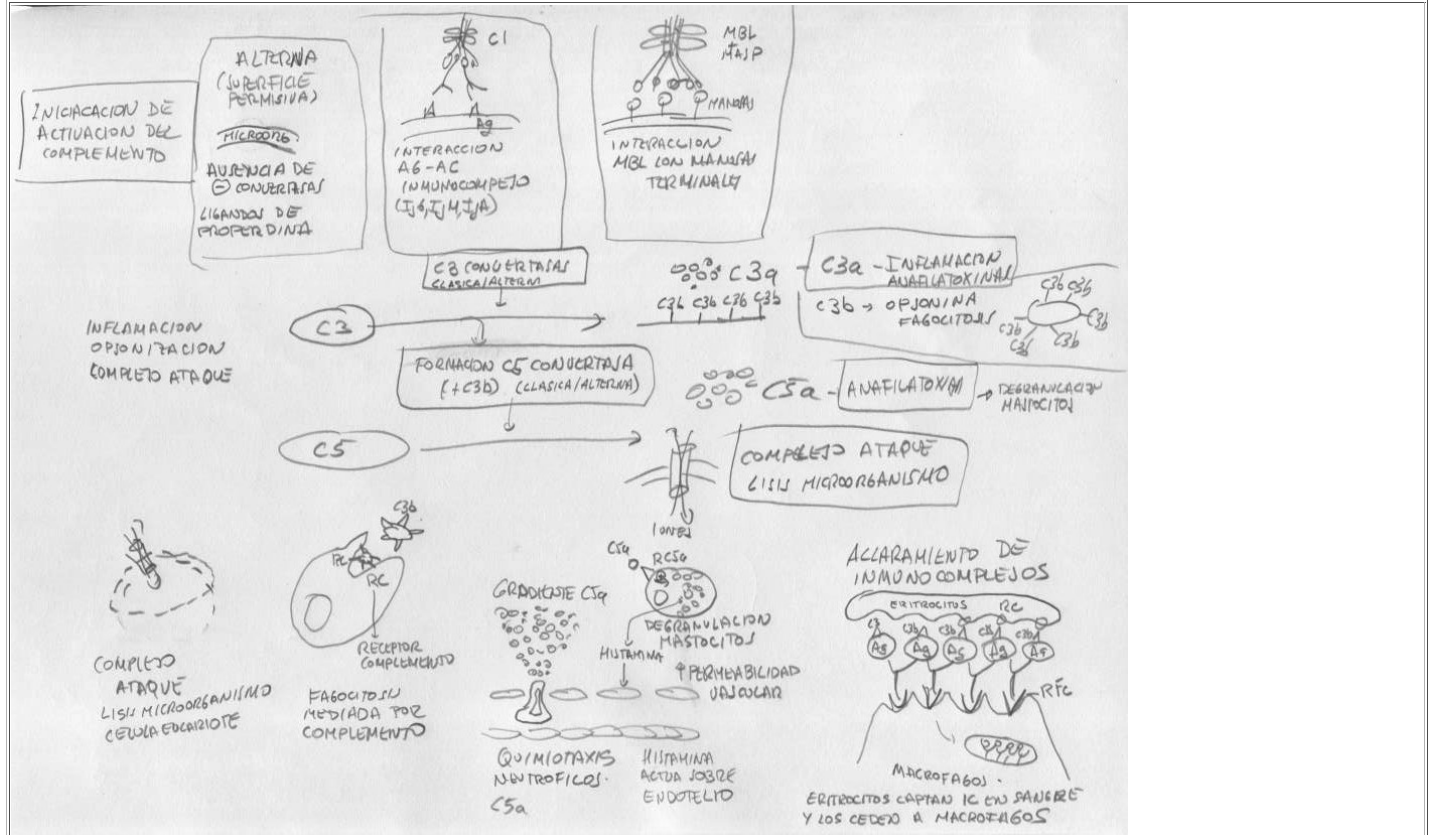
