



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com
seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em:
02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, Vaga:
MC-053 – Setorização: Fronteiras na Imunologia: Vacinas e
imunoterapia; Imunologia clínica; Imunobiologia de tumores;
Imunometabolismo; Microbiota e imunologia de mucosas, do
Departamento de Imunologia – Instituto de Microbiologia Paulo
de Góes – CCS – UFRJ

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 480657

12) Metabolismo de células do Sistema Imune.

Metabolismo são processos que envolvem reações responsáveis por converter substratos em energia. Essa energia é proveniente da dieta responsável por converter que fornece material necessário para esses processos. O metabolismo envolve reações catabólicas onde há uma quebra de produtos com ~~gasto~~ de grande energia que é o ATP. No anabolismo, ocorre a formação de produtos e isso envolve gasto de energia, grande ATP.

As células do sistema imune, assim como todos os sistemas do nosso corpo e outras células, necessitam das reações metabólicas que contribuem em diferentes processos como na ontogenia de células; desenvolvimento e maturação; ativação das células diante de resposta imunológica; proliferação e processos de contração da resposta imune, e por fim, no reparo tecidual. No conjunto dessas atividades, nós chamamos de homeostase, ou seja, são respostas de equilíbrio entre as diferentes etapas e que precisam de ajustes finos para o não desenvolvimento de diferentes tipos de patologia, na manutenção de um organismo saudável. A esse ajuste fino, nós chamamos de regulação metabólica. Portanto, as interações imuno-metabólicas são essenciais para o não desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade, diabetes tipo 2, esteatose hepática, entre outras doenças clássicas metabólicas, além de doenças que podem causar distúrbios metabólicos, e geram alterações nos perfis de resposta imune como o câncer.

SBD

(2)

As principais vias metabólicas utilizadas pelo sistema imune são:

1) Glicólise: que consiste na quebra da glicose em 2 moléculas de ácido pirúvico quando em pouco de ATP. Essa reação ocorre em meio anaeróbio, porém pode ser feita em meio aeróbico no chamado epito de Warburg que gera energia rápida e é muito utilizada por células tumorais. A glicólise ocorre no citoplasma da célula.

2) Ciclo de Krebs: Essa via ocorre na mitocôndria e consiste na quebra da molécula de ácido pirúvico em acetil CoA e gera ATP.

3) Oxidação fosforilativa: Ocorre a oxidação de H^+ na cadeia respiratória de elétrons, quando 32 ATPs e moléculas de H_2O já que o O é o aceptor final de H^+ .

4) Metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos: também há o processo de quebra de moléculas de ácidos graxos, formação de glutatona e nos aminoácidos há a formação de amônia.

5) Ciclo do fosfato há um processo de formação de NADPH que é muito importante na formação dos superóxidos no interior dos fagossomos como em macrófagos, sendo importante no processo de killing de patógenos fagocitados.

Dependendo do estágio de desenvolvimento e da resposta da célula imune, ocorre um processo ou semelhantes que vão continuar na atividade da célula. De uma maneira geral, as células imunes fazem o uso pela glicólise, ciclo de Krebs e oxidação fosforilativa.

As células T, por exemplo, durante todo o estágio de desenvolvimento possuem metabolismo voltado para essas vias, sejam células Thelper CD4 ou células TCD8 citotóxicas. No entanto, células T com perfil Th17 e Treg também optam por processos que envolvem metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos e isso está relacionado também com as suas localizações no sistema imune de mucosa, principalmente no trato gastrointestinal, onde a disponibilidade desses nutrientes favorece a aquisição

Sto

esses metabólitos por essas células.

As células B quando não ativadas possuem preferência pela glicólise, ciclo de Krebs e oxidação fosforilativa. Porém diante de sua ativação e necessidade de diferenciação podem envolver outras vias como no metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos. Isso acontece, preferencialmente, em sua diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos, sendo importante sua síntese de imunoglobulinas. Células B de memória mantêm os processos de glicólise como principais por conta da intensa proliferação celular e rápida resposta contra específica contra os patógenos.

