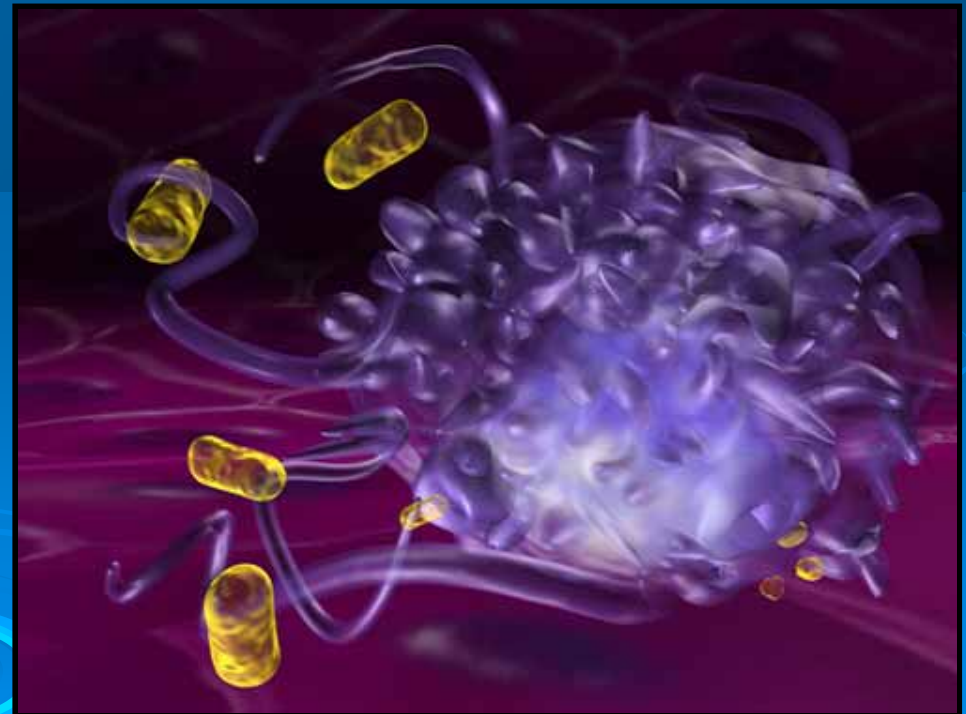
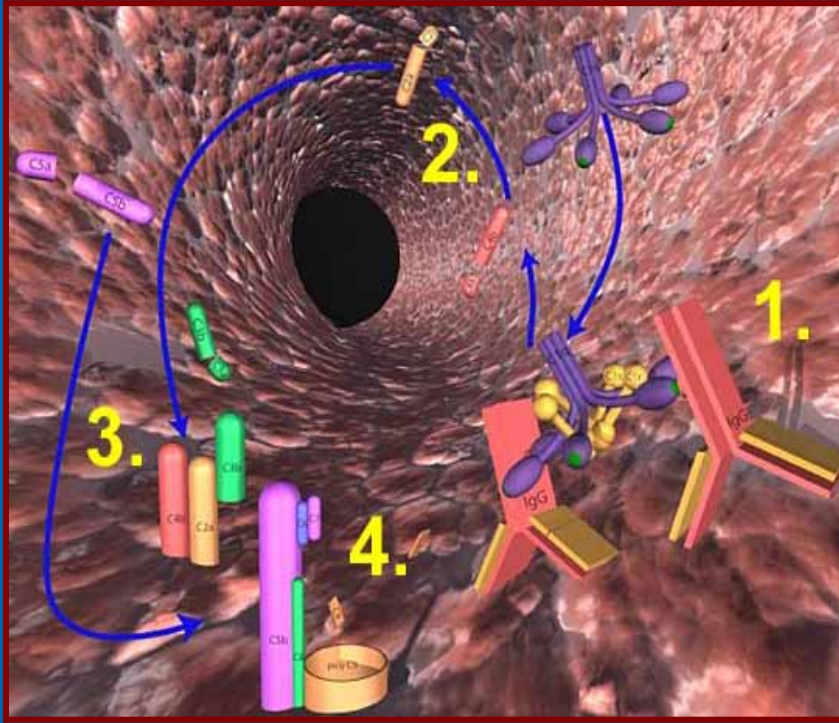


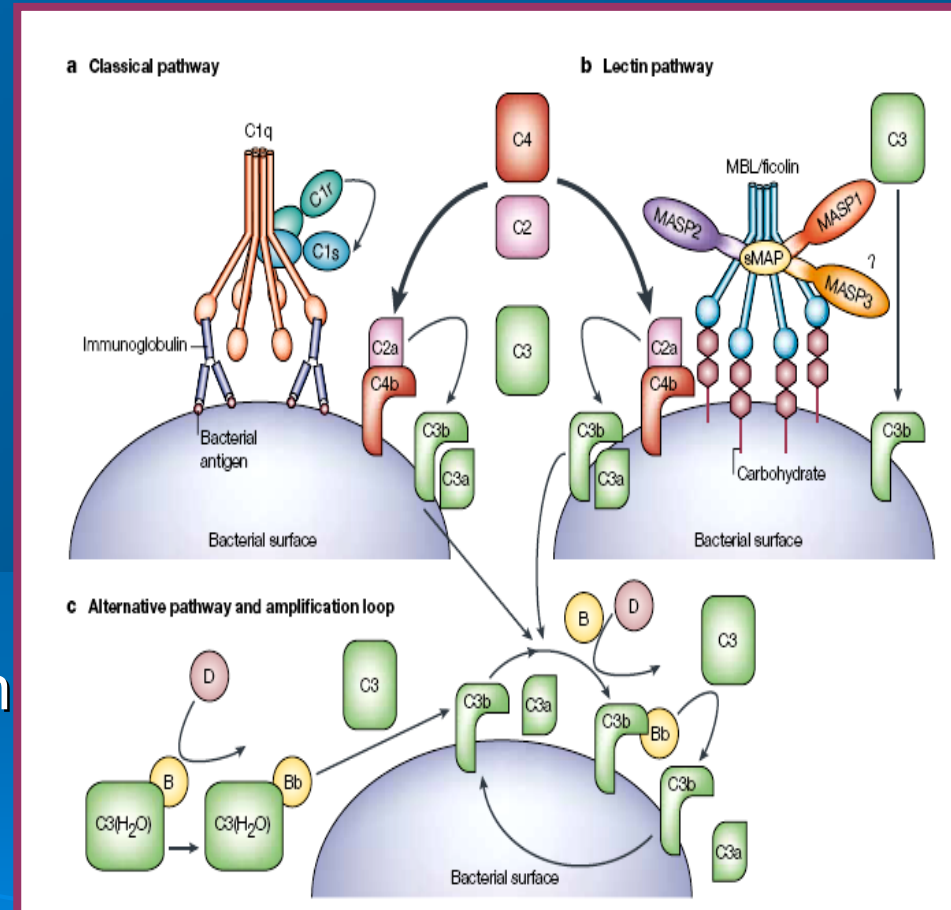
# MECANISMOS DE AMPLIFICACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA



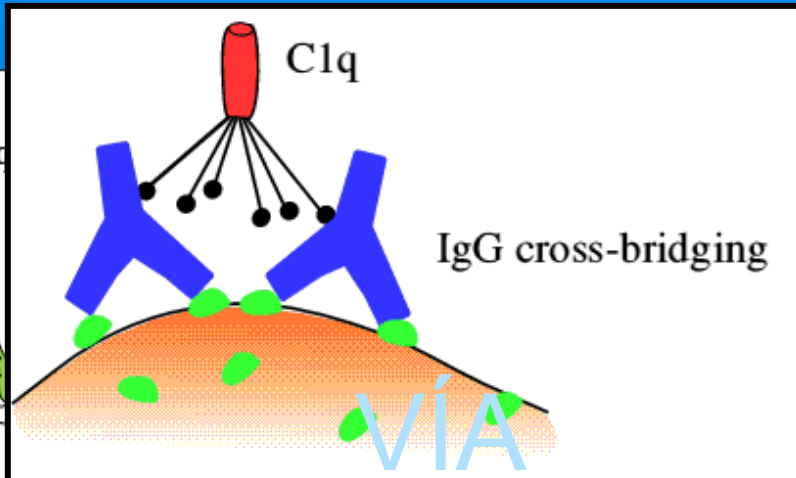
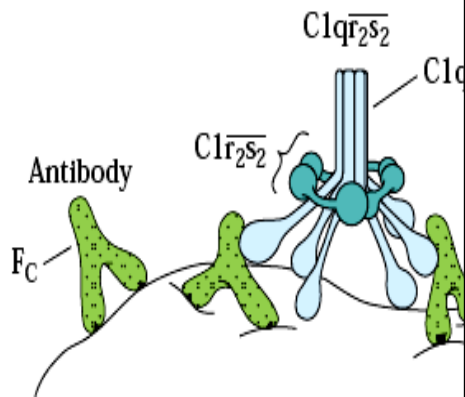
Maryuri London R.  
IDIC/ULA 2007

# SISTEMA DEL COMPLEMENTO

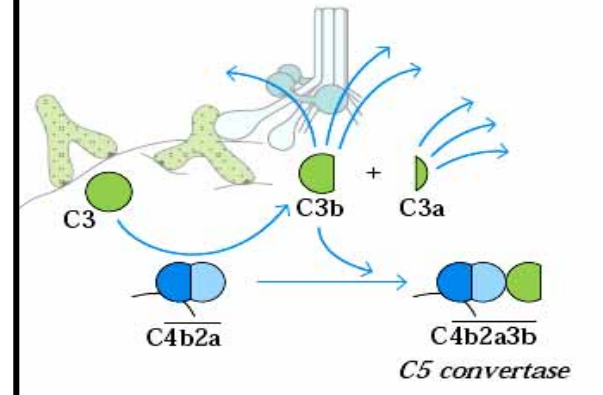
- Principal efector inmunidad humoral e innata.
- Constituido por 35 proteínas séricas y de membrana (enzimas, cofactores, inhibidores o activadores).
- Sintetizadas: **Hepatocitos**, monocitos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales.
- Proenzimas inactivas  $\longrightarrow$  proteólisis  $\longrightarrow$  exposición del sitio activo.
- Fragmentos pequeños designados con la **letra a** y el más grande con la **letra b** (excepción C2)



