IMUNOLOGIA – INICIANDO O CONTEÚDO

Unidade: IMUNOLOGIA – INICIANDO O CONTEÚDO

Introdução

Você sabe que os microrganismos patogênicos são capazes de provocar doenças, quando existe uma oportunidade certa, porém nosso corpo responde à ação desses microrganismos, defendendo-o. A principal função do sistema imunológico é, portanto, prevenir ou limitar infecções causadas por microrganismos como bactérias, vírus, parasitas.

Nosso sistema imunológico pode responder de maneira exacerbada frente a um grão de pólen ou ácaro e a isso chamamos de alergia ou hipersensibilidade. Nosso organismo também pode ter uma resposta imunológica inadequada frente a estruturas próprias como, por exemplo, na artrite. A esse último podemos dizer que são casos de doenças autoimunes.

Além de eliminar microrganismos, possui também a capacidade de supervisionar o funcionamento do nosso corpo, como observado no processo inflamatório agudo e no reconhecimento de células tumorais, participando na manutenção do equilíbrio geral do nosso organismo – Homeostasia.

Portanto, de um modo geral nosso sistema imune tem a função de defender o nosso organismo eliminando patógenos e reparando os tecidos, mas ele pode ser responsável pelo desenvolvimento de reações de hipersensibilidades ou doenças autoimunes.

Os mecanismos de defesa do hospedeiro, isto é, a via que o organismo utiliza para se proteger pode ser dividida, didaticamente, em três linhas de defesa: primeira linha de defesa, segunda linha de defesa e terceira linha de defesa.

As duas primeiras linhas de defesa são conhecidas como imunidade **natural ou inata** e são meios pelo qual nosso corpo tenta destruir todos os tipos de substâncias estranhas, inclusive os patógenos. Essas duas linhas agem logo após a entrada do patógeno no nosso corpo. Algumas das características dessas linhas são:

- ocorre rapidamente,
- está pré-formada, isto é, já existe no nosso organismo,
- não aumenta de intensidade em episódios subsequente da infecção,
- tem especificidade a grupos moleculares característicos,
- é mediada principalmente por fagócitos,

- não apresenta memória imunológica.

A terceira linha de defesa é conhecida como **reposta imune específica** sendo adquirida durante a vida. Essa linha de defesa baseia-se em células especializadas do sistema imune denominada linfócitos (um tipo de leucócito) e na produção de proteínas denominadas anticorpos (imunoglobulinas). Um exemplo de ativação da imunidade específica é a vacinação, onde nosso corpo entrar em contato com um agente estranho como uma bactéria atenuada, os linfócitos produzem uma memória imunológica, isto é, ficamos imunizados.

Algumas das características da resposta imune adaptativa ou específica são:

- é mais tardia, quando comparada com a resposta inata ou natural,
- sofre ampliação após o encontro com o patógeno ou antígeno,
- guarda memória imunológica, isto é, quando ativada produz células com memória para aquele determinado tipo específico de antígeno,
- tem especificidade clonal, isto é, reconhece peptídeos específicos das estruturas microbianas,
- é mediada por linfócitos.

A tabela 1, a seguir, apresenta um resumo das três linhas de defesa e os seus principais componentes.

Tabela 1: Imunidade natural ou inespecífica e imunidade adquirida ou específica, apresentando as três linhas de defesa e seus componentes.

Imunidade Natural		**Imunidade Específica**
Primeira linha de defesa Barreiras Físicas e Químicas	**Segunda linha de defesa** Resposta Inflamatória Aguda	**Terceira linha de defesa** Resposta Imune Adquirida
Pele, Mucosas, Enzimas, Etc.	Células fagocíticas Célula Natural Killer Inflamação Sistema Complemento	Linfócitos T e B • Resposta imune humoral: linfócito B diferenciado em plasmócito produz anticorpo (Imunoglobulina) • Resposta imune celular: linfócito T, duas subpopulações: Linfócito TCD4+ (auxiliar) e Linfócito T CD8+ (citotóxico).