Células do sistema imune inato em geral utilizam metabolismo de glicose e usam também lactato para suas atividades efectoras. No entanto, células fagocíticas também podem usar a via dos pentoses visto por conta da produção de espécies reativas de oxigênio e superóxido que são importantes na morte do patógeno dentro dos fagolisossomos. Nesse contexto, além do macrófago que já foi mencionado anteriormente, nos podemos citar os neutrófilos.

Essas vias de conversão ou indução de glicólise nas células possuem como na via de mTOR o processo de ativação.

A plasticidade da resposta imunológica envolve também essa mesma plasticidade ~~em~~ no metabolismo das células, e, normalmente, o processo de defesa também pode estar induzido esses fatores.

Um exemplo disso, no ambiente tumoral, essas células convergentes podem consumir todos os metabólitos do ambiente e também podem induzir um ambiente de hipóxia. Esse ambiente de hipóxia pode induzir HIF-1 α em células convergentes e com isso, essas células passam a expressar PD-1 (ligante de Programmed Death 1) que pode se ligar com as células T por PD-1 e induzir a exaustão celular, ou seja, essas células as funções efectoras dessa célula. Isso acontece porque a formação desse complexo vai reduzir o metabolismo de glicólise em células T afetando seus processos de proliferação celular e produção de citocinas inflamatórias. Em contrapartida, células convergentes ampliam a via dos glicólise

4
aumentando sua proliferação, promovendo também ~~o~~ metástase.

As micróglia também são células que tem vasto repertório metabólico e podem usar diferentes vias para obtenção de energia. É do conhecimento que elas fazem não só a glicólise, mas também utilizam a fosforilação oxidativa, metabolismo de ácidos graxos e de aminoácidos para suas funções normais. No entanto, diante de doenças neuroinflamatórias, esses processos são reduzidos, principalmente o da glicólise, trazendo comprometimento em suas funções e provocando a cronificação de doenças.

Na ~~obesidade~~ tecido adiposo magro é possível encontramos macrófagos que possuem o perfil M2, que são anti-inflamatórios. Além disso, ~~isso~~ há também uma ~~for~~ maior diferenciação de células T para o perfil TH2 e ambiente favorável para T reguladores. No entanto, diante da obesidade e pelo maior aporte de ácidos graxos nas células, o ambiente que antes era mais supressor, passa para um ambiente inflamatório. ~~Estes~~ Macrófagos adquirem perfil M1 e há maior produção de citocinas pró-inflamatórias no ambiente provocando perfil de diferenciação para TH1. Esse constante ambiente ~~é~~ inflamatório causado pela obesidade favorece inclusive o desenvolvimento de outras doenças metabólicas como diabetes tipo 2 e esteatose hepática.

Por fim, as interações imuno-metabólicas cada vez são mais estudadas no campo do imunometabolismo e são importantes para a compreensão das implicações dessa correspondência não só no entendimento da doenças, mas também na busca de terapias que promovam o combate a essas patologias. Dessa forma, foi retornado aqui ~~a~~ importância do metabolismo e seus aspectos na homeostase, também foram apresentados as principais vias metabólicas e as suas influências nas células através do papel que elas exercem na resposta imune seja no desenvolvimento, maturação, ativação, retroação e reparo tecidual. Vimos, portanto, a plasticidade metabólica em virtude dessa resposta imune e da saúde.

10) Imunodeficiências

O sistema imunológico é responsável pela manutenção da homeostase do organismo através do combate a patógenos, além de todo processo de regulação da resposta imunológica desde o seu desenvolvimento até o reparo tecidual. No entanto, diante de diferentes tipos de imunodeficiências podemos ver a quebra desse estágio de homeostase com a consequente desenvolvimento de uma doença.

A imunodeficiência tem como conceito a existência de um ou mais fatores genéticos que podem influenciar na deficiência da resposta imunológica, além disso, pode existir a aquisição de alguma condição que sope interferência de outros fatores como infecções, mudanças epigenéticas e que vad induzi alterações na resposta imunológica levando ao desenvolvimento de alguma patologia.

A imunodeficiência pode ser dividida em congênita ou primária, e em adquirida ou secundária.

