

IL COMPLEMENTO

DEFINIZIONE

- Sistema multifattoriale composto da più di 20 proteine sieriche, la cui funzione è la distruzione dei batteri mediante la **LISI** o la **FAGOCITOSI**
- Chiamato così perché costituisce la componente **TERMOLABILE** dell'attività battericida sierica, complementare a quella **TERMOSTABILE** degli **ANTICORPI**
- Soggetti con **deficit congeniti** di tipo qualitativo o quantitativo dei fattori complementari, pur avendo normali livelli di Ig, sono particolarmente esposti a **infezioni ripetute**
- Le molecole del **COMPLEMENTO** si trovano nel **SANGUE** o nei **LIQUIDI BIOLOGICI** in forma inattiva, sono attivati dalla presenza di microrganismi, immunocompleSSI e altri fattori (cristalli di urato, etc..)

DEFINIZIONE

- L'attivazione del **COMPLEMENTO** è consequenziale e consiste in un meccanismo “**a cascata**”, analogo a quello della coagulazione, in cui il primo elemento agisce sul successivo, rendendolo attivo e capace di agire sull'elemento successivo
- L'attività del **COMPLEMENTO** è localizzata nella zona di **INNESCO** della cascata, sia per la breve emivita dei componenti che si formano, sia per la presenza di efficaci sistemi di controllo.

DEFINIZIONE

- Il sistema del complemento può essere attivato, nelle sue fasi iniziali, mediante TRE VIE:
 - la **via classica**
 - la **via alternativa**
 - la **via lectinica**
- Le molecole della **via classica** sono indicate con la lettera C (componenti) e numerati da C1 a C9, i frammenti derivanti dall'azione enzimatica sono indicati con lettere minuscole (C5a, C3b), una sbarra indica che quel componente o complesso ha acquisito attività enzimatica (C4b2a)
- Le molecole della **via alternativa** sono indicate da lettere maiuscole (B, D, P).

FASE DI ATTIVAZIONE

- Il sistema del complemento viene attivato fino al componente centrale **C3**, attraverso tre vie (classica, alternativa e lectinica)
- La **VIA CLASSICA** viene attivata dall'interazione tra il primo componente C1q e l'**IMMUNOCOMPLESSO** (formato dall'antigene e da un anticorpo di tipo IgM o IgG)
- La **VIA ALTERNATIVA** è attivata dalla presenza di prodotti batterici o virali che interagiscono con il componente C3, questa è la prima linea di difesa, filogeneticamente più antica poiché attivata anche in assenza di anticorpi
- La **VIA LECTINICA** è attivata dall'interazione di una proteina della fase acuta (lectina legante il mannosio **MBL**) e i residui di **MANNOSIO** presenti nei carboidrati e nelle glicoproteine della superficie dei microrganismi.

