

1



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

8/15

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: 922329

Imunodeficiências: tópico do

Por conceito, as imunodeficiências são caracterizadas quando ocorrem falhas nas células e processos feitos pelo sistema imune.

As imunodeficiências podem ser divididas em imunodeficiências primárias (defeitos em genes / congênitas) ou imunodeficiências adquiridas ou secundárias (onde o indivíduo nasce com seu sistema imune funcional, porém por alguma questão secundária passam a ter falhas nas células da resposta imune).

Falando um pouco mais sobre a imunodeficiência primária, esta ainda pode ser dividida em que tipo de resposta ela afeta.

Existem deficiências na resposta humoral, na resposta celular ou em ambas.

E mais especificamente as falhas genéticas podem ocorrer em processos e células da resposta imune inata, resposta adquirida e também em ambas as respostas.

Essas falhas podem afetar a resposta do indivíduo à infecção por microrganismos, a processos alérgicos, em processos inflamatórios maternos e por agentes do meio ambiente.

A divisão em defeitos na resposta inata e adaptativa são didaticamente mais simples de entender, portanto a partir daqui indicarei alguns exemplos de imunodeficiências primárias de acordo com esta forma de divisão.

1) Imunodeficiências - Inata

a- A primeira imunodeficiência de resposta inata que eu gostaria de citar é a Doença Granulomatosa Crônica, onde defeitos em genes específicos ocasionam

②

①

Falhas em fagocitose de células fagocíticas principais sítio em macrófagos. Esse defeito/mutação genética impede a formação de fagossomos e da fagocitose. A fagocitose é um processo primordial tanto para a homeostase quanto para os injeções a microorganismos e mutação em genes que abrangem a fagocitose modulam a resposta de macrófagos, neutrófilos, células B. Além disso regulam negativamente a expressão de moléculas de superfície e ^{a produção} ~~resposta~~ também de moléculas de NADPH. E podem prejudicar a expressão de antígenos em MHC bem como prejudicar a fagocitose (fagocitos de células apoptóticas são importantes para homeostase, seleção negativa no timo, etc).

b- A segunda imunodeficiência 1º de sistema linfático regula negativamente a migração e adesão de células linfáticas. A adesão da adesão leucocitária. Nesta doença há defeitos nos genes que promovem a expressão de LAD1, LAD2 e LAD3 e com isso defeitos em integritas como α e β integritas e moléculas de adesão em geral. Esta falha gera problemas na migração de leucócitos importante na homeostase mas principalmente na migração para áreas inflamadas e/ou com ~~adão~~ ^{presença} de microorganismos. Leucócitos em geral são recrutados para o sítio por exemplo de infecção e fazem todo o processo de adesão, rolamento e diapedese dependentes de L-selectinas LE-P selectinas, VCAMs e ICAMs atraídas por quimiocinas com a participação de quimiocinas. Isto faz com que a resposta de adesão e migração seja influenciada bem como toda a resposta imune que decorre de migração celular principalmente de leucócitos.

c- Uma outra imunodeficiência que dita a importância do sistema imune (não ~~é~~ ^é ~~uma~~ ^{uma} ~~mutação~~ ^{mutação} e dá ~~por~~ ^{por} mutação em genes de complemento. Falhas nos componentes mais altos do complemento (e formadores do MAC - Ataque a membrana) C6, C4 e C8 + C9 prejudicam respostas a microorganismos que não são eliminados via destruição por MAC, ^{além disso} prejudicam respostas de recrutamento de células imunes visto que há uma influência também em alguns componentes como C3a e C5a em alguns casos mais raras.

③

d- O último defeito relacionado a resposta imata ~~foi~~ descrito ^{como HLH} ~~no HLH~~ ^{Mostrou} ~~de HLH~~ falhas em regulação hormonal por níveis de mutação nos genes $Myd88$. Essa imunodeficiência modula a resposta de fagocitose que são impedidos de fundir pelo defeito na proteína formada. A influência negativa não está em macrófagos, neutrófilos e células fagocíticas.

