

Lista de Revisão: 02
Karla Karoline Santos Ramos – Monitora PAE

1. Durante a sepse, o sistema imune do hospedeiro apresenta uma resposta inicial exacerbada seguida de um estado de imunossupressão.
 - a. Quais são os principais mediadores inflamatórios envolvidos na fase inicial da sepse?
 - b. Explique por que pacientes sépticos podem evoluir para uma imunodeficiência adquirida transitória.
 - c. Cite uma estratégia terapêutica em estudo que busca modular a resposta imune na sepse.

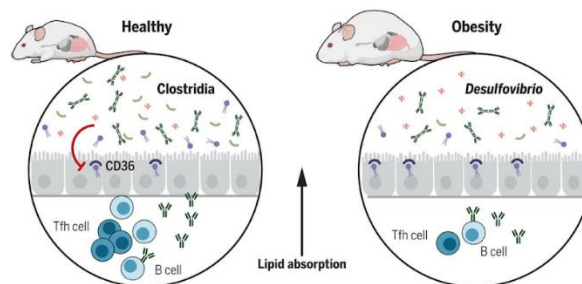
2. Estudos recentes mostram que a vacina BCG pode induzir o que atualmente é chamado de “imunidade inata treinada”.
 - a. O que significa “imunidade inata treinada”? Qual a diferença da memória imunológica clássica mediada por linfócitos T e B?
 - b. Quais mecanismos celulares e moleculares estão envolvidos na reprogramação funcional dos monócitos/macrófagos nesse processo?
 - c. Descreva como a imunidade inata treinada pode ser tanto benéfica (proteção contra infecções heterólogas) quanto prejudicial (exacerbação de inflamação crônica).

3. A mucosa intestinal deve manter um equilíbrio entre tolerância a antígenos alimentares/comensais e resposta efetora contra patógenos
 - a) Qual o papel da IgA secretora nesse contexto?
 - b) Cite citocinas envolvidas na diferenciação de linfócitos T reguladores na mucosa intestinal.
 - c) Explique como a ruptura desse equilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de enteropatias inflamatórias (ex.: doença de Crohn, colite ulcerativa).

4. O sistema imunológico contribui para a manutenção da homeostasia no organismo tanto “respondendo” aos antígenos quanto os “tolerando”. Embora os mecanismos responsáveis por estas duas respostas sejam complexos, é possível distinguir uma “lógica” inerente a esta escolha. Qual é ela? Do que ela depende, molecularmente, no

sistema imune e como ela pode ser subvertida, fazendo que o sistema imune “erre” em sua escolha inicial e favoreça o estabelecimento/desenvolvimento de doenças?

5. Um artigo publicado em 2019 na revista científica *Science* mostrou como alterações no funcionamento do sistema imune podem ter consequências inesperadas. Os pesquisadores observaram que as bactérias do gênero *Clostridium*, que são predominantes na microbiota saudável, inibem a expressão de CD36 no epitélio intestinal e, consequentemente, moderam a absorção de lipídios que depende desta molécula (veja a figura abaixo).



Os camundongos que exibem uma mutação que causa respostas deficientes de linfócitos T auxiliares foliculares (Tfh) e anticorpos IgA alteram a composição da microbiota com o predomínio de bactérias do gênero *Desulfovibrio*, que está associado ao aumento da expressão de CD36. À medida que esses camundongos envelhecem, eles desenvolvem obesidade, apesar de comerem uma dieta normal. Mostrando seu conhecimento de imunologia, explique como os linfócitos Tfh podem ser importantes para regular o metabolismo dos animais nesse modelo experimental.

6. A suscetibilidade a doenças autoimunes tem uma base genética e vários *loci* foram associados como fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças. Explique como a deficiência dos genes *FAS* e *AIRE* está relacionada com síndromes graves caracterizadas por múltiplos sintomas autoimunes.
7. As células T reguladoras (Treg) podem ser produzidas no timo (Treg tímicas ou naturais) e diferenciadas na periferia durante respostas imunes (Treg induzidas). Explique 3 mecanismos de ação de uma célula T reguladora.
8. Os linfócitos T CD4⁺ virgens (*naïve*) podem se diferenciar em subpopulações com funções efetoras e fenótipos diferentes. Uma subpopulação pode se transformar em

outra subpopulação e, eventualmente, pode até retornar à subpopulação inicial. Na literatura, esta característica é chamada de plasticidade celular. Cite um exemplo de plasticidade de linfócitos T CD4⁺, citando os estímulos necessários para seu desenvolvimento e as características fenotípicas e funcionais das subpopulações de linfócitos T CD4⁺ resultantes de cada etapa da plasticidade que você escolheu.