Na imunodeficiência primária podemos ter a imunodeficiência da resposta inata, como na produção de ~~esta~~ NADH por células fagocíticas, fazendo com que essas células percam a condição de matar patógenos em fagocitose. Outra condição é a deficiência em moléculas de adesão (LAD1, LAD2, LAD3) em leucócitos durante processo de inflamação, quando leucócitos precisam aderir em integrinas, selectinas e ICAMs na parede do endotélio promovendo diapedese e migração para sítio de infecção. Com a falta dessa adesão também há um desprovemento de agregação plaquetária e há ~~na~~ indução de hemorragias. Esse tipo de imunodeficiências são descobertos ainda durante a infância quando há o desenvolvimento de infecções fúngicas e bacterianas de repetição, no caso da deficiência de NADH e de hemorragias, no caso de deficiência de moléculas de adesão leucocitárias.

Outra condição que faz parte do grupo de ~~doenças~~ imunodeficiências primárias são as deficiências na resposta celular.

Shgo

6

Essa imunodeficiência implica no desenvolvimento da resposta adaptativa por células T como no caso da Síndrome de DiGeorge. Nessa síndrome ocorre uma deficiência genética na produção de células T causando atropia tímica. O paciente apresenta também prejuízo dos glândulas paratiroideas e fissuras do palato, além de grande susceptibilidade a diferentes infecções.

Outra imunodeficiência é a de moléculas do sistema complemento ~~como~~ que são importantes na ~~resposta~~ ~~contra~~ indução de reações que vão culminar na formação de complexo MAC em patógenos levando a lise por complemento. Além disso, também são importantes na opsonização de patógenos, liberação de moléculas de inflamação que vão atrair fagócitos para o ambiente, inclusive estimulando a atividade ~~dependente~~ ~~de~~ citotóxica dependente de anticorpo por células como NK. Um exemplo de doença é a Lúpus eritematoso sistêmico (LES) que apresenta deficiência em C1, C2, C3, C4, ~~trazendo~~ no complemento. A doença pode apresentar no paciente condições inflamatórias na pele como em caso de borbulhas e deposição de imunocomplexos em articulações, trazendo dor.

Outra imunodeficiência primária pode estar relacionada com células B, trazendo prejuízo na produção de anticorpos e maturação da célula. Exemplo disso, podemos destacar a deficiência em IgA. A IgA é uma importante imunoglobulina presente nas mucosas, saliva, leite materno e outros secreções, responsável pelo combate a patógenos extracelulares, por exemplo. Com a ausência de IgA, além de uma maior incidência de doenças inflamatórias intestinais como as colites, há também uma menor absorção de lipídios do lúmen intestinal acontecendo em episódios diarreicos.

Outra deficiência ainda na questão das células B é na imunoglobulina IgM, na chamada HPIgM. Com a ausência na formação dessa imunoglobulina, há um prejuízo na maturação de células B e na troca de classes de imunoglobulinas, prejudicando a resposta humoral no indivíduo.

A última imunodeficiência dentro da classificação primária é a combinada com deficiência de células B e T. Essa condição é uma das mais graves porque implica em total prejuízo tanto na resposta imune humoral quanto celular, fazendo com que o indivíduo esteja totalmente suscetível a infecções. O caso mais conhecido na história é o de David Vetter, mais conhecido como "menino bolha", por viver em condições completamente livres de acesso a patógenos em uma estrutura desenvolvida para isso. David morreu aos 12 anos em consequência de um transplante de medula mal sucedido. Em modelos experimentais, podemos observar essa condição em camundongos "nude", que são utilizados para estudar diferentes respostas imunes ligadas à células T e B.

Na imunodeficiência adquirida ou secundária, ela surge ao longo da vida em decorrência de fatores externos e que podem desenvolver tal condição. Esses fatores externos podem estar relacionados aos hábitos de vida, exposição a fatores que podem influenciar alterações epigenéticas, condições crônicas de doenças, nutrição e doenças infecciosas. Dentre as condições mais ~~comuns~~ estudadas podemos citar a infecção por HIV que é causada por um vírus que se replica dentro de células e, em especial, de células TCD4, comprometendo a imunidade do indivíduo e tornando-o mais suscetível à infecções oportunistas.