Observe na tabela acima que a primeira linha de defesa compreende a pele, mucosas e enzimas que existem comumente no nosso corpo. A segunda linha já apresenta células que realizam fagocitose, as células Natural Killer, o sistema complemento e o processo inflamatório. A inflamação é uma ponte para iniciar a resposta imune adquirida. Na resposta imune adquirida, que é a terceira linha de defesa, encontram-se os linfócitos. Esses são de 2 tipos principais: Linfócito T que atua na resposta celular e linfócito B que atua como intermediário na resposta humoral. Os linfócitos T apresentam duas subpopulações, os linfócitos TCD4 e os TCD8.

Agora você irá entender melhor a tabela anterior, pois será descrito sobre a primeira e em seguida sobre a segunda linha de defesa. Ao longo do curso, você entenderá a terceira linha de defesa. Mas, antes disso vamos conhecer melhor alguns componentes do sangue, para facilitar o entendimento da imunologia.

Componentes do sangue

O sangue consiste de um líquido denominado plasma que contém elementos formados, isto é, células e fragmentos de células. Entre as células presentes no sangue temos os eritrócitos (glóbulos vermelhos) e os leucócitos (glóbulos brancos). As plaquetas são fragmentos de células.

a) Eritrócitos (glóbulos vermelhos ou hemácias): são células anucleadas, que não possuem organelas e que sintetizam grandes quantidades de hemoglobina durante seu processo de maturação. A hemoglobina sintetizada ocupa quase que 34% de concentração no citosol aquoso, quantidade que lhe permite realizar adequadamente sua função de transportar oxigênio aos tecidos. São produzidas no interior dos ossos, a partir de células da medula óssea. A quantidade de hemácias presente no sangue de um indivíduo normal é da ordem de 3 a 4 milhões por decilitro de sangue. Se for analisada a quantidade de leucócitos (células brancas) é observada uma quantidade muito inferior, sendo de 5 mil a 8 mil leucócitos por decilitro de sangue.

b) Plaquetas ou trombócitos: são minúsculos discos redondos ou ovais, de cerca de 2 mm de diâmetro que participam do processo de coagulação sanguínea. Representam fragmentos de megacariócitos, que são células brancas extremamente grandes formadas na medula óssea. Os megacariócitos fragmentam-se enquanto ainda estão na medula óssea, liberando depois as plaquetas no sangue. A concentração normal de plaquetas no sangue situa-se em torno de 200.000 a 400.000 por mililitro de sangue.

c) Leucócitos (glóbulos brancos): são células da defesa do organismo. Agem sobre bactérias e outros agentes invasores que penetram no nosso corpo, combatendo-os. Leucocitose é um fenômeno em que o número de leucócitos sobe acima de 10.000/mm³ de sangue, enquanto a leucopenia é caracterizada por um n° abaixo de 2.000/mm³ de sangue. Ainda podemos definir a leucemia (câncer de leucócitos) quando encontramos mais de 100 mil leucócitos/mm³ de sangue, que, apesar do elevado número, apresentam alteração morfológica e funcional. A leucocitose geralmente ocorre devido a

uma infecção, enquanto a leucopenia predispõe o organismo a infecções.

Os leucócitos são agrupados em granulócitos (apresentam grânulos no citoplasma) e agranulócitos (não apresentam grânulos no citoplasma). Os leucócitos são produzidos na medula óssea e são apresentados na tabela 2 a seguir:

Tabela 2: Leucócitos granulócitos e agranulócitos, características gerais e funções.

	Granulócitos (apresentam grânulos no citoplasma)			**Agranulócitos (não apresentam grânulos no citoplasma)**	
	Neutrófilo	**Eosinófilo**	**Basófilo**	**Linfócito**	**Monócito**
Característica geral	Núcleo geralmente trilobulado	Núcleo bilobulado	Grânulos citoplasmáticos muito grandes, chegando a mascarar o núcleo.	Núcleo ocupa quase toda a célula	Núcleo em forma de rim ou ferradura
Função	Fagocitar elementos estranhos ao organismo. Aparece no início de uma infecção bacteriana atuando apenas na resposta imune natural	Em doenças alérgicas ou provocadas por parasitas intestinais há aumento do número dessa célula. Atua liberando substâncias tóxicas que levam a lise da célula alvo. É pouco fagocítica.	Liberar heparina (anticoagulante) e histamina (substância vasodilatadora liberada em processos alérgicos e em lesões teciduais)	**Linfócitos T auxiliares (TCD4)**: tem um papel auxiliar na resposta imune específica, potencializando a ação de várias células (linfócito T citotóxico, macrófagos, linfócito B, etc.). **Linfócitos T citotóxicos (TCD8)**: produzem substâncias que provocam a morte de células infectadas por vírus ou células tumorais. **Linfócitos B:** se transformam em plasmócitos responsáveis pela produção e secreção de anticorpos (imunoglobulinas).	Fagocitar bactérias, vírus, fungos e restos celulares. É uma célula que funciona como uma ponte entre a resposta imune natural e a adquirida.
Nº aproximado de cada/ mm3 de sangue	4.800	240	80	2.400	480

