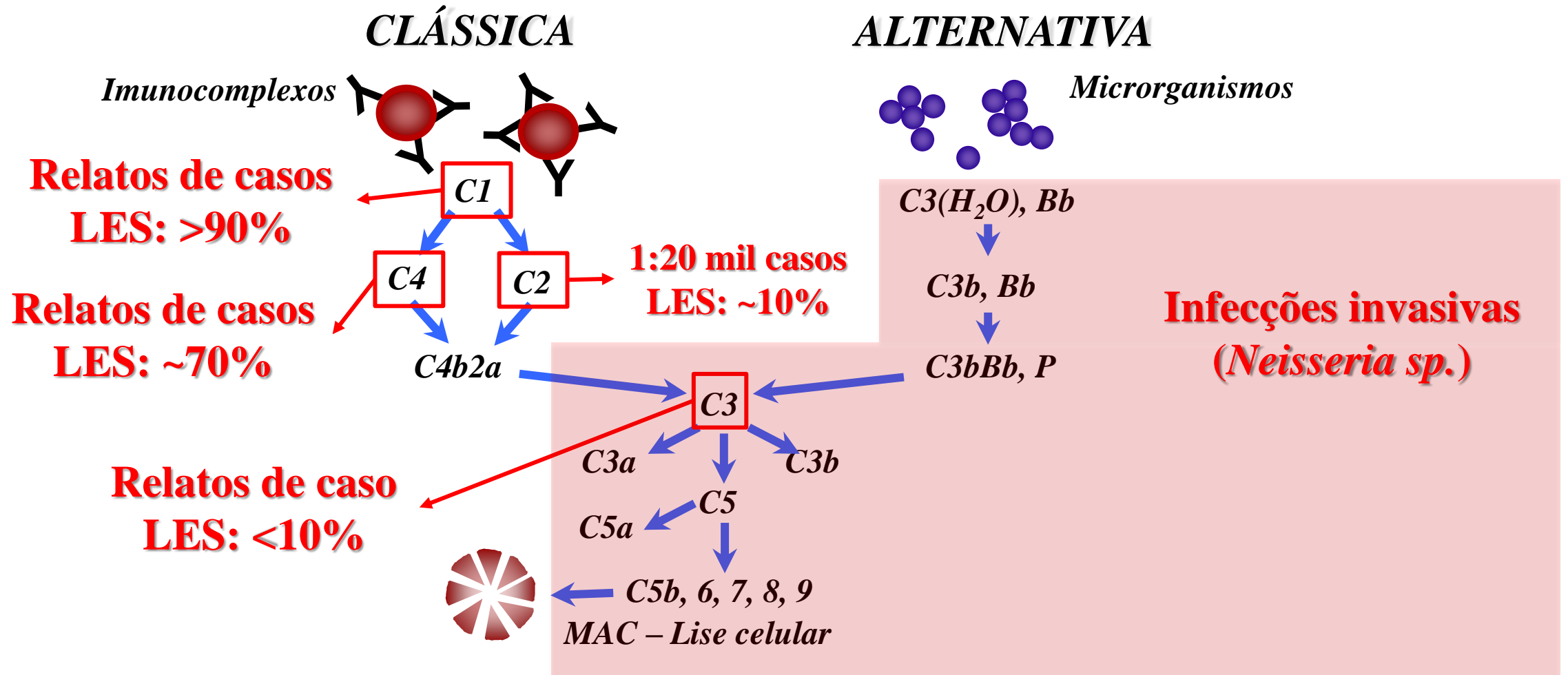
Deficiências da via clássica do sistema complemento são associadas à autoimunidade



Baixo número de cópias de genes *C4* se associa ao desenvolvimento de LES

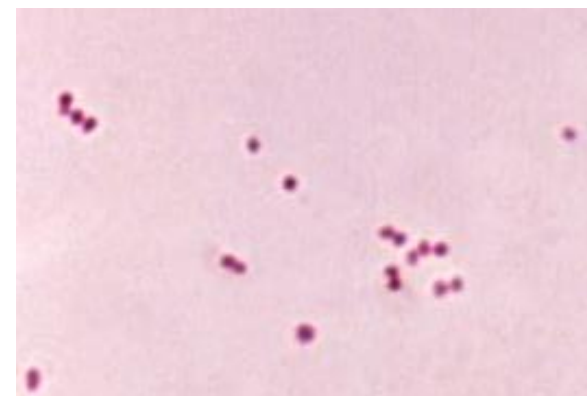


Deficiências da via clássica do sistema complemento são associadas à autoimunidade



Os defeitos das vias comum e alternativa são classicamente associados à infecção por bactérias encapsuladas

- Os defeitos da via comum (C5-C9) e de componentes da via alternativa (C3, fator B, properdina) são associados a infecções invasivas (sepse, meningite, etc) por:
 - *Neisseria* (especialmente *meningitidis* – aumenta em 8000 vezes a chance de meningococemia)
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Hemophilus influenzae*
- Tipicamente, a primeira infecção ocorre na segunda década de vida



Neisseria meningitidis

10a F caucasiana, oriunda do Alaska
Dor e edema no punho D
Evolução em 48h (sem febre/sinais sistêmicos)
Previamente saudável, sem história de trauma

Artrocentese (3 mL)
Celularidade: 100.000 leucócitos/mm³
(70% PMN)

Resultado da cultura
de líquido sinovial:
????????????????????

LINHA DO TEMPO



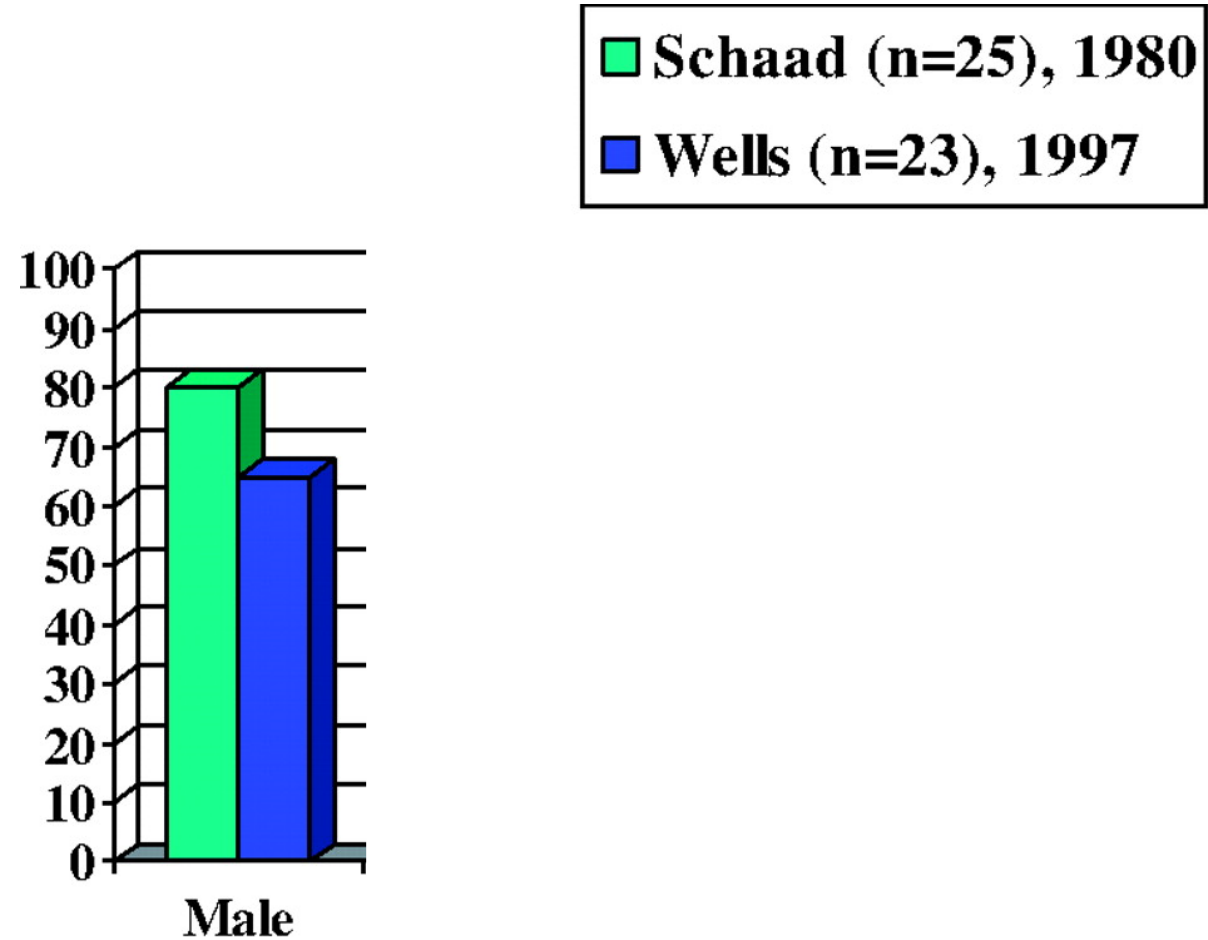
Qual foi a bactéria isolada?