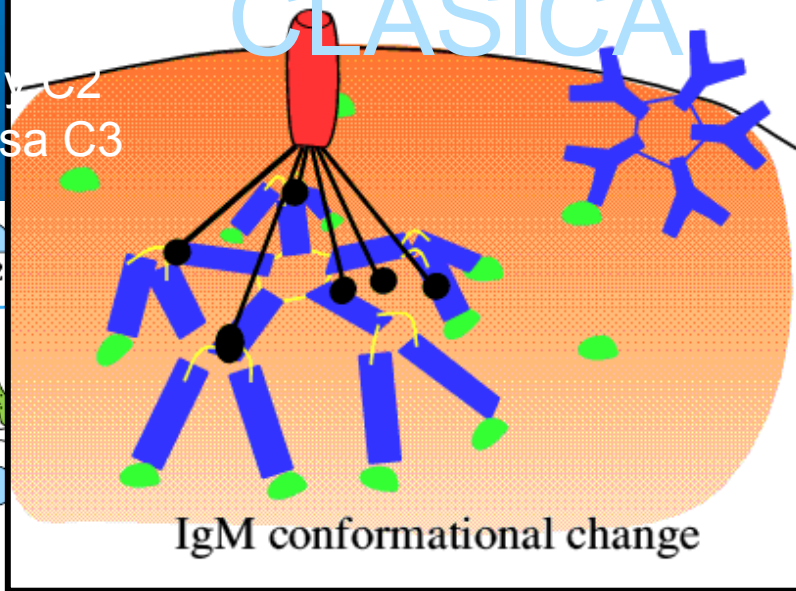
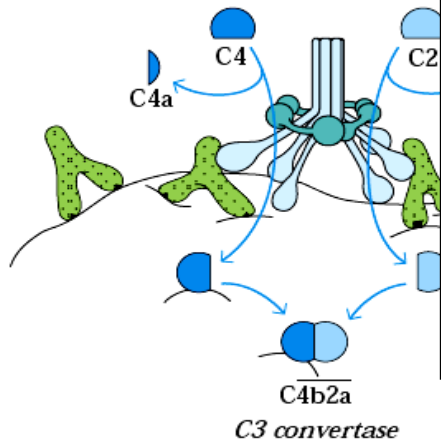
Unión C1q a región Fc  
Activación C1r y C1s



Hidrólisis C3  
Formación convertasa C5

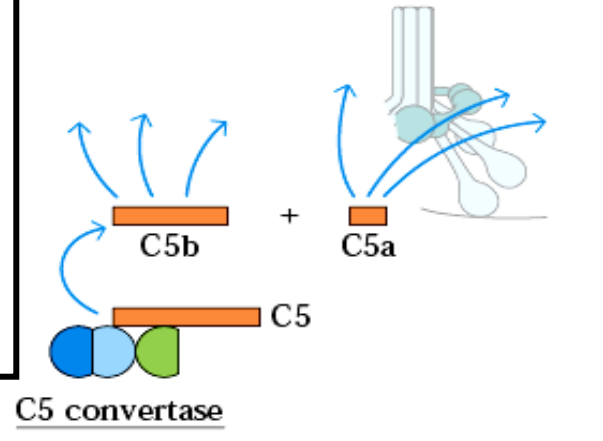


Segmentación de C4 y C2  
Generación Convertasa C3

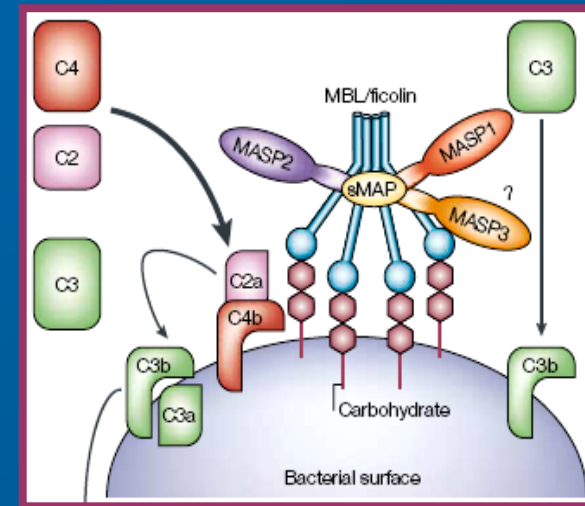
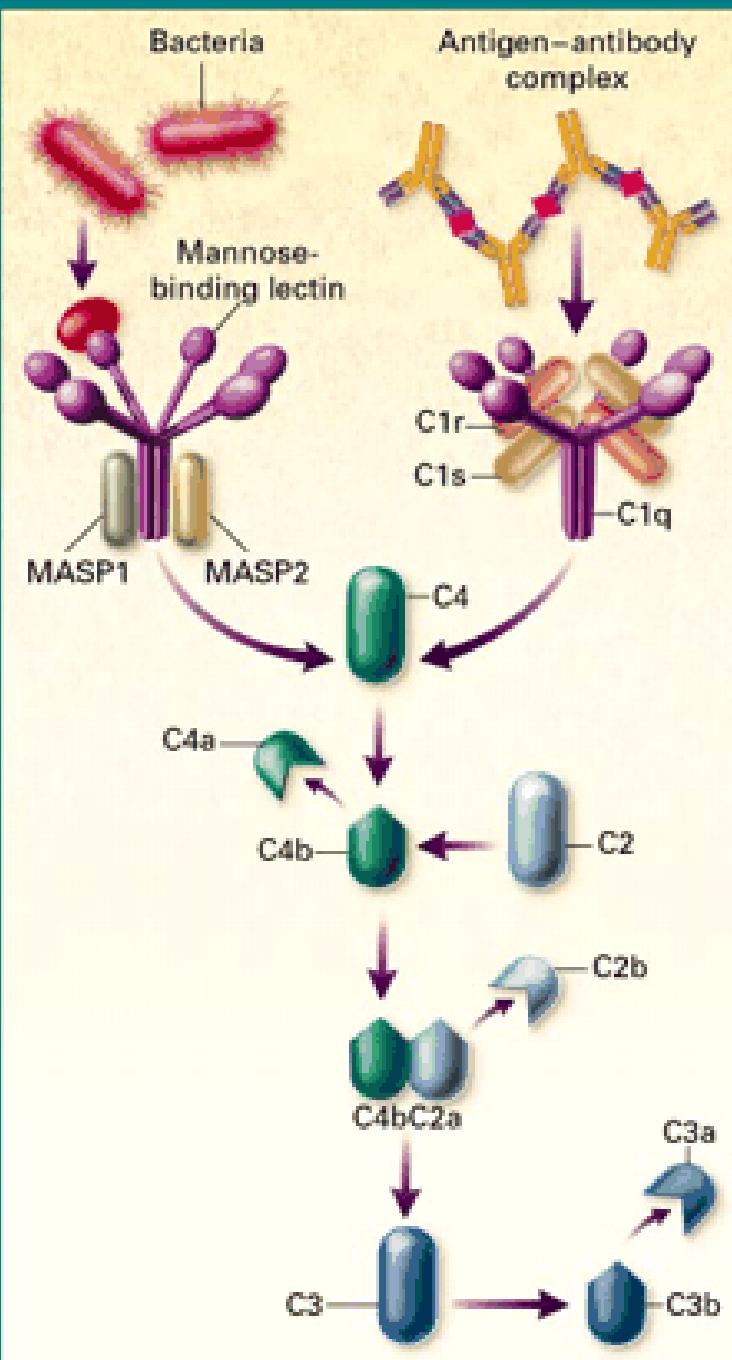


VÍA CLÁSICA

Escisión de C5  
Inicio de formación MAC



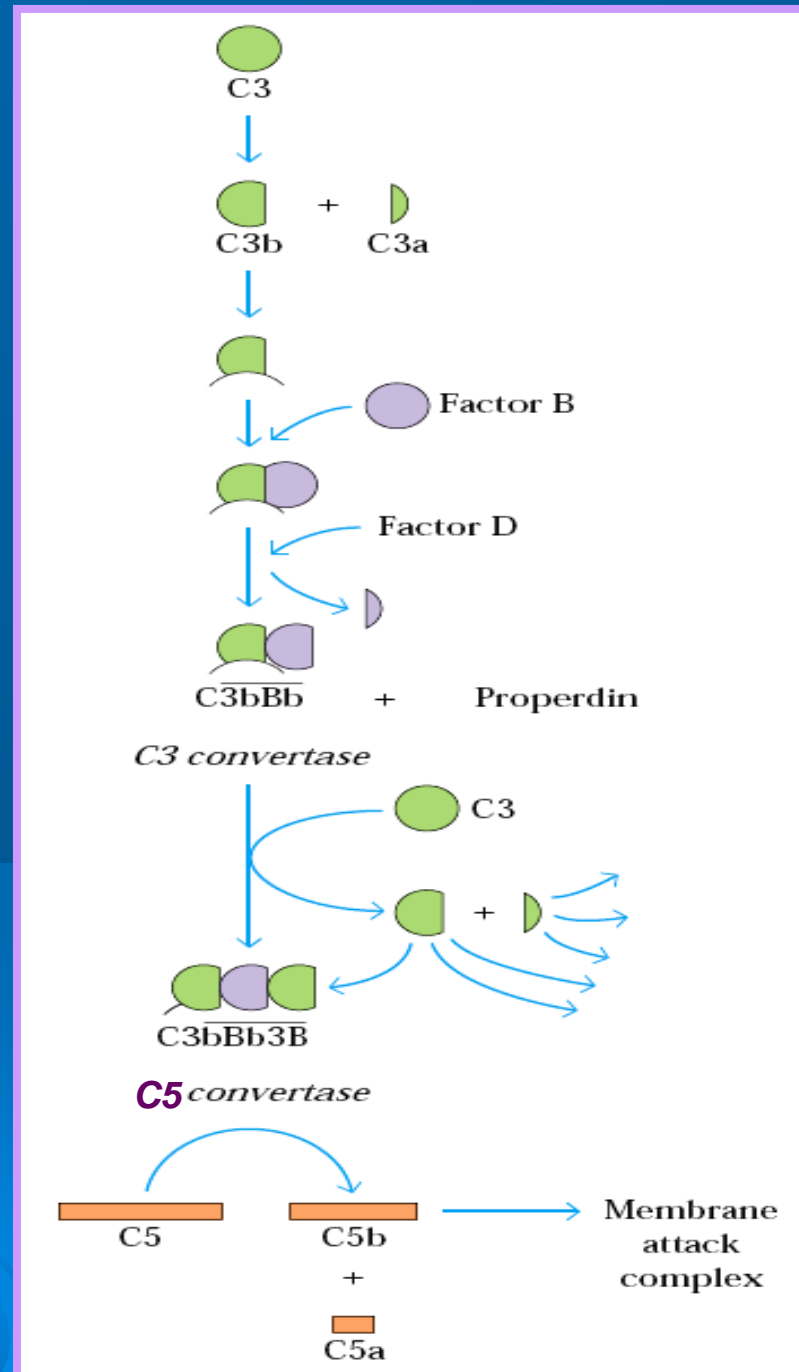
# VÍA DE LAS LECTINAS



- MBL proteína de fase aguda.
- Unión de MBL a residuos de manosa en glucoproteínas o carbohidratos en la superficie de microorganismos
- MASP serinas proteasas asociada a MBL
- El complejo MBL-MASP causa la segmentación de C4 y C2
- Formación de la convertasa C5