Emfim, as imunodeficiências são patologias que ~~podem~~ ser classificadas em primárias ou secundárias e que correspondem a forma como são desenvolvidas. Nas primárias abordamos imunodeficiências na resposta inata; de sistemas complemento; de resposta de células T; de resposta humoral; e imunodeficiência combinada de células B e T. Já na imunodeficiência secundária, falamos de suas implicações e damos como exemplo a infecção pelo vírus do HIV.

A última imunodeficiência dentro da classificação primária é a combinada com deficiências de células B e T. Essa condição é uma das mais graves porque implica em total prejuízo tanto na resposta imune humoral quanto celular, fazendo com que o indivíduo esteja totalmente suscetível a infecções. O caso mais conhecido na história é o de David Vetter, mais conhecido como "menino bolha", por viver em condições completamente livres de acesso a patógenos em uma estrutura desenvolvida para isso. David morreu aos 12 anos em consequência de um transplante de medula mal sucedido. Em modelos experimentais, podemos observar essa condição em camundongos "nude", que são utilizados para estudar diferentes respostas imunes ligados à células T e B.

Na imunodeficiência adquirida ou secundária, ela surge ao longo da vida em decorrência de fatores externos e que podem desencadear tal condição. Esses fatores externos podem estar relacionados aos hábitos de vida, exposição a fatores que podem influenciar alterações epigenéticas, condições crônicas de doenças, nutrição e doenças infecciosas. Dentre as condições mais comumente estudadas podemos citar a infecção por HIV que é causada por um vírus que se replica dentro de células e, em especial, de células TCD4, comprometendo a imunidade do indivíduo e tornando-o mais suscetível à infecções oportunistas.

Enfim, as imunodeficiências são patologias que ~~podem~~ são classificadas em primárias ou secundárias e que correspondem a forma como são desenvolvidas. Nas primárias abordamos imunodeficiências na resposta inata; de sistemas complemento; de resposta de células T; de resposta humoral; e imunodeficiência combinada de células B e T. Já na imunodeficiência secundária, falamos de suas implicações e damos como exemplo a infecção pelo vírus do HIV.

15) Imunoterapia

A imunoterapia consiste na utilização do próprio sistema imune como mais eficaz para o combate a diferentes patologias. A história da imunoterapia se mistura a história da imunologia de tumores, quando o "Pai da Imunoterapia" em 1891 desenvolve as "toxinas Colein" a partir de uma mistura de toxinas estroptocócicas injetadas em tumores de pacientes. A partir daí foram desenvolvidos diferentes formas de imunoterapia que hoje encontram sucesso não só no campo de oncologia como também em diferentes patologias como doenças autoimunes, doenças crônicas e infecções.

Dentro da imunoterapia existem as terapias com células T onde essas células são retiradas do paciente, tratadas de diferentes formas, estimuladas a proliferar e injetadas ou reinfundidas nos pacientes após algum tipo de tratamento supressor, como quimioterapias em pacientes oncológicos. Dentro essas terapias podemos falar:

1) Cart cells ou terapia com células T quimicamente modificadas (CM). Células T são modificadas geneticamente quanto a introdução de uma quimera em TCR, independente do reconhecimento por molécula de MHC. Essas células se tornam mais eficientes nos combates a células cancerígenas. São usadas, principalmente, para leucemias e linfomas.

2) Terapia com células T do ambiente tumoral - em que são selecionadas células T com alta capacidade de reconhecimento do tumor, essas células são ampliadas in vitro, também sofrem alterações genéticas ampliando mecanismos de homing para o microambiente tumoral. Após essas modificações, são reinfundidas no paciente. Esse tipo de imunoterapia tem sido estudada para tumores sólidos.

Outro tipo de imunoterapia é com o uso de anticorpos monoclonais e os imunochekpoints. Existem os anticorpos monoclonais conjugados em que estão associados a radioisótopos ou substâncias quimioterápicas e que vão potencializar tratamentos de radioterapia e quimioterapias.

10
continuando para a redução dos efeitos colaterais desses terapias.

Os anticorpos monoclonais ~~na~~ também podem ser encontrados na forma naked e, nesse caso, favorecem a atuação do combate a patogenicidade pelo sistema complemento, também podem ativar vias da ~~resposta~~ resposta imune através da atividade citotóxica mediada por complemento de células como NK.