Hãããããããããããã???

Neisseria meningitidis

Artrite meningocócica primária é rara e usualmente associada com rash e poliartrite



10a F caucasiana, oriunda do Alaska

Dor e edema no punho D

Evolução em 48h (sem febre/sinais sistêmicos)

Previamente saudável, sem história de trauma

Artrocentese (3 mL)

Celularidade: 100.000
(70% PMN)

Resultado da cultura
líquido sinovial:
Staphylococcus meningitidis

02/02/2010

03/02/2010

07/02/2010

Ceftriaxone

25/03/2010

Deficiência de C2

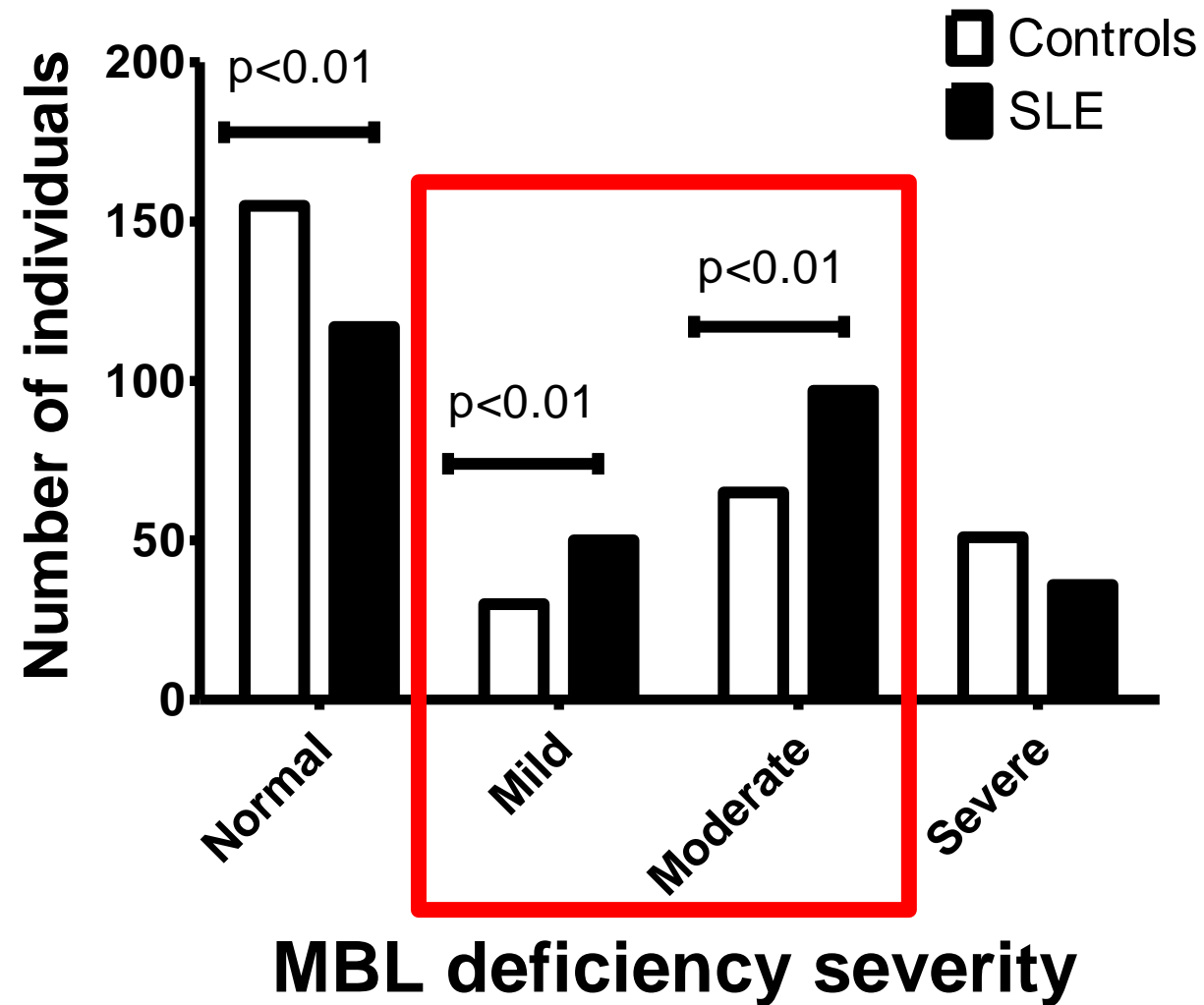


CH50: indetectável
C2: <15 IU/mL (25-47 IU/mL)

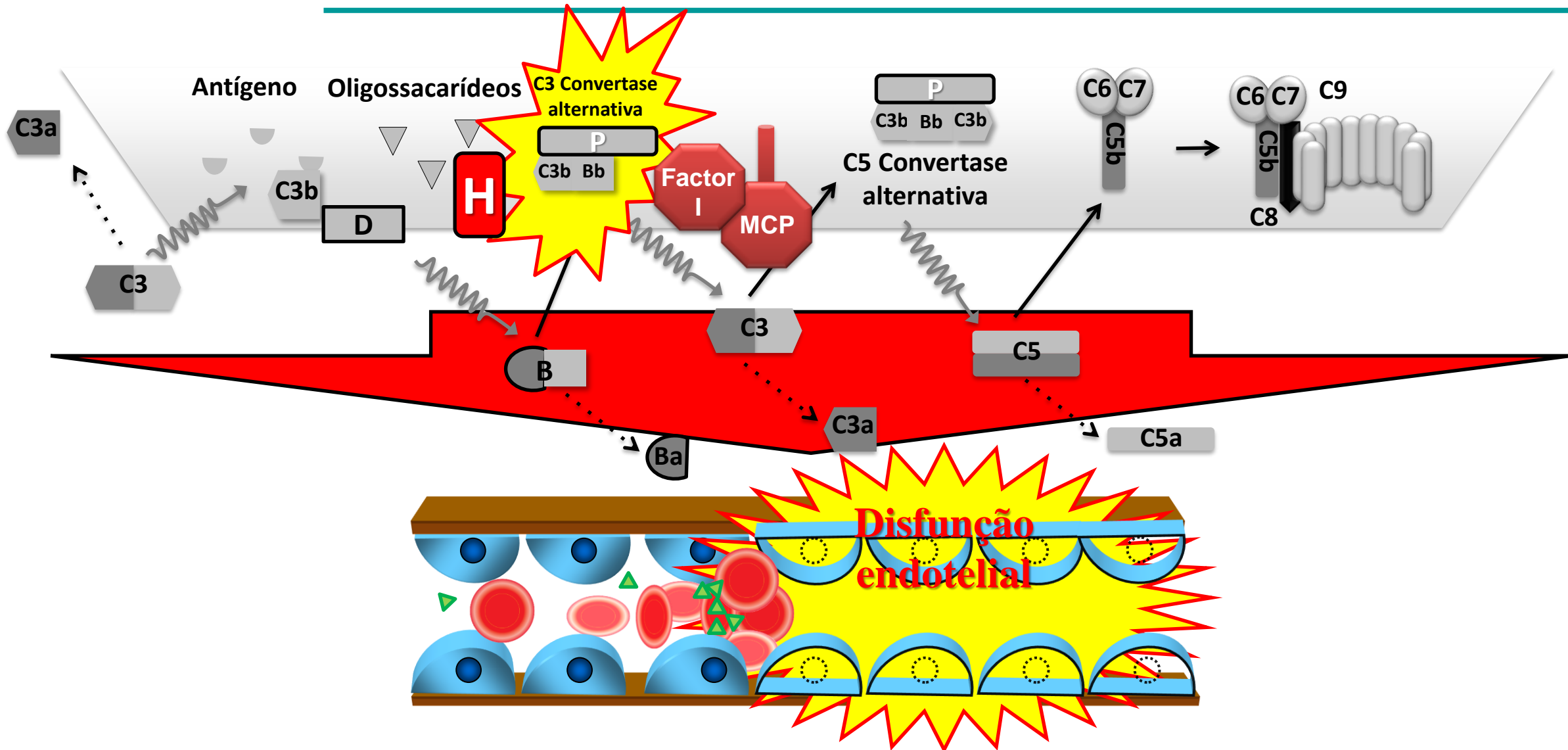
Os defeitos da via clássica do sistema complemento também podem causar infecções invasivas