É importante notar que falhas em células e componentes inatas podem provocar deficiências não somente na resposta imata mas em toda resposta imune já que há a interação de moléculas liberadas para células.

Para algumas deficiências existe a possibilidade de transplante de medula óssea, mas para outros casos o indivíduo é levado a morte principalmente nas imunodeficiências que envolvem resposta humoral e resposta celular.

Saindo do eixo da resposta imata e olhando para as imunodeficiências que podem afetar respostas adaptativas (de células T e B) há algumas deficiências bem descritas e estudadas. Liste-as abaixo.

a) SCID - Indivíduos podem ter deficiências em genes que são responsáveis pela diferenciação de células T em células de linhagem linfocitária B e T. Mutação por ex em $IL-7\alpha$ e ADA podem gerar falhas na diferenciação. E mutação em $RAG1$ e 2 também podem ocasionar falha na amadurecimento de células T no timo e células B na medula. $RAG1$ e 2 são os principais enzimas de rearranjo de VDS em células que expressam TCR ou BCR. Esses indivíduos normalmente ~~vivem~~ não resistem às mutações após o nascimento a não ser que haja transplante de medula ou timo.

b) Síndrome dos linfócitos NKS (falha em MHC-II). Nesta imunodeficiência há mutação específica em genes por exemplo $CITA$ ou $RFX5$ que impedem a célula de expressar MHC-II em sua superfície. Problemas são relacionados à resposta imata com por exemplo maturação de células dendríticas e macrófagos que não expressam MHC-II. Como também em células T e B.

4

Os células B não conseguiram apresentar antígeno via MHC-II (como macrófagos, células dendríticas por exemplo). E as células T ^{CD4} foram comprometidas visto que para o seu desenvolvimento no timo elas necessitam de MHC-II de células epiteliais tímicas do córtex e medulares para a passagem da etapa onde são duplo positivos CD4⁺CD8⁺ a simples positivos CD4⁺ e também para posterior seleção negativa tendo seu TCR para ~~os~~ antígenos de células restritas (TRA).
Além disso, a resposta de células TCD8 também estava prejudicada por causa da cooperação TCD4 x TCD8. Sem linfócitos TCD4 também não haverá a cooperação e auxílio destas células TCD4 com macrófagos no sítio de infecção por exemplo.

Sem a cooperação os macrófagos não conseguem se ativar via CD80-CD86 e ^{respostas a} infecção que precisam de vias intracelulares ^{antecipadas a necrose,} ficarem prejudicadas. Além de falhar na cooperação com linfócitos B por diminuição de células TCD4⁺.

c) Ainda no tema MHC, outra via crucial desta via em componentes do processamento de antígenos citoplasmáticos em questão como imunodeficiência. Defeitos em TAP1, TAP2 e tapasina (componente enzimático para a participação do antígeno processado por proteossomos) levam a falhas no acoplamento do antígeno ao MHC de classe I que ~~está~~ é formado no RER.

Essas falhas implicam em menor número de células TCD8 desenvolvidas no timo já que as células epiteliais tímicas ^{corticais e} medulares não conseguiram expor seus antígenos via MHC-I. A seleção positiva e negativa de linfócitos TCD8 no timo ~~está~~ prejudicada. Problemas com infecção que dependem de linfócitos T citotóxicos e ainda células NK também são prejudicadas nos ^{respostas} defeitos. Além de falhas nas células nucleadas de todo o organismo.

d) Uma das mais bem conhecidas imunodeficiências relacionadas à células T é a síndrome de DiGeorge. Nesta doença os indivíduos tem hipoplasia do timo ou seja o timo não funciona adequadamente e com isso toda o desenvolvimento de linfócitos T fica comprometido. São defeitos maxilares, fenda palatina, problemas cardíacos e rins nos indivíduos. Animais timectomizados e transplantados com timo reestabelecem a resposta de células T. E a migração de células que saem do timo já está

9

sendo aplicada ~~ao teste~~ aos testes feitos em recém nascidos, visto a importância do timo produzindo células TCD4 e TCD8 funcionantes, diversas e sem auto reatividade.

