



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

1

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: 892848

Ponto 12: Metabolismo de células do sistema imunológico

O sistema imunológico é um sistema fisiológico caracterizado pela presença de células que expressam uma grande diversidade de receptores de reconhecimento importantes para a manutenção da sobrevivência do organismo. A dependência do tipo de receptor expressos e da resposta imunológica a ele desempenhada, ele é dividido em sistema imunológico inato e adaptativo. O sistema imune inato é formado por células, em sua maioria, de origem hematopoiética, as quais expressam receptores de reconhecimento de padrão codificados pela linhagem germinativa e conservados somaticamente, os PRRs, os quais reconhecem moléculas evolutivamente conservadas expressas por grupos de microrganismos chamados padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs). Eles também reconhecem moléculas endógenas, liberadas por células danificadas.

domificadas por infecção ou lesão (chamadas de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs)). Essas moléculas, PAMPs e DAMPs, são reconhecidas por diversos receptores, como TLRs, NLRs, RLRs, MAPs e de histona, entre outros e levam à ativação de células do sistema imune inato, principalmente células dendríticas, macrófagos e neutrófilos que, uma vez ativados, desencadeiam a indução de diversas cascatas de sinalização, bem como produção e expulsão de proteínas, como fagocitose, produção de citocinas e moléculas de adesão.

Algumas células do sistema imune inato ainda têm a capacidade de processar microrganismos fagocitados quando ativadas como é o caso das células dendríticas e macrófagos, as quais desempenham a importante função de apresentar esses antígenos previamente processados em peptídeos no contexto de moléculas de MHC I e II para linfócitos T, células do sistema imune adaptativo.

Devido a essa capacidade, essas células são chamadas de células apresentadoras de antígeno, APCs. Além disso, os linfócitos B também fazem parte dessa categoria. No outro lado, o sistema imune adaptativo é composto por linfócitos T e B, os quais expõem em sua membrana receptores altamente diversificados e específicos, os quais passam por uma etapa durante o desenvolvimento de recombinação gênica de segmentos de variabilidade, diversidade e junção (VDJ) que são capazes de, a partir da ação dos enzimas RAG1

1. RAG-2, que é um gene VDJ contíguo e que quando haploide funciona. Essas células, no caso das células T, são divididas de acordo com a expressão de glicoproteínas de membrana, CD8 e CD4, e uma vez ativadas formam diferentes subpopulações efetoras, como TH1, TH2, TH17, TH9, TH22 e Treg. Por outro lado, os linfócitos B podem ser divididos em células B da zona marginal, células B1 ou células B foliculares. Quando ativados, vivem a diferenciação em plasmócitos secretores de anticorpos.

Linfócitos T e B ainda expressam receptores eternamente expostos em suas membranas, chamados TCR e BCR, respectivamente.

O metabolismo pode influenciar diretamente nas funções das células do sistema imunológico. Apesar de ser um conceito relativamente recente, atualmente se sabe que alterações no metabolismo podem levar a alterações fenotípicas e funcionais de células do sistema imunológico e essas alterações podem impactar diretamente na indução/desminuição de ~~em~~ danos metabólicos, como obesidade e diabetes tipo 2.

As células do sistema imunológico podem ser encontradas em dois estados: quiescente ou em repouso e estar ativado. No estado quiescente, as células, apesar de ainda apresentarem uma demanda energética, ela se apresenta menor do que durante o estado ativado, visto a necessidade do aumento da expressão de diversas proteínas, ácidos nucleicos e lipídios durante ~~esse~~

esse processo. Além disso, algumas células, como no caso dos linfócitos, passam de uma demanda maior de energia a depender das suas etapas de desenvolvimento e maturação, isto que essas células devem aumentar suas demandas de compostos lipídicos para aumentar a síntese de componentes de membrana importantes para sua rápida proliferação e expansão.