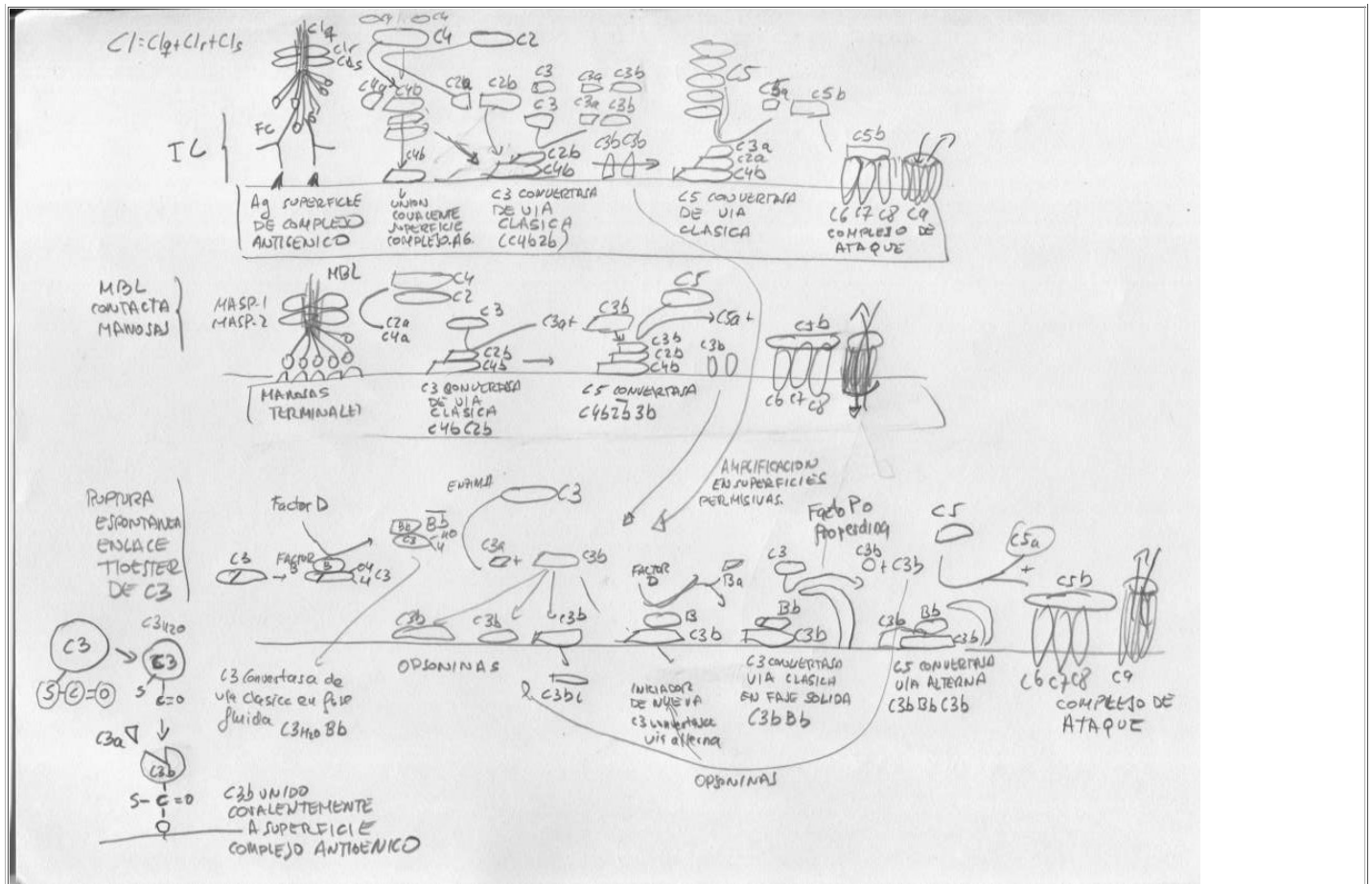