- Defeitos da via clássica (C1-C4) podem apresentar de duas maneiras:
 - Autoimunidade: LES ou glomerulonefrite
 - Infecções invasivas (sepse, pneumonia, meningite) por microrganismos encapsulados (*Strep. pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, etc.).

Deficiência de MBL pode estar associada ao LES

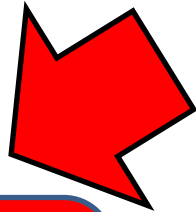
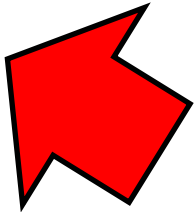
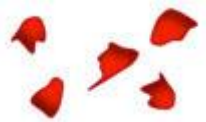


A deficiência de fator H, fator I ou MCP leva à hiperativação da via alternativa e disfunção endotelial

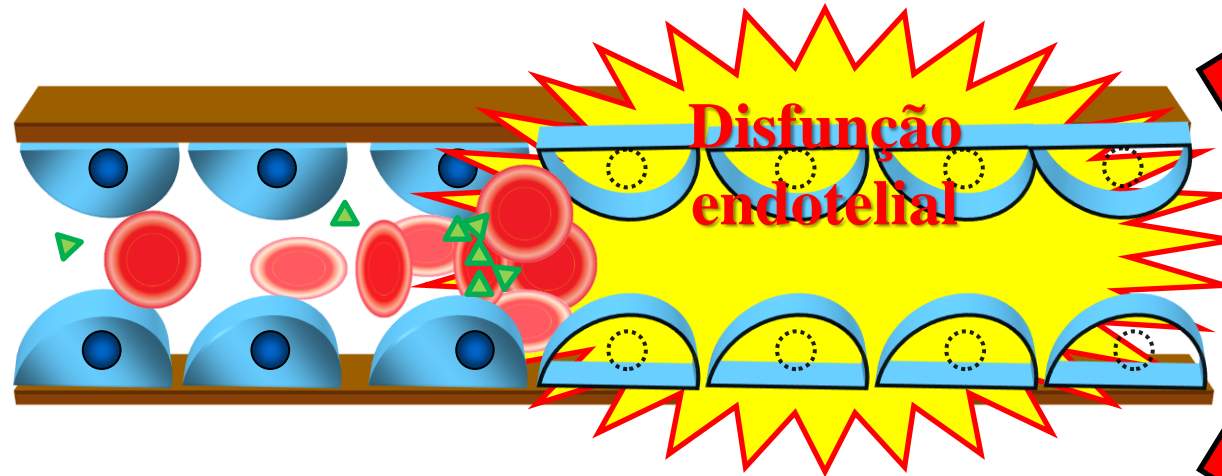


A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

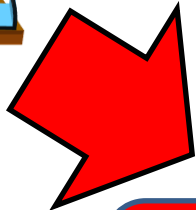
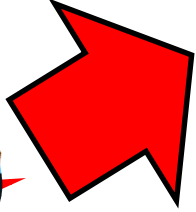
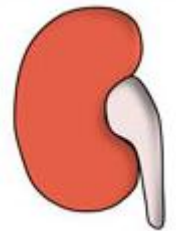
**Anemia hemolítica
microangiopática**
Esquizócitos
Trombocitopenia



SNC
Alteração do estado
mental
AVE
Convulsões



**Insuficiência renal
aguda**
Proteinúria/hematúria
HAS



TGI
Diarreia
Náuseas/vômitos

18a M
Previamente sadio
Tax subfebril

Alta:
CH50: indetectável
AH50: indetectável
C3: indetectável
Outros componentes: normais
IgA, IgG, IgM: normal

CH50: indetectável
AH50: indetectável
C3: indetectável

Proteinúria 24h: 2,8g
C3a (produto de
degradação): 992
ng/ml (nl: 55-486)

Vanco +
CFTX

CFTX

Dia 1 D30 D33 D35 D38 D40

D70

D85

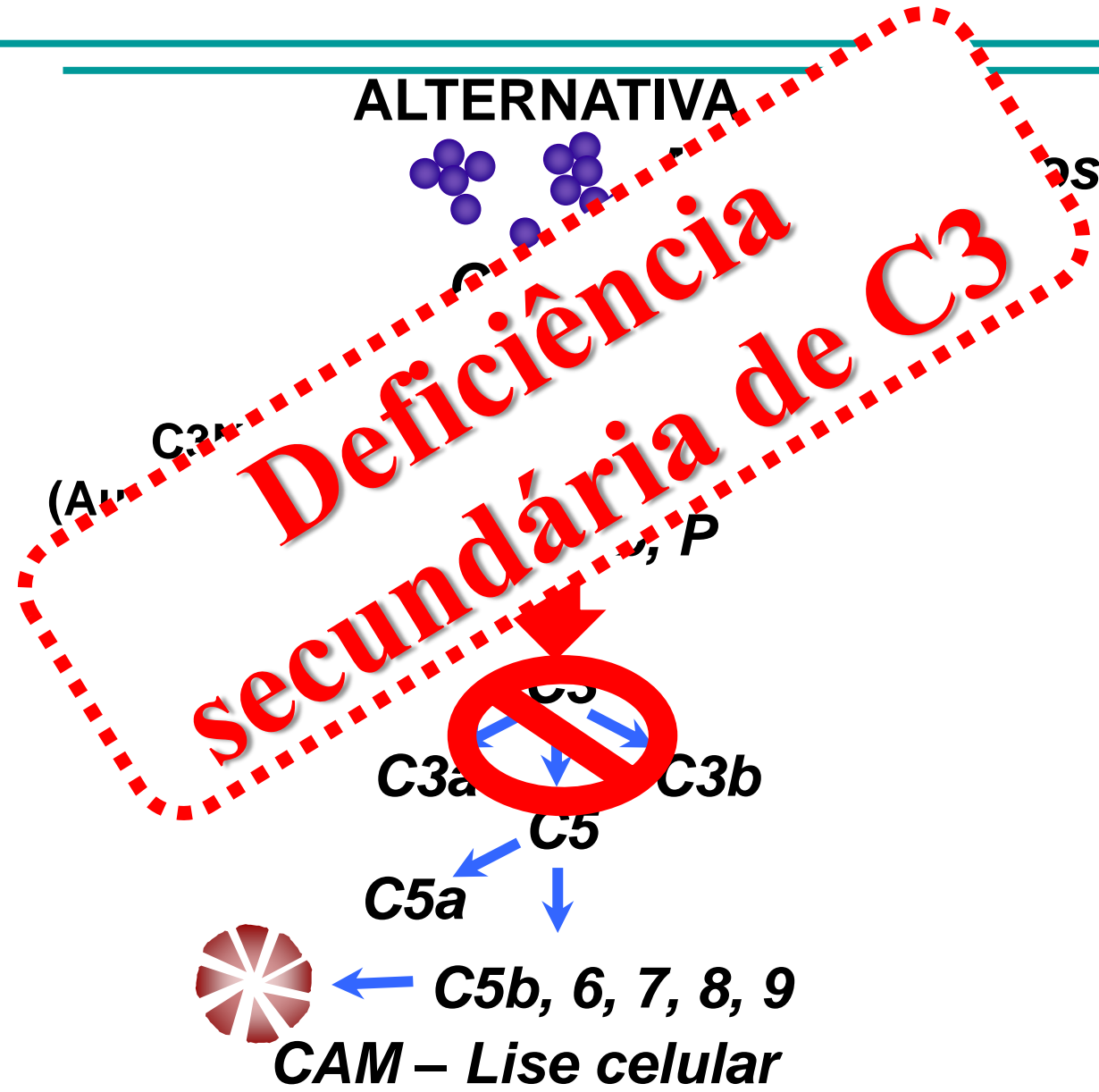
PCR+ *N. meningitidis*

Cultura LCR: neg

Cefaleia progressiva
Rigidez nuchal
LCR: 1000 cels/ μ l
Prot: 260mg/dl
Glic: 45mg/dl