Todas as células ~~de~~ ^{são capazes} ~~de~~ ^{de} glicólise anaeróbica para obtenção de energia, assim como também podem se utilizar de vias dependentes de O_2 para sintetizar ATP. Porém, Otto Warburg descobriu que comparando células tumorais com células normais sob baixas tensões de O_2 ambas as células realizavam glicólise anaeróbica. Porém, sob tensões normais de O_2 , as células normais passam a realizar a fosforilação oxidativa (OXPHOS) e as células tumorais consomem menores quantidades de O_2 e produzem alto nível de lactato mesmo na presença de O_2 , ~~isto~~ em um processo que foi denominado glicólise anaeróbica.

Diversos artigos já demonstraram que células do sistema imunológico em repouso ou células de memória preferencialmente usam mecanismos dependentes de OXPHOS para obter energia. Porém, células ativadas ou em desenvolvimento, como os linfócitos, alteram seu metabolismo mesmo na presença de altas concentrações de O_2 , utilizando a glicólise aeróbica ou glicólise

Waiberg.

Os neutrófilos são células do sistema imune inato que são as primeiras a serem recrutadas durante infecções / inflamação. Essas células, quando ativadas, promovem a morte de microrganismos intracelulares, por exemplo, via regulação positiva dos seus mecanismos microbicidas dependentes e independentes de ROS (explosão oxidativa). ~~Apesar de utilizar~~ Apesar de estar na presença de altas níveis de O_2 , os neutrófilos ativados possuem poucas mitocôndrias e captam menos O_2 , desviando seu metabolismo para a glicólise anaeróbica, com produção de altos níveis de lactato. Além disso, também ativam a via das pentoses fosfato (PPP) capaz de gerar um intermediário metabólico importante para a glicólise anaeróbica, o NADPH. Além disso, o NADPH (enzima) dos neutrófilos também utiliza esse intermediário para aumentar a síntese de ROS e explosão oxidativa, aumentando seu mecanismo microbicida e morte de microrganismos intracelulares.

Vale ressaltar que, na ausência de O_2 , as células realizam a glicólise anaeróbica que gera 2 moléculas de piruvato, 2 ATP e 2 NADH. Na presença de O_2 , o piruvato entra na via de OXPHOS, é desidrogenado e descarboxilado em uma molécula de dois carbonos, o acetato, que se junta à molécula de coenzima A, formando a acil-CoA. Vale ressaltar que a acil-CoA

podem ser gerada por outras vias metabólicas, como β -oxidação de ácidos graxos e ciclo de Krebs. A acetil CoA entra no ciclo de Krebs e é metabolizada em 2 moléculas de CO_2 , 3 de ATP e 6 de NADH. Posteriormente, os elétrons removidos da glicose entram em uma cadeia transportadora de elétrons na outer mitocôndria formando um gradiente de prótons no espaço intermembrana que leva a ativação de uma ATP sintase que promove a fosforilação de ADP em ATP, levando a formação de 36 moléculas de ATP, formando moléculas de H_2O e o aceptor final é o O_2 . Na glicólise anaeróbica o aceptor final é o lactato. Células mastócitos e basófilos ativados também têm seu metabolismo majoritariamente realizado por glicólise anaeróbica.

As DCs são células sentinelas do sistema imunológico e que fazem uma interface do sistema imunológico com o adaptativo na apresentação de antígenos. Essas células podem ser derivadas de diferentes precursoras (mielóides e linfóides), mas durante a inflamação podem surgir de células de monócitos. Essas células também podem ser induzidas *in vitro* pelo tratamento com GM-CSF e IL-4, levando a diferenciação dessas células em Atp-DCs, que expressam altos níveis de TNF e NO, na regulação positiva da enzima iNOS. Quando em repouso, essas células oxidam a glicose principal-

mente pela OXPHOS. Porém, trabalhos mostram que ~~em~~ quando elas são ativadas com LPS, elas alteram seu metabolismo para a glicólise aeróbica mesmo sob altas tensões de O_2 . Além disso, elas passam a regular positivamente a expulsão de $CD86$. Trabalhos mostram que a alta expulsão de NO por essas células ainda leva ao dano da subunidade de citocromo c, levando a não utilização da OXPHOS. Além disso, essas células passam a expulsar alto número de apto GLUTa em sua membrana, indicando um maior aporte de glicose por essas células. Além disso, essas células também regulam positivamente a via AKT/PDK/mTOR e HIF1 α , fazendo com que haja um comprometimento irreversível das células com a glicólise aeróbica, via expulsão da enzima hexoquinase que regula o intermediário glicose-6-fosfato e regulação positiva das enzimas fosfofrutoquinase 1 e 2, que levam a síntese dos intermediários frutose-1,6-fosfato e frutose-2,6-fosfato.