Algunhas imunodeficiências são ligadas especificamente a cromossomos. As mais estudadas são as ligadas ao cromossomo X, como a síndrome granulomatosa ligada ao X ^{falhas e mutações em receptores de citocinas} a síndrome que acomete linfócitos B pela mutação em BTK, a síndrome em falhas na rede de retículo secretório, mutação em perforinas e ainda a síndrome IPex que atinge as células CD25⁺ Foxp3⁺ T regulatórias.

Esta última acometendo ~~um~~ indivíduos de sexo masculino visto só utilizam um cromossomo X.

Essas síndromes mais somente prejudicam imunidade adquirida com o passar da idade. Por exemplo, a ação da perforina está vinculada a células TCD8 citotóxicas em sua via de morte de células alvo via apoptose através de granzima mas também células NK terão sua funcionalidade prejudicada. Na síndrome que acomete a agamaglobulinemia via BTK impede a produção de anticorpos que culminará da não maturação de células B (visto seu BCR ser composto por IgM) e sem sua secreção de anticorpos. A não secreção de anticorpos impedirá neutralização de microorganismos e opsonização bem como haverá impedimentos de ativação de complemento via clássica e ADCC (citotoxicidade dependente de anticorpos) em células secretoras de grânulos como eosinófilos e neutrófilos.

Ainda em relação a anticorpos falta mencionar a síndrome de hiper IgE onde há falhas na diferenciação de células Th1 e Th17 e com isso há o grande predomínio de células T do tipo 2 que auxiliam linfócitos B a produzirem anticorpos IgE. E também a síndrome do hiper IgM relacionada a defeitos em genes de CD40 impedindo a ligação CD40-CD40L tão importante para licenciamento da APC para o segundo sinal na ativação de linfócitos, para ativação de macrófagos auxiliados por células TCD4⁺ e super

6

importante para a troca de classe de imunoglobulina. Sem a ligação de CD40-CD40L nos centros germinativos entre linfócitos B e células T foliaulares a troca de classe não poderia ser realizada o que aponta para o nome da síndrome: linfócitos produtores de somente IgM.

A avaliação de imunodeficiências podem ser feitas principalmente por avaliação de exames fenotípicos utilizando citometria de fluxo e o tratamento dependerá da falta genética podendo ser levado em conta o transplante de medula.

As imunodeficiências são a "personificação" da importância da regulação genética e todo o organismo.

Já as imunodeficiências adquiridas ou secundárias podem ser provocadas por ambiente, infecção, medicações tóxicas, ~~medicação~~ quimioterápicos ~~impróprios~~. O exemplo mais estudado é o HIV, vírus de imunodeficiência adquirida que promove a Aids e a queda de células TCD4 no organismo.

O ^{vírus de HIV} foi descoberto em 1980 na África e distes genéticas mostraram a similaridade com o SIV ~~em~~. O HIV foi descoberto em 1980 quando houve uma grande quantidade de pessoas com ~~doença~~ ~~doença~~ ~~doença~~. Para entendermos o que o HIV promove precisamos entender a biologia do vírus. HIV é um vírus de RNA que promove a produção de DNA e proteínas virais por meio de transcriptase reversa. Na sua superfície ele tem a GP120 que tem afinidade por células CD4+ principalmente TCD4+. Quando GP120 se conecta o CD4 mudamos conformação e liberamos GP40 promovendo a entrada do vírus na célula. A cada entrada do vírus num pedaço de célula, ele leva parte da membrana do TCD4 fazendo com que estas células fiquem com sua membrana prejudicada levando a sua eliminação. O vírus também deixa na célula parte de sua membrana promovendo a aglomeração de células nas infectadas e células infectadas.