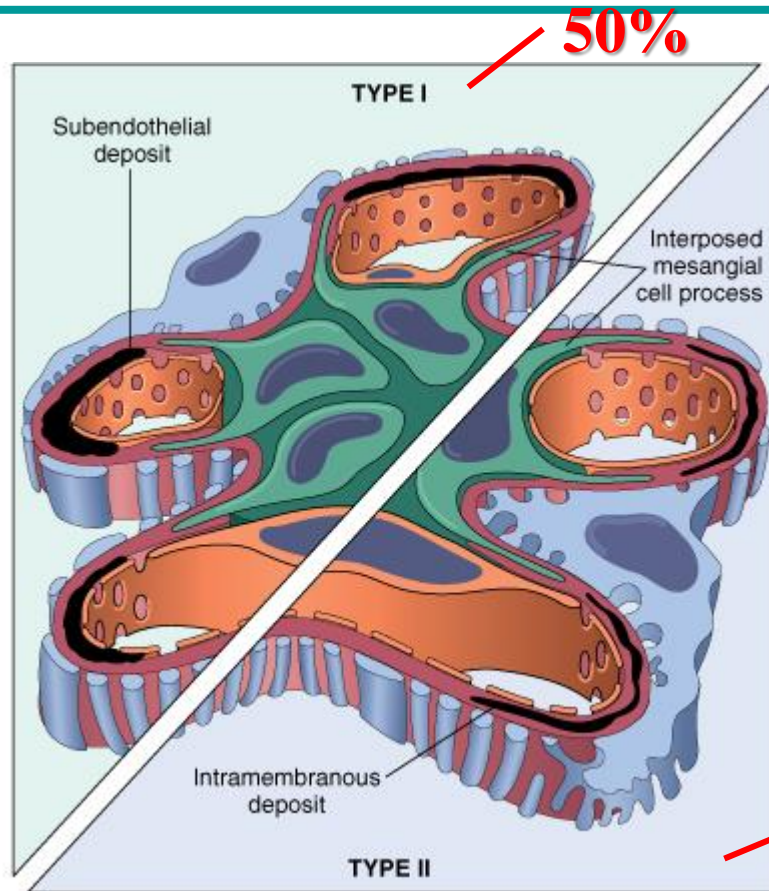
O que está acontecendo?



