

Factori de control ai sistemului complement

Complementul reprezintă un sistem de 20 de proteine, care împreună cu sistemul coagulării, fibrinolizei și cel formator de kinină, constituie o parte din sistemele enzimatic plasmatice. Aceste sisteme produc un răspuns rapid și mult amplificat la un stimul declanșator, prin fenomenul de „cascadă”. Acest fenomen este posibil datorită faptului că o parte din factorii complementului sunt zimogeni (proenzime), a căror activare necesită clivajul proteolitic.

Există trei căi de activare a sistemului complement, calea alternă, calea clasică, calea lectivelor.

Pentru toate aceste căi există niște puncte de control în care acționează o serie de factori de mare importanță. O dată activate complet, atât calea clasică cât și cea alternă au capacitatea să genereze rapid o cantitate foarte mare de molecule C_3b sub acțiunea convertazei C_3 . Aceste procese trebuie să fie atent reglate atât în plasmă cât și pe suprafața celulelor gazdă, pentru a împiedica consecințele patologice datorate consumului excesiv de C_3 , generării în exces a mediatorilor inflamației și lizei celulelor self.

În mod normal, activarea spontană a complexului $C_{1s} - C_{1r}$ este împiedicată de un factor inhibitor – $C_1 inh$ (inhibitor de serin protează). În momentul în care complexul antigen – anticorp se atașează la două sau mai multe capete globulare ale C_{1s} (unde se găsesc siturile de interacțiune cu anticorpul) apare o modificare a conformației moleculei, care aduce la eliberarea $C_1 - inh$ și la activarea autocatalitică a unei molecule de C_{1s} – capătă activitate proteolitică, activează și cealaltă moleculă de C_{1s} și ambele și ambele clivează cele două molecule de C_{1r} activându-le.

Deficiența ereditară în factorul inhibitor al C_1 duce la producerea excesivă de C_{2a} și se caracterizează prin episoade recurente de edem localizat. Condiția respectivă a fost numită edem angineurotic ereditar.

Primul mecanism care controlează convertaza C_3 este reprezentat de factorul I. Acest factor este o serin protează plasmatică care clivează C_{3b} , C_{4b} cât și produșii lor de degradare, împiedicându-i să mai participe la formarea convertazelor C_3 și C_5 . Activitatea factorului I este complet dependentă de cofactori solubili sau membranari. Cel mai important co-factor mebranar pentru factorul I este MCP (CD46). Prezența lui

pe membrana celulelor mamifere și absența de pe suprafețele microbiene asigură inhibiția selectivă a activării complementului doar pe celulele gazdei.

Factorul H și C_{4bp} (C_4 binding protein) sunt proteine plasmatice care sunt co-factori pentru factorul I. Ei au funcții importante în principal în reglarea activării complementului în fază solubilă, dar pot acționa și pe componentele complementului legate pe membrană. Atât factorul H cât și C_{2bp} acționează prin disocierea convertazelor C_3 .

Factorul H acționează în multiple moduri:

- asocierea sa cu C_{3b} împiedică asocierea cu factorul 13 stopând formarea convertazei;
- poate disocia compusul 13 din complexe C_{3iBp} sau $C_3 bBb$.
- poate lega C_{3b} sau C_{3i} în faza solubilă, crescându-le activitatea și afinitatea pentru factorul I.

C_{4bp} dislocuiește C_{2b} din complexul $C_{4b} C_{2b}$ și este co-factor pentru factorul I care clivează C_{4b} în fragmente inactive.

CR1 (CD_{35}) este o proteină membranară care lagă atât C_{3b} cât și C_{4b} , accelerând disocierea convertazelor C_3 generate pe cale alternativă sau clasică. CR1 este și co-factor pentru factorul I.

Reglarea căii post – C_3

Capacitatea $C_{5b,6,7}$ de a se lega la suprafața celulelor poate amenința chiar celulele indemne.

Capacitatea de transformare din stare hidrofilă în cea hidrofobă este critică pentru acțiunea acestui complex. Astfel proteina S se poate atașa la complexul liber, menținându-l în stare hidrofilă, prevenind atașarea lui la membrana celulară. În plus există niște celule care au receptori pentru vitomectină și sunt responsabile pentru clearance-ul acestor complexe.

HRF și CD_{59} (MIRL – membrane inhibitor of reactive lysis) protejează celulele organismului de atacul nespecific al sistemului complement prin reglarea la C_8 și prevenirea asamblării C_9 (și inserția în membrană). Acest gen de intervenție este posibil doar dacă CD_{59} și HRF, pe de o parte și celulele pe de altă parte, aparțin aceleiași specii; din acest motiv acțiunea lor este „restrictată homolog”.

Incapacitatea celulelor de a exprima proteinele membranare legate prin ancore de glicofosfoinozitol, incluzând DAF și CD_{59} datorită unei deficiențe unei

enzime necesare pentru sinteza lor duce la apariția unei boli numite hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Indivizii cu această condiție vor fi deficienți în DAF și CD₅₉ și dezvoltă episoade recurente de hemoliză intravasculară, datorită sensibilității eritrocitelor acestor bolnavi la liza prin complement.

Bibliografie

1. **Basic and Clinical Immunology;** Stite D., Terv I.A., Pavslow.
2. **Imunologie;** E. Carsevici, I. Dumitriu, C. Cianga, P. Cianga, F.Z. Eloae.
3. **Essential Immunology;** Ivan Raitt, 1994.
4. **Immunology a synthesis;** Edward S. Golub, 1987.
5. **Annu. Rev. Immunol.** 1998, 17: 495 – 521.

