**NOME: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**N.USP: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Prova de recuperação**

**1. (1.5 pontos)** Sinalize verdadeiro ou falso

( **V** ) As 2 principais funções efetoras da imunidade inata são a indução da inflamação e a ação antiviral dos interferons de tipo I

(**F** ) Moléculas solúveis capazes de reconhecer padrão e moléculas efetoras são encontradas no plasma (p.ex. CRP e MBL). Elas interagem com ligantes microbianos e amplificam a resposta inata contra patógenos, diretamente ou ativando o sistema MHC.

( **F** ) As funções efetoras da imunidade inata são induzidas por receptores altamente específicos que se encontram nos linfócitos T.

(**F** ) Neutrófilos e mastócitos migram do sangue para o sítio inflamatório durante as respostas imunes inatas.

(**F** ) As células NK produzem a citocina ativadora de macrófagos selectina-E.

( **F** ) Os fagócitos reconhecem e respondem a produtos microbianos por meio de diversos tipos de receptores, incluindo TLR, BCR e MHC.

(**V** ) As citocinas pró-inflamatórias TNFα e IL-1β ativam as células endoteliais, estimulam a produção de quimiocinas e aumentam a hematopoese.

( **F** ) Indivíduos com mutações no complexo da NADPH-oxidase apresentam fagócitos com uma produção aumentada de ROS.

( **V** ) As respostas imunes inatas são reguladas negativamente através de citocinas regulatórias, tais como IL-10.

( **F** ) Células NK matam células do hospedeiro cuja expressão de MHC-I esteja aumentada.

**2. (1.5 pontos)** Sinalize verdadeiro ou falso

( **V** ) em linfócitos B a tolerância central é induzida quando células B imaturas reconhecem antígenos próprios multivalentes na medula óssea

( **F** ) a imunidade humoral no trato gastrointestinal è dominada pela secreção de IgG no lumen, onde os anticorpos neutralizam os patógenos invasores

( V) as respostas imunes aos organismos comensais e antígenos alimentares no lúmen do trato gastrointestinal são minimizadas por vários mecanismos, incluindo apresentação de antígenos microbianos luminais pelas células dendríticas as quais são especializadas em induzir Treg

( F ) os linfócitos T CD4+ podem se diferenciar em Th17 que inibem a inflamação e a ativação de neutrófilos

( **F** ) os anticorpos monoclonais sao produzidos por um único clone de linfócitos B e reconhecem vários determinantes antigênicos

(**V**) a recirculação de linfócitos è o processo pelo qual os linfócitos virgens migram continuamente do sangue parta dentro dos órgãos linfoides secundários, de volta ao sangue pelos vasos linfáticos e para dentro de outros órgãos linfoides

( **F** ) a hipersensibilidade tardia ou de tipo IV è mediada por anticorpos IgA contra antígenos da matriz extracelular

( **F** ) na deficiência de RAG1 ou RAG2 observa-se a ausência ou deficiência de linfócitos NK

**( F** ) a infecção pelo HIV-1 leva a imunodeficiência secundaria por depleção de células T CD8+

(**V**) a resposta imunológica capaz de destruir células tumorais consiste em linfócitos citotóxicos, NK e macrófagos ativados

3**. (1 ponto) Recem-nascidos com mutação nos genes *RAG1* ou *RAG2* apresentam infecções recorrentes e se não tratados morrem nos primeiros anos de vida. Explique esta afirmação.**

Rag-1 e Rag-2 são as proteínas responsáveis pela catalise da recombinação somática dos genes das Imunoglobulinas, TCR e BCR. Mutações nos genes para essas proteínas afetam a produção dos receptores para antígenos dos linfócitos T e B interferindo com o desenvolvimento deles. Mutaçoes nesses genes portanto levam a ausência de linfócitos maduros e resultam em uma severa doença, a Imunodeficiência Combinada Grave (ambos os tipos de células T e B são deficientes).

**4. (2 pontos) Descrever o sistema complemento, a sua ativaçao, as suas funções e como interage com os outros componentes humorais e celulares da imunidade inata.**

O sistema complemento é composto por proteínas solúveis (denominadas C1-C9) no sangue, que em resposta a ativação por patógenos reagem entre si numa cascada proteolítica que tem como função a remoção do patógeno da circulação sanguínea. Ele pode ser ativado por 3 vias:

- atraves da ligação de receptores solúveis de lectinas a superfície do microorganismo, por exemplo a proteína MBL que reconhece o manose (via lectinica)

- atraves da idrolise da proteína C3 na superfície do microrganismo (via alternativa)

- atraves da ligação da proteína C1q ao complexo anticorpo/antígeno (via clássica)

As 3 vias levam a clivagem da proteína C3, com formação das moléculas C3a e C3b. C3b em conjunto com outras proteínas do sistema (C2a e C4b, ou Bb) forma a C5-convertase que promove a clivagem da C5 em C5a e C5b. C3a e C5a são mediadores inflamatórios e induzem o recrutamento (quimiotaxia) e a ativação de leucócitos (principalmente neutrófilos e monócitos). C5b em conjunto com as moléculas C6-C9 monta um poro na membrana lipídica do microorganismo levando a lise do patógeno.

A lise direta do patógeno é uma das funções principais do sistema, as outras são:

- osponizaçao e auxilio na fagocitose do patógeno (mediada por C3b)

- indução da inflamação (mediada por C3a e C5a)

- eliminação dos complexos antígeno/anticorpo

- neutralização

O sistema interage com os fagócitos (como opsonina e como mediador inflamatório) e em geral ativando a imunidade celular, e com os anticorpos (via clássica)

**5. (4 pontos)** O vírus da influenza entra em contato com o nosso organismo.

a. Quais células e receptores da imunidade inata entram em ação e como?

Receptores intracelulares de tipo TLR e NLR, RIG que reconhecem proteínas ou acido nucleico viral e sinalizam induzindo a produção de IFN de tipo I. O IFN-I atua estabelecendo um estado antiviral na própria célula infectada e tbm nas células vizinhas.

As células NK reconhecem células infectadas por vírus e podem elimina-las através da secreção de proteínas citoliticas (granzima e perforina) ou Fas/FasL.

b. A imunidade especifica pode contribuir na ação antiviral? Se sim, como?

Os linfócitos B produzem AC anti-virus que atuam neutralizando o patógeno na fase extracelular e potencializando a fagocitose e a ativação do sistema complemento.

Os linfócitos T CD8+ reconhecem as células infectadas que expõem MHC-I com peptídeos virais e podem elimina-las de modo semelhante aos NK.

Os linfócitos CD4+ podem auxiliar a resposta imune ativando uma resposta de tipo Th1, que através da produção de IFNg ativa a produção de IgG especificas, potencializa os Mø e ativa os CD8+.

c. Qual é o sentido de tomar a vacina profilática contra o vírus da influenza? Qual é a resposta protetora que é ativada pela vacina? Porque é uma vacina que precisa ser tomada cada ano?

A vacina profilática induz Ac específicos e memoria imunológica contra o vírus, mimetizando o primeiro encontro entre o S.I. e o patógeno. A resposta protetora é a produção de Ac. Cada ano existe uma epidemia de vírus da influenza de cepas diferentes e a vacina é desenvolvida para uma cepa especifica. Sendo que o vírus da influenza é um vírus muito variável, a vacina anual não cobre qualquer cepas.