Fator C3 nefrítico está presente em várias doenças autoimunes



Lipodistrofia

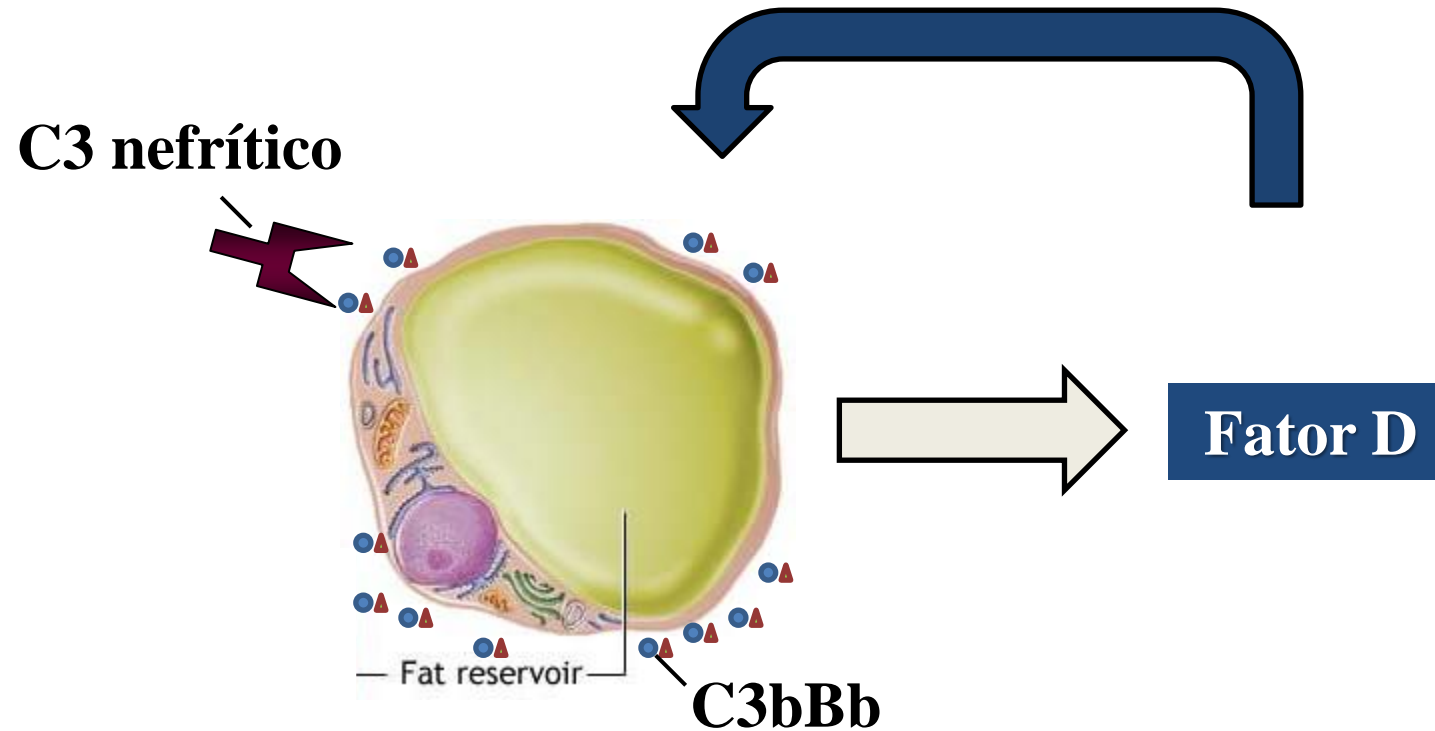


GN membranoproliferativa

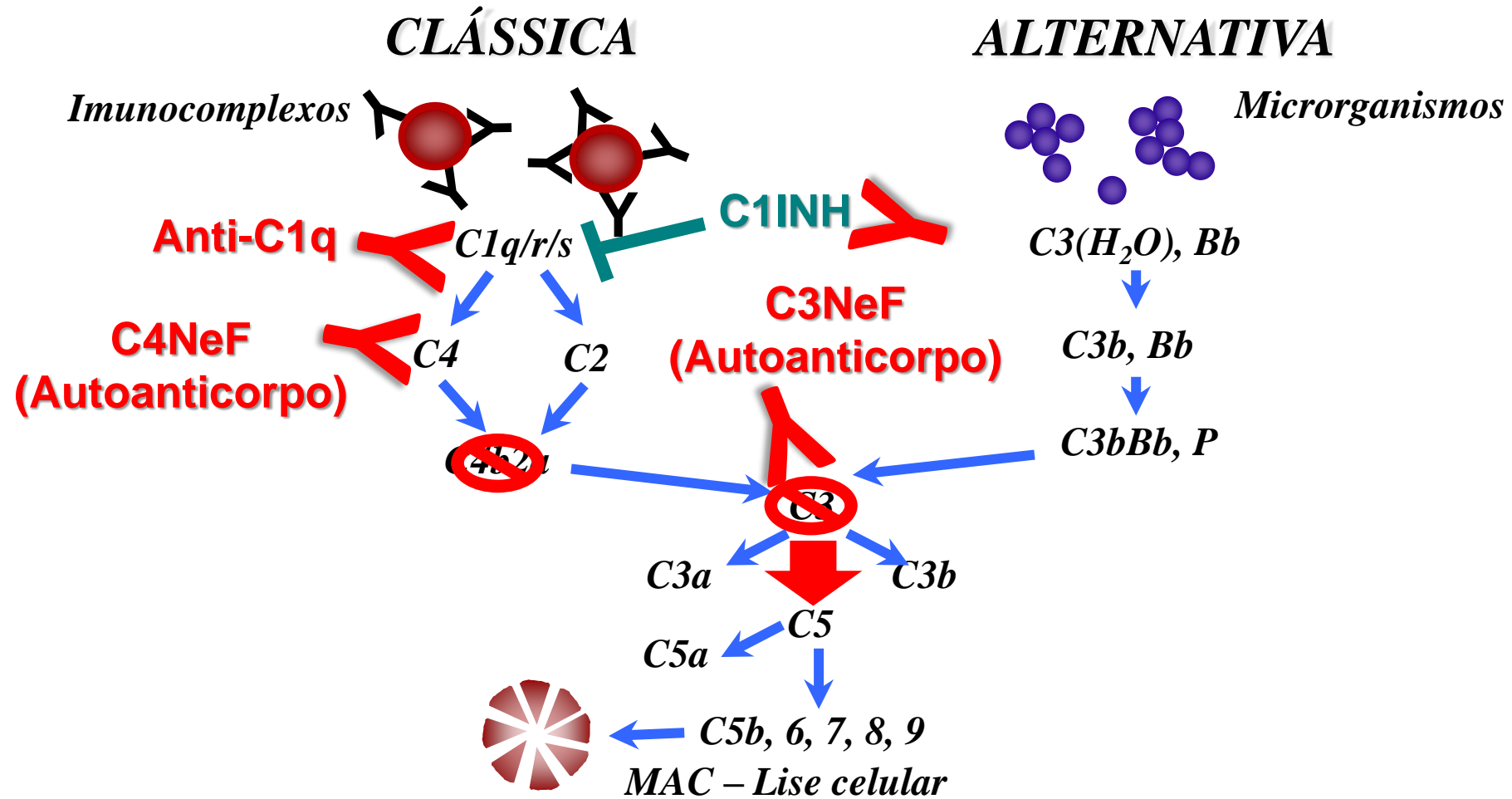


LES

A lipodistrofia associada pelo C3-Nef é causada pela produção de fator D no tecido adiposo

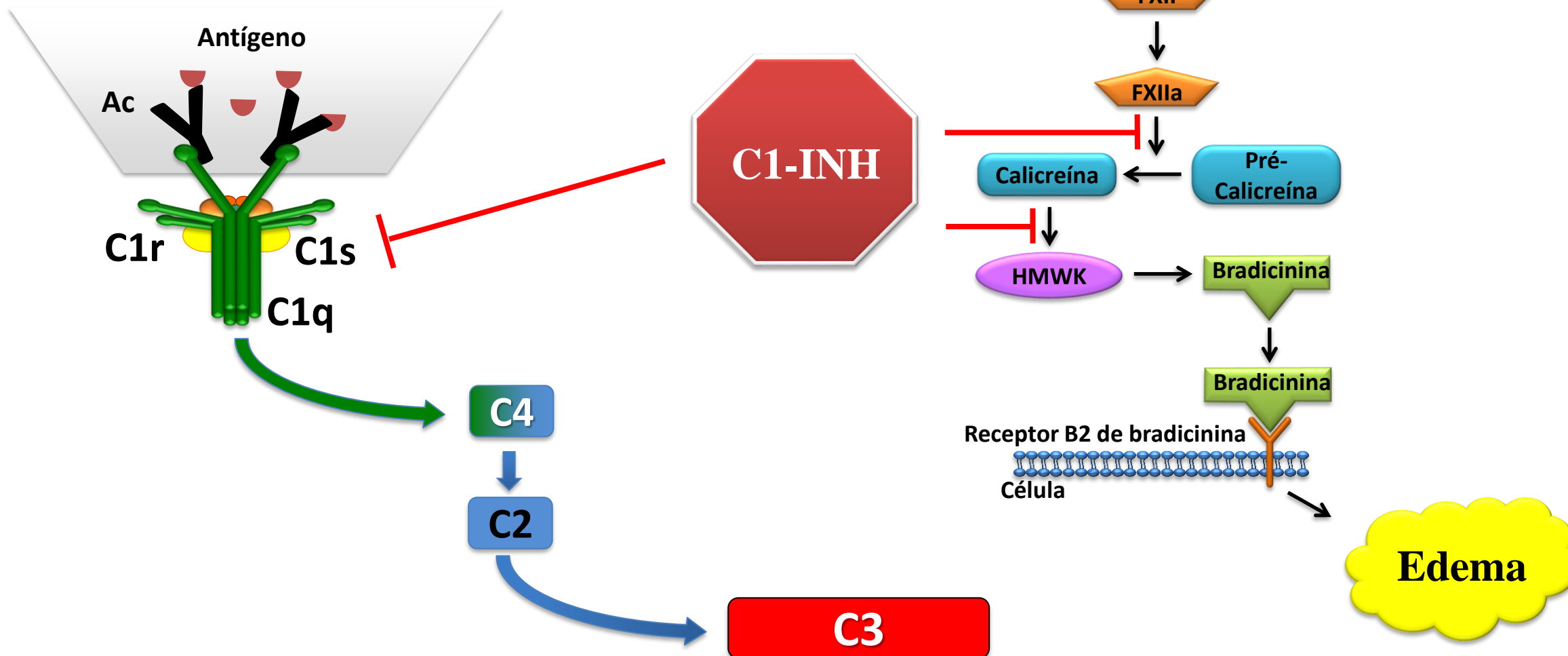


Autoanticorpos com alvo no sistema complemento mais comuns



O C1-INH interage com várias cascatas: complemento, coagulação e calicreína/bradicinina