Essas células podem migrar do sangue para os tecidos quando ocorre um

processo infeccioso ou inflamatório. Os monócitos saem do sangue e quando nos tecidos são diferenciados passando a serem chamados de macrófagos.

Agora, que já conhecemos as células que compõem o sangue, vamos conhecer a primeira linha de defesa?

Primeira Linha de Defesa – Barreiras físicas e químicas

a) Pele

A pele intacta é o maior órgão do corpo em termos de área. Ela serve como uma barreira física ou mecânica contra patógenos. A pele consiste em duas porções distintas: a epiderme e a derme. A epiderme é a porção mais externa sendo composta de várias camadas de células epiteliais intimamente unidas. A região externa da epiderme apresenta células mortas, preenchida por proteínas à prova d'água, denominada queratina. A parte mais interna, a derme, é composta de tecido conjuntivo.

Embora algumas infecções por helmintos (esquistossomose) possam ser adquiridas pela penetração de parasita através da pele, é improvável a entrada de patógenos na pele intacta. Entretanto, quanto esta superfície é rompida, uma infecção pode ocorrer. As infecções da pele e tecidos subjacentes frequentemente ocorrem como resultados de queimaduras, cortes, ferimentos ou outras condições que rompem a pele.

b) Membranas mucosas e algumas enzimas

As membranas mucosas são barreiras físicas e também químicas devido à presença de muco. A conjuntiva, os tratos urogenital, respiratório e digestivo são revestidos pela membrana da mucosa (diferente da pele protetora e seca que cobre a região externa do corpo). Essas mucosas apresentam uma camada epitelial externa e uma camada subjacente de tecido conjuntivo. As células epiteliais da membrana da mucosa secretam um fluído viscoso, o muco, que captura os microrganismos.

O muco, além de ser pegajoso, contém inúmeras substâncias (lisozima, lactoferrina e lactoperoxidase) que podem matar as bactérias ou inibir seu crescimento

atuando desse modo como uma barreira química.

A lisozima destrói a parede celular de bactérias, ao degradar o peptideoglicano. A lactoferrina se liga ao ferro, um nutriente requerido por todos os patógenos, tornando esse nutriente um fator limitante para o crescimento desses patógenos. A lactoperoxidase é uma enzima que produz radical do tipo superóxido que são tóxicos para as bactérias.

Além disso, as células epiteliais do trato respiratório e gastrointestinal são recobertas por cílios. O movimento sincrônico dos cílios ajuda a expulsar os microrganismos retidos no muco.

c) Outros

Além da pele e membranas mucosas, outras barreiras e fatores ajudam a proteger certas superfícies epiteliais.

O aparato lacrimal fabrica e elimina a lágrima provocando a lavagem e diluindo substâncias irritantes ou retirando microrganismos.

Alguns fatores que protegem o sistema digestivo são as enzimas digestivas, a acidez do estômago e a alcalinidade dos intestinos. Esses fatores inviabilizam a manutenção de vários microrganismos que estamos continuamente ingerindo.

No trato urinário os microrganismos são continuamente retirados pela micção e eliminação das secreções mucosas.

Segunda linha defesa – Fagocitose, Células NK, Sistema Complemento, Inflamação

Os patógenos que ultrapassam a primeira linha de defesa são normalmente destruídos pela resposta imune natural e resposta química coletivamente chamada de segunda linha de defesa. Nessa fase, desenvolve-se uma sequência complexa de eventos e podem estar presente as células fagocíticas, as células Natural Killer, o sistema complemento, e o desenvolvimento do processo inflamatório agudo.

a) Células Fagocíticas

As células fagocíticas são alguns leucócitos (Tabela 2) sendo que, os dois tipos celulares mais importantes são os neutrófilos e os macrófagos (monócitos diferenciados que migraram do sangue para os tecidos). A fagocitose é a ingestão de um microrganismo ou qualquer matéria particulada por uma célula.

