

PROVA 1

1. (2 pontos). Definir:

a. Monocito, granulocito e célula natural killer

Monocito: leucócito mononucleado de origem mieloide, núcleo a U, fagócito profissional. Após deixar a MO, circula no sangue (5-10% leucócitos circulantes) e entra nos tecidos onde se diferencia em macrófago ou em célula dendrítica.

Granulócito: leucócito de origem mieloide com núcleo polilobado e citoplasma rico em grânulos contendo proteínas com ação antimicrobiana e mediadores inflamatórios. Existem 3 tipos de granulócitos: o neutrófilo que é um fagócito profissional, representa a maioria dos leucócitos circulantes no sangue, é a primeira célula a ser recrutada no local da inflamação; o eosinófilo que desgranula em resposta a protozoário e patógenos não fagocitáveis, níveis baixos no sangue; o basófilo e o mastócito que desgranulam aminas vasoativas além das proteínas com ação antimicrobiana e mediadores inflamatório. O basófilo é circulante (raro) e os mastócitos são teciduais.

Célula natural killer: leucócito de origem linfóide, com núcleo monolobado e citoplasma abundante com grânulos citotóxicos. Célula circulante (5-10% dos linfócitos) importante na defesa anti-viral e anti-tumoral, reconhece células do hospedeiro alteradas e as elimina, induzindo apoptose.

b. PAMPs, DAMPs, PRRs e PRMs

Os PAMPs são padrões moleculares associados a patógenos, ou seja moléculas de microorganismo que não são encontradas no hospedeiro, como por exemplo lipopolissacarídeo ou peptidoglicano da parede de bactérias. Os DAMPs são padrões moleculares associados a dano/perigo, ou seja moléculas do hospedeiro liberadas por células danificadas/mortas ou produtos de degradação da matriz extracelular, como por exemplo ATP, DNA.

Os PRRs são os receptores de reconhecimento de PAMPs e DAMPs, ligados a membranas celulares (exemplo: TLRs, ManR, Scavenger R) ou citosólicos (exemplo: NLRs).

Os PRMs são receptores de PAMPs e DAMPs solúveis (exemplo: MBL, ficolinas, pentraxinas)

c. citocina, quimiocina, mediadores lipídicos

Citocina é uma molécula de sinalização entre células do sistema imune com efeito imunoregulador.

Quimiocina é uma molécula de sinalização entre células do sistema imune que controla a migração/residência dos leucócitos

Mediadores lipídicos são derivados dos fosfolípidos constituintes da membrana celular por ativação de fosfolipases. Desenvolvem ação pro-inflamatória.

2. (1 ponto). Marque verdadeiro (V) ou falso (F), e justifique as afirmações falsas.

(V). Nossos corpos enfrentam o maior ataque de patógenos através da nossa pele.

(V). O linfonodo filtra os antígenos fora do sangue.

(F). Os vasos linfáticos inferiores que drenam os espaços de tecido entram no baço. **O baço recebe não apenas circulação sanguínea.**

(V) Os mecanismos da imunidade inata existem antes da exposição aos microrganismos

(F) Os componentes celulares do sistema imune inato incluem barreiras epiteliais, neutrófilos e linfócitos T. **Os linfócitos T pertencem a imunidade adquirida.**

(V) As duas principais funções da imunidade inata são induzir a inflamação e bloquear a infecção viral das células pelas ações antivirais dos interferons tipo I

(F) As moléculas de reconhecimento de padrões (PRMs) solúveis são encontradas no plasma, incluindo as pentraxinas, coletinas e os receptores semelhantes a Toll. **TLRs são receptores de membrana.**

(V) O sistema complemento inclui várias proteínas plasmáticas que se tornam ativadas em sequência por clivagem proteolítica

(F) Os receptores semelhantes a Toll (TLRs) são indispensáveis para ativação da fagocitose. **Os TLRs não são receptores de fagocitose.**

(F) O reconhecimento das células infectadas pela célula NK acontece através do receptor de varredura (“scavenger”). **O reconhecimento das células infectadas pela célula NK é regulado por uma combinação de receptores ativadores e inibidores.**

Z

3. (1 ponto) Descrever como uma mucosa atua em termo de barreira química física.

A mucosa é constituída por células epiteliais estritamente conectadas através de junções fortes, para impedir a entrada de corpos estranhos. Ela é protegida por um estrado de muco que impede o contato dos microrganismos com o epitélio, e prende os microrganismos devido a própria densidade. As células epiteliais secretam várias moléculas com ação antimicrobianas, tais como lisozima (enzima glicolítica), proteases, lactoferrina, peptídeos antimicrobianos.

4. (1 ponto) Indivíduos com mutação nos genes da NADPH oxidase apresentam infecções bacterianas graves e recorrentes devido a defeito nos fagócitos. Explique esta afirmação.