ACTIVACION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

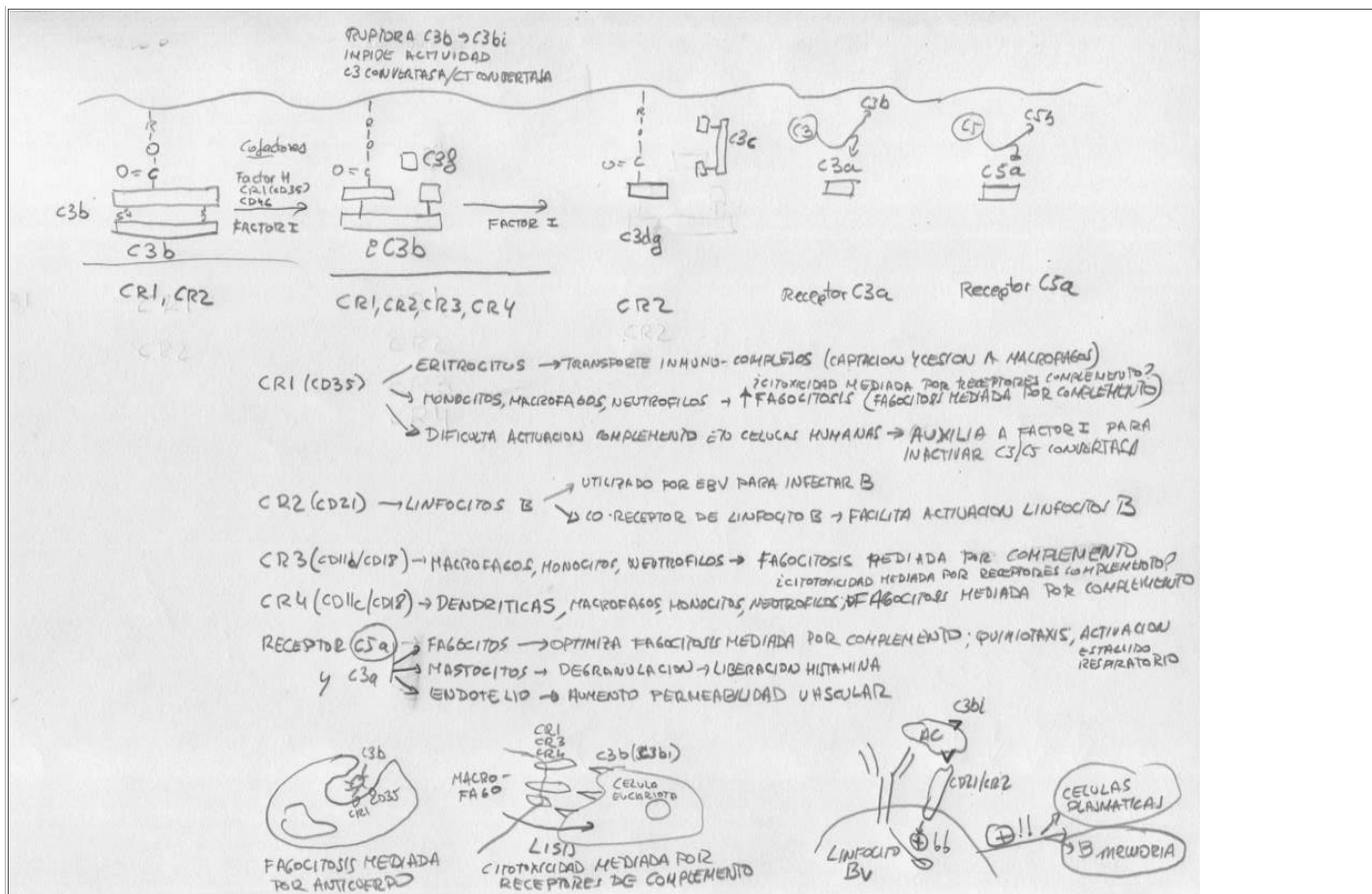


- La activación del complemento supone la generación en fase sólida (en la superficie de un microorganismo por ejemplo) de un enzima denominado C3 convertasa. Este enzima rompe la proteína sérica C3 en dos fragmentos C3a y C3b. Durante esta proteólisis se rompe un enlace tioster que permite la unión covalente de C3b a una fase sólida (por ejemplo la superficie de un microorganismo). C3b es una opsonina, favoreciendo la fagocitosis de antígenos que tengan unido C3b de manera covalente. C3b puede unirse a la C3 convertasa y cambiar su afinidad por sustrato que puede ser ahora la proteína sérica C5. C5a es un potente factor quimiotáctico e induce la degranulación de mastocitos, por lo que favorece la inflamación. C5b es el núcleo sobre el que se forma el denominado complejo de ataque del complemento, que forma poros en membrana lipídica favoreciendo la ruptura del equilibrio electrolítico. C3b también es reconocido por eritrocitos, que juegan un papel importante en impedir el depósito de inmunocomplejos (complejos moleculares formados por antígenos y anticuerpos) en vasos sanguíneos al ceder estos inmunocomplejos a macrófagos presentes en bazo o hígado
- Hay tres formas de generar la actividad enzimática C3 convertasa
 - Por vía clásica. Se inicia por la unión a su antígeno específico de ciertos isotipos de anticuerpos, sobre todo IgM e IgG
 - Vía lectina. Se inicia por la invasión por microorganismos que tienen manosas terminales en su superficie que es reconocido por un PRR soluble denominado MBL (Lectina que une manosas)
 - Vía alterna. Se inicia por la entrada de un microorganismo que tiene properdina y carece de elementos capaces de desestabilizar o romper la C3 convertasa formada en su superficie