LA VIA CLASSICA

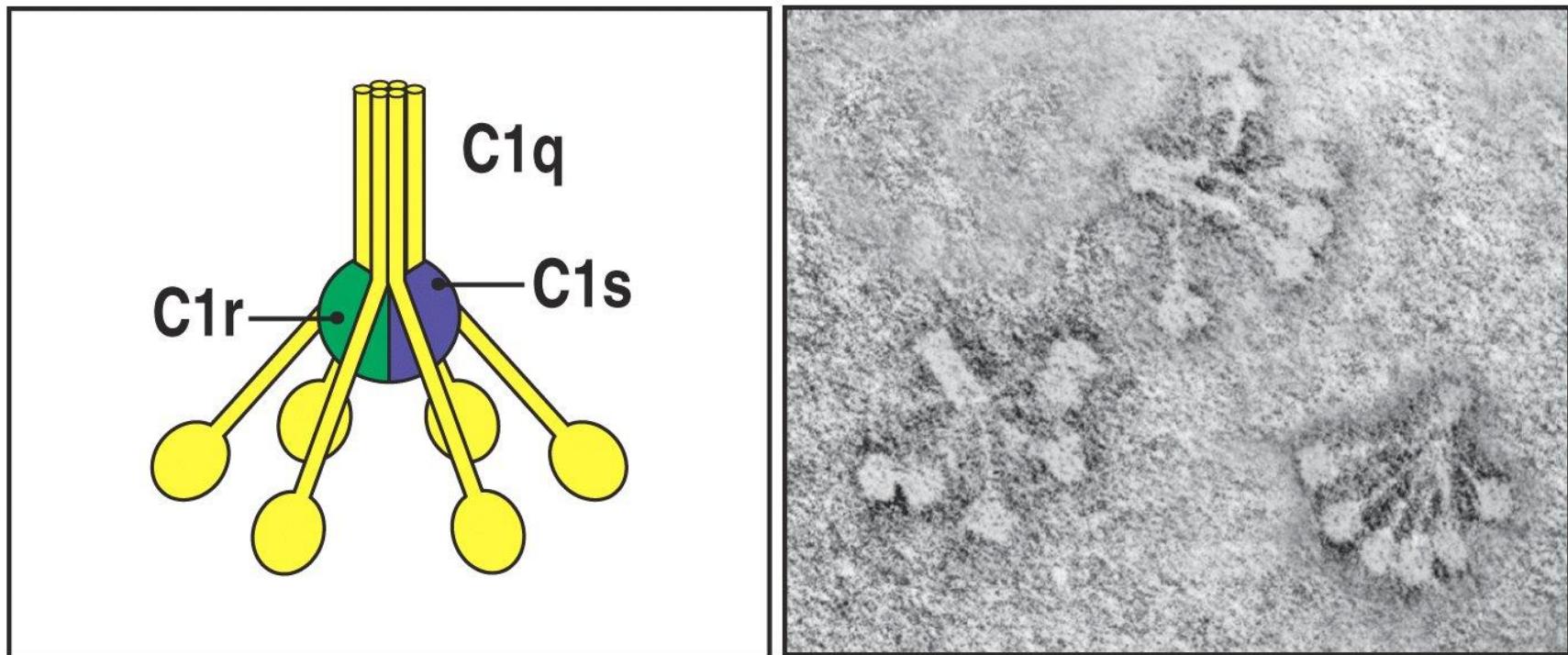
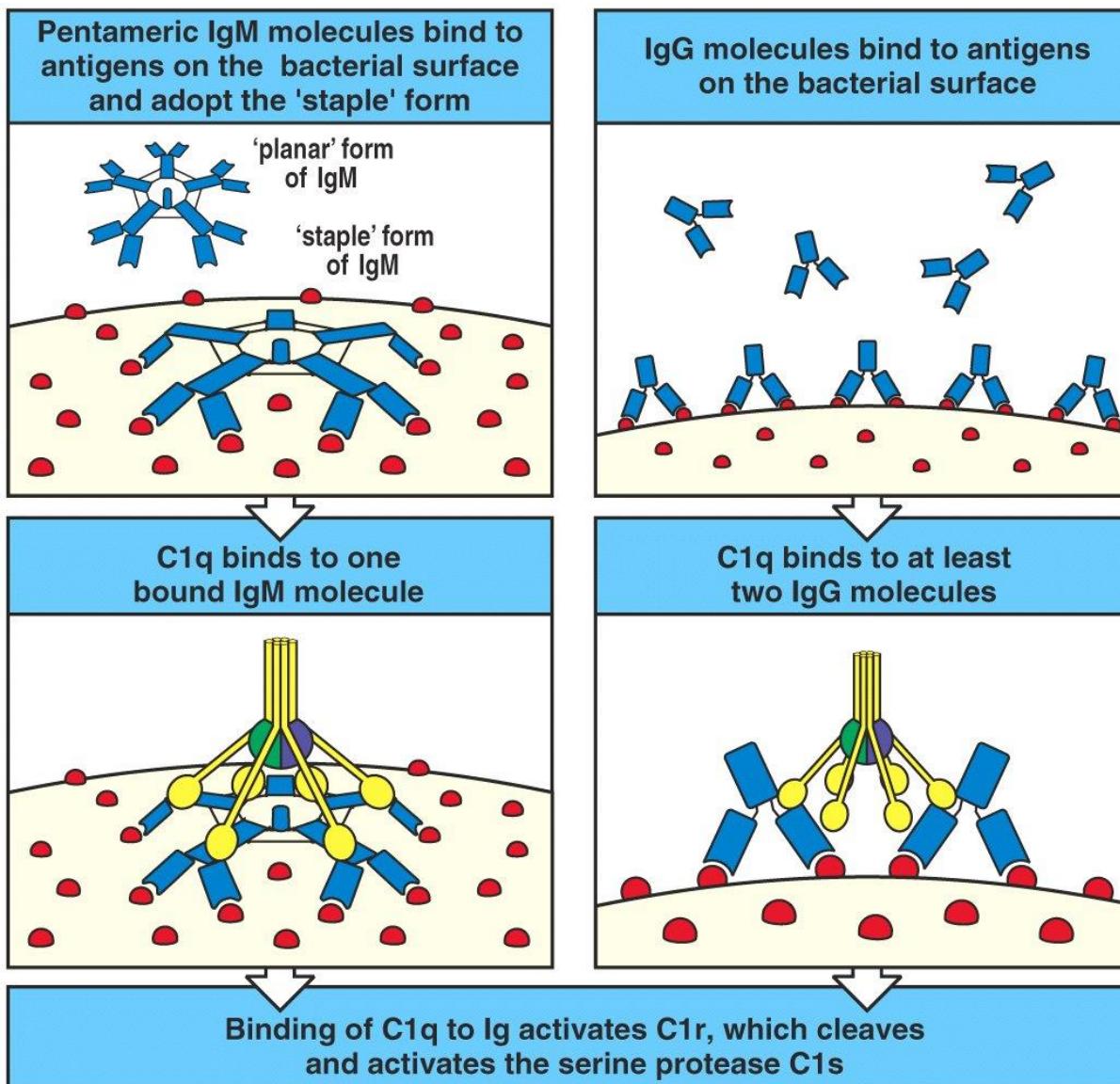


Figure 2-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- COMPLESSO TRIMOLECOLARE , LEGATO NON COVALENTEMENTE IN RAPPORTO MOLARE 2/1/1
- ASPETTO TRIDIMENSIONALE A VASO DI TULIPANI (6 ESTENSIONI TERMINALI A CALICE)

LA VIA CLASSICA



- C1q si lega ai domini CH2 di due IgG adiacenti, mentre, è sufficiente il legame a una sola molecola di IgM, in quanto dotata di molti domini CH3

- Le diverse sottoclassi di IgG hanno diversa affinità per il Complemento (IgG3 \geq IgG1 e IgG2, IgG4 non lega il Complemento)