Outra forma de atuação dos anticorpos monoclonais é através dos checkpoints imunológicos ou pontos de verificação da resposta imune. Os checkpoints imunológicos fazem parte da regulação da resposta imune, promovendo respostas exacerbadas ou induzindo respostas inibitórias e que são importantes para a manutenção da homeostase imunológica. Os imunocheckpoints são encontrados em eventos específicos ao longo da vida, como gravidez, alvearimento de tecidos, transplantes, e continuam no processo de tolerância imunológica. Existem diferentes receptores envolvidos nesse processo como CTLA-4 encontrado em células T regulatórias. No entanto, gostaria de destacar o PD-1 (Programmed death 1) encontrado em linfócitos T, e que tem seu ligante PD-L1 encontrado em células apresentadoras de antígenos e células B e células convicinas. Quando há a formação do complexo PD-1/PD-L1 ocorre o desenvolvimento de uma cascata de sinalização com início de IP3 e AKT acarretando em redução dos fatores efetores de células T. O que, portanto, a redução da produção de IL-2, aumento de ~~citocinas~~ citocinas supressoras, IFN γ e TNF; aumento de citocinas supressoras no ambiente como IL10 e TGF β , aumento da expressão de receptores inibitórios como LAG-3 e TIM-3 e, consequentemente, proliferação de células T CD4 e T CD8. A esse quadro nós chamamos de exaustão celular de células T.

A exaustão celular pode ser induzida diante de quadros de infecção constante, como em doenças crônicas e tem também por células oncológicas. Quando é realizada imunoterapia com anticorpos monoclonais anti PD-1 ou anti PD-L1, nesse caso, ~~com~~ a célula T é reavivada, ~~passando~~ restabelecendo suas funções efetoras. O nivolumabe é um dos anticorpos monoclonais utilizados na clínica oncológica e que vem apresentando

grande sucesso contra melanoma e alguns cânceres unais.

Uma forma mais moderna ou uso dessa terapia é a utilização de anticorpos biespecíficos. Esses anticorpos têm a capacidade de se ligar a dois receptores simultaneamente como PD-1 e CTLA-4, ampliando as respostas específicas para esses receptores e reduzindo a quantidade de anticorpos necessários e com isso, reduzindo os efeitos colaterais da imunoterapia e provocando resposta imune de costalking

Uma outra forma de indução dos anticorpos se dá por imunidade passiva com o uso da tecnologia de mRNA, tão popularizada com a pandemia do COVID-19, mas que já são desenvolvidos há muitos anos.

Para essa imunoterapia é realizada uma construção de mRNA com uma estrutura 5'-3' que contém o gene de interesse do anticorpo que se quer gerar adicionado de uma calda poliA em uma extremidade e de 7-metilguanoxina na outra extremidade. Essa construção é encapsulada por nanopartícula lipídica em microfluidica e injetada por via endovenosa. Nos hepatócitos esse mRNA será lido e ~~ter~~ ocorrerá a produção dos anticorpos de interesse. A imunidade passiva pode ser feita para diferentes anticorpos ou receptores de interesse médico, em que a partir de doses mínimas, a nível de picomolares, o paciente consegue produzir os anticorpos responsáveis por combater patógenos. É uma imunoterapia extremamente específica, pois só atua no ~~receptor~~ receptor de interesse.

Ainda utilizando a tecnologia de mRNA, outra proposta seria o uso de pequenas moléculas de RNA (siRNA) que são utilizados de maneira exógena como reguladores da resposta imune. Esse siRNA é feito de dupla fita de RNA, sendo uma fita sense e a outra anti-sense tendo o acréscimo de dois nucleotídeos na extremidade 3'. Esse siRNA também passa por encapsulamento por nanolipídios. Uma vez injetado no paciente, esse nanolipídio é incorporado pela célula onde é liberado no citoplasma e o siRNA que é ~~de~~ ligado ao complexo de silenciamento conhecido por RISC. Essa formação quando encontra ~~o~~

o mRNA de interesse, degrada esse mRNA fazendo com que a célula não expresse determinada proteína. Dessa forma, essa tecnologia também vem sendo estudada não só no campo da oncologia, mas também na hemofilia. A vantagem da terapia também é a especificidade e inclusão de baixas doses de tratamento, e, geralmente, é aplicada intralésional.