	Vía alterna	Vía clásica	Vía Lectina
Primera molécula complemento que interviene	C3 Ruptura espontánea enlace tioéster (C3H2O)	C1 Cambio conformacional en región Fc de anticuerpos que unen antígeno induce cambio conformacional en C1q y ganancia de función en C1r y C1s	MASP Cambio conformacional en MBL al unir Manosa-terminal induce cambio conformacional en MBL y ganancia de función en MASP1 y MASP2.
Primera consecuencia	C3H2O une Factor B y se forma C3 convertasa soluble C3H2O:Bb, generándose C3b y quedando unido covalentemente a la superficie microorganismo		
Unión moléculas que forman C3 convertasa	Factor B se une a C3b (ruptura por Factor D)	C4 se unen a C1q y C2 a C4b y son rotos por C1r /C1s. C4b queda unido de manera covalente a anticuerpo o a superficie microorganismo)	C4 se unen a MBL y C2 a C4b y son rotos por MASP1/MASP2. C4b queda unido de manera covalente a MBL o a superficie microorganismo)
Composición C3 convertasa	C3bBb	C4bC2b (C4bC2a)	C4bC2b (C4b2a)
Consecuencias	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de más C3 convertasa de vía alterna Formación C5 convertasa de vía alterna	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica
Constución C5 convertasa	C3bBbC3b	C4bC2b(a)C3b	C4bC2b(a)C3b
Formación poro	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica
Factores quimiotácticos (Anafilatoxinas)	Ba, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a
Función complemento	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)
Otras funciones		Solubilización de inmunocomplejos Captación de inmunocomplejos por eritrocitos y cesión a células fagocíticas que lo eliminan. (CR1)	
	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2). Rfc en linfocitos B pueden tener efecto inhibitorio. Balance de señales	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)