9. Dentre os mecanismos de geração da diversidade dos receptores dos linfócitos, assinale aqueles que ocorrem tanto nos linfócitos T quanto nos linfócitos B:

- () Diversidade juncional (inserção de nucleotídeos pela enzima TdT)
- () Hipermutação somática
- () Diversidade combinatória (mediada pelas enzimas RAG1 e RAG2)
- () Receptores na forma de membrana e na forma secretada
- () Recombinação de troca de classe
- () Edição do receptor

10. Dentre as imunodeficiências, a chamada “síndrome do linfócito nu” caracteriza-se por mutações que levam à ausência de moléculas de MHC na superfície das células.

A) Descreva alguma alteração/mutação em uma das vias de processamento de antígenos e explique como ela levará à ausência da expressão de moléculas de MHC.

B) Considerando a situação descrita, quais as consequências em termos de geração de linfócitos T no timo e que tipo de resposta imune será afetada na periferia? Por que?

11. Em uma cultura de células de macrófagos foram adicionadas bactérias *E. coli* que expressam uma proteína fluorescente verde (GFP) constitutivamente. Ao observar a cultura celular em um microscópio, notou-se que a bactéria se encontrava no interior dos macrófagos. Foram feitos dois experimentos:

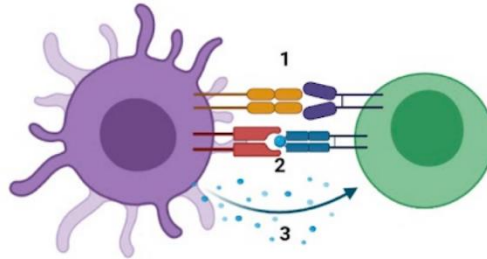
I – Tratamento com inibidor de imunoproteassoma;

II – Tratamento com inibidor da acidificação dos lisossomos.

Após esses tratamentos, os macrófagos foram incubados com a *E. coli* e posteriormente co-cultivados com células T específicas para antígenos dessa bactéria.

Em qual dos experimentos você espera encontrar maior proliferação de linfócitos? Por quê?

12. Observe a figura abaixo e responda:



a) Quais são as duas células representadas na figura? Ao que correspondem os números 1, 2 e 3? Justifique sua resposta.

b) Qual seria a consequência para a célula verde (à direita) caso a interação 1 fosse inibida? Justifique sua resposta

13. Descreva uma situação de “cooperação imunológica” entre os componentes dos sistemas inato e adaptativo, ou seja, o inato ajudando o adaptativo e o adaptativo ajudando o inato.

14. Um paciente possui defeitos na ativação de macrófagos e linfócitos B que depende da função da população de linfócitos T_{CD4}⁺. Este paciente apresenta uma deficiência grave de imunidade celular contra microrganismos intracelulares, mas o seu soro mostra um aumento significativo de anticorpos da classe IgM. O diagnóstico molecular revelou uma deficiência na expressão funcional do ligante para CD40 (CD40L), caracterizando uma doença conhecida como síndrome de hiper-IgM ligada ao X.

Responda:

a) Por que ocorre um aumento nos níveis séricos de IgM nesse paciente?

b) Explique os eventos genéticos responsáveis pela mudança (*switch*) de cadeia pesada dos anticorpos.

c) Qual a importância da interação CD40L:CD40 na ativação de linfócitos e macrófagos?

d) Explique quais fatores são necessários para que ocorra a troca de classe para IgG. Por que ela é importante?

15. Os linfócitos T CD4⁺ podem se diferenciar em sub-populações de células efetoras denominadas Th1, Th2, Th17 e Treg que produzem grupos distintos de citocinas e realizam funções diferentes. Analise as situações abaixo e responda as questões levantadas:
- a) O paciente L.I.S. apresentou um quadro grave e disseminado de infecção pelo fungo *Candida albicans* (candidíase disseminada). Qual resposta predominante foi desenvolvida por este paciente (Th1, Th2 ou Th17)? Quais citocinas foram produzidas e quais as suas principais funções?
 - b) A ativação de qual(ais) subpopulação(ões) levaria(m) a um estado de imunoproteção? Explique os mecanismos efetores desta(s) subpopulação(ões) de células T.
 - c) A ativação de células Treg seria benéfica no caso da doença grave? E no caso de resposta imunoprotetora?
16. Descreva como ocorre a ativação de células B de maneira timo-independente (T-independente) e timo-dependente (T-dependente). A sua resposta deve incluir os elementos imunológicos presentes em cada tipo de ativação, a natureza do antígeno e as classes (isotipos) produzidas nessas respostas.
17. Por que alguns tipos de imunodeficiências estão associados a um aumento da incidência de autoimunidade? Cite um exemplo de imunodeficiência que se encaixe nessa categoria e explique o quadro clínico resultante.
18. O microambiente é essencial para a modulação das respostas imunes. No intestino, há um equilíbrio entre respostas reguladoras e efetoras ou de memória. Que citocinas estão envolvidas nesse equilíbrio em situação normal e em situação de infecção?