Os neutrófilos são as primeiras células encontradas quando há a presença de bactérias em um processo infeccioso. Essas células atuam apenas na resposta imune natural.

Os macrófagos se desenvolvem a partir dos monócitos. Os monócitos que deixam a corrente sanguínea e migram para a área infeccionada são chamados de macrófagos circulantes. Os macrófagos residentes são aqueles que permanecem nos tecidos e órgãos e servem para capturar restos celulares e substâncias estranhas. Esses macrófagos são encontrados no fígado (células de Kupper), baço, linfonodo, medula óssea, intestinos e cérebro (microglia).

Ocorrendo uma infecção, por exemplo, com microrganismos o número de macrófagos aumenta no local. Isso ocorre devido à migração de monócitos que saem do sangue e vão para o tecido afetado. Nos tecidos, os monócitos se diferenciam em macrófagos. Essa migração se dá mais tardiamente que a migração dos neutrófilos, logo uma neutrofilia (aumento de neutrófilos no sangue) indica o início de um processo infeccioso.

Além de matar os microrganismos, os macrófagos removem células mortas e restos celulares, sendo importante para o reparo tecidual. Os macrófagos são importantes células de ligação entre a imunidade natural e imunidade adquirida, pois ele tem a capacidade de fagocitar, processar e apresentar os antígenos na sua superfície celular, de tal forma que estes possam ser reconhecidos pelos linfócitos T.

Os fagócitos possuem receptores de reconhecimento na sua membrana. Esses receptores reconhecem padrões moleculares presentes na superfície de diferentes microrganismos. Logo, um mesmo macrófago pode reconhecer diferentes antígenos. Essa é uma diferença importante da imunidade natural, quando comparada com a imunidade adquirida, pois os receptores da imunidade adquirida (linfócitos T e B) exibem especificidade muito restrita. Dizemos que na imunidade adquirida essas células apresentam especificidade e cada clone de linfócitos só reconhece um único antígeno (microrganismo).

Após o fagócito reconhecer o microrganismo, ocorre a fagocitose. As etapas da fagocitose podem ser descrita resumidamente em quatro fases:

- **Quimiotaxia:** os fagócitos são atraídos pelos agentes quimiotáticos ao local onde são necessários. Essas substâncias quimiotáticas que atraem os fagócitos são produtos microbianos, componentes dos leucócitos, células teciduais lesadas (células endoteliais) e proteínas do sistema complemento.
- **Aderência:** O fagócito se adere a um objeto. É a fixação da membrana do fagócito à superfície do microrganismo ou outro material estranho. Em alguns casos isso ocorre facilmente, porém a aderência pode ser inibida por presença de cápsulas ou de polissacarídeos da parede celular de uma bactéria. Alguns microrganismos podem ser aderidos aos fagócitos se primeiramente forem revestidos por proteínas. Esse processo de revestimento é conhecido como **opsonização** e as proteínas que atuam como opsoninas incluem alguns componentes do sistema complemento e moléculas de anticorpos.
- **Internalização:** Os pseudópodes do fagócito circundam o objeto e este é colocado no interior da célula. Durante esse processo, a membrana do fagócito estende projeções que englobam o microrganismo. Os pseudópodes se encontram e se fundem, envolvendo o microrganismo com um saco denominado fagossoma ou vacúolo fagocitário.
- **Digestão:** O objeto é degradado e dissolvido por enzimas digestivas ou outros mecanismos. O lisossoma (organela que contém enzimas digestivas) se funde ao fagossoma formando o fagolisossoma. As enzimas lisossômicas (lisozimas, ribonucleases, entre outras) degradam o microrganismo, processo conhecido como processamento.

Durante o processo de fagocitose ocorre a produção de citocinas que induz a resposta inflamatória.

b) Células Natural Killer (NK)

As células Natural Killer são geradas na medula óssea e tem um progenitor comum com os linfócitos T. São células grandes, granulares e não destroem os microrganismos patogênicos diretamente, tendo uma função mais relacionada com a destruição de células infectadas por vírus e células tumorias – denominada célula-alvo. Os mecanismos de destruição da célula-alvo ocorrem através da degranulação e liberação de enzimas como perforinas e granzenimas que ativam os mecanismos de

apoptose (morte celular programada) da célula atacada. As perforinas também podem promover a perfuração da membrana celular das células alvos.