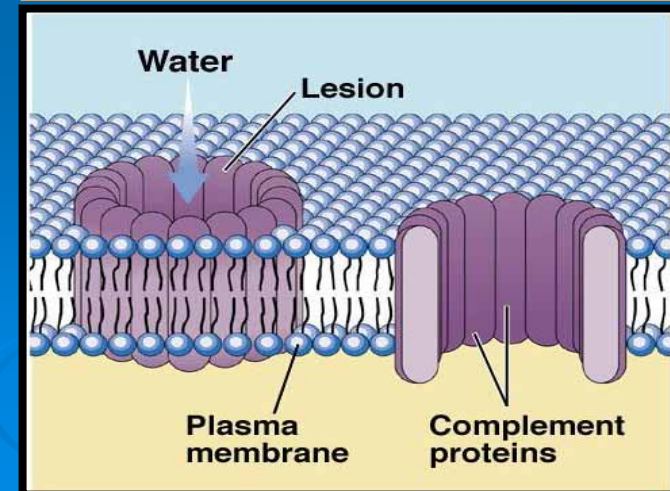
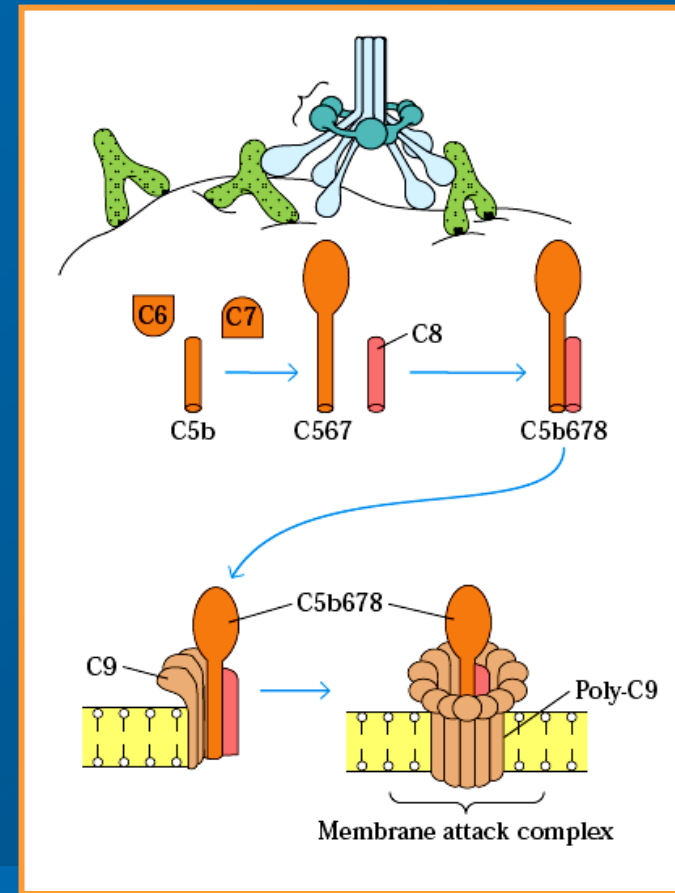
# VÍA ALTERNA

- Hidrólisis espontánea de C3
- C3b se fija a las superficies extrañas
- Factor B se une a C3b y expone el sitio en que actúa el factor D. Escisión del factor B
- Formación Convertasa C3
- Estabilización de la convertasa por la unión de properdina
- Generación de moléculas de C3b, unión a la convertasa C3 y activación Convertasa C5.

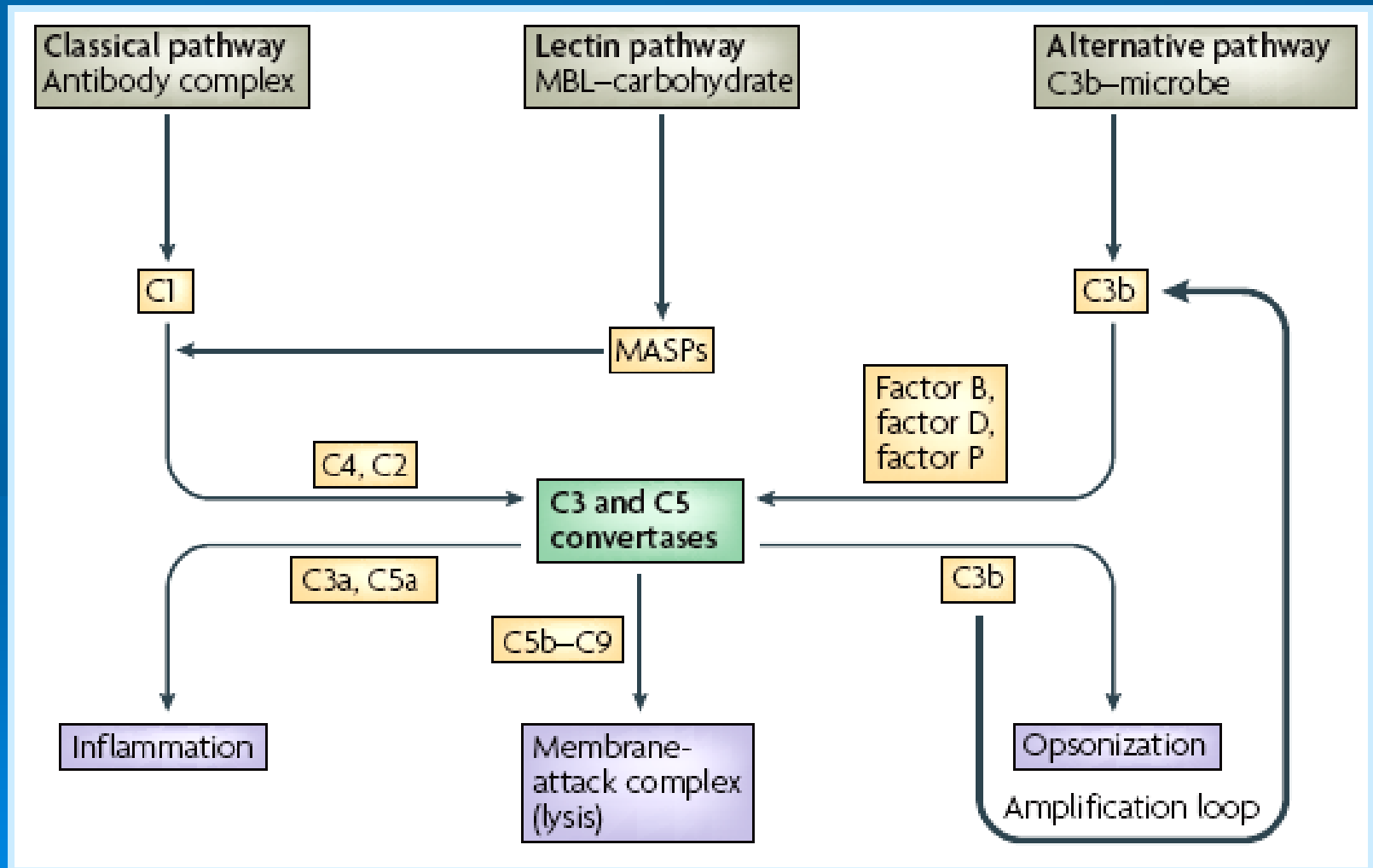


# COMPLEJO ATAQUE A LA MEMBRANA

- 3 vías → Convertasa C5
- C5b se une a la superficie de la célula blanco. Unión de C6.
- Unión de C7 al complejo, cambio estructural y se inserta en la bicapa lipídica.
- C5b678 forma un poro pequeño.
- Polimerización de C9
- MAC: forma tubular, de 70-100 Å



# ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



# Complemento

Señales estimuladoras o inhibitorias:  
Activación celular  
División y proliferación  
Movimiento celular  
Secreción/Adherencia  
Apoptosis / Rescate