7

① a queda no número de linfócitos TCD4 é associada a
uma queda também de TCR visto que células TCD4 cooperam
com TCR. O indivíduo HIV é suscetível até a infecção oportunistas.
② tratamento de indivíduos com HIV segue o protocolo HAART com a
associação de vários inibidores.

JR

8

Jl

Metabolismo de células do sistema imune - tópico 12

Avanços em tecnologia ~~propiciaram~~ como a genômica, metabolômica, proteômica e etc propiciaram a associação do metabolismo à imunologia. Assim duas disciplinas historicamente distintas puderam ser interconectadas. Quando citamos o imunometabolismo temos que avaliar a interferência do metabolismo nos células imunes bem como a resposta imune ao metabolismo principalmente em doenças.

Os recentes e recentes estudos sobre imunometabolismo vieram em parte da epidemia de obesidade que acomete o mundo e as doenças inflamatórias associadas a ela.

Na obesidade por exemplo quando há o aumento de adipócitos, também há o aumento de células da resposta imune que podem perfurar o total de umas de 50% do tecido adiposo. A compreensão de como as células imunes se comportam metabolicamente tanto na homeostase quanto em infecções e doenças são a chave para diagnósticos de doenças metabólicas e doenças.

Para citarmos o metabolismo das células do sistema imune precisamos entender que as células respondem modificações para que possam cumprir seu papel quando são ativadas e que geralmente é diferente de células em repouso. Células da resposta imune e adaptativa sofrem modificações energéticas e metabólicas para sua funcionalidade.

Os mecanismos metabólicos abrangem a glicólise, o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), a cadeia respiratória oxidativa e biogênese mitocondrial (OXPHOS) e a β oxidação. Os sensores mais envolvidos nesses mecanismos são o AMPK, mTOR, HIF1 α , SREBP e PPAR γ .

Os estudos sobre o imunometabolismo vem desde 1990, ^{com estudos sobre metabolismo de macrófagos.} mas o conceito imunometabolismo vem de 2011 quando o itaconato também passou a ser citado.

Abaixo segue pontualmente a descrição dos modos bem estudados tubéculas

10

81

Para as células dendríticas, o succinato também atua promovendo influxo de Ca^{2+} e migração de células dendríticas.

As des ras células que precisam também ser constantemente remodeladas metabolicamente para poder se adequar as suas funções de resposta imune inata e resposta de interface com resposta adaptada.

As des também aumenta a glicólise com sua atividade remodelando a fosforilase oxPHOS para glicólise e assim promovendo produção também de citocinas e moléculas pró inflamatórias em sua atividade por exemplo.

Em relação aos linfócitos T quando quiescentes eles utilizam o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) ^{OXPHOS} porém quando ativados eles aumentam a glicólise. ~~ativados~~ Eles utilizam a glicose e também glutamina ~~para~~ para produção de lactato, aspartato e glutamato.

Em linfócitos TCD4 recentemente foi visto que o mTOR induz a diferenciação em células TCD4 efetoras (TH1, TH2 e TH17) e que citocinas TH1 aumentam a glicólise como via metabólica. Na ausência de mTOR essas células T se diferenciam em células T regulatórias.

E na ~~presença~~ ^{ausência} de citocinas ~~TH1~~ ^{TH1} as células aumentam a fosforilase oxidativa.

Essa diferença metabólica parece com as distintas funções que o linfócito precisa realizar quando ativado.

Além de citando mTOR mas agora falando sobre células TCD8, estudos recentes também mostraram a via metabólica de mTOR induzindo ~~as~~ a memória.

A presença de mTOR leva a células a se diferenciarem em células efetoras e a ausência de mTOR leva a diferenciação de TCD8 de memória.

Outra via de sinalização associada com resposta imune e metabolismo é a via TRAF6 onde na ausência de TRAF6 o TCD8 pode se remodelar para células efetoras com metabolismo de via glicólise e na presença de TRAF6 as células TCD8 se remodelam para células de memória.

