**ESTUDO DIRIGIDO - A**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1. Marque verdadeiro (V) ou falso (F) e justifique as afirmações falsas (1 ponto)**

[ ] o liquido extracelular (linfa) é constantemente drenado dos gânglios linfáticos pelos vasos linfáticos para os tecidos.

[ ] o liquido extracelular (linfa) é constantemente drenado dos tecido pelos vasos linfáticos para os gânglios linfáticos

[ ] o sistema linfático capta os antígenos microbianos do sitio de entrada e transporta-os ao sangue

[ ] os linfócitos B localizam-se nos folículos da córtex do gânglio linfático, enquanto os linfócitos T são localizados mais centralmente

**2. O lisozima (1 ponto)**

A) é um orgânulo citoplasmático

B) ativa o complemento

C) é um enzima proteolítico

D) hidrolisa peptidoglicano

E) é secretado por mastócitos

**3. Os Pattern Recognition Receptors (PRR) incluem (1 ponto)**

A) LPS

B) PAMPs

C) Acido lipoteicoico

D) moléculas semelhantes a lectina

E) sequencias CpG não metiladas

**4 – Cite as 4 principais funções do sistema imune. O que o “danger model” acrescentou no modelo de ativaçao do sistema imune? (3 pontos)**

Combate a infecções; Reconhecimento do próprio (self) e do não-próprio (non-self); Reconhecimento do dano celular; Manutenção da homeostasia.

Antes o modelo baseava-se no “Resposta imune acontece quanto o S.I. encontra “algo de fora”, com o danger model Resposta imune acontece quanto o S.I. encontra um “perigo” (alarme) indipentemente se “de fora” o “de dentro” (a resposta depende do tecido)

**5. Eosinofilos e mastócitos e NK sao celulas que atuam na defesa desgranulando, explicar o tipo de ativaçao e a resposta efetora dessas celulas. (4 pontos)**

eosinófilos: ativados por parasitas (patógenos grandes para serem fagocitados) , desgranulam proteínas com elevado poder microbicida e citotóxico (proteína básica principal, proteína catiônica do eosinofilo). Sao ativados também por IgE.

mastócitos: ativados por ruptura da membrana ou dano celular, por C3a/C5a, citocinas ou venenos, ou por IgE. Desgranulam aminas vasoativas que atuam na permeabilidade vascular, proteínas antimicrobianas e citocinas para alertar as celulas vizinhas.

NK: reconhecem celulas do hospedeiro danificadas ou infectadas. ativados por reconhecimento de falta de ligandos “inibidorios” ou para aumento de ligandos “ativador” nas celulas do hospedeiro. Matam a célula alvo alterada através de desgranulaçao de perforina e granzima, proteínas com elevada capacidade citotóxica.

**ESTUDO DIRIGIDO - B**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1. As defensinas são moléculas amplamente presentes no reino vegetal e animal. Elas atuam como (1 ponto)**

A) Antitoxinas

B) Proteínas antivirais

C) Enzimas microbicidas

D) Receptores de padrões moleculares

E) Peptídeos antimicrobianos

**2. Quando o sistema imune inato encontra um patógeno, qual molécula de superfície desenvolve o papel de reconhecimento? (1 ponto)**

A) Anticorpo

B) Receptor do linfócito NK

C) O complexo de ataque a membrana (MAC) do complemento

D) TLR

E) NLR

**3. Quais sao as principais vias de sinalização intracelular mediadas pelos receptores da imunidade inata? Em que resultam? (3 pontos)**

As principais vias de sinalização ativadas por receptores da imunidade inata sao:

* ativaçao de NF-kB e transcrição de genes pro-inflamatorios (citocinas, quimiocinas) (via TLR/Myd88, NOD2/RIP, RLR/STING)
* ativaçao de IRFs e trascriçao de genes com açao anti viral (IFN tipo 1) (via TLR/TRIF, RLR/STING)
* ativaçao do complexo do inflamassoma com produção rápida de citiocinas pro-inflamatorias (Il-1ß e IL18) (NLR/CASP1)

**4. Onde são originadas as células dendríticas e quais são suas principais funções? (2 pontos)**

As DC são originadas a partir de precursor mieloide na MO e se diferenciam nos tecidos em DC imaturas (i.e. epidermide: C de Langerhans, derma: DC dérmicas; etc). DC imaturas apresentam uma elevada capacidade de reconhecimento (muitos receptores na S) e projeções de membranas (dendritos) que aumentam a S de contato com eventuais patógenos. Após o reconhecimento de PAMPs/DAMPs acontece o processo de “maturação” e a DC adquire outras caraterísticas como a de “digerir” o patógeno endocitado para apresentação de Ag, a capacidade migratória para chegar ao LN mais próximo. Num ambiente proinflamatorios (citocinas) a DC è ativada e migra para LN para ativação dos linfócitos.