RECEPTORES



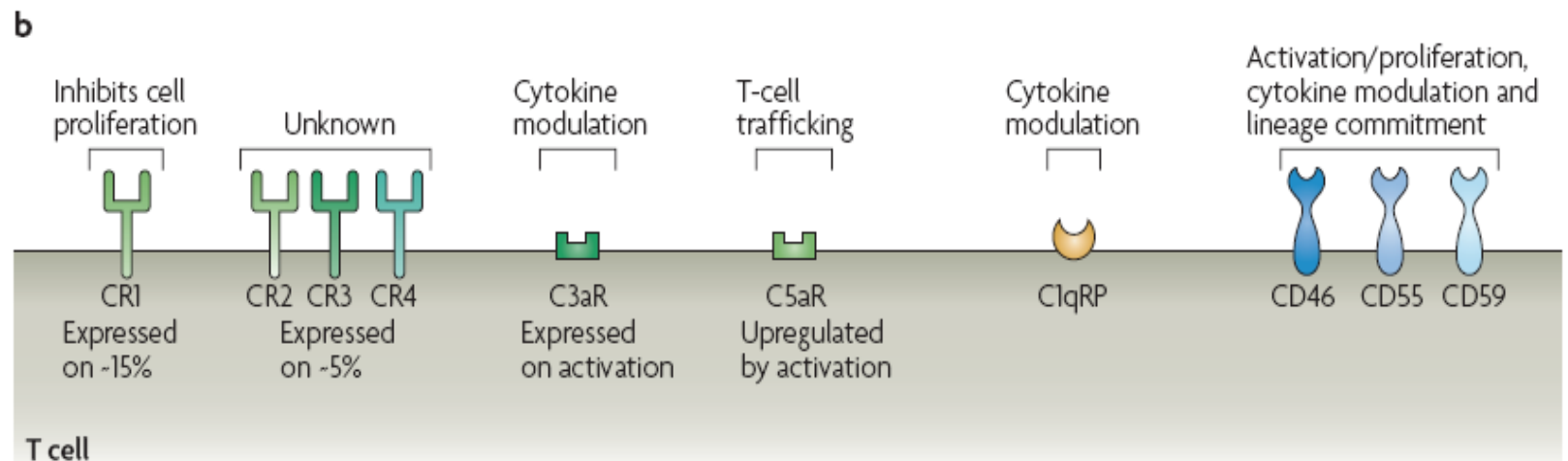
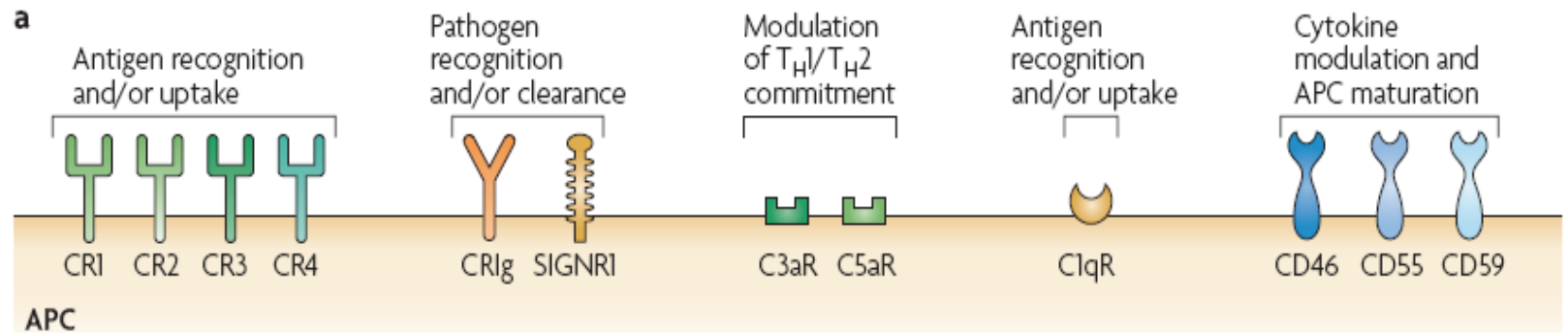
PROTEÍNAS  
REGULADORAS



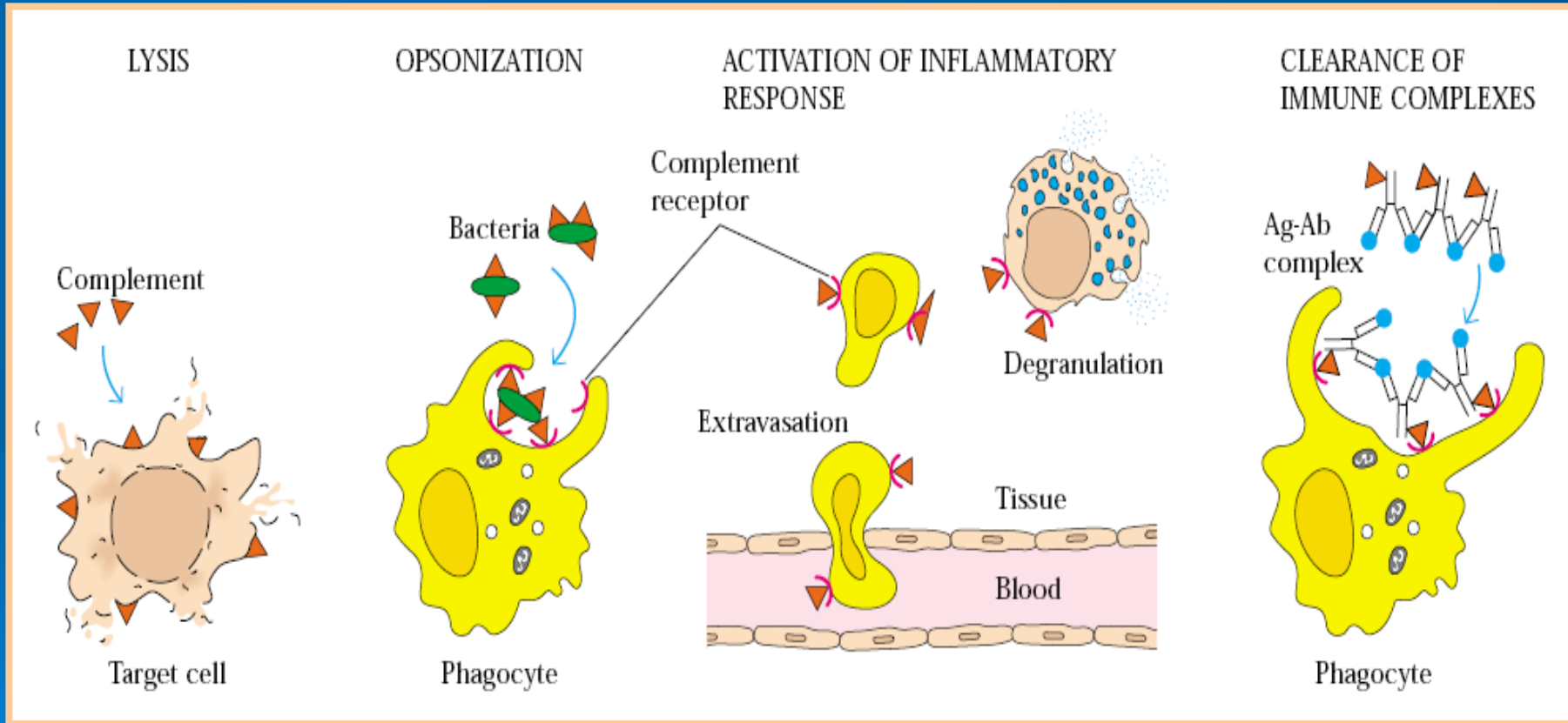
INSERCIÓN PROTEÍNAS  
MEMBRANA PLASMÁTICA  
FORMACIÓN PORO

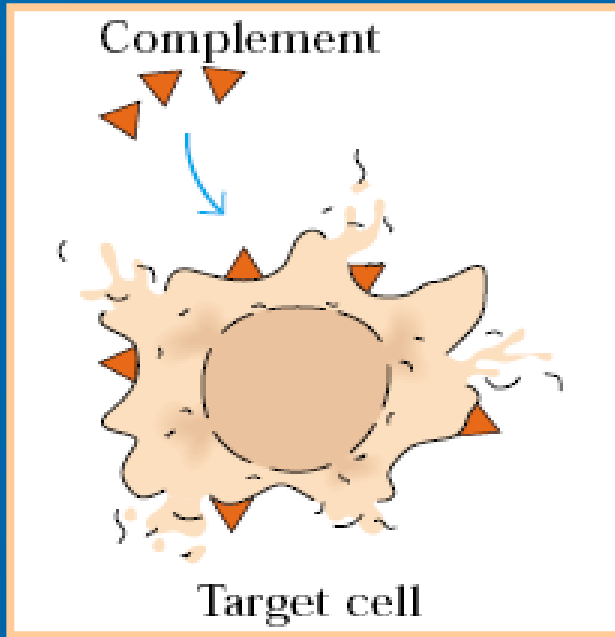


# RECEPTORES DEL COMPLEMENTO



# FUNCIONES DEL COMPLEMENTO



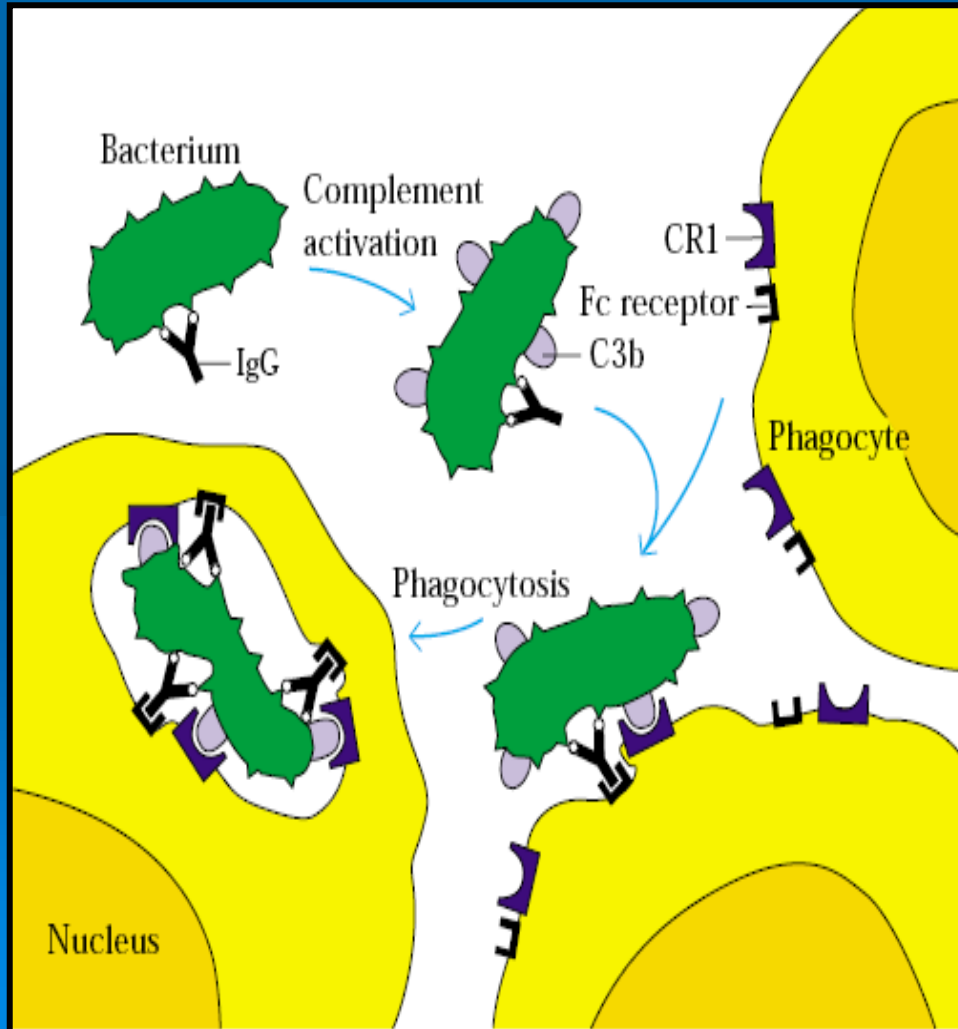


# LISIS CELULAR

MAC lisa bacterias, parásitos, virus, eritrocitos y células nucleadas.