11

9

Já os linfócitos B quando ativados e competentes para realizar suas funções tem aumento da via OXPHOS e do ciclo de Krebs (TCA) uma vez que a via glicolítica.

É importante ressaltar também que os linfócitos T fazem glicólise mesmo na presença de oxigênio (glicólise aeróbica) e isso se assemelha ao efeito Warburg nos células de câncer.

Muitos nos estudos está surgindo sobre imunomodulação principalmente em doenças metabólicas como obesidade e diabetes e ainda suas consequências inflamatórias como resistência a insulina, aterosclerose, câncer, asma e etc. É extremamente importante olhar a bioquímica das células e moléculas da resposta imune dentro do contexto das doenças metabólicas só assim terapias novas poderão ser desenvolvidas e assim tratar a inflamação em doenças metabólicas ou ~~tratar~~ ^{tratar} o metabolismo - em doenças inflamatórias será a chave do futuro de muitas doenças.

Na obesidade há o aumento de macrófagos, TCD4, TCD8, e a diminuição de Th2, Treg. Estudos na obesidade e em doenças inflamatórias crônicas com aumento de Treg, citocinas anti-inflamatórias ou ainda bloqueio de inflamação seguem o caminho do progresso do imunometabolismo.

12) Imunoterapia : tópico 15

O intuito da imunoterapia é ajudar o sistema imune ao combater principalmente contra tumores mas também em doenças autoimunes e infecciosas. A imunoterapia pode ser dividida em direta ou indireta.

A direta é quando o organismo é estimulado a combater a doença a forma indireta é com a doação de anticorpos ou transferência de células.

Podemos mencionar ^{cinco} ~~quatro~~ possibilidades de imunoterapia:

- 1- Inespecífica
- 2- Via anticorpos monoclonais
- 3- Vacinal
- 4- Bloqueio de pontos de checagem
- 5- transferência adotiva de células.

A primeira e mais antiga forma de imunoterapia se deu a partir da observação que pacientes com câncer e infectados por bactérias, por exemplo tiveram melhora na resposta ao tumor. toda a resposta imune à bactéria facilitou a produção de resposta pró inflamatória. Um exemplo clássico desta forma de imunoterapia é a vacina BCG em câncer de Bexiga.

Outra forma de imunoterapia inespecífica é a com citocinas recombinantes principalmente IL-2 e IFN α . Essa ativação das células com as citocinas pró inflamatórias podem gerar células TCD4 e TCD8 efetoras para o combate ao tumor bem como ativação de macrófagos e anticorpos.

O uso de anticorpos monoclonais são também bem utilizados principalmente em cânceres pouco imunogênicos.

Principalmente o uso de anti CD20, anti CD19, anti VEGF.

São comumente usados para linfomas de células B, Linfomas não Hodgking, Câncer de mama para muitos casos.

Porém neste caso de anti CD20 e CD19 as células B também são ~~afetadas~~ impactadas. As monoclonais também podem causar efeitos e toxinas especificamente as células que os expressam impedindo a reação sistêmica.

13

Em relação a vacinação apenas uma vacina é usada e aprovada (não no Brasil), a Provenge - Suniticel T para câncer de próstata e ~~ela~~ ela é desativada com PBMC adicionada a CNEF do paciente.

Hoje vacinas ~~to~~ preventivas como para HPV usando hoje em dia (2025) Vacina pentavalente do tipo VLP (antigualmente bivalente e tetravalente) Existem também as vacinas de células dendríticas (DC) que está em fase de teste mas ainda mal se tem progresso considerável. No Brasil a, na ~~na~~ me engano, a TERAH segue em fase de teste.

As vacinas de DC usualmente são desativadas usando as células do próprio paciente e in vitro sendo diferenciadas, maturadas e inserido o antígeno acoplado sem que haja necessidade de processamento e apresentação. Então, essas células maduras são relocalizadas no paciente.