RĂSPUNSURI IMINITARE FAȚĂ DE PLACA BACTERIANĂ

La fel ca și alte boli infecțioase, parodontopatiile reprezintă consecința interacțiunii dintre o categorie particulară de bacterii și mecanismele de apărare care li se opun.

Protecțiile fizice (bariere tisulare), biochimice (mucus, secreții, fluid gingival) mecanice (descuamare, periaj) sunt suficiente, în majoritatea cazurilor, pentru o bună apărare a organismului contra agresiunilor.

În momentul în care aceste protecții sunt depășite, se poate produce o penetrare bacteriană cu mobilizarea mecanismelor de apărare, ce operează la două nivele:

- imunitate nespecifică (naturală)
- imunitate specifică (cu memorie)

Imunitate nespecifică:

Este reprezentată de un anumit număr de efectori:

- celule (fagocitare, NK)
- molecule (lizozim, complement de fază acută)

Studiile efectuate afirmă, de o manieră unanimă, rolul important al PMN în bolile parodontale. Acest fapt este susținut de următorii factori:

- prezența lor, dominantă din punct de vedere numeric, la nivelul șanțului dento-gingival sănătos sau patologic.

- contactul direct dintre PMN și microorganismele patogene din șanțul gingival.
- asociația frecventă dintre disfuncția PMN (la subiecții afectați de o maladie sistemică) și atingeri parodontale severe.

Un PMN funcțional asigură apărarea organismului printr-un anumit număr de secvențe:

- secvențe externe: chemotaxie, adeziune nespecifică opsonizare specifică
- secvențe interne: fagocitoza, explozia metabolică, degranularea, efectul bactericid, digestia.

Efectul plăcii bacteriene asupra fagocitelor

Vasodilatația și chemotaxismul, rezultat al activării complementului, determină un aflux de fagocite (PMN, monocite în cariomul gingival)

Lipopolizaharidele, în cantități mici (0,005 mg), pot induce o evidentă chemotaxie.

La nivelul plăcii bacteriene există o intensă activitate fagocitară specifică sau nespecifică, datorită prezenței de IgG care opsonizează fagocitele. Ca și în orice activitate fagocitară, organizarea cu fracțiunea C_{3b} a complementului, determină creșterea intensității fagocitozei.

Fagocitarea componentelor plăcii bacteriene, poate să ducă la două consecințe:

1. ingestia și liza bacteriilor și a produșilor lor, prin mecanisme oxigen-dependente și oxigen-indpendente ale fagocitozei;
2. prelucrarea și prezentarea antigenului, în special, de către macrofagele posesoare de antigen de histocompatibilitate de clasa II și declanșarea unui răspuns imun de către limfocitele T imuno-competente.

O serie de cercetări in vivo și in vitro au demonstrat că în special bacteriile Gram (+) din placa bacteriană, sintetizate de polizaharide extracelulare, determină o eliminare de hidrolaze lizozomale de origine leucocitară (polimorfonucleare neutrofile, monocite).

S-a evidențiat de asemenea și activare nespecifică a macrofagelor – în principal prin lipopolizaharide, manifestată prin modificări morfologice (creșterea

volumului, a numărului de organite) ca și a capacității de sinteză și eliberare a unor enzime lizozomale și non-lizozomale, printre care: colagenaza, cu important efect distructiv la nivelul corionului.

Placa bacteriană și răspunsurile imunitare la adult

Acumularea plăcii gingivale și gingivita consecutivă au fost în corelație cu o creștere a transformării blastice limfocitare și a eliberării de factor inhibitor al migrării macrofage (MIF).

Extrakte obținute prin liza plăcii bacteriene, au demonstrat că există multipli antigeni provocatori ai acestor răspunsuri. În mod surprinzător, teste cu anticorpi hemaglutinați și fixatori de complement, nu au arătat o creștere a răspunsului umoral în această perioadă.

Aceste rezultate par să demonstreze că placa bacteriană, în contact cu gingia, stimulează în primul rând un răspuns mediat celular, datorită penetrării antigenului prin epiteliu și a contactului acestuia cu limfocitele prezente în corion.

Lipsa unui răspuns umoral evident s-ar putea datora și stimulării unor clone de limfocite supresoare.

Analizând acest mod de răspuns, se poate considera că pe experimentul efectuat a fost indus un răspuns imun secundar, în care s-au manifestat limfocitele T și B cu memorie – deoarece în culturi celulare, ambele tipuri de limfocite au realizat transformări blastice în prezența antigenelor plăcii.

În leziunea avansată, se observă o predominanță plasmocitară caracteristică leziunilor distructive.

Se poate afirma că o imunitate umorală predominantă exprimată prin creșterea numărului anticorpilor intra-tisulari, corespunde unei faze de progresiune a bolii, în timp ce gingivitele și / sau leziunile stabile sunt dominate de limfocite.

Bibliografie

- 1. Basic and Clinical Immunology;** Stite D., Terv I.A., Pavslow.
- 2. Aunu.** Rev. Immunol. 1997, 15: 215 – 230.
- 3. Immunological Aspects of Oral Diseases;** Ivany L., 1986.
- 4. Elemente de imunologie stomatologică;** C. Ctuțiu, S. Dobre.
- 5. Immunology;** Elgest K.D., 1996.