LA VIA CLASSICA

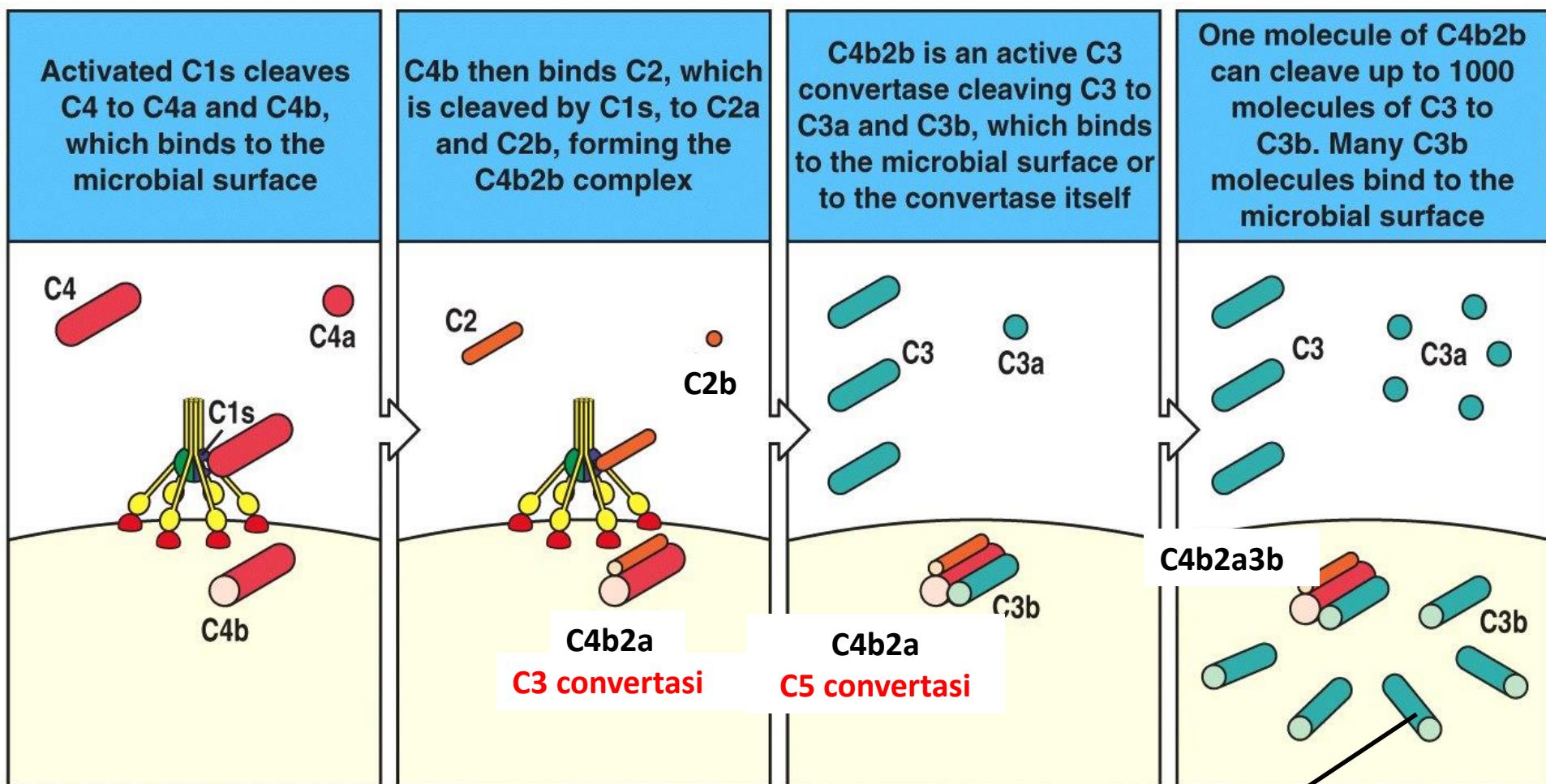
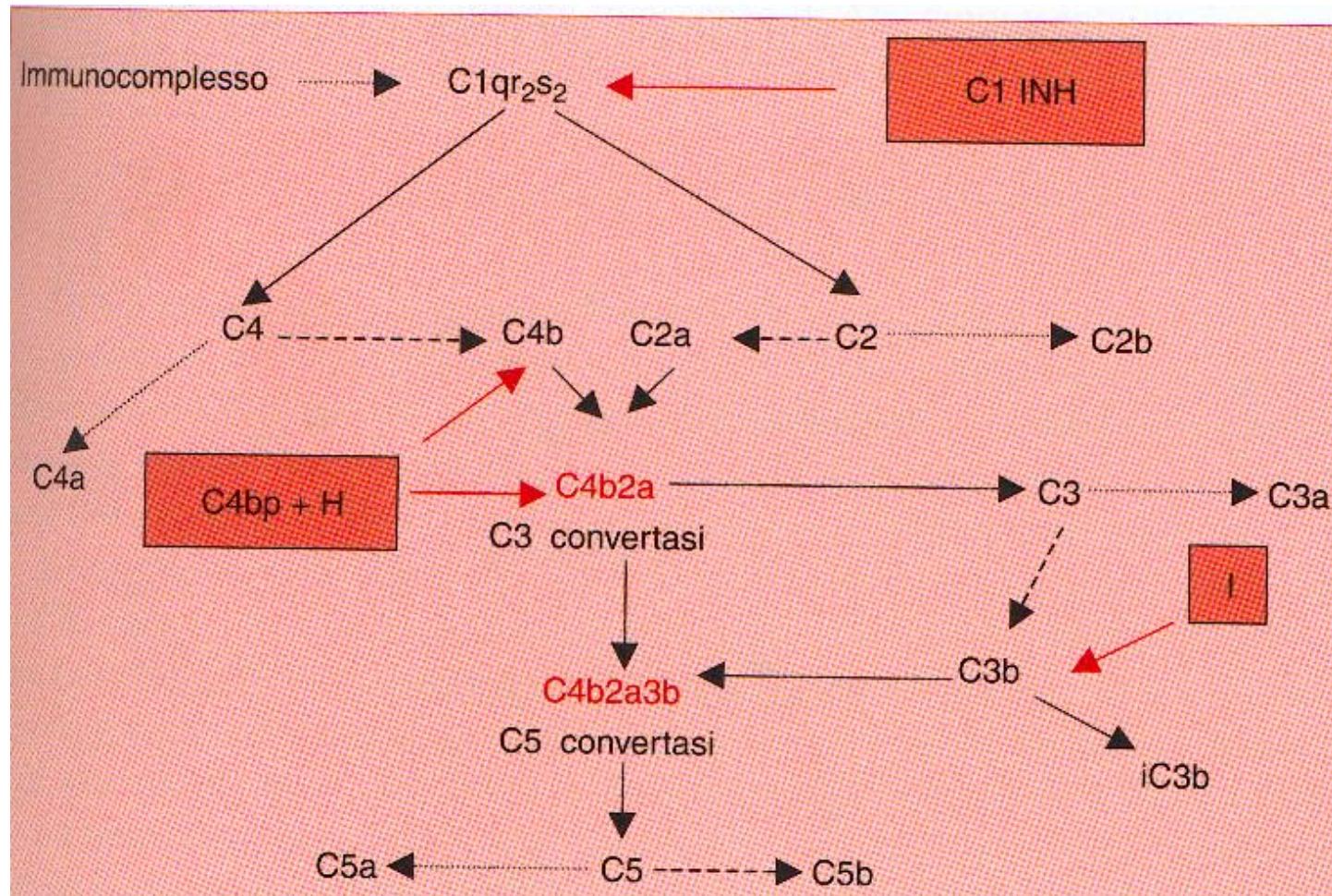