- Neutralización viral: herpesvirus, ortomixovirus, paramixovirus y retrovirus
- Bacterias Gram + son resistentes a la lisis.

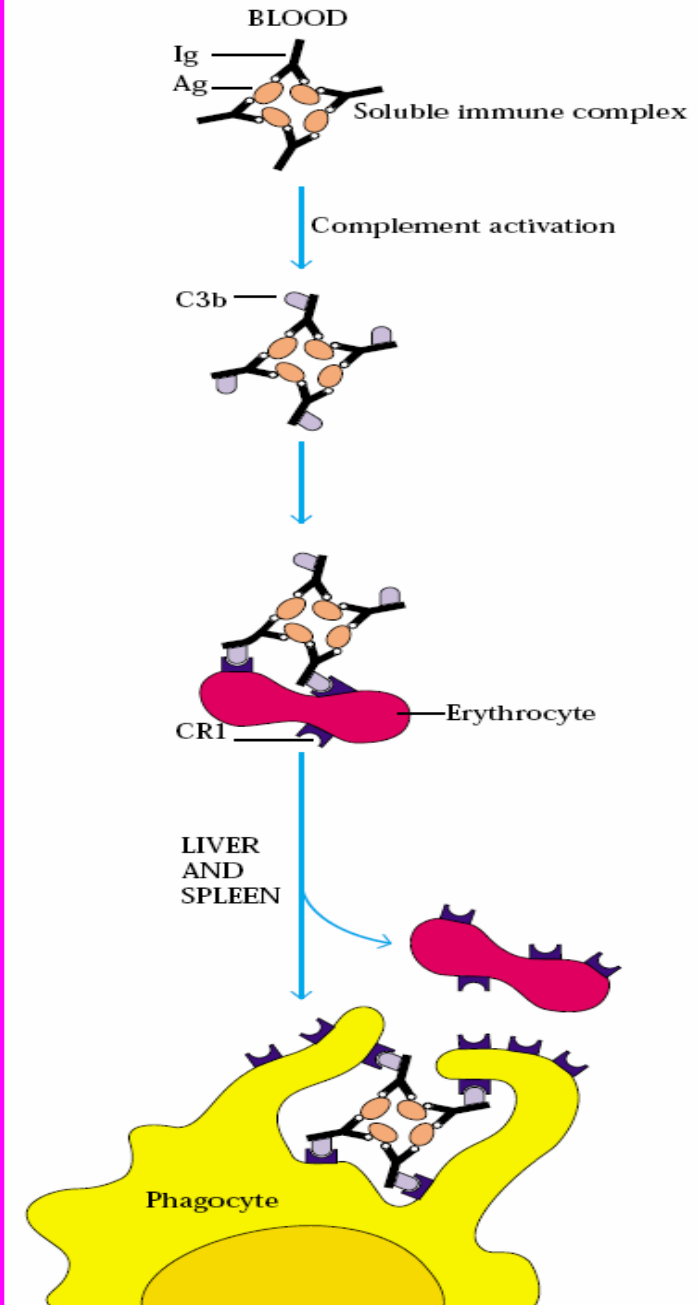
# OPSONIZACIÓN



- C3b principal opsonina, C4b
- Inmunocomplejos y antígenos recubiertos por opsoninas se unen a receptores CR1, CR3 y CR4 en fagocitos e intensifican la fagocitosis

# DEPURACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES

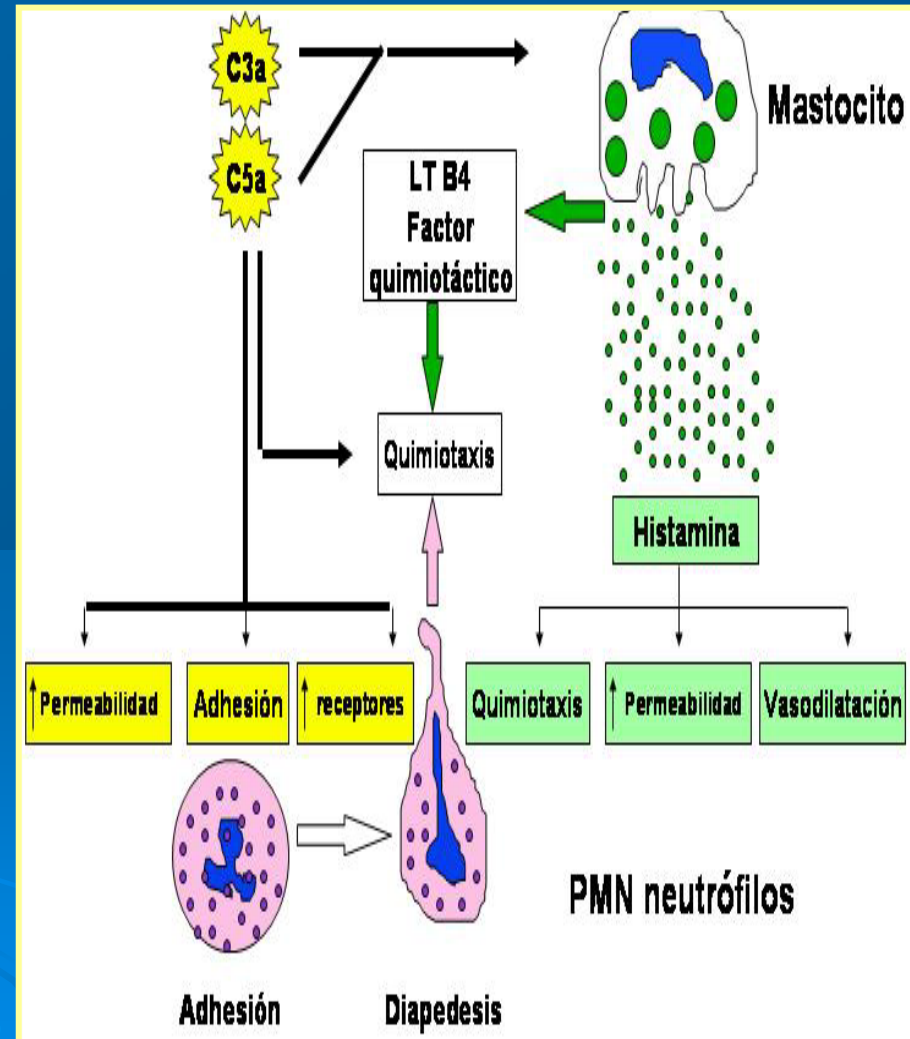
- Recubrimiento de inmunocomplejos solubles con C3b.
- Unión a CR1 en los eritrocitos.
- Transporte al hígado y bazo.
- Fagocitosis



# INFLAMACIÓN

## Anafilatoxinas: C3a, C4a y C5a

- Liberación celular de aminas vasoactivas y enzimas lisosomales.
- Aumento permeabilidad vascular
- Atracción y agregación neutrófilos
- Quimiotaxis (eosinófilos, MO microglia)
- Degranulación
- Actividad citotóxica
- Liberación reactivos oxígeno
- Aumento de moléculas adhesión vascular

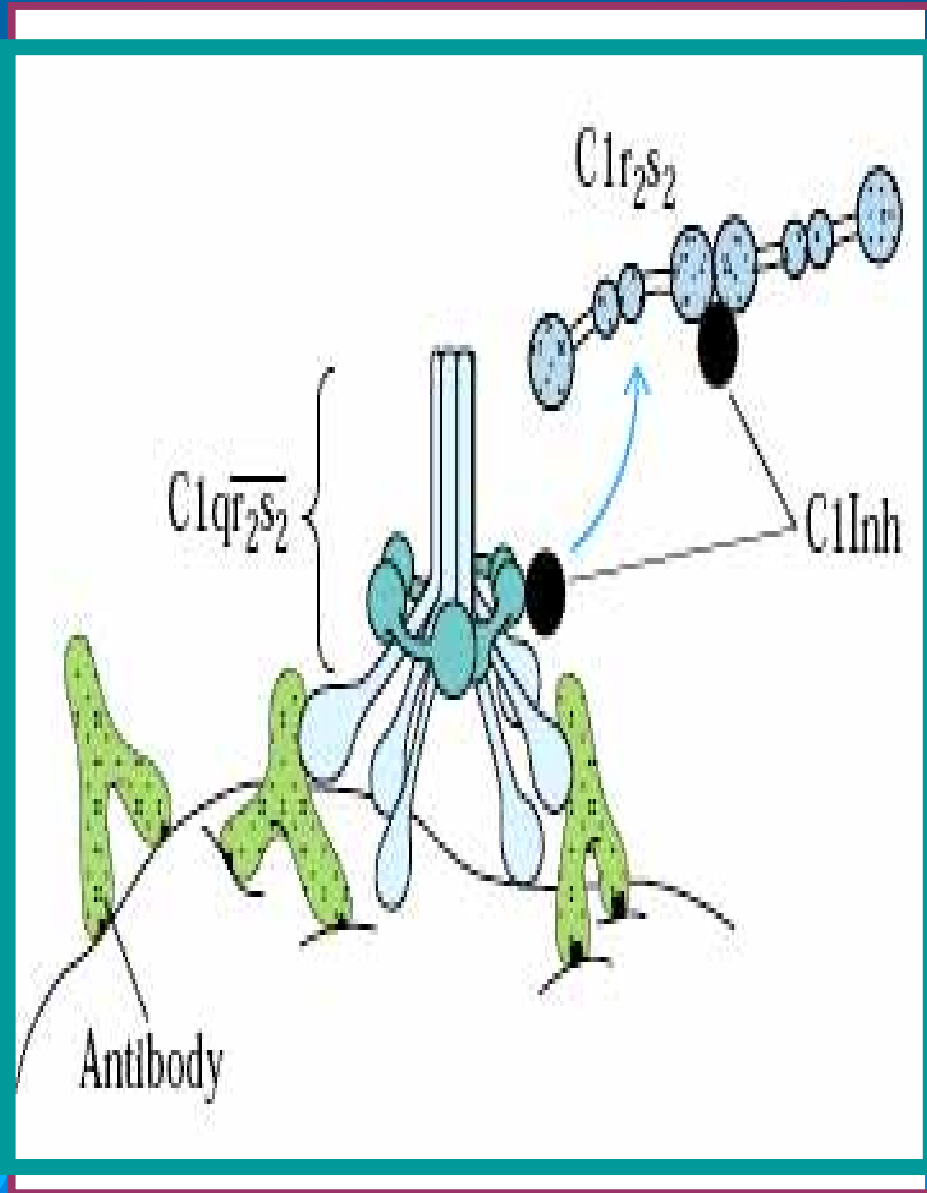


# REGULACIÓN DEL SISTEMA

- Reguladores solubles o asociadas a membrana

## Mecanismos:

- Inhibición de C1
- Restricción de la proteólisis de C3b y C4b
- Desensamblaje de las covaltasas C3 y C5
- Inhibición de la formación MAC



# DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

## Genéticas:

➤ Clásica: C1, C4 y C2 → Enf. Autoinmunes (LES, Vasculitis) e infecciones bacterianas recurrentes.