**5. Esquematize as três vias de ativação do sistema complemento (3 pontos)**

Via clássica: C1q reconhece o complexo Ag/AC e cliva C2 e C4 formando a C3convertase

Via lectinca: MBL reconhece manosio na S de patógeno e cliva C2 e C4 formando a C3convertase

Via alternativa: C3 se idroliza a C3b na ausência de moléculas inibitórias (hospedeiro).

A C3 convertase cliva C3 em C3b e C3a. O C3b cliva C5 em C5a e C5b. C3a e C5a são moléculas pro-inflamatorias e atuam ativando leucócitos. O C5b recruta as outras moléculas do complemento C6-C9 na superfície do patógeno para formação do complexo de ataque a membrana (MAC).

**ESTUDO DIRIGIDO - C**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1. Qual das seguintes afirmações não pode ser aplicada a medula óssea? (1 ponto)**

A) proliferação celular

B) diferenciação de linfócitos

C) interação celular

D) resposta antígeno-dependente

E) nenhuma das opções

**2. Sobre as células dendríticas, assinale a alternativa correta (1 ponto)**

A) São consideradas fagócitos profissionais

B) Tem sua origem no baço

C) São as células apresentadoras de antígeno profissionais

D) Quando ativadas, migram para a medula óssea

**3. Em relação às células NK (Natural Killer), assinale a alternativa incorreta e justifique (1 ponto)**

**a)** Os linfócitos NK são células citotóxicas importantes na resposta precoce às células do hospedeiro infectadas/danificadas

**b)** A ativação da célula NK è regulada por meio da interação entre receptores ativadores/inibidores e ligandos na superfície da célula alvo

**c)** Atuam fagocitando as células alvo

**d)** Após a ativação, liberam proteínas com atividade citotóxicas (perforina, granzima)

**4. Quais receptores solúveis (PRMs) discutimos durante a disciplina? Como atuam? (3) pontos)**

proteínas anti-microbianas: **lisozima** (enzima presente nas secreções, idrolisa peptideoglicano gram+ e na superfície das bactéria impede adesão e facilita fagocitose), **lactoferrina** (liga o Fe, compete pelo Fe com as bactérias, lipoperoxida membranas bactérias)

peptídeos anti microbianos: **defensinas** (presentes nas secreções, lisam membranas bactérias e vírus formando poros, atuam como quimiocinas e sinalizadores para celulas imunes)

moléculas de reconhecimento de padrões: **pentraxinas (CRP), collectinas (MBL**, liga mannosio), complemento (C3 liga superfícies micorbianas)

**sistema do complemento:** Proteínas plasmáticas (C1-C9) presentes no sangue como zimogenos (precursores inativos). È ativado por reconhecimento direto de PAMPs (C3), por reconhecimento mediado por anticorpos (C1) o por reconhecimento através de MBL. A ativaçao do sistema do complemento leva a remoçao dos patogenos (lise direita atraves do MAC) remoçao dos patogenos (opsonizaçao e fagocitose: C3b) induzir uma resposta inflamatoria (mediadores: C3a e C5a)

**5. Descreva o polimorfonucleado neutrófilo, seus receptores e seus mecanismos efetores (4) pontos)**

O PMN è o leucócito circulante mais abundante. E’ caraterizado por um nucelo polilobado e um citoplasma rico em grânulos contenendo moléculas antimicrobianas (i.e.: MPO, protease, lisozima, AMPs, lactoferrina). Apresenta vários PRRs na S (i.e. TLRs, CLRs) e receptores especializados para fagocitose (Scavanger R, rec de manosio, FcR, CR). Alem disso apresenta receptores para citocinas e quimiocinas e moléculas de adesão endotelial que permitem a chegada no local da inflamação. Após o reconhecimento de PAMPs/DAMPs pode desgranular o conteúdo antimicrobiano dos grânulos contra o patogeno, fagocitar (fagócito profissional) e matar o patógeno, ou formar NETs (redes de cromatina que engloba patógenos e auxiliam a remoção deles).