Células NK monitoram o nível de proteínas MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classe I, que são expressas na superfície da maioria das células de vertebrados. A presença destas proteínas em níveis altos inibe a atividade citolítica das células NK. As células NK destroem seletivamente as células que estão expressando estas proteínas em nível baixo, o que ocorre tanto em células infectadas por vírus como em células tumorais. Mais adiante veremos que seu mecanismo de ação é semelhante aos dos linfócitos T CD8 (tabela 2).

c) Inflamação

A inflamação constitui um mecanismo de defesa local, exclusivo de tecidos lesados. Pode ser definida como sendo uma resposta local do tecido agredido, caracterizada por alterações do sistema vascular, dos componentes líquidos e celulares, bem como por adaptações do tecido conjuntivo vizinho. Essas alterações dos componentes teciduais são resultantes de modificações que ocorrem nas células agredidas.

As transformações morfológica e funcional do tecido, característica dos processos inflamatórios, visam a destruir, diluir ou isolar o agente lesivo, sendo, portanto, uma reação de defesa e de reparação do dano tecidual.

Existem alguns fenômenos básicos comuns a qualquer tipo de inflamação e que independem do agente inflamatório. Essas fases caracterizam a inflamação do tipo agudo, o qual sempre antecede a inflamação do tipo crônico caso o processo de eliminação do agente agressor não seja completado. A divisão dessas fases é meramente didática, pois acontecem como um processo único e concomitante, o que caracteriza um processo dinâmico. A seguir vamos verificar essas 5 fases.

1) Fase irritativa: modificações morfológicas e funcionais dos tecidos agredidos que promovem a liberação de **mediadores químicos.** Estes mediadores são desencadeantes das demais fases inflamatórias.

2) Fase vascular: alterações hemodinâmicas da circulação com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular no local da agressão.

3) Fase exsudativa: ocorre uma migração de leucócitos do sangue para o tecido lesionado (esse processo de migração é chamado diapedese). Essa fase compõe-se de exsudato celular e plasmático oriundo do aumento da permeabilidade vascular. Em casos de processos inflamatórios com ausência de microrganismos, ocorre a formação de um líquido translúcido, cristalino e com ausência de proteínas plasmáticas, denominado transudato.

4) Fase degenerativa-necrótica: composta por células com alterações degenerativas ou não, originando um material necrótico. Essas células são derivadas da ação direta do agente agressor ou das modificações funcionais e anatômicas consequentes das fases anteriores.

5) Fase produtiva-reparativa: relacionada aos aumentos de quantidade dos elementos teciduais - principalmente de células, resultado das fases anteriores. Essa fase da reação inflamatória visa a destruir o agente agressor e reparar o tecido injuriado.

A manifestação clínica dessas fases se dá por intermédio de cinco sinais, intitulados SINAIS CARDINAIS. São eles: tumor, calor, rubor, dor e perda da função (BALESTIERI, 2006). Uma breve explicação desses sinais é apresentada a seguir:

Tumor: causado principalmente pela fase exsudativa e produtiva-reparativa, representadas pelo aumento de líquido (edema inflamatório) e de células.

Calor: oriundo da fase vascular com o aumento da temperatura devido à elevação do fluxo sanguíneo próximo ao local afetado.

Rubor: decorrente da fase vascular. Eritema (vermelhidão decorrente do aumento do número de hemáceas na região lesionada)

Dor: originada de mecanismos mais complexos que incluem compressão das fibras nervosas locais devido ao acúmulo de líquidos e de células, agressão direta às fibras nervosas; portanto, engloba pelo menos três fases da inflamação (irritativa, vascular e exsudativa).

Perda de função: decorrente do tumor (principalmente em articulações, impedindo a movimentação) e da própria dor, dificultando as atividades locais.

Na próxima unidade entenderemos melhor esse processo inflamatório atuando

como ponte entre a resposta imune natural e adquirida.

d) Sistema complemento

Denomina-se complemento um complexo multiproteico com mais de 20 componentes, em sua maioria proteínas plasmáticas. A síntese destas proteínas inicia-se no primeiro trimestre da vida fetal, sendo produzidas principalmente no fígado.