➤ Vía alterna: Factor D y properdina →

Infecciones x bacterias piógenas

➤ MAC: C5-9 → Infecciones x Neisseria

➤ Proteínas reguladoras: Inhibidor C1 →

Angioedema hereditario

## Adquiridas



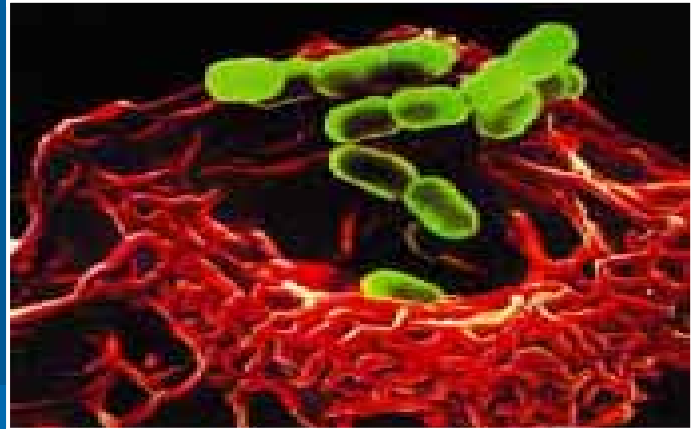
# COMPLEMENTO Y ENFERMEDADES

## Desordenes autoinmunes:

- Lupus Eritematoso Sistémico
  - Artritis autoinmune
  - Esclerosis múltiple
  - Nefritis lúpica
- 
- Reacciones inflamatorias:
  - Sind. Distress respiratorio agudo
  - Disfunción multiorgánica
  - Angioedema
  - Rechazo hiperagudo del injerto
  - Vasculitis
  - Desórdenes Neurodegenerativos



# FAGOCYTOSIS



# FAGOCITOS PROFESIONALES

## ➤ Mononucleares:

1. Monocitos

2. Macrófagos: Células de Kupffer

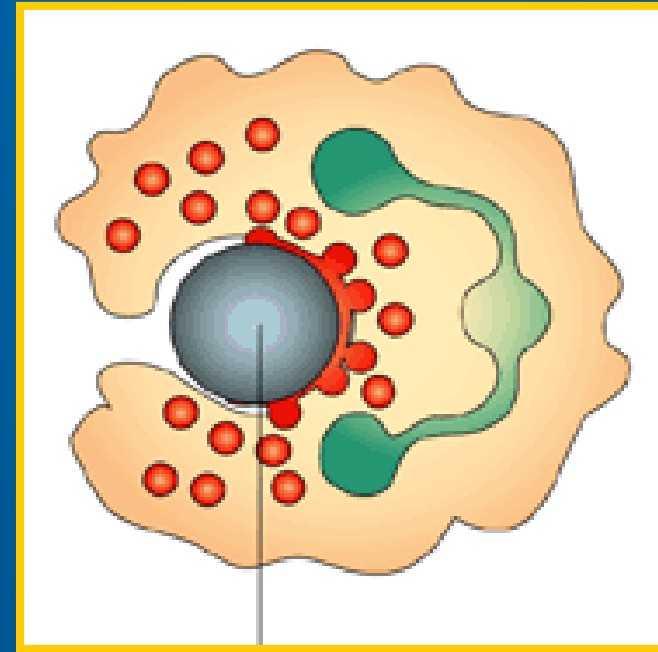
Microglia

Mesangiales

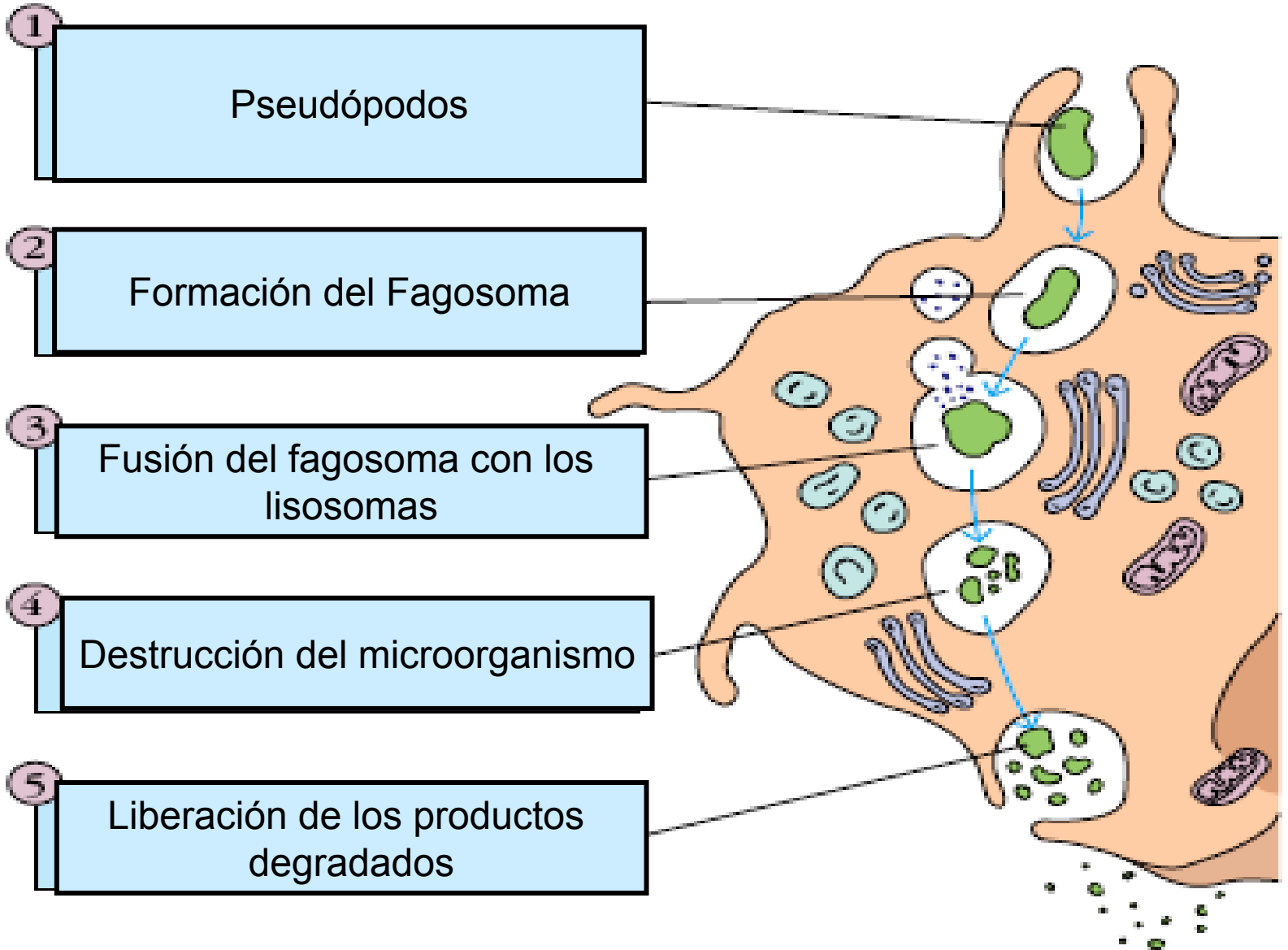
Osteoclastos

Macrófagos alveolares

## ➤ PMN: Neutrófilos



# FAGOCITOSIS



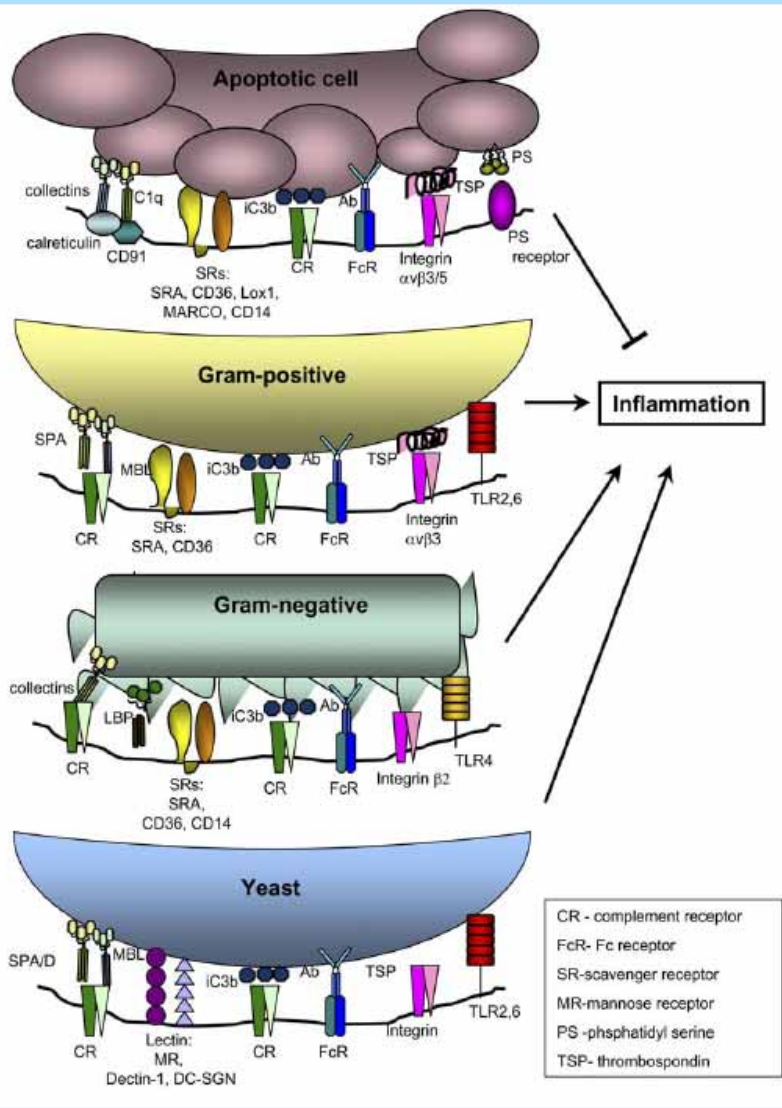
# RECEPTORES FAGOCÍTICOS

## CLASIFICACIÓN:

- ENDOCÍTICOS
- DE SEÑALIZACIÓN

## FUNCIONES:

- Unión del microorganismo a la membrana
- Señales de activación para remodelación de la membrana del fagocito
- Activación de acciones microbicidas: formación del fagolisosoma, generación de radicales libres.