Superfície da célula humana

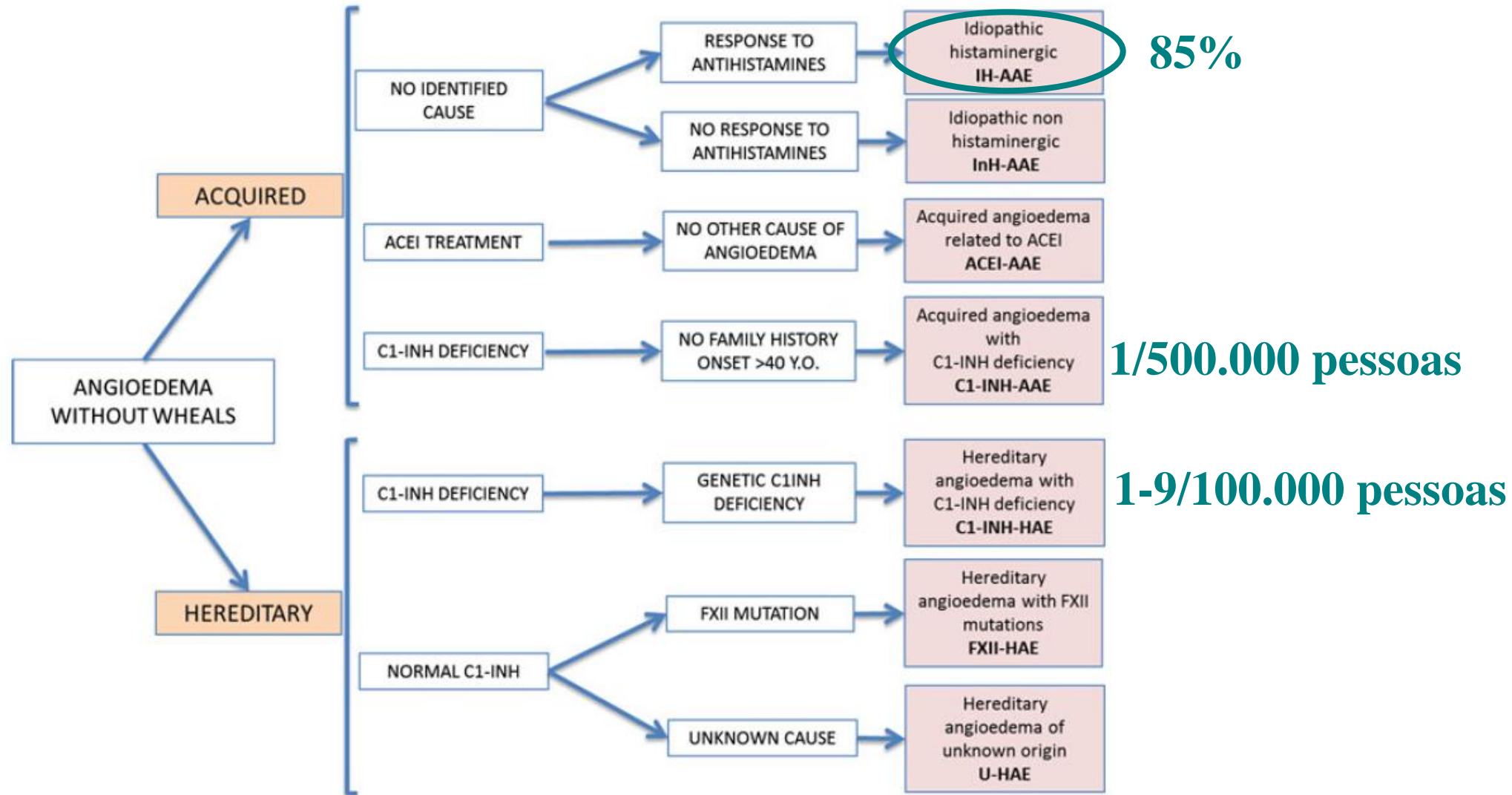


O quadro clínico

Angioedema de rápida evolução em qualquer tecido sem liberação de histamina causados por trauma, cirurgias, estresse emocional, infecções, etc.



Angioedema sem urticária



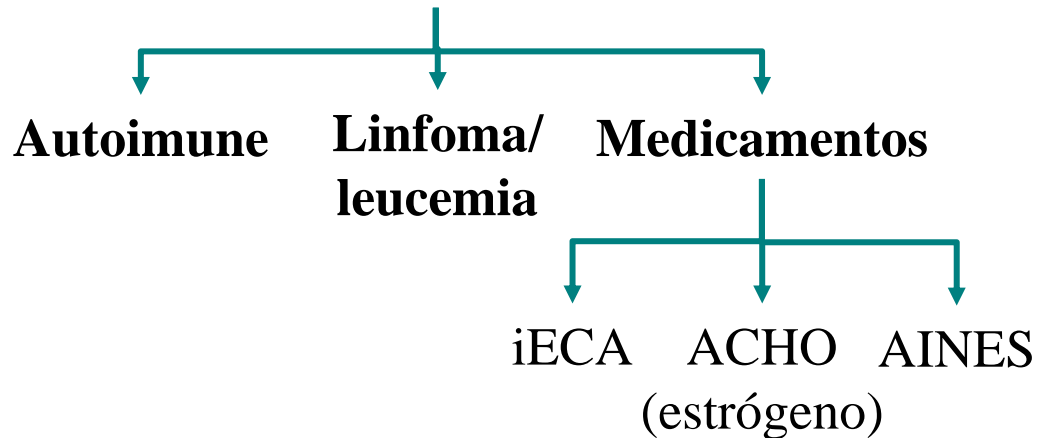
Angioedema associado ao C1INH

C1INH-AE

C1-inhibitor deficiency related AE

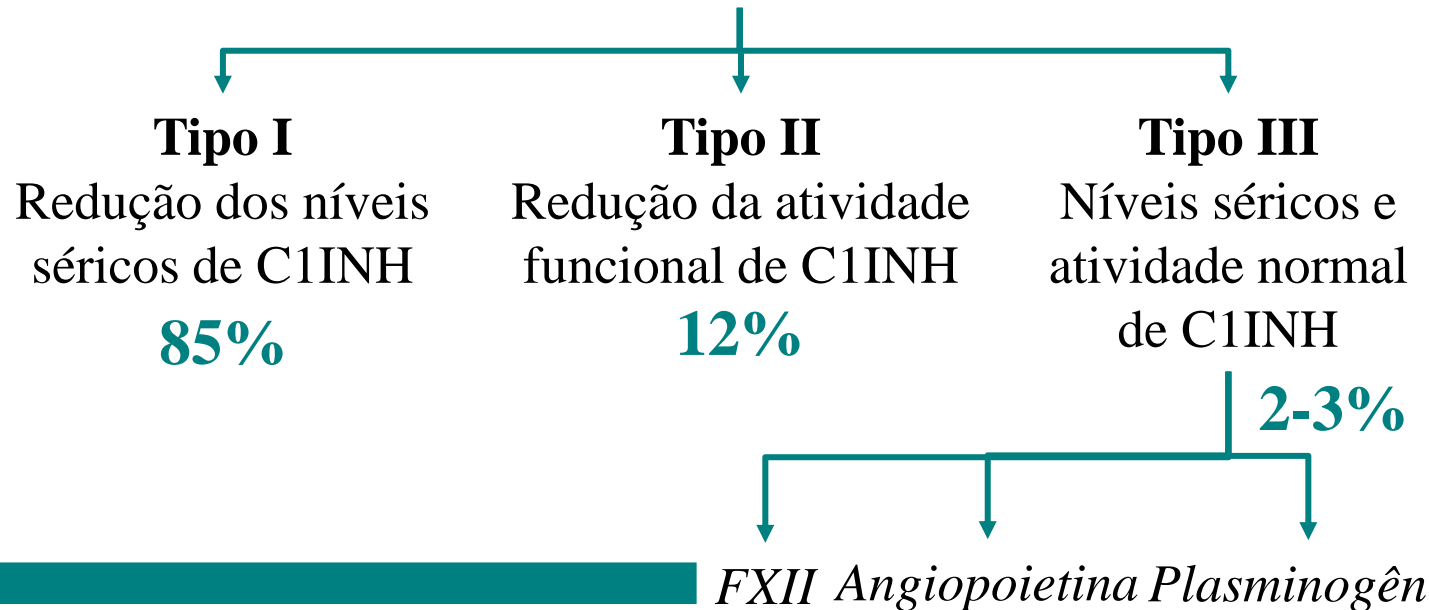
C1INH-AAE

*C1-inhibitor deficiency related
acquired AE*



C1INH-HAE

*C1-inhibitor deficiency related
hereditary AE*



Pontos-chave

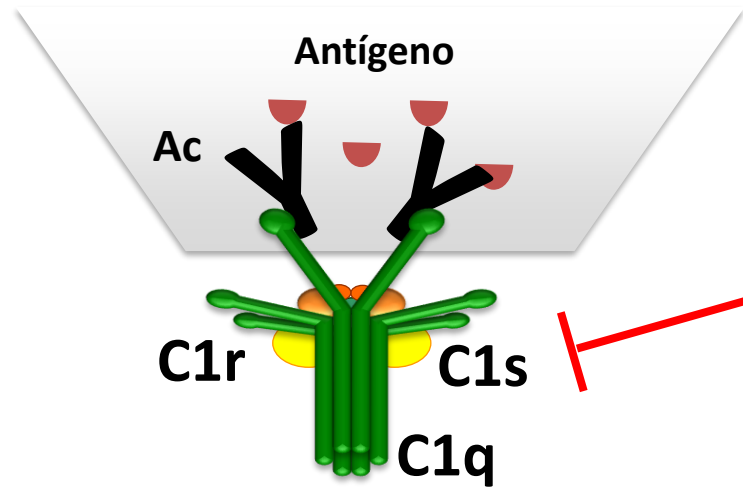
- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.
- As 3 vias do sistema complemento convergem para a clivagem do C3 e culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).
- Tanto os reguladores de membrana quanto os solúveis desempenham funções importantes na modulação das cascatas do complemento em todos os níveis.
- Via clássica: autoimunidade; via alternativa/comum: infecções por encapsulados; fatores reguladores: SHU atípica e HPN; C1-INH: angioedema hereditário.

