

Exercícios - Aula 3

1) Defina PAMPs e DAMPs e exemplifique. Em seguida, compare os receptores de reconhecimento de padrão (PRR) e os receptores de antígeno (BCR e TCR) em termos de especificidade.

PAMPs são moléculas presentes em microrganismos e ausentes em células de mamíferos; são exemplo de PAMPs: LPS (polissacarídeo presente na superfície de bactérias gram-negativas), flagelina (proteína presente no flagelo de algumas bactérias) e DNA simples fita (material genético de alguns vírus). DAMPs são moléculas presentes em contextos de dano tecidual e ausentes em condições de homeostasia; são exemplos de DAMPs: ATP extracelular e HMGB1 extracelular. Tanto PAMPs quanto DAMPs são reconhecidos e desencadeiam respostas dos componentes da imunidade inata. Os PRRs apresentam um reconhecimento menos específicos por reconhecerem moléculas presentes em diversos microrganismos ou em diversas situações de dano (são capazes de diferenciar, por exemplo, uma bactéria de uma célula do hospedeiro, mas frequentemente não diferenciam duas bactérias distintas); já os receptores de antígenos apresentam um reconhecimento mais específico (não só diferenciam duas bactérias diferentes, mas duas proteínas da mesma bactéria e dois domínios diferentes da mesma proteína, por exemplo).

2) Considerando a definição de inflamação (resposta caracterizada por alterações na microvasculatura que resultam no acúmulo de componentes do sistema imune em um local), explique como as principais citocinas pró-inflamatórias da imunidade inata contribuem para a inflamação localmente e sistemicamente.

As principais citocinas pró-inflamatórias da imunidade inata (IL-1, IL-6 e TNF α) promovem a inflamação localmente ao induzir alterações na microvasculatura, como aumento da permeabilidade vascular, e ao ativar leucócitos presentes no local da inflamação. Sistemicamente, essas citocinas agem na medula óssea e no fígado, estimulando, respectivamente, a hematopoiese e a produção de proteínas de fase aguda. Tanto as células geradas na hematopoiese quanto as proteínas de fase aguda podem se acumular no local da inflamação e contribuir para a eliminação do agente agressor.

3) Apenas o reconhecimento do antígeno associado a moléculas de MHC é suficiente para ativação de linfócitos T. Discuta a afirmação acima.

A afirmação está incorreta. A ativação de linfócitos T requer 3 sinais: o estímulo conferido pelo complexo peptídeo-MHC reconhecido pelo TCR, o co-estímulo de moléculas co-estimulatórias e a sinalização de citocinas presentes no microambiente. A ausência, por exemplo, do co-estímulo não apenas impede a ativação de células T, como pode induzir um estado de não-responsividade (conhecido como anergia) ou morte celular.

4) Classifique as afirmações abaixo como verdadeiras ou falsas, justificando as falsas.

a) As moléculas co-estimuladoras são constantemente expressas na superfície das APCs e atuam exclusivamente na ativação de linfócitos T.

Falsa. As moléculas co-estimulatórias só são expressas na superfícies das APCs quando estas células passam pelo seu processo de maturação, no qual são ativadas por PAMPs ou DAMPs.

b) As células T se diferenciam em células citotóxicas ou auxiliares nos linfonodos periféricos.

Falsa. As células T se diferenciam em células citotóxicas (CD8) ou auxiliares (CD4) no timo durante o seu processo de maturação.

c) O subtipo de células T helper induzida contra o patógeno não influencia na capacidade do hospedeiro de controlar a infecção.

Falsa. O subtipo de célula T helper influencia a sua resposta efetora e, consequentemente, a sua capacidade de contribuir para a eliminação de um patógeno. Células diferenciadas durante infecções contra helmintos frequentemente não são eficazes no controle de infecções por vírus, por exemplo.

d) Células T podem entrar em estado de anergia quando estimuladas apenas por moléculas co-estimulatórias.

Falsa. A anergia pode ser induzida quando células T são estimuladas pelo TCR mas não pelas moléculas co-estimulatórias, isto é, quando recebem o estímulo, mas não o co-estímulo.

5) Quais são os mecanismos pelos quais uma célula T citotóxica pode induzir morte na célula-alvo.

As células T citotóxicas podem induzir morte nas células-alvo por dois mecanismos distintos. O primeiro ocorre pela liberação de perforinas e granzimas; as perforinas perturbam a estabilidade da membrana plasmática das células-alvo e facilitam a entrada das granzimas para o citosol das células-alvo. Uma vez no citosol, as granzimas induzem apoptose na célula-alvo. O segundo mecanismo ocorre pela interação entre receptores de morte celular expressos na célula-alvo e os seus ligantes expressos na célula T citotóxica; essa interação também resulta em apoptose na célula-alvo.

6) Cite uma citocina produzida por cada subtipo de célula T CD4⁺, indicando uma de suas funções.

Células Th1: IFN γ - age na ativação de macrófagos, aumentando a sua capacidade fagocítica e microbicida.

Células Th2: IL-4 - induz troca de isotipo em células B, estimulando a produção de IgE.

Células Th17: IL-17 - age nas células do estroma, como fibroblastos, induz a produção de citocinas que recrutam e ativam neutrófilos.

7) Explique duas funções efetoras de anticorpos, indicando como elas podem contribuir para a eliminação de um patógeno. Para cada uma delas, indique um isotipo de anticorpo que possui essa função.

Opsonização (IgG): ocorre quando os anticorpos recobrem a partícula-alvo (vírus, bactérias, etc); a partícula-alvo recoberta por anticorpos é mais facilmente reconhecida e fagocitada por fagócitos como macrófagos e neutrófilos. Uma vez fagocitada, a partícula-alvo é eliminada no interior dos fagócitos.

Neutralização (IgG e IgA): ocorre quando os anticorpos se ligam na partícula-alvo (toxinas, vírus, bactérias, etc) impedindo a sua interação com células do hospedeiro; uma vez que essa interação é, muitas vezes, necessária para a patogenicidade da partícula-alvo, ao impedi-la, impedissemos que a partícula-alvo cause danos ao hospedeiro.

8) Sobre ativação T-independente e T-dependente de células B, complete:

- a) Na ativação T- dependente de células B, o antígeno se liga ao BCR e é internalizado, sendo processado e apresentado via moléculas de MHC de classe II para células T.

- b) O processo de **troca de isotipo** que permite a geração de diferentes subclasses de anticorpos ocorre apenas na ativação **T-dependente** de células B.
- c) A ativação T-independente de linfócitos B não resulta em células de **células de memória**, não conferindo, portanto, proteção em contatos posteriores com o mesmo antígeno.
- d) Os **plasmócitos** correspondem ao estágio final de diferenciação de células B ativadas, sendo de vida **curta** na ativação T-independente e de vida **longa** na ativação T-dependente.
- e) De forma geral, em um primeiro contato com o antígeno, predominam anticorpos do subtipo **IgM**; em contatos posteriores com o mesmo antígeno, predominam anticorpos do subtipo **IgG**.

9) Qual a principal diferença estrutural entre uma molécula de anticorpo ancorada à membrana e uma solúvel? Qual processo é responsável por gerar essas diferentes isoformas das moléculas de anticorpo?

A principal diferença é um domínio transmembrana presente nas moléculas de anticorpo ancoradas à membrana e ausente nas moléculas de anticorpo solúveis. O processo responsável por essa diferença é o processamento alternativo (ou *splicing* alternativo) do RNA mensageiro.