**ESTUDO DIRIGIDO - D**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1. Entre as citadas, qual proteína tem ação anti-microbiana? (1 ponto)**

1. Albumina
2. Lactoferrina
3. Mioglobina
4. Hemoglobina
5. Nenhuma das anteriores

**2. Descreva os principais receptores da imunidade inata. Quais reconhecem diretamente PAMPs/DAMPs e quais de modo indireto? (2 pontos)**

reconhecimento direto de PAMPs/DAMPs: TLRs, CLRs e scavanger (receptores de membrana) e NLRs e receptores para ácidos nucleicos (citosolicos). CLRs como o receptor de mannosio reconhecem polissacarídeos na superfície do patógeno e cooperam na fagocitose do mesmo. TLRs pertencem a uma família de 10 proteinas que formam homodimeros ou heterodimeros na membrana plasmática (es TLR4 rec de LPS, e TLR rec de flagellina) ou na membrana de endossomas (es TLR9 red de CpG, TLR3 rec de ssRNA). NLRs pertencem a uma família de 22 proteinas em humanos citosolicas. NOD2 reconhece MDP, NLRP3 reconhece DAMPs e PAMPs, NLRC4 reconhecem flagellina. RIG-1 e IFI16 sao exemplos de receptores de DNA citosolico e nuclear.

Reconhecimento indireto:

* receptores de complemento (CR): reconhecem o C3b ligado a patógeno
* receptores de Fc dos AC (FcR): reconhecem a parte costante do AC que ligou o Ag no patogeno

**3. Quais células são chamadas de fagócitos profissionais? Descreva os principais eventos que ocorrem durante a fagocitose. (3 pontos)**

Os polimorfonucleados neutrófilos e os monócitos/macrófagos são fagócitos profissionais.

1. reconhecimento do patógeno (scavanger, CLRs, FcR)
2. membrana do fagócito envolve o patógeno
3. o patógeno è ingerido no fagosoma
4. o lisossoma se fonde com fagosoma (fagolissosoma)
5. ativaçao do fagolisossoma
6. ROS e NO matam o patógeno e enzimas lisossomiais digerem o patogeno

**4. Quanto aos receptores Toll-like e o fator de transcrição ativado pelos sinais gerados pela ligação destes receptores, podemos afirmar (1 ponto)**

a) TLR4 é essencial para resposta a lipopolissacarídeos bacterianos; o fator ativado é o fator nuclear k-B.

b) TLR5 é essencial para resposta a lipopolissacarídeos bacterianos; o fator ativado é o fator nuclear k-B.

c) TLR9 é essencial para flagelina; o fator ativado é o fator transformador de crescimento β.

d) TLR4 é essencial para resposta a lipopolissacarídeos bacterianos; o fator ativado é o fator transformador de crescimento β.

e) Nenhuma das alternativas anteriores

**5. Sobre a sinalização entre as células imunes. Define citocinas e quimiocinas e cite alguns exemplos (3 pontos).**

Citocina: molécula solúvel secretada da uma célula produtora para sinalizar a uma célula alvo (i.e.: ativação, inibição, diferenciação, maturação)

Quimiocina: molécula solúvel secretada da uma célula produtora para recrutar uma célula alvo no local

Citocinas ativadoras: IL-1ß, TNF, IL-6, IFN-tipo 1,

Citocinas inibidoras: IL10, TGFß

Quimiocinas: IL8 para PMN, CCL2 para monocitos

**ESTUDO DIRIGIDO - E**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1. Sobre a imunidade inata, marque verdadeiro (V) ou falso (F), e justifique as alternativas falsas. (1 ponto)**

( ) Reconhece moléculas compartilhadas por grupos de micro-organismos e moléculas liberadas por células danificadas.