Os macrófagos são células sentinelas do sistema imune inato que promovem o patelhamento das células a procura de microrganismos e células danificadas. Além disso, são células ácido-resistentes que podem ser derivadas de progenitores embrionários ou de monócitos. Sendo que durante a

a inflamação, ainda podem, em alguns locais, como a mucosa intestinal, levar a diferenciação adicional de macrófagos.

Os macrófagos são células altamente plásticas e seu perfil fenotípico e funcional pode ser alterado a depender do microambiente em que ele se encontra e a depender do estímulo inflamatório. Na presença de IFN γ essas células se diferenciam em macrófagos M1 e na presença de IL4 e IL13 em macrófagos M2, os quais apresentam metabolismos diferentes, como glicólise aeróbica e OXPHOS, respectivamente. Macrófagos M1

apresentam defeitos na mitocondria o que leva a maior produção de ROS e bloqueio na via da glicólise aeróbica leva à diferenciação M2. Ao mesmo tempo, bloqueio na ~~glicólise aeróbica~~ ~~M2~~ ~~tem~~ OXPHOS leva à diferenciação M1.

Além disso, macrófagos M1 regulam positivamente as vias de mTOR/PKB/AKT e PPP.

Por outro lado, os linfócitos em desenvolvimento, timócitos, via ação da citocina IL-7 regulam positivamente ~~a~~ o transporte de glicose GLUT1 e ativam seu metabolismo para glicólise aeróbica para sustentar sua alta proliferação. Quando maduro, sua necessidade energética diminui mas ainda é mantida pela OXPHOS sustentando sua migração e imunoregulação. Na ausência de IL-7, o timócito não

consegue realizar a glicólise anaérobica e mais por deprivação de fatores tróficos. Por outro lado, linfócitos de memória se comportam como linfócitos em repouso, obtendo energia pela OXPHOS. Por outro lado, linfócitos efetores ativados regulam positivamente mecanismos associados à glicólise anaérobica para sustentar sua alta demanda de lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, principalmente durante a expansão clonal. Vale ressaltar que os macrófagos M1 também regulam positivamente vias de síntese de lipídios quando ativados contribuindo para a síntese de mediadores lipídicos. No caso dos linfócitos ativados, eles regulam negativamente os receptores de quipia de lipídios CXCR, pois quando ativados precisam de uma alta demanda de colesterol e lipídios para membrana plasmática, tentando seu crescimento. Vale ressaltar que linfócitos T ativados regulam positivamente a via PI3K/Akt/mTOR e HIF1 α , as quais estão envolvidas na indução de glicólise anaérobica, na aumento da expressão de transportadores de nutrientes, entumescendo biosintéticos entre outros. Trabalhos mostram que o bloqueio de mTOR com inibidor rapam, em uma ativação dessas células mostrando seu crescimento na via metabólica. Acredita-se que essa ativação no me ~~se~~

metabolismo energético dos linfócitos ativados e em células do sistema imune inato se faz realizado principalmente pela glicólise aeróbica porque, apesar de ser uma via ineficiente ($1 \text{ glicose} \rightarrow 2 \text{ ATP}$) é uma via rápida e que vai atender as alterações e demandas energéticas dessas células, como aumento de transcrição de genes, aumento de reações metabólicas e sua regulação bem como a manutenção de intermediários metabólicos, sendo importante para o período de ativação/desenvolvimento das células. Além disso, quer o metabolismo de linfócitos B seja similar ao de linfócitos T. Ou seja, quando ativados em plasmócitos realizam glicólise aeróbica, como também durante o desenvolvimento e quando linfócitos B de memória realizam OXPHOS, a qual é induzida pela via STAT6/PAPf.