Outra forma de imunoterapia é o uso de citocinas. A primeira citocina utilizada na história foi a IL-2, importante na proliferação de células T, estimulando o aumento da resposta celular. Hoje já são utilizados citocinas como IL-15, IL-7, IL-4, IFN γ e IL-17. Essa última é utilizada no tratamento de distúrbios crônicos intestinais como colite ulcerativa e Doença de Crohn em que há grande participação de células Th17 produtoras de IL-17, responsável pela intensa resposta inflamatória.

Por último, destaca as vacinas ~~proteicas~~^{terapêuticas} como imunoterapia para diferentes doenças. As vacinas ~~proteicas~~^{terapêuticas}, que ainda são a forma mais cara de tratamento, muitas vezes são personalizadas, ou seja, são desenvolvidas de acordo com cada caso do paciente. Elas podem usar proteínas, polissacarídeos de determinados tipos de doenças para serem produzidos, como o caso de neoantígenos provenientes de tumores.

Porém nesses casos, essas vacinas podem ser produzidas com diferentes tipos de tecnologias, sendo a mais usual, a vacina de mRNA. Vacinas de mRNA podem ser feitas em duas construções diferentes como convencional que corresponde a não replicativa, e self amplificante que é auto replicativa. Na convencional é feita a construção 5' 3' com o gene da proteína de interesse (podendo ser mais de uma) e a vacina após aplicada, ela entra na célula e é traduzida a proteína de interesse que estimulará a resposta imune específica seja celular ou humoral. Na construção self amplificante é feita também da mesma forma, porém há um acúsculo de RNA polimerase que vai amplificar o número de cópias da proteína de interesse na célula, aumentando ainda mais a resposta imune. Ambos as construções são vantajosas por não necessitarem de adjuvantes por serem

bastante imunogênicos. Porém a técnica é muito cara quando desenvolvida de modo exclusivo.

Também é possível realizar a vacina ~~para~~ terapêutica a partir do uso de células, e o mais comum é utilizando células dendríticas. Essas células são modificadas geneticamente para que tenham uma maior especificidade no reconhecimento dos antígenos de interesse e possam contribuir para uma resposta adaptativa mais robusta e, portanto, mais específica para ~~de~~ o combate a patologia.

As imunoterapias, assim como qualquer tratamento, podem apresentar diferentes efeitos colaterais, desde os mais comuns até formas mais graves. Os eventos mais comuns correspondem a fadiga, rash cutâneo, diarreias, dor de cabeça, náuseas que devem ser comunicados ao médico para serem controlados. Na forma mais grave, pode ocorrer eventos inflamatórios como algumas neuropatias e também o desenvolvimento de ~~doenças~~ ^{doenças} ~~auto~~ autoimunes quando essa imunoterapia é prolongada. De modo geral, os sintomas aparecem em até 6 meses do início do tratamento.

Além disso, com o avanço nos estudos das imunoterapias é possível atender à diferentes tipos de doenças, não só oncológicas, e que hoje também já podemos ver em doenças autoimunes, infecções virais como HIV, e hepatite B; doenças parasitárias como Toxoplasma e Leishmaniose, entre outras patologias. Desta maneira ~~podemos~~ podemos abordar aspectos conceituais e históricos sobre a imunoterapia e as diversas tecnologias e implicações desenvolvidas ao longo dos anos, como as terapias com células T, uso dos anticorpos monoclonais em suas diferentes apresentações, uso de citocinas e das vacinas terapêuticas.

The first part of the document is a letter from the Secretary of the State to the President of the United States. The letter is dated 18th March 1848 and is addressed to the President at the White House, Washington. The letter is signed by the Secretary of the State, James Buchanan. The letter is a copy of a letter that was sent to the President by the Secretary of the State on 18th March 1848. The letter is a copy of a letter that was sent to the President by the Secretary of the State on 18th March 1848. The letter is a copy of a letter that was sent to the President by the Secretary of the State on 18th March 1848.

SSO.