ROTEIRO

- Breve introdução
- Ativação e função
- Regulação
- Deficiências
- **Terapia**

Terapias disponíveis para o C1INH-HAE

Superfície da célula humana

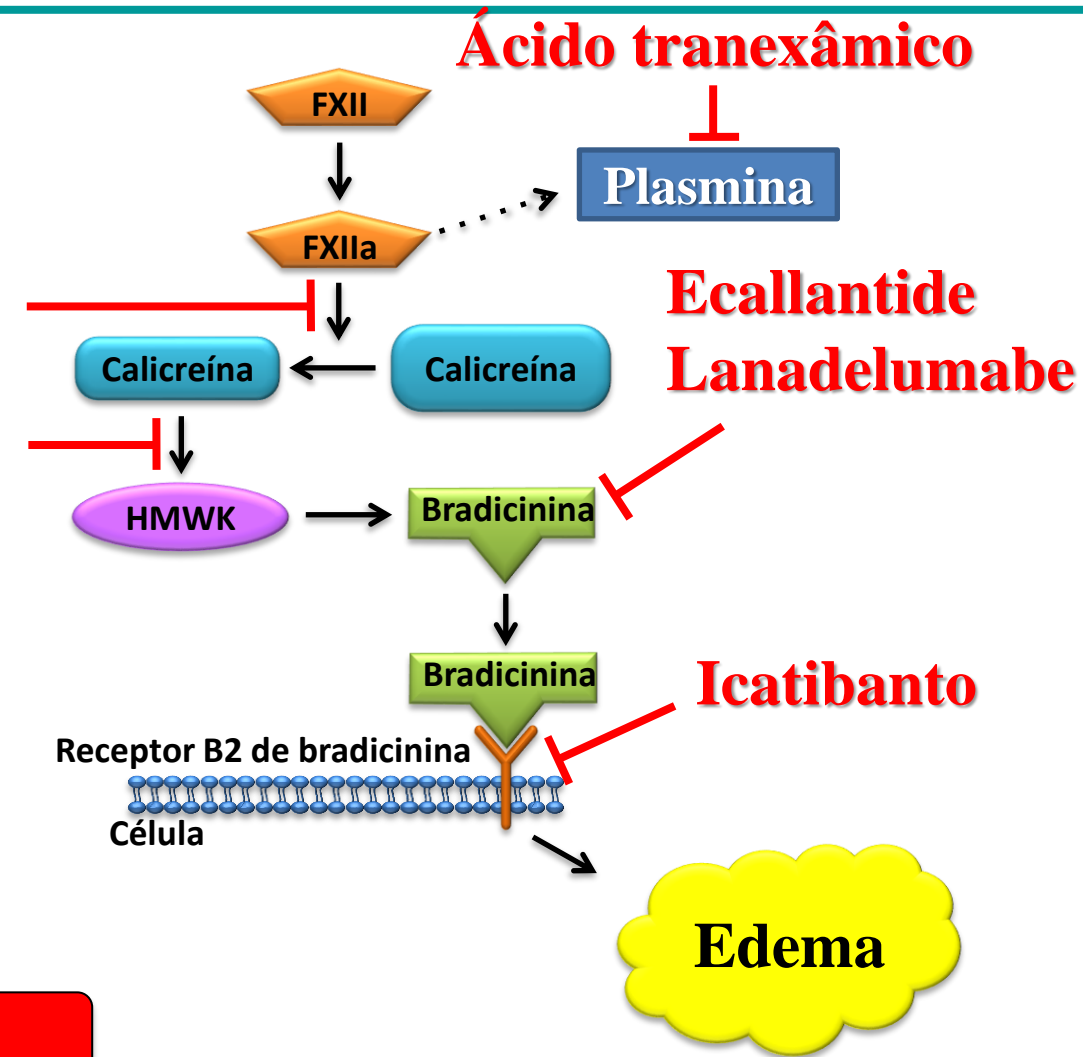


rh-C1-INH

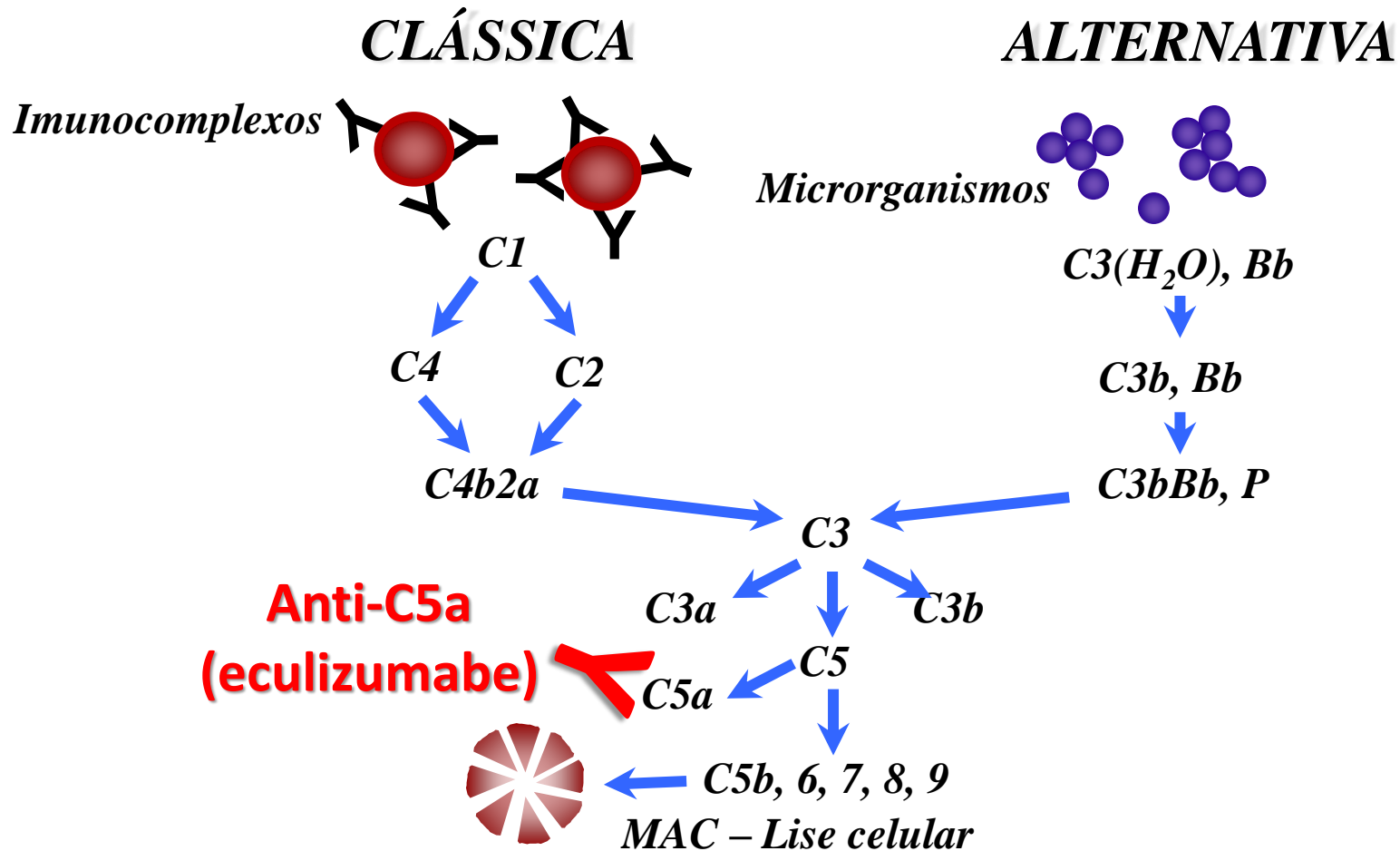
C4

C2

C3



Indicações clínicas do eculizumabe



Dose	600-900mg EV semanal por 1 mês – ataque; 900-1200mg quinzenal - manutenção
Indicações	Síndrome hemolítico-urêmica atípica Hemoglobinúria paroxística noturna
Complicações	Infecção por encapsulados (meningococos)