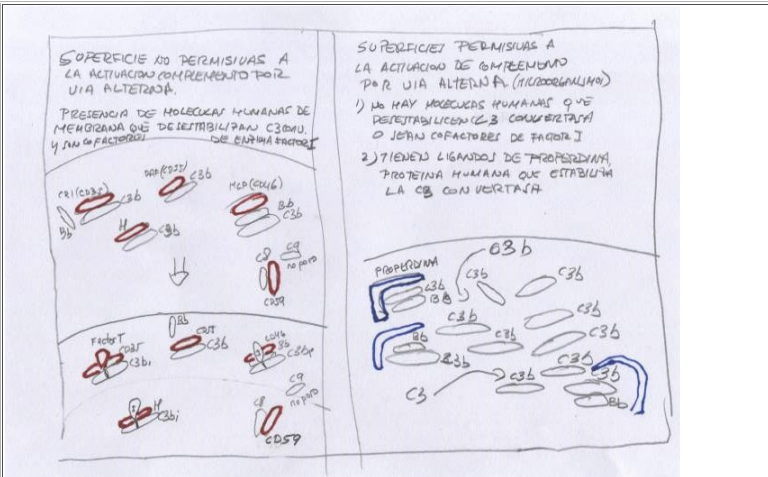
En la figura y en la Tabla se muestra la secuencia de acontecimientos que conducen a la activación del complemento por las tres vías descritas. La activación de las tres vías generan opsonización (y fagocitosis mediada por receptores de complemento), inflamación (por las anafilatoxinas), ruptura del equilibrio electrolítico (complejo de ataque) y optimización de la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y células B memoria (por la unión de fragmentos de complemento a CR2, un receptor de complemento expresado en células B). La activación de complemento por vía clásica inhibe además el depósito de inmunocomplejos formados en el torrente sanguíneo en vasos, y con ello la formación de vasculitis



Hay receptores de complemento en la membrana citoplásmica de diferentes células del organismo que se distribuyen de manera peculiar. Por ejemplo el receptor CR2 solo se expresa en linfocitos B, en cambio el receptor CR1 se expresa en diferentes células, y su unión a su ligando C3b o C3bi despierta diferentes funciones en células fagocíticas profesionales (fagocitosis mediada por complemento) que en eritrocitos (captación de inmunocomplejos). Como C3b es degradado por Factor I, se ha seleccionado durante la evolución receptores de complemento que reconocen estos fragmentos de C3b que siguen unidos de manera covalente a la superficie de microorganismo o de otra molécula. Los receptores de complemento de anafilatoxinas juegan un papel muy importante en la inflamación, actuando sobre células endoteliales, mastocitos o células del sistema inmune innato con capacidad fagocítica

La activación del complemento por vía alterna es reminiscente del reconocimiento por células NK de células diana que NO TIENEN moléculas MHC-I. En el caso del complemento, la vía alterna se activa sobre las denominadas SUPERFICIES PERMISIVAS A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO, que unen properdina (estabilizando la C3 convertasa de vía alterna y dificultando su degradación por factor-I) y que carecen de proteínas reguladoras que desestabilizan la C3 convertasa o favorecen su degradación por factor-I. Las células humanas NO son superficies permisivas, ya que tienen proteínas reguladoras que desestabilizan/degradan la C3 convertasa de vía alterna y no unen properdina. Por el contrario las bacterias sin cápsula son superficies permisivas, que unen properdina y que carecen de proteínas reguladoras.

El factor limitante de la activación de complemento por vía alterna es la disponibilidad de C3b unido a fase sólida. En ausencia de la activación de la vía clásica y alterna, depende de la ruptura espontánea del enlace tioéster de C3b. En cambio si hay activación por vía clásica o lectina, se genera mucho C3b por ambas vías, que si los anticuerpos o MBL se han unido a una superficie permisiva a la activación de complemento, en dicha superficie pueden activarse las tres vías del complemento simultáneamente.



	Vía Alterna	Vía Lectina	Vía Clásica
PAMP:PRR	Ligandos properdina:Properdina	Manosas:MBL (lectina que une manosas)	Ig unida a antígeno:C1q
Proteínas reguladoras soluble	Soluble: Factor H (se une a A. Siálico propio)	Soluble: C4BP (destrucción C3 conv)	Soluble: C1-Inh, C4BP
Proteínas reguladoras memb	Memb: CR1(CD35)/MCP (CD46)/DAF (CD55) (C3b, C4b, C3conv) y CD59 (Inh unión C8:C9 en misma especie)		
Diana Factor-I	C3b (C3 conv y C5 conv)	C3b y C4b (C3 conv y C5 conv)	C3b y C4b (C3 conv y C5 conv)