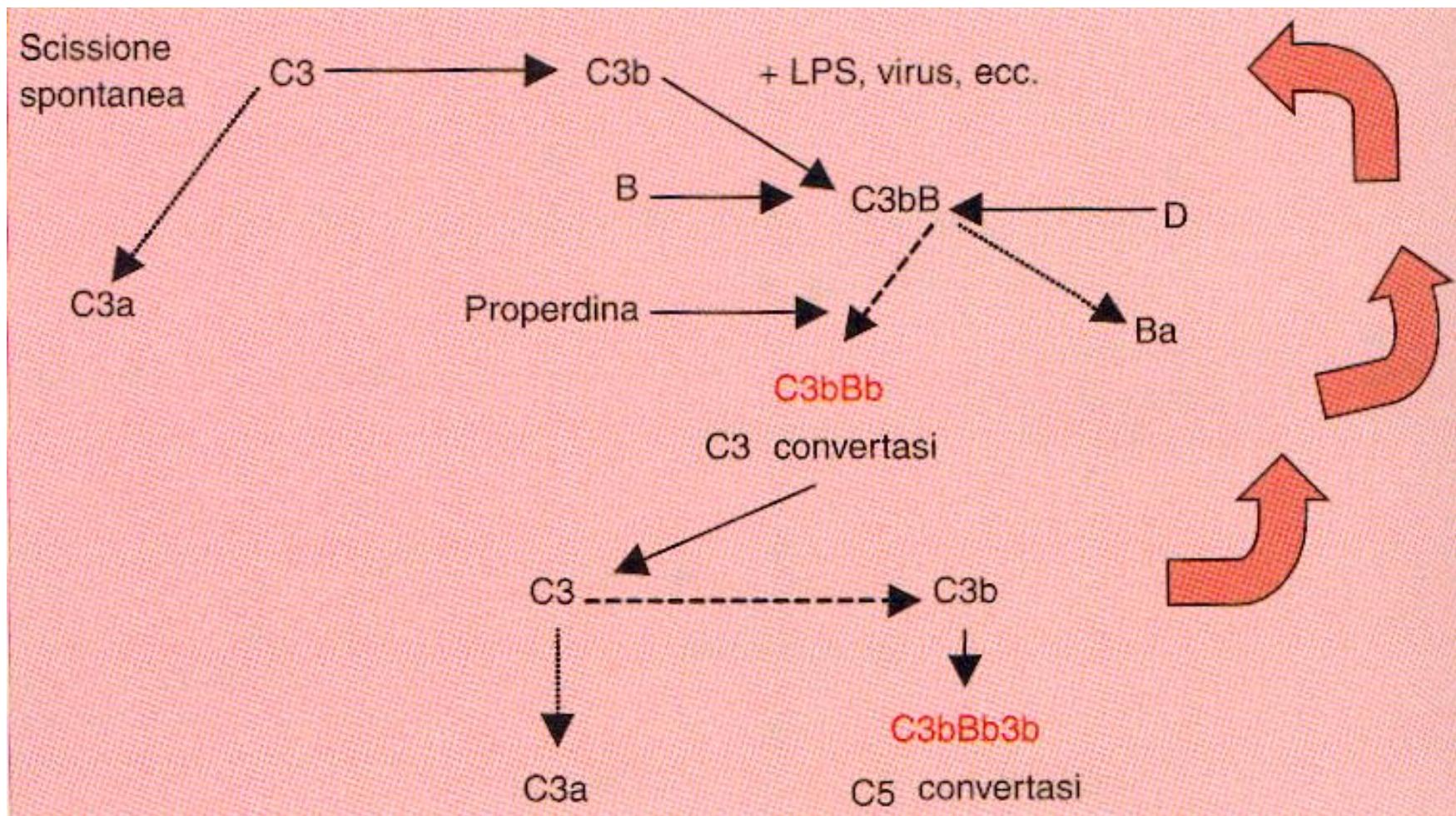
Figure 2-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

OPSONIZZAZIONE



VIA ALTERNATIVA

- Viene attivata in assenza di anticorpi
- Inizia dal componente C3
- E' aspecifica
- Innescata dall'LPS dei batteri Gram negativi, endotossine betteriche, particelle virali, etc.