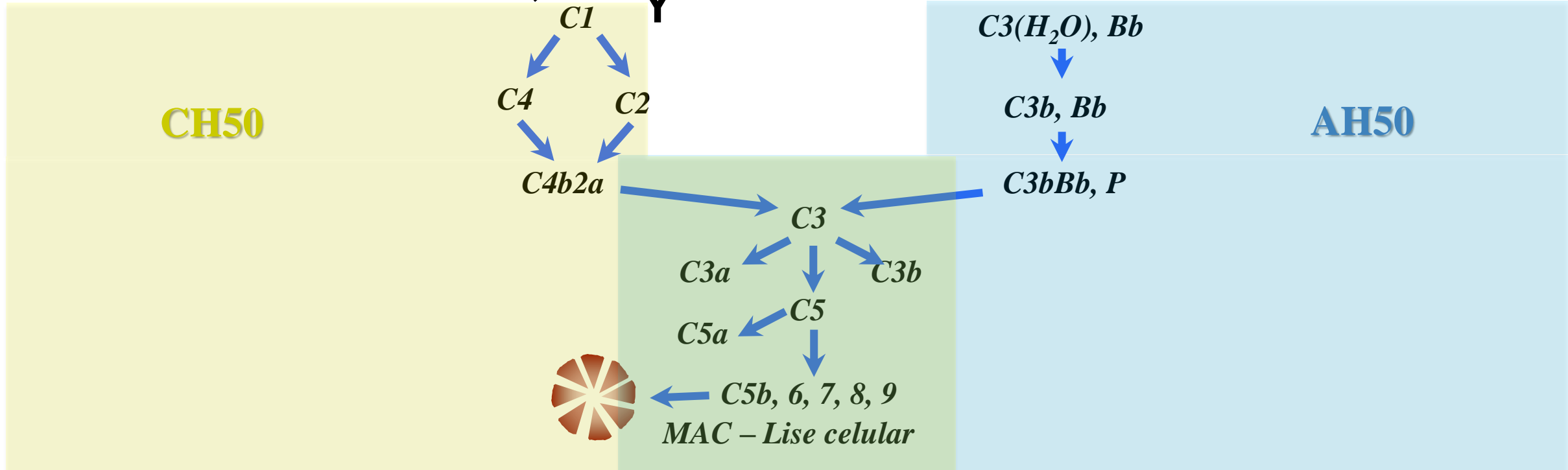
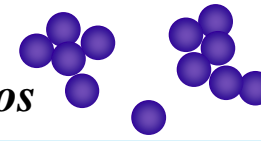
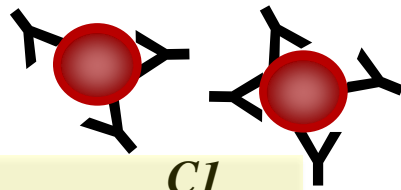
Os principais exames relacionados ao sistema complemento e suas respectivas interpretações

CLÁSSICA

ALTERNATIVA

Imunocomplexos

Microrganismos



Avacopan (antagonista de C5aR) nas AAV e nefropatia por IgA

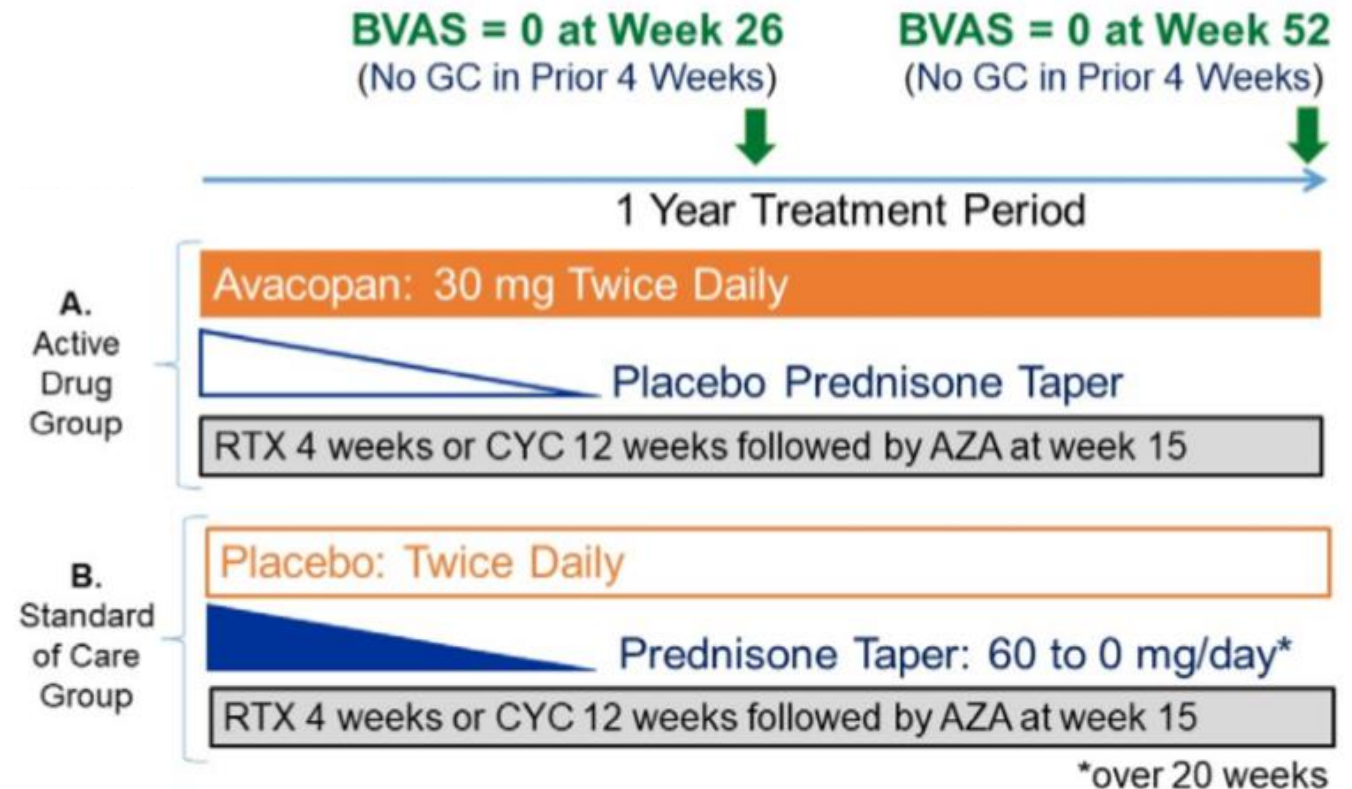
CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne,^{*} Annette N. Bruchfeld,[†] Lorraine Harper,[‡] Matthias Schaier,[§] Michael C. Venning,^{||} Patrick Hamilton,^{||} Volker Burst,[¶] Franziska Grundmann,[¶] Michel Jadoul,^{**} István Szombati,^{††} Vladimír Tesar,^{‡‡} Mårten Segelmark,^{§§} Antonia Potarca,^{|||} Thomas J. Schall,^{|||} and Pirow Bekker,^{|||} for the CLEAR Study Group

- Avacopan ajudou na redução de corticoide
- Avacopan não foi inferior ao uso de CE + placebo



Pontos-chave

- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.
- As 3 vias do sistema complemento convergem para a clivagem do C3 e culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).
- Tanto os reguladores de membrana quanto os solúveis desempenham funções importantes na modulação das cascatas do complemento em todos os níveis.
- Via clássica: autoimunidade; via alternativa/comum: infecções por encapsulados; fatores reguladores: SHU atípica e HPN; C1-INH: angioedema hereditário.
- O eculizumabe e o avacopan são os únicos bloqueadores do complemento.

Em suma...

- O sistema complemento foi uma das primeiras defesas na escala evolutiva.
- As 3 vias do sistema complemento convergem para a clivagem do C3 e culminam com a formação do complexo de ataque à membrana (CAM).
- Tanto os reguladores de membrana quanto os solúveis desempenham funções importantes na modulação das cascatas do complemento em todos os níveis.
- Via clássica: autoimunidade; via alternativa/comum: infecções por encapsulados; fatores reguladores: SHU atípica e HPN; C1-INH: angioedema hereditário.
- O eculizumabe e o avacopan são os únicos bloqueadores do complemento.



OBRIGADO!!!

Sandro Perazzio

sperazzio@unifesp.br

**Cartão de
visitas QR**

