

São Paulo, 01 março de 2020.

**Professor:** Jean Pierre Schatzmann Peron

**Atividade:** Contextualização entre Imunidade Inata e a COVID-19.

O mundo está passando por um de seus maiores desafios dos últimos anos. A pandemia do novo coronavírus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2) iniciada em Wuhan, China, em dezembro de 2020<sup>1</sup>, já é responsável por 750 890 pessoas infectadas e mais 36 000 óbitos ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_4)). Embora o vírus cause uma doença semelhante a um resfriado, cerca 2.8-15%, dependendo das coortes estudadas, podem evoluir para a forma grave de COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease-19)<sup>2</sup>. O Brasil tem atualmente 4.579 casos e 165 óbito (<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46622-brasil-registra-4-579-casos-confirmados-de-coronavirus-e-159-mortes>). Trate-se de uma situação em que ações conjuntas entre governo e sociedade, e principalmente profissionais de saúde, são fundamentais para superarmos a situação da melhor forma.

Sendo assim, no intuito de sabermos mais sobre o SARS-CoV-2, sua patogênese, e o sistema imune, elabore sobre as questões abaixo. As informações podem ser encontradas em livros texto, aulas on line e artigos científicos.

**Questão 1)** O SARS-CoV-2 é um corona vírus, assim como os SARS-CoV e o MERS-COV, responsáveis pelas epidemias de 2002 e 2013, respectivamente. Os coronavírus são vírus envelopados. Após a fusão da proteína SPIKE com a membrana da célula do hospedeiro, o material genético, ou seja, uma fita de RNA+ de até 32Kb é liberado no citoplasma. Neste momento, dois fenômenos ocorrem:

- i) a tradução de proteínas virais, como proteínas do capsídeo, SPIKE e polimerases e,
- ii) replicação viral, durante a qual as polimerases virais, formam os replisomas, que são estruturas de dupla fita de RNA (dsRNA).

Sendo assim, descreva sobre o Padrão Molecular Associado aos Patógenos (PAMPs) presente, o receptor de padrão (PRR) e via de sinalização disparada nas células do hospedeiro.

**Questão 2)** Dentre a família de Receptores de Padrão de Patógenos (PRRs), podemos citar a família dos Nod-Like Receptors (NLR), dentre eles o NLRP3 por exemplo. Os mesmos são expressos em inúmeras células do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas, mas também em células não imunes, como células epiteliais ou endoteliais. Sendo assim, descreva como você acha que esta via estaria envolvida resposta imune contra o SARS-CoV-2.

**Questão 3)** A COVID-19 é principalmente caracterizada pela pneumonia, com intenso infiltrado mononuclear e exudato intra-pulmonar, evidenciando a intensa presença de líquido. Esse líquido é um resultado na intensa resposta imune local, que tenta eliminar o vírus, porém, acaba resultando no fenômeno descrito. Sendo assim, descreva como se dá tal fenômeno. Qual a importância de moléculas como prostaglandinas e IL-1?

**Questão 4:** A letalidade da COVID-19 é cerca de 2,8-15%, sendo os pacientes acima de 60 anos e com comorbidades como hipertensão, diabetes e cardiopatia os mais vulneráveis<sup>2</sup>. No trabalho em anexo<sup>3</sup>, discutimos que, uma das possibilidades para tal observação é que tais pacientes apresentam uma maior expressão da molécula Enzima Conversora da Angiotensina (ACE-2)<sup>4</sup>. Uma molécula importante na resposta imune local é o TNF- $\alpha$ . Explique como ele é produzido e qual seu papel na doença.

Questão 5: Uma vacina contra o SARS-CoV-2 seria a melhor saída para combatermos a pandemia, não só no momento, mas a evitando no futuro. As vacinas são compostas de antígenos do patógeno em questão, no caso proteínas virais, para a geração de linfócitos T e B de memória. Todavia, durante a vacinação, os adjuvantes têm papel fundamental para uma vacina eficaz. Sendo assim, responda:

5a) O que é um adjuvante vacinal? Qual sua função? Quais vias de sinalização são ativadas? Quais adjuvantes são usados em humanos?

5b) Na tentativa de elaborar a vacina, um cientista testou diferentes adjuvantes. Dentre eles, o Lipopolissacarídeo (LPS), o Peptidoglicano (PGN) e Poly I:C. Quais dos três você acha que seria mais eficaz como adjuvante contra o SARS-CoV-2. Por quê?