A NADPH oxidase é responsável pela produção de radicais de oxigênio que desenvolvem uma importante ação microbicida no fagolisossoma. Deste modo os fagócitos conseguem reconhecer e fagocitar o patógeno, mas não conseguem digerir e eliminá-lo.

5. (1 ponto) Qual é a função da imunidade inata humoral? Faça exemplos de moléculas da imunidade inata humoral.

A imunidade inata humoral reconhece PAMPs e DAMPs e atua em vários modos:

- auxilia a fagocitose (opsonização)
- neutralização do patógeno
- ativa o sistema complemento

Fazem parte da imunidade inata humoral as proteínas do sistema complemento (C1-C9), as moléculas PRMs, tais como MBL, e proteínas de fase aguda (PCR, SAA).

6. (1 ponto). Após o reconhecimento, os PRRs induzem diferentes respostas celulares, que dependem tanto do padrão molecular reconhecido quanto do tipo celular. Faça 4 exemplos de receptores e das diferentes sinalizações ativadas por eles

TLR4/LPS: induz a ativação do fator de transcrição NF- κ B com consequente expressão de genes pró-inflamatórios (citocinas, quimiocinas, iNOS, COX)

TLR3/dsRNA: induz a ativação do fator de transcrição IRF com consequente ativação da resposta antiviral mediada por IFNs de tipo I (IFN α e β)

ManR/bactéria: induz a fagocitose da bactéria reconhecida, ativação do killing no fagolisossoma

NLRP3/LPS: induz a ativação da caspase-1 e a clivagem da pro-IL-1 β em IL-1 β

CR/C3b: induz ativação da fagocitose mediada pelo complemento

7. (1 ponto). Coloque na ordem certa esses eventos que acontecem durante a inflamação e componha um pequeno texto sobre o processo contendo essas frases

[9] Extravação dos neutrófilos

[11] Aumento temperatura corpórea (febre)

[5] Rubor, calor

[13] Eliminação do patógeno e/ou dano

[6] Ativação do endotélio

[1] Células teciduais e leucócitos residentes reconhecem PAMPs e DAMPs

[4] Vasodilatação e aumento permeabilidade vascular

[14] Eliminação dos neutrófilos apoptóticos

- [3] Ativação de mastócitos e produção de aminas vasoativas
- [16] Produção de citocinas anti-inflamatórias (TGF β , IL-10) e fatores de crescimento de fibroblastos e vasos (FGF, VEGF)
- [15] Volta a normalidade da microcirculação local
- [10] Extravação de monócitos
- [2] Produção de mediadores inflamatórios (p.ex: IL-1 β , TNF, PGE2) e quimiocinas (p.ex: IL-8, MCP-1)
- [7] Os componentes plasmáticos da imunidade inata humoral atingem o local da infecção/dano
- [12] Síntese de proteínas de fase aguda (p.ex: PCR, SAA) pelo fígado
- [8] Edema

8. (1 ponto) O ácido acetilsalicílico, conhecido popularmente como aspirina, é um medicamento utilizado no tratamento para inflamação (anti-inflamatório), e febre (antipirético ou antitérmico), devido ao seu efeito inibidor das ciclo-oxigenases. Por outro lado, os fármacos corticosteroides (por.ex. prednisona) exercem seu efeito anti-inflamatório inibindo a fosfolipase A2 e o fator de transcrição NF-kB. Comenta essa afirmação.

O ácido acetilsalicílico inibe as ciclo-oxigenases que são responsáveis pela produção de mediadores lipídicos, então o efeito anti-inflamatório é obtido pela inibição da produção desses mediadores.

Os corticosteroides atuam de modo mais abrangente pois inibem tanto a produção de ácido araquidônico (etapa a monte das COX) e conseqüentemente dos mediadores lipídicos, quanto a transcrição dos outros mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas) que dependem do NF-kB.

9. (1 ponto) Os peptídeos antimicrobianos representam uma possível alternativa aos antibióticos pelas atividades de amplo espectro e mecanismos de ação único. Comenta essa afirmação.

Os AMPs são peptídeos de defesa presentes tanto nas plantas quanto nos animais desde o mais simples invertebrados, e, apesar da grande quantidade de peptídeos existente em cada organismo/especie tendem a ter uma estrutura muito conservada. O mecanismo de ação dos AMPs baseia-se na estrutura catiônica anfipática desses peptídeos que interagem preferencialmente com membranas lipídicas não eucariotas, e uma vez penetrados no microbo podem inibir a síntese de DNA, mRNA ou proteínas. Vários ensaios clínicos utilizando AMPs tanto humanos que de outra origem (animal ou vegetal) foram executados ou estão em andamento para uso em humanos, próprio considerando a elevada homologia de estrutura e mecanismo anti-microbiano.