VIA LECTINICA

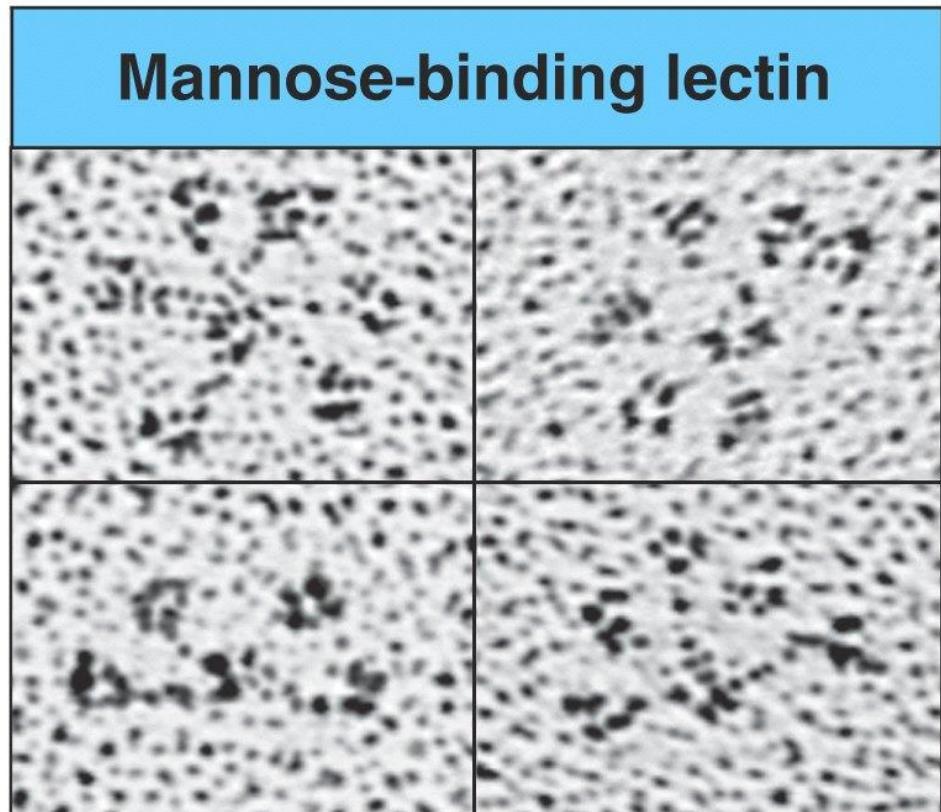
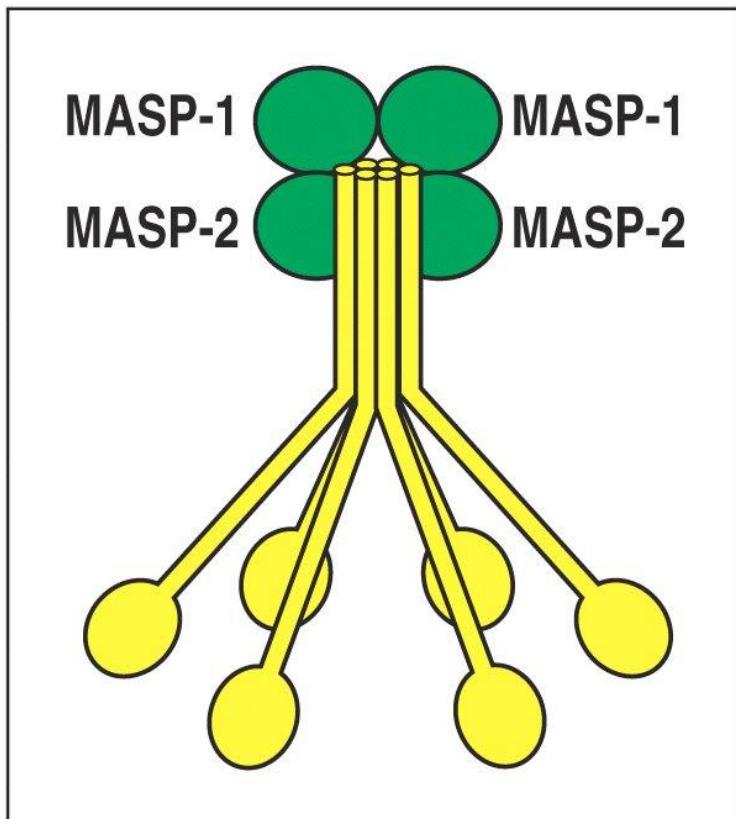
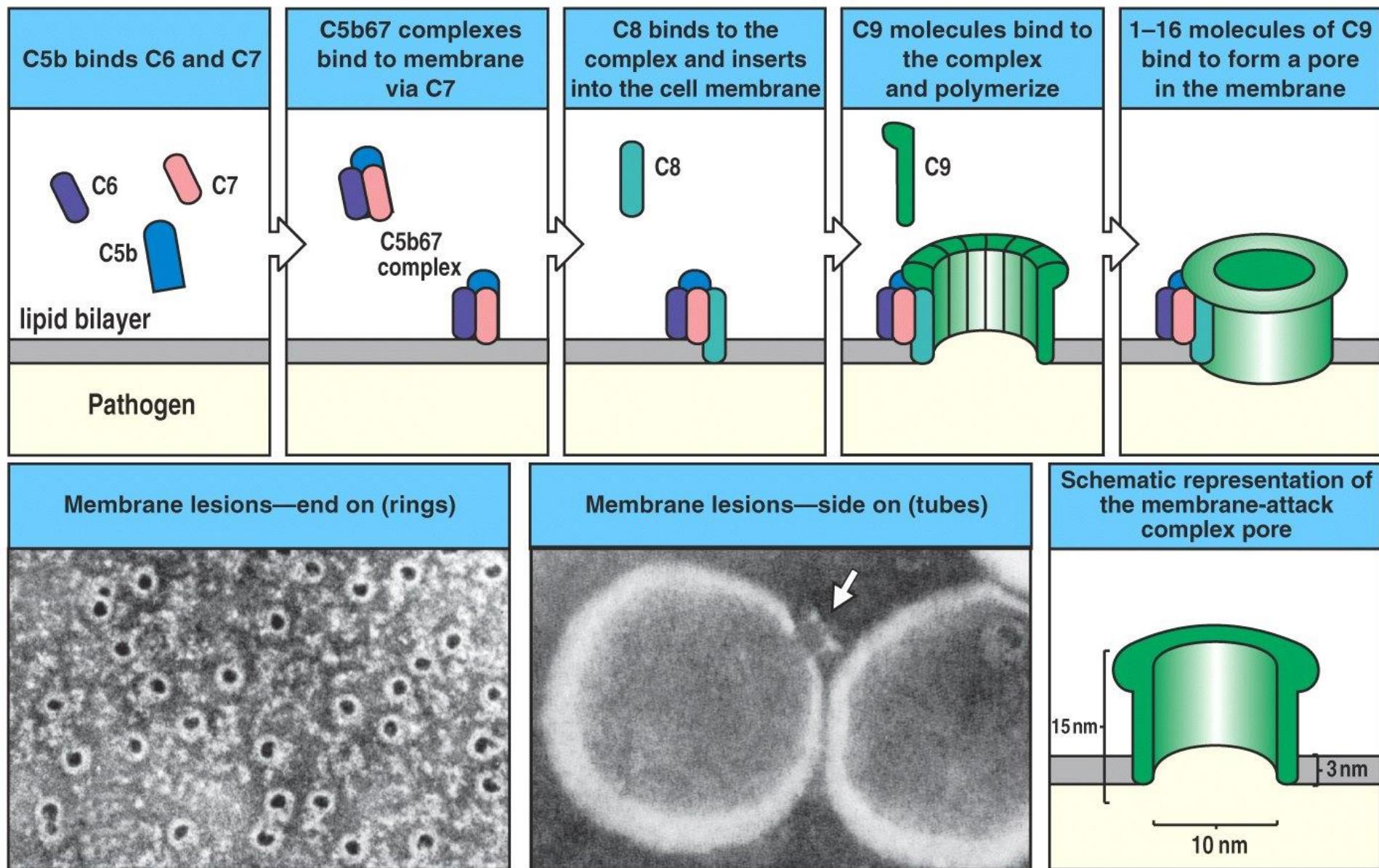


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Riconosce carboidrati batterici
- MBL è simile a C1q
- MASP è simile a C1r e C1s
- E' aspecifica