<http://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4238/Inmunologia.html?gclid=CKii5Mf66dECFWIq0wodWmwJsQ>

	Propio (no permisivo a activación complemento)	No propio (permisivo a activación complemento)
Activación del complemento por vía alterna	<ul style="list-style-type: none"> Hay ácidos siálicos a los que se une factor H, desestabilizando C3 convertasa de vía alterna Hay proteínas de membrana que desestabilizan C3 convertasa 	<ul style="list-style-type: none"> Tiene estructuras que unen properdina (PRR) Carecen de ácidos siálicos y de proteínas de superficie que desestabilizan la C3 convertasa
Activación del complemento por vía clásica	<ul style="list-style-type: none"> No hay anticuerpos que reconozcan antígenos propios 	<ul style="list-style-type: none"> Hay anticuerpos que reconocen y se unen a antígenos microbianos. (PRR:C1q, PAMP: Ig unida-Ag)
Activación complemento vía lectina	<ul style="list-style-type: none"> La glicosilación NO termina en Manosas No une MBL 	<ul style="list-style-type: none"> La glicosilación termina en manosas, (PAMP) Une MBL (lectina que une manosas) PRR

En esta Tabla se describen las características de las superficies permisivas y no permisivas a la activación por complemento por vía alterna. Al mismo tiempo refleja lo que puede ser considerado una superficie permisiva a la activación del complemento por vía clásica (unir un anticuerpo de isotipo IgM o IgG) o vía lectina (tener manosas terminales en su superficie, lo que ocurre en bacterias sin cápsula).

	Primeros minutos horas de infección	A partir de 12-24 horas (aparición proteínas de fase Aguda)	A los 6-7 días de la infección (generación de células plasmáticas y linfocitos T efectoras a partir de linfocitos B y T vírgenes)
Primoinfección por un microorganismo	Activación complemento por vía alterna.	Activación complemento por vía lectina si hay manosas terminales en microorganismo (bacterias)	Activación de complemento por vía clásica
Re-infección por un microorganismo	Activación complemento por vía alterna Activación de complemento por vía clásica	Activación complemento por vía lectina	Lo más probable es que el microorganismo haya sido eliminado.

En esta tabla se muestra la cinética de activación del complemento por las tres vías en una primoinfección o en una re-infección. En una primoinfección por una bacteria sin cápsula, la vía alterna se activará desde el momento de la infección (necesita que los factores de complemento estén en la proximidad de la bacteria lo que ocurre cuando aumenta la permeabilidad vascular de la zona de infección). La activación del complemento por vía lectina es también muy rápida, con un factor limitante que es la cantidad de MBL, cuya concentración aumenta al producirse interleuquinas proinflamatorias. La vía clásica es; tarda varios días en poder activarse dado que se precisa la generación de plasmáticas, lo que lleva días.

En una re-infección en la que hay anticuerpos preformados, la vía clásica se puede activar muy rápidamente.

La presión selectiva de la activación del complemento es de tanta importancia que las bacterias han elaborado mecanismos para poder atenuar la activación de complemento o dificultar la estabilización de la C3 convertasa o del complejo de ataque. Uno de los mecanismos más importantes es la existencia de cápsulas de polisacáridos en la superficie de la bacteria que oculta PAMPs y que dificulta tanto la activación del complemento por vía alterna (no se une properdina) como de vía lectina (oculta las manosas terminales y por ello no se une a la bacteria MBL ya que la cápsula NO es un PAMP, es un mecanismo de evasión (virulencia). Hay anticuerpos dirigidos contra la cápsula y por ello la vía clásica sí se puede activar, pero la cápsula impide la formación de complejo de ataque (no es hidrofóbica). Por otra parte las bacterias han desarrollado proteasas que rompen C5a o que sequestran e impiden su unión a receptores para C5a presentes en células endoteliales, mastocitos o células fagocíticas. Por ello las deficiencias en factores de complemento se traducen en cuadros de inmunodeficiencias con infecciones graves y frecuentes por bacterias con cápsula.