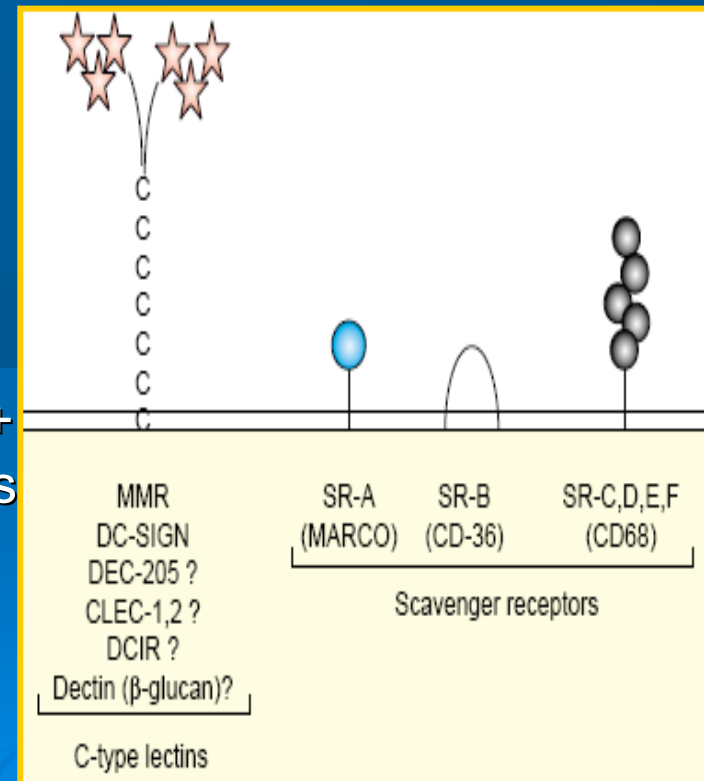
# RECEPTORES ENDOCÍTICOS

## Reconocimiento del antígeno. Internalización y formación del fagolisosoma

- **RECEPTORES DE MANOSA:**  
Reconocen carbohidratos con residuos de manosa
- **RECEPTOR SCAVENGER:**  
Se unen e internalizan microorganismos y sus productos Ácido lipoteicoico de bacterias Gram + LPS de bacterias Gram -, bacterias intracelulares y CpG DNA, partículas de LDL oxidadas o metiladas

Clase A: SR A-I, SR AII y MARCO

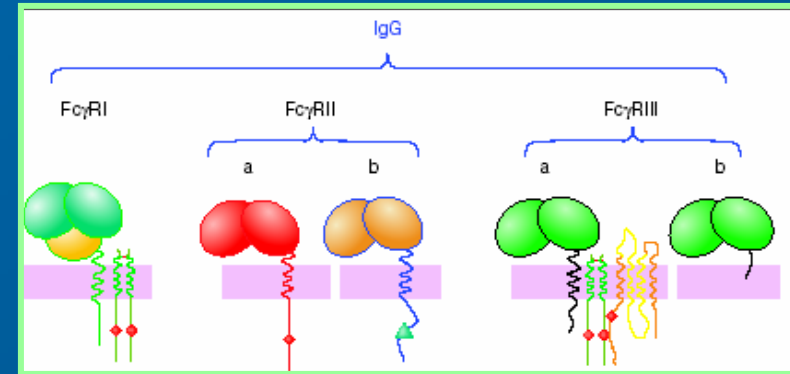
Clase B: CD36, SR-BI



# RECEPTORES ENDOCÍTICOS

## ➤ RECEPTOR FC

Reconocen microorganismos  
Opsonizados por IgG (IgG1 y IgG3).

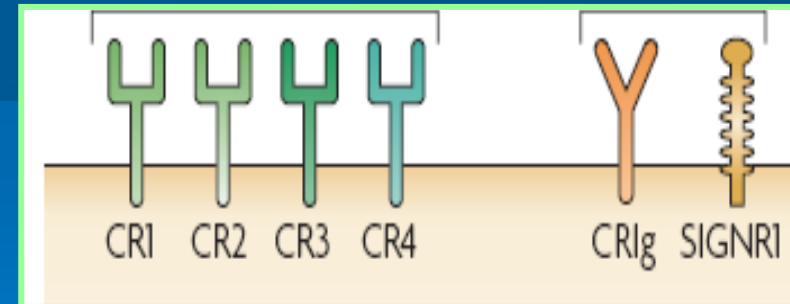


## ➤ RECEPTOR DEL COMPLEMENTO

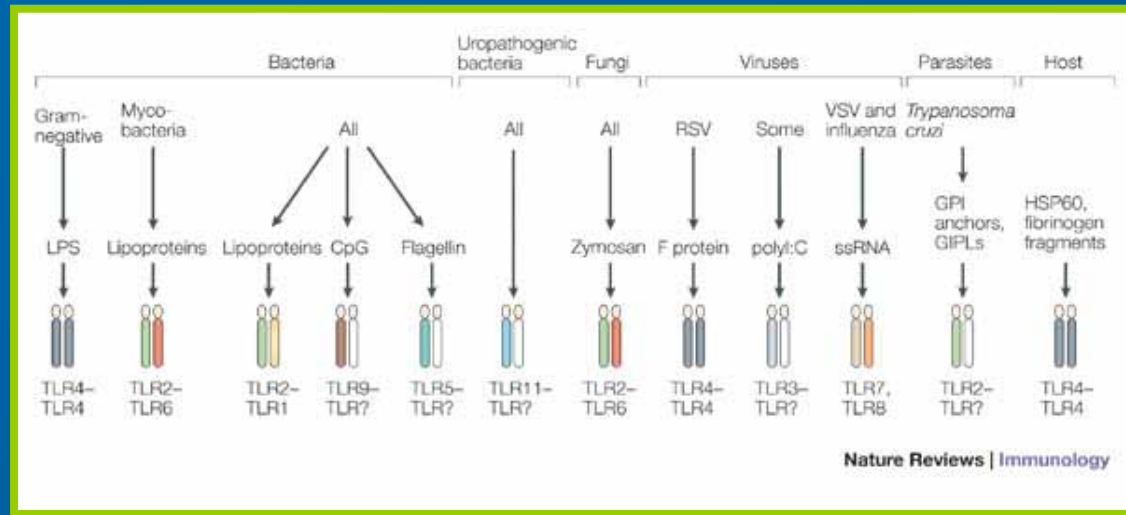
Reconocen opsoninas. CR1, CR3,  
CR4, C1q.

## ➤ INTEGRINAS

Mac1 (CD11b CD18): reconocen  
partículas revestidas de fibrinógeno.



# RECEPTORES DE SEÑALIZACIÓN



- Reconocen componentes microbianos específicos de bacterias, hongos, protozoarios y virus.
- La estimulación de los receptores desencadena la expresión de diversos genes envueltos en la defensa del huésped.

## Receptores Toll

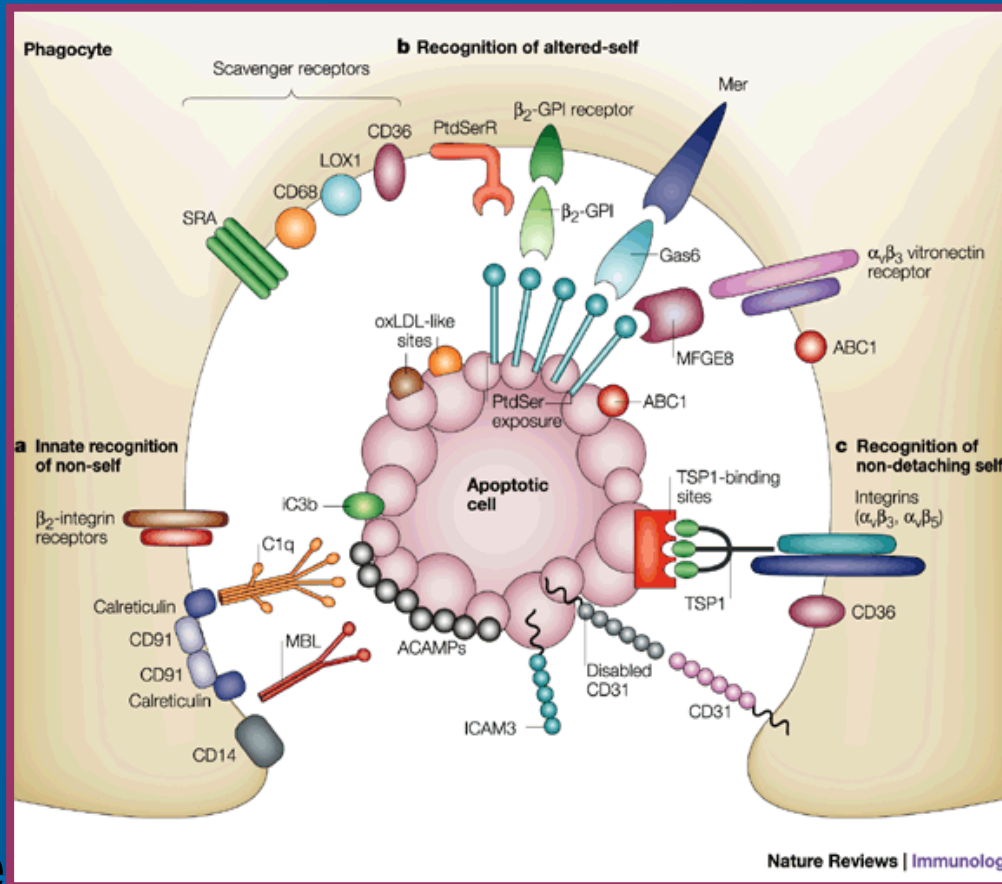
- TLR1, TLR2 y TLR6: Lipoproteínas, peptidoglicanos de las bacterias Gram +
- TLR4 : LPS bacterias Gram -
- TLR9: CpG DNA derivado de virus