FASE EFFETTRICE



C3b E OPSONIZZAZIONE

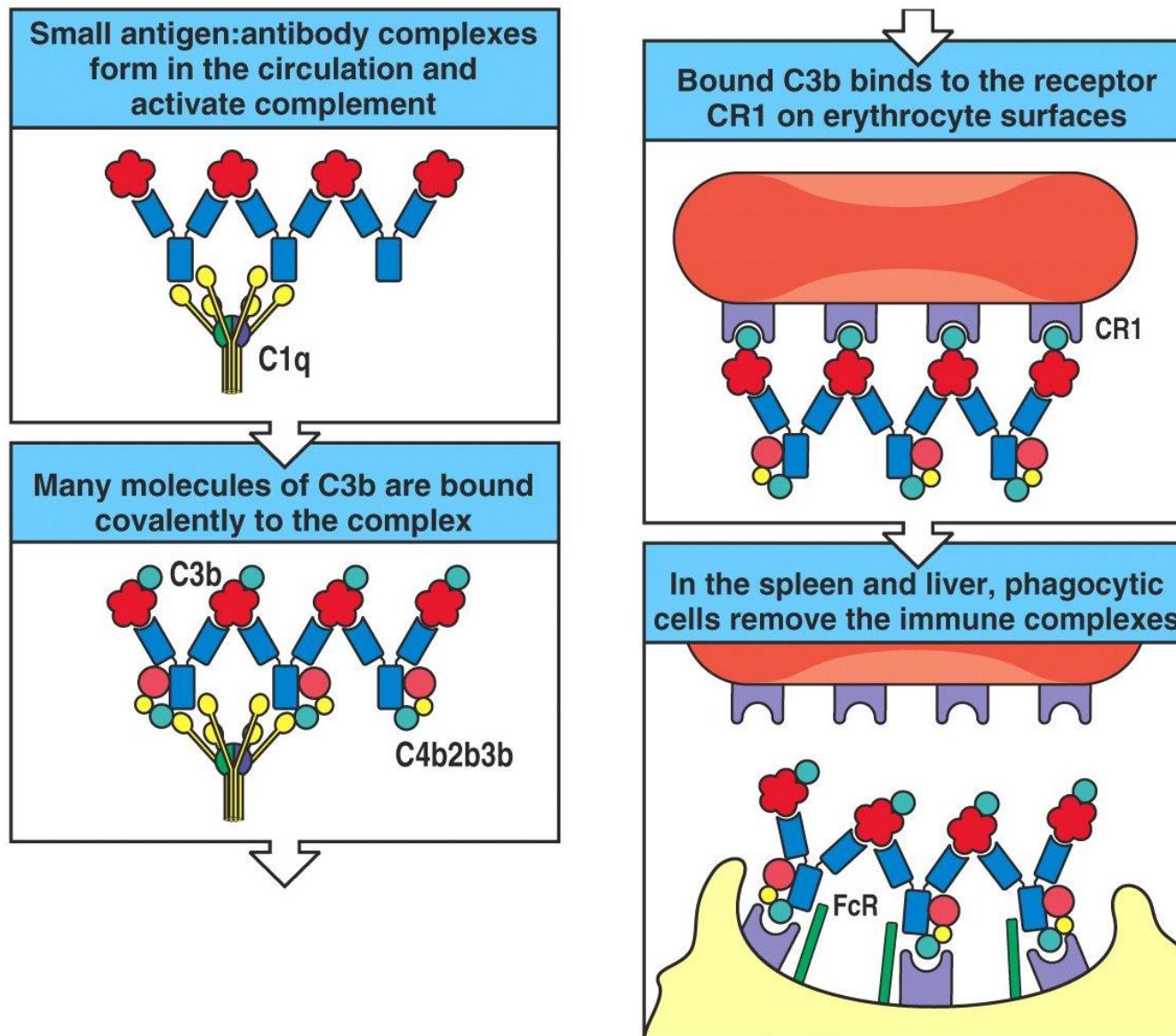
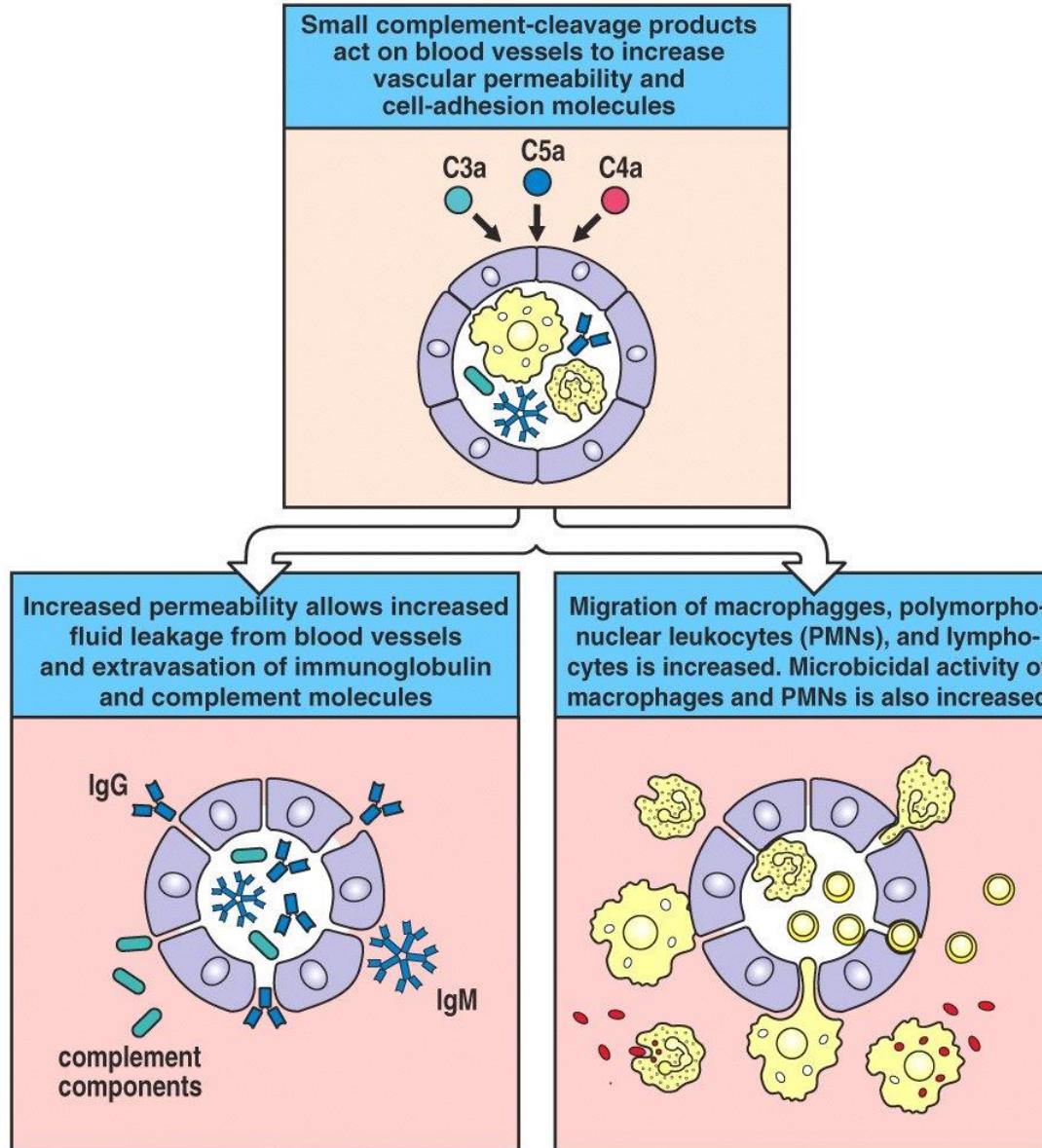