O complemento é um dos mecanismos efetores mais importantes da resposta imune inata ou natural, porém ele atua também na resposta imune específica. Podemos considerá-lo um dos mecanismos mais importantes da reação inflamatória e da destruição de agentes infecciosos. Quando um microrganismo penetra no organismo, normalmente provoca ativação do sistema complemento. Como resultado de sua ativação ocorre amplificação dos componentes do sistema complemento. Esse sistema que é formado de proteínas que não estão ativas, passam a ser ativadas em forma de cascata após a sua clivagem (quebra).

Os componentes do sistema complementos são designados pela letra C seguida de número de acordo com a ordem de sua descoberta: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9. A molécula C1 é composta das subunidades C1q, C1r e C1s. As moléculas C2, C3 e C4 são as que formam as principais enzimas que levam a formação do poro, causa da ocorrência da lise de uma célula alvo (célula infectada, bactéria) e são denominadas de unidade de ativação.

As moléculas C5, C6, C7, C8 e C9 são responsáveis pela formação do complexo de ataque a membrana (MAC).

Essas moléculas são ativadas na seguinte sequência: C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9. De maneira geral, quando essas proteínas são ativadas, são clivadas em dois fragmentos a e b. Por isso formam-se C2a, C2b, C3a, C3b, C4a, C4b, C5a e C5b.

Há 3 maneiras para ocorrer ativação do sistema complemento:

a) Via Clássica - depende de Ac

b) Via Alternativa

c) Via Lectina

Vamos conhecer essas 3 vias de ativação?

a) Ativação do Sistema Complemento pela Via Clássica

Essa via ocorre na resposta imune específica, quando já existe a presença de Imunoglobulinas. As imunoglobulinas (Ig) que ativam o sistema complemento são as IgG ou IgM.

Quando um antígeno está associado com uma IgM pentamérica ou, pelo menos duas IgG ou IgM monoméricas inicia-se a ativação da C1q,C1r e C1s. Esse complexo atua sobre a C4 e C2 fazendo-as clivarem em C2a, C2b, C4a, e C4b. O C4b se liga ao C2a formando C4bC2a que tem uma atividade enzimática de C3 convertase e cliva a C3 em C3a e C3b. O C3b associa-se a C4bC2a formando a C5 convertase (C4bC2aC3b) que cliva a C5 em C5a e C5b. O C5b associa-se às moléculas C6 e formam um complexo que se associa frouxamente a membrana celular. Em seguida, esse complexo se liga a C7 e C8. Esse complexo C5bC6C7C8 está inserido na membrana da célula que sofrera lise. Ao menos 4 moléculas de C9 se associam a esse complexo formando C5bC6C7C8Cpoli9 chamado de complexo de ataque à membrana (MAC).

As moléculas C3a, C4a e C5a atuam como anafilatoxinas associando-se a receptores na membrana de mastócitos/basófilos. Essas células sofrem degranulação liberando histamina. A molécula C2b propicia o aumento da permeabilidade vascular (BALESTIERI, 2006).

b) Ativação do Sistema Complemento pela Via Alternativa

Provavelmente é a mais antiga via de ativação, tendo um papel importante na resposta imune natural. Sua ativação se inicia pela presença de determinados componentes presentes na superfície de muitos microrganismos, ocasionando a ligação entre o C3b e estruturas da membrana do antígeno. Esse mecanismo de ativação não inclui C1, C2 e C4.

As moléculas que são comuns na via clássica e alternativa são C3, C5, C6, C7, C8 e C9. Uma proteína com função similar a C2 denominada proteína B, além de outras duas moléculas enzima D e properdina são exclusivas da via alternativa.

O C3b se associa à membrana de certos antígenos e se liga a proteína B formando C3bB. A enzima D cliva a proteína B em Ba e Bb, formando o composto C3bBb e passa a se chamar de C3 convertase, porém é instável. Se a properdina se associa à C3 convertase (C3bBbP) torna-a mais estável. Esse complexo cliva C3 em C3a e C3b, formando uma nova enzima C3bC3bBbP, que é a C5 convertase. A C5 convertase cliva C5 em C5a e C5b. Em seguida, a C5b se associa a C6, C7, C8 e C9 formando o MAC (BALESTIERI, 2006).