# FAGOCITOSIS Y APOPTOSIS

## Exposición fosfatidilserina

- Previene la liberación de materiales intracelulares tóxicos o inmunogénicos.
- Producción de citocinas antiinflamatorias: IL-10, TGF- $\beta$



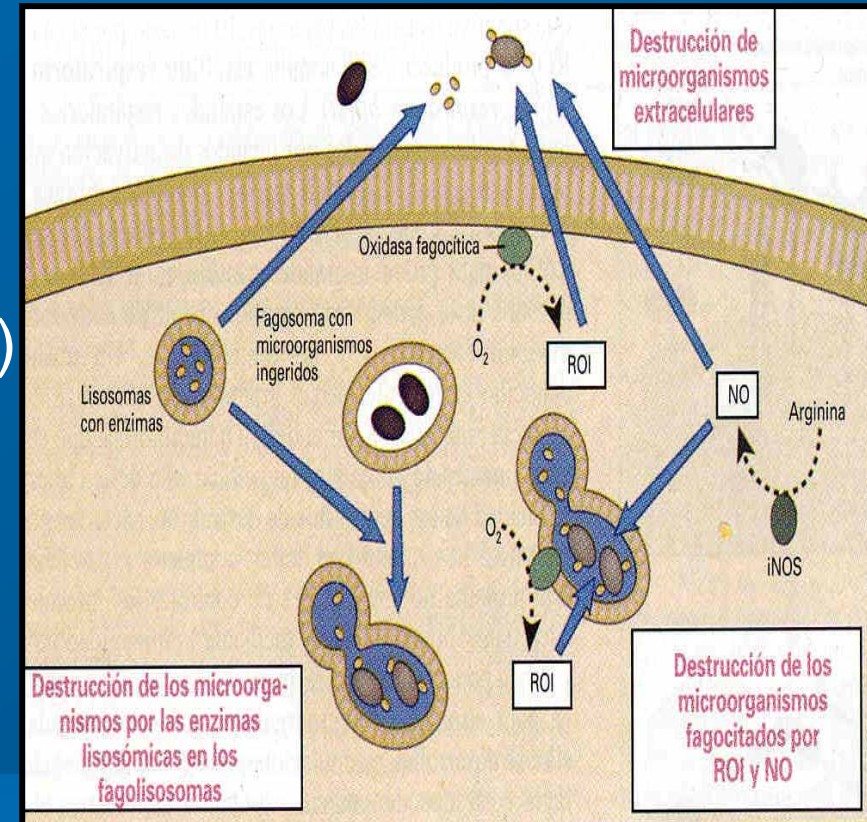
# MECANISMOS FAGOCÍTICOS

## FAGOLISOSOMA

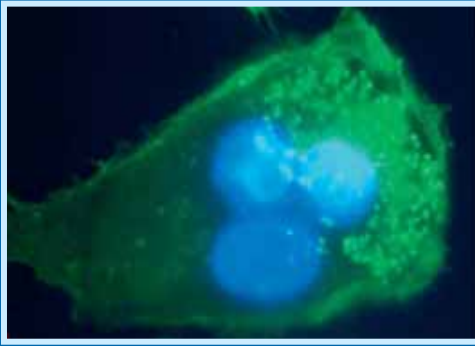
- Compartimiento ácido ( $\text{PH} \leq 5$ )
- Elevada concentración de Hidrolasas y Proteasas.

## ESTALLIDO RESPIRATORIO

- Conversión catalítica del  $\text{O}_2$  molecular en radicales libres.
- Unión de ligandos a receptores endocíticos.
- Producción de intermediarios reactivos del  $\text{O}_2$  (ROI)

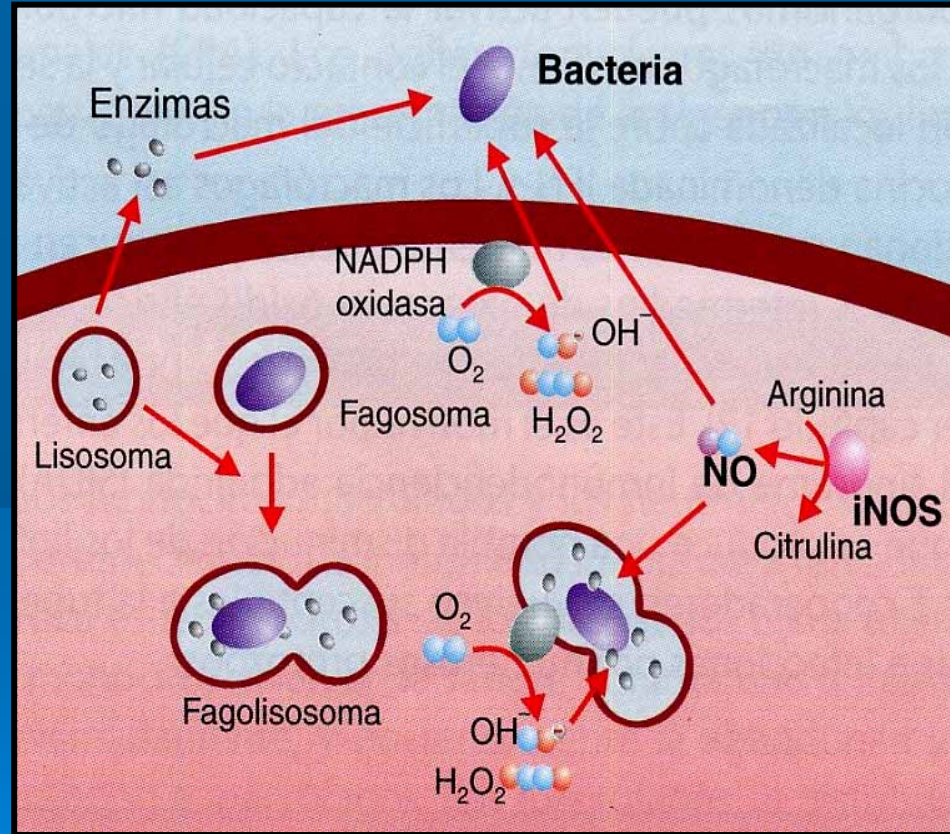


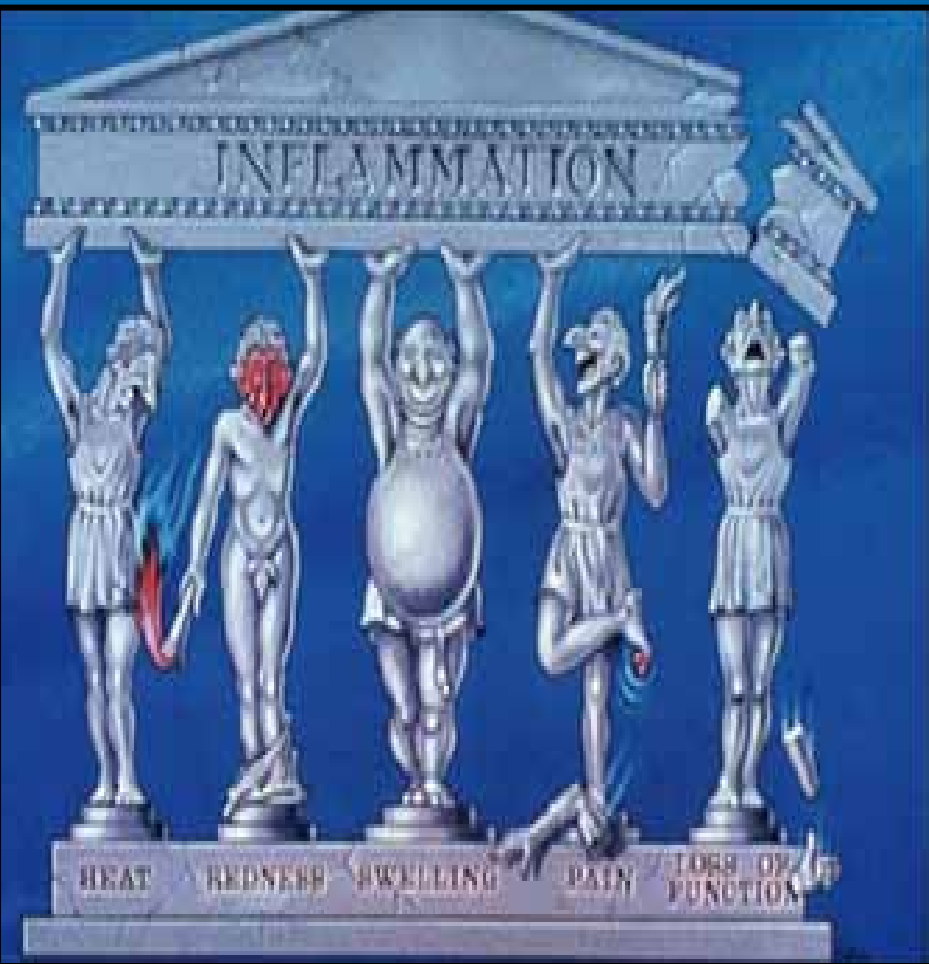
# MECANISMOS FAGOCÍTICOS



Producción de ROI:

- **NADPH oxidasa**
- **Superóxido dismutasa**
- **Sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS)**





# FAGOCITOSIS E INFLAMACIÓN

- Mediadores inflamatorios: IL-1, IL-6,  $TNF\alpha$ , IL-8,  $INF-\alpha$ ,  $INF-\beta$ , quimiocinas.
- Derivados del ácido araquidónico.
- Factores estimulantes de colonias: GM-CSF, G-CSF, M-CSF



# BIBLIOGRAFÍA

- **Abbas, A. and Lichtman, A. Inmunología Celular y Molecular. 5ª ed. El Sevier. 2005.**
- **Goldsby, R. et al. Inmunología. Mc-Graw-Hill. 2004.**
- **Arumugam, T et al. Complement mediators in ischemia -reperfusion injury. Clinica Chimica Acta 374 (2006) 33–45.**
- **Flierman. R and Daha. M. The clearance of apoptotic cells by complement. Immunobiology. 2007.**
- **Stuart. L and Ezekowitz. R. Phagocytosis: Elegant Complexity. Immunity, Vol. 22, 539–550, May, 2005,**
- **Lee. W et al. Phagocytosis by neutrophils. Microbes and Infection 5 (2003) 1299–1306.**