Figure 9-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

LE ANAFILOTOSSINE



CONTROLLO DELL'ATTIVITA' COMPLEMENTARE

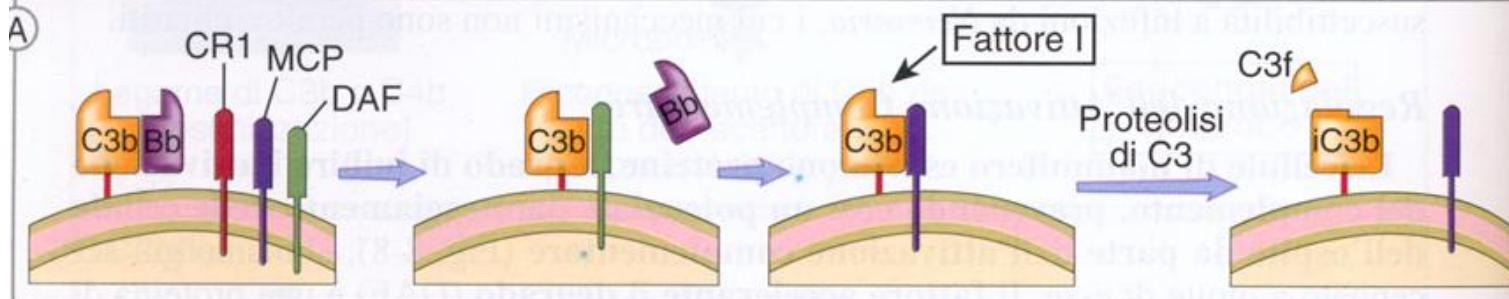
- **C1 INIBITORE** blocca l'attività di C1s
- **C4 binding protein** (C4bp) lega il C4b, blocca la formazione del complesso C4b2a e favorisce il legame del fattore H che inattiva il C3b e il C4b
- **Fattore I** inattiva il C3b formando il iC3b (opsonizzante)
- **DAF e MCP** agiscono su C3 convertasi classica e alternativa
- **HRF e MIRL/CD59** lega il complesso C5b-8 e inibisce il legame di C9

CONTROLLO DELL'ATTIVITA' COMPLEMENTARE

Formazione del
complesso C3bBb
(C3 convertasi della
via alternativa)

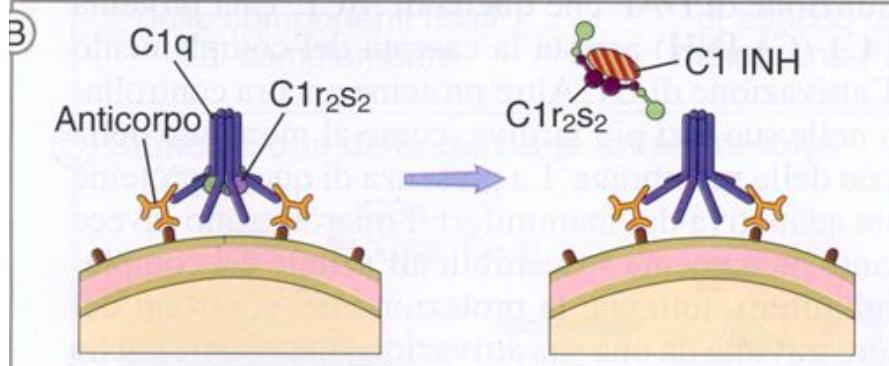
DAF (o CR1)
dissocia Bb
da C3b

MCP (o CR1) agisce
da cofattore per il
clivaggio di C3b
da parte del Fattore I



C1q si lega a complessi
antigene-anticorpo, con
conseguente attivazione
di C1r₂s₂