Ponto 10: Imuno deficiências

As células do sistema imunológico são essenciais para o patroleamento de tecidos e órgãos a procura de microrganismos, células infectadas, danificadas ou simplesmente mantendo a sobrevivência do organismo via reconhecimento dessas ameaças. Porém, o hipofuncionamento, seja de células

do sistema imunológico ou do adaptativo pode ser responsável pelo não reconhecimento dessas ameaças, principalmente, microrganismos levando a uma maior suscetibilidade a infecções via diminuição de imunodeficiências. As imunodeficiências podem ser divididas em primárias ou congênitas, relacionadas a defeitos genéticos ou em secundárias ou adquiridas, as quais suprimem o sistema imunológico via fatores adquiridos ao longo da vida, como doenças infecciosas, câncer, tratamento com quimioterapia ou imunossupressores ou má nutrição. A depender do tipo de imunidade afetada, a imunodeficiência diminui de uma forma ou outra. Se ela acomete a imunidade humoral, ela vai aumentar principalmente a suscetibilidade a microrganismos extracelulares, como bactérias patogênicas. Porém, se for a imunidade ~~celular~~ celular, ela vai afetar principalmente mecanismos que vão levar a maior suscetibilidade a infecções por microrganismos intracelulares.

A depender do compartimento, natural ou adaptativo, ele também vai levar a alteração da função de fagócitos e do sistema complemento no sistema imunológico natural e no adaptativo, já que no desenvolvimento e função de linfócitos T e B.

1) Imunodeficiências que acometem o sistema imune inato:

a) Doença crônica granulomatosa: doença rara e que mata, mesmo com uso de antibiótico tuapira. $\frac{2}{3}$ está ligada ao cromossomo X e o resto é autossômica recessiva. Essa doença leva à defeta no funcionamento do complexo da enzima oxidase fagocítica devido a mutação no gene que codifica o domínio L do cito cromo B558, na subunidade p90 da enzima. Esse defeito leva a não produção de ânion superóxido por neutrófilos e macrófagos prejudicando a expulsão oxidativa e eliminação de microrganismos intracelulares. Essa resposta leva a uma aumentada ativação desses fagócitos, bem como de linfócito T, principalmente TCD4, que uma vez ativado, vão produzir citocinas que não amplificam a ativação de macrófagos. Essa superativação leva ao aumento de macrófagos gigantes e multinucleados formando granulomas. Pacientes com essa doença, no caso, a forma ligada ao X podem se beneficiar pelo tratamento com recombinante de IFN γ que auxilia no restabelecimento de 10% da capacidade da enzima pHOX.

b) Deficiência da adesão linfocitária tipo I (LAD-I): doença autossômica recessiva que leva a mutação no gene $CD18$ importante para codificar integrinas $\beta 2$ (LFA-1, Mac-1 e p11e) que são importantes não só para o recrutamento de linfócitos para o foco inflamatório como para fagocitose, ativação de linfócitos T, levando a maior suscetibilidade a infecções bacterianas, fúngicas e virais.

c) Deficiência da adesão leucocitária tipo II (LAD-II): autossômica recessiva e clinicamente mimula a LAD-I e é causada por mutação ~~que~~ no gene que codifica o lactotransferrina receptor II (LTLR-II). Essa mutação leva à deficiência no transporte de glicose que transporta o complexo de golgi levando à não formação de Sialil Leus X. Essa doença leva à deficiência da ligação de neutrófilos com moléculas de adesão, como a E-selectina, impedindo o seu recrutamento para o foco inflamatório.

d) Síndrome de Iwata-Higashi: ligada ao cromossomo X. É uma doença que leva à deficiente no tráfego lisossomal intracelular na mutação na proteína reguladora do tráfego lisossomal (VST), impedindo a formação do fagolisossoma em fagócitos. Ela também leva ao desmembramen

de albumina por não ocorrer a fusão de melanosomas. Essa doença leva a maior susceptibilidade a microrganismos intracelulares e ainda leva a defeito nos grânulos citotóxicos de linfócitos T CD8 e T_H1 e células NK.

e) Defeito/mutação em moléculas da sinalização TLR e ~~IR~~ NFKB.

Displasia eritrótica