(  ) Não apresenta memória imunologica

(  ) O reconhecimento é feito de modo direto apenas por moléculas solúveis de reconhecimento de padrões e de modo indireto através dos receptores celulares

(  ) suas ações efetoras são fagocitose, produção de anticorpos e citocinas

(  ) tem componente humoral apenas

**2. Quais receptores reconhecem os PAMPs? Como esses componentes são classificados e cite exemplos (3 pontos).**

**3. O processo de opsonização leva a (1 ponto)**

( ) Fagocitose

( ) Formação do complexo de ataque a membrana (MAC)

( ) Formação de NETs por neutrófilos

( ) A lise da célula

**4. Cite os principais fagócitos e explique o mecanismo de fagocitose. (3 pontos)**

Os polimorfonucleados neutrófilos e os monócitos/macrófagos são fagócitos profissionais.

1. reconhecimento do patógeno (scavanger, CLRs, FcR)
2. membrana do fagócito envolve o patógeno
3. o patógeno è ingerido no fagosoma
4. o lisossoma se fonde com fagosoma (fagolissosoma)
5. ativaçao do fagolisossoma
6. ROS e NO matam o patógeno e enzimas lisossomiais digerem o patogeno

**5. Assine verdadeiro (V) ou falso (F) e justifique as afirmações falsas. (2 ponto)**

[ ] o liquido extracelular (linfa) é constantemente drenado dos gânglios linfáticos pelos vasos linfáticos para os tecidos.

[ ] o liquido extracelular (linfa) é constantemente drenado dos tecido pelos vasos linfáticos para os gânglios linfáticos

[ ] o sistema linfático capta os antígenos microbianos do sitio de entrada e transporta-os ao sangue

[ ] os linfócitos B localizam-se nos folículos da córtex do gânglio linfático, enquanto os linfócitos T são localizados mais centralmente

**ESTUDO DIRIGIDO - F**

Imunologia – Curso Ciências Biológicas (Turma noturna BMI 296)

Data:

Nome dos alunos e matricula

**1) Identifique os componentes celulares e humorais da imunidade inata. (3 pontos)**

Inata celular: monócitos/macrófagos, polimorfonucleados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), NK, mastócitos, células dendriticas

Inata humoral: sistema complemento, receptores PRRs solúveis (i.e.: proteínas de fase agudas)

**2) O que são proteínas NLR? Onde são encontradas e qual papel desenvolvem na resposta imune inata? (3 pontos)**

As proteínas NLRs são receptores de padrões moleculares que se encontram no citosol das células e contribuem ao reconhecimento inato de PAMPs e DAMPs que se encontram no citosol. Após o reconhecimento de PAMPs/DAMPs, os NLRs formam complexos proteicos para sinalização intracelular (NODsoma: ativação NF-KB e trascriçao genes proinflamatorios, antimicronìbianos) ou para liberação rápida de citocinas pro-inflamatorias (inflamassoma: IL-1ß e IL-18).

**3) Com relação à anatomia e desenvolvimento do sistema imune, assinale a opção correta e justifique a sua resposta. (1 ponto)**

a) O baço é um órgão altamente vascularizado e participa na manutenção do sistema imunológico removendo imunocomplexos e fagocitando microrganismos recobertos por anticorpos (opsonizados).

b) Macrófagos e células dendríticas, quando ativados, migram para a medula óssea

c) Os linfonodos, tecidos linfoides associados à mucosa e o baço são órgãos linfoides secundários.

d) Os antígenos são transportados para os linfonodos principalmente pelos vasos sanguíneos.

e) Os órgãos linfoides primários correspondem ao timo e ao baço.

**4) Assine verdadeiro (V) ou falso (F) e justifique as afirmações falsas. (2 ponto)**

( ) Os macrófagos ativados participam do remodelamento tecidual após a infecção.

( ) Os fagócitos internalizam os microrganismos no fagossomo; este se funde com o lisossomo, formando o fagolisossomo. Nos fagócitos ativados, os micróbios são destruídos pelas enzimas proteolíticas, por óxido nítrico e espécies reativas do oxigênio dentro do fagolisossomo.

( ) Os macrófagos e mastócitos são os principais fagócitos do sistema imunológico.

( ) A fagocitose é um processo independente de receptores de reconhecimento de padrões.

**5. Complete a frase (1 ponto). A ligação de MBL a moléculas contendo mannosio na superfície do patógeno**

A) inativa a cascada do complemento antes que possa danificar as células do hospedeiro

B) ativa a proliferação e diferenciação de linfócitos T

C) causa diretamente a liberação de histamina

D) é um exemplo de reconhecimento de padrões associados a patógeno