C1 INH
previene
l'attivazione
di C1r₂s₂



FUNZIONI BIOLOGICHE DEL COMPLEMENTO

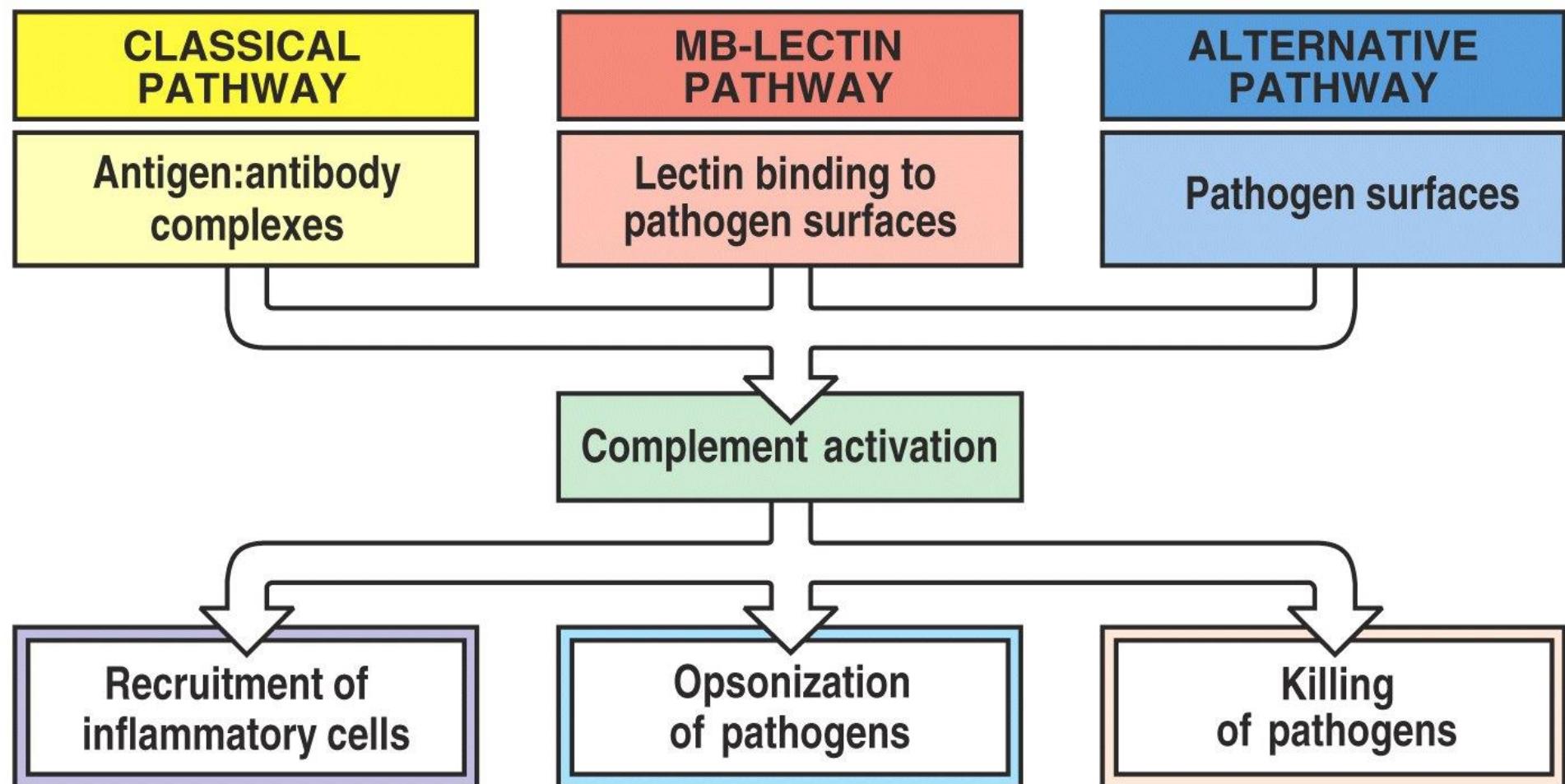
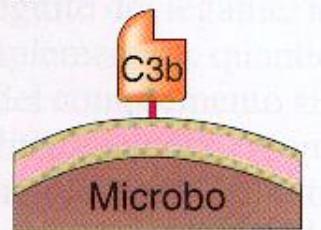
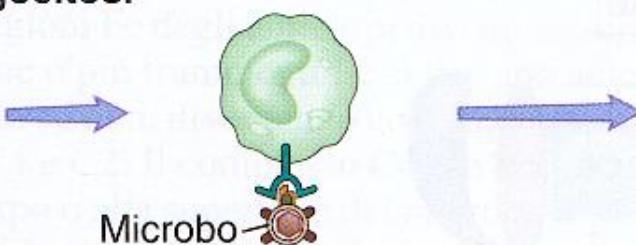


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

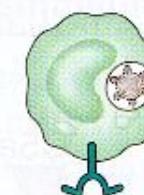
A Opsonizzazione e fagocitosi



Legame di C3b o C4b
(opsonizzazione)

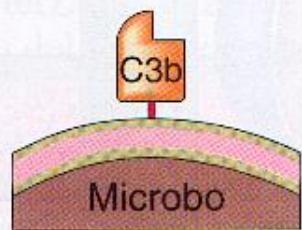


Riconoscimento di C3b da
parte del recettore CR1
espresso dai fagociti

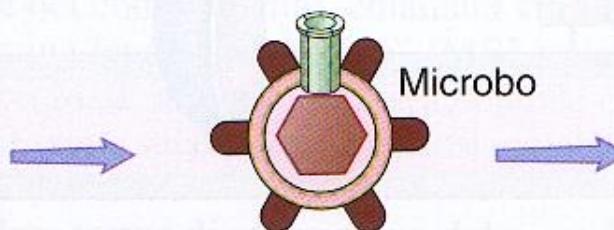


Fagocitosi del
microbo

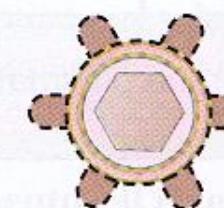
B Citolisi



Legame di C3b, attivazione
delle componenti finali
del complemento

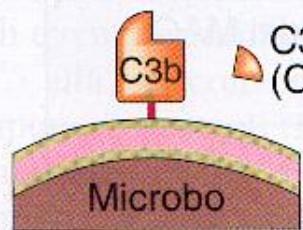


Formazione del complesso
di attacco della
membrana (MAC)

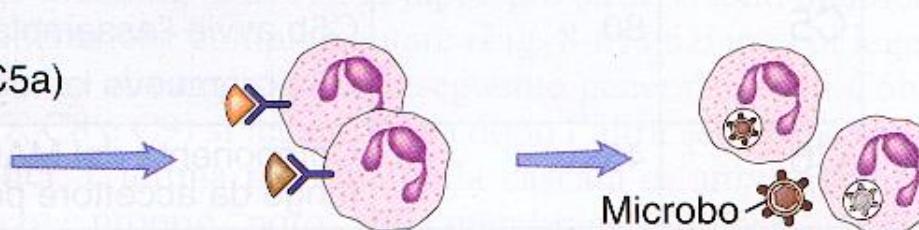


Lisi osmotica
del microbo

C Stimolazione della reazione infiammatoria



Legame di C3b,
liberazione di C3a;
proteolisi di C5
e liberazione di C5a



Reclutamento e
attivazione
dei leucociti da parte
di C5a e C3a

Distruzione dei
microbi da parte
dei leucociti

FUNZIONI BIOLOGICHE DEL COMPLEMENTO