Essa via atua na eliminação de antígenos, células envelhecidas e alteradas.

c) Ativação do Sistema Complemento pela Via Lectina

É um mecanismo de resistência natural. Lectina de ligação a manose (MBL) está presente no plasma sanguíneo e liga-se à superfície do microrganismo. Com essa ligação, duas proteases chamadas MASP clivam C4 e C2. A continuidade da ativação do sistema complemento é semelhante às vias anteriores. Essa via não utiliza Imunoglobulinas e o componente C1 (BALESTIERI, 2006).

O evento mais importante da ativação desse sistema, por qualquer uma das vias e os efeitos provocados por ele são discutidos a seguir.

Mecanismos efetores da ativação do sistema complemento

Os mecanismos efetores da ativação do sistema complemento são: formação de complexo de ataque à membrana (MAC), opsonização (C3b), produção de anafilatoxinas, solubilização de complexos imunes, produção de fatores pró-inflamatórios (C5a, C3a e C4a) e regulação da resposta imune humoral (BALESTIERI, 2006).

1. Formação do complexo de ataque à membrana (MAC) provocando a lise celular

O complexo de ataque à membrana (MAC) é formado pela interação entre diversas moléculas do sistema complemento. O complexo de ataque é tipicamente formado na superfície de células bacterianas invasoras, quando a enzima C5 convertase cliva uma molécula de C5 em C5a e C5b, dando início ao processo. É formado por quatro proteínas do complemento (C5b, C6, C7 e C8) que se ligam à superfície externa da membrana e de um polímero de uma quinta proteína, a C9, formando um canal que atravessa a membrana e permite a livre difusão de substâncias por ela. Isto rompe o equilíbrio osmótico celular e mata rapidamente o organismo invasor.

Esse processo é eficiente para bactérias extracelulares, alguns protozoários, não sendo eficiente contra fungos ou vírus com envelope. Pode ocorrer em casos de doenças autoimune (hemácias, plaquetas e granulócitos).

2. Opsonização (C3b)

Células-alvos, complexos antígenos anticorpo, vírus, bactérias etc., são melhores fagocitados devido à presença de **C3b** (citocina com papel de opsonina) na superfície destes. Isso ocorre porque os fagócitos (macrófagos, neutrófilos) apresentam receptores para o C3b. O componente C3b do complemento pode ter o papel de opsonina, também conhecido como aderência imune. Esse componente do complemento (C3b), ao ligar-se à parede das células microbiana marca-a, permitindo que essas células sejam fagocitadas, uma vez que os fagócitos têm receptores de C3b na sua membrana. Desse modo a opsonização é um importante mecanismo contra bactérias de vida extracelular (BALESTIERI, 2006).

3. Produção de Anafilatoxinas

Os componentes C3a, C4a, C5a são anafilatoxinas. Esses componentes podem se associar a basófilos e mastócitos e induzir a liberação/produção de mediadores químicos que atuam na resposta inflamatória. Um exemplo é a histamina que pode ser liberada do mastócito e irá provocar um aumento da permeabilidade capilar e influxo de células para o tecido (CALICH, VAZ; 2009).

4. Solubilização de complexos imunes

Em algumas respostas imunes pode ocorrer a formação de complexos imunes (Antígenos–Anticorpos, representado no texto como Ags - ACs) na circulação. Esse complexo pode se depositar nos vasos sanguíneos.

Os imunocomplexos quando revestidos por C3b / C4b são levados para o fígado e baço, sendo então eliminados (BALESTIERI, 2006).

5. Regulação da resposta imune humoral

A proteína C3b do sistema complemento pode se ligar às células dendríticas presentes nos folículos linfóides e provocar a retenção de complexos Ags-ACs nesses tecidos. Esse complexo Ags-ACs-complemento estimula a produção de linfócitos B de memória (BALESTIERI, 2006).

6. Quimiotaxia

Um fator quimiotático importante é o C5a, ele atrai para o local células inflamatórias

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

BALESTIERI, F. M. P. **Imunologia**. Barueri, SP: Manole, 2006.

CALICH, V.; VAZ, C. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Opinião: Guanabara Koogan, 2004.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Medica e Imunologia**. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

www.cruzeirodosul.edu.br

Campus Liberdade

Rua Galvão Bueno, 868

01506-000

São Paulo SP Brasil

Tel: (55 11) 3385-3000