A observação que o sistema imune era capaz de reconhecer antígenos tumorais (vesantígenos ou antígenos associados) foi de grande importância para a imunoterapia.

Em 2018 James e Hengzhi ganharam o prêmio Nobel de fisiologia e medicina com a grande descoberta dos bloqueios de pontos de checagem. Aqui tenho que citar a regulação negativa de células T e moléculas de superfície como CTLA-4 e PD1 (PDL1).

As células T possuem moléculas que podem frear a resposta imune e manter ou promover a homeostase.

~~A ligação~~ O CTLA-4 nos linfócitos tem alta afinidade com moléculas de B7 nos APCs. É quando por exemplo uma infecção ^{diminuída} e o estímulo B7 é ^{diminuído}, o CD28 (estimulatório) ^é ~~é~~ ^{deixa} de se ligar ao B7 e o CTLA-4 com muito mais afinidade se conecta e promover regulação negativa. A via de sinalização de CTLA-4 foi demonstrada ser dependente de tirosinas fosforiladas que ao contrário as tirosinas fosforiladas, podem frear o sinalizador intracelular e bloquear o ativador celular e proliferar. A ligação de PD1 ao seu ligante



19

PD1 também regula megacilomuti as linfocitos principalmente em exantol.

Essa análise via CTLA-4 e PD1 então foi usada para promover o estudo com anticorpos que poderiam bloquear os vias de regulação negativa. As células tumorais "inteligentemente" bloqueiam a resposta de células T promovendo a ligação de CTLA-4 e PD1 a PD1.

bloqueios anticorpos ^{que} ~~podem~~ aprovados desde 2011 pela FDA e em 2014 (USA) e 2015 (Brasil)

anti CTLA-4

anti PD1 e

anti PD1

Esses imunotrópicos podem ser usados para câncer pouco imunogênicos e para pulmões que já passaram por transplante.

A junção de bloqueio de vários pontos de checagem juntos ~~em~~ se mostrou benéfico a resposta antitumoral.

Um dos problemas da terapia é a resposta imune descontrolada, logo esses pacientes são tratados com imunossupressores em algum nível e controlados.

Por fim a transferência de células adotivas é o novo progresso para este tipo. As células TCR são assim chamadas por terem receptores de células T (TCR) transgênicos. É feito um receptor quimérico (a maioria dos estudos com transfeção com vírus viral). Este receptor deixa de precisar dos sinais 1 e 2 advindos das células apresentadoras de antígeno. Essas células são produzidas com células do próprio indivíduo, editadas com receptor quimérico e reintroduzidas. A intenção é ter uma célula muito mais específica e que independente de APC.

Novas células CAR estão sendo estudadas como as células T com CAR e células TCR neg (estas podendo ser um futuro no tratamento de doenças infecciosas crônicas e na autoimunidade). Além disso outras células que não TCD4 estão sendo estudadas como os macrófagos de imunidade inata.

(15)

O célula "CAR" ideal seria aquela que fosse independente de T_H1 e T_H2 sinal de APC, que tivesse receptores quiméricos também para citocinas (3° sinal) e, se houver quarto sinal como recente estudo mostrou (2024), ser inserido também como estímulo de morte.

Quando este célula tem que ter programa de auto-morte e ter um custo final satisfatório para alcançar mais indivíduos.

Este tipo de imunoterapia é indicado para cânceres muito imunogênicos.

A principal pergunta na imunoterapia é quando o tumor está ^{no nível} em fase muito imunogênica. E geralmente o uso da imunoterapia é associada as terapias clássicas como quimioterapia e radioterapia. Infelizmente ainda existem muitos tipos de tumores sem resposta à imunoterapia pois como por exemplo o hipofisário de mamas mesmo com toda gama de imunoterápicos desenvolvidos pela pesquisa clínica.

Vale ressaltar que a imunoterapia principal são as TCRs neg (reguladoras) podem ser um promissor tratamento contra outras doenças inflamatórias e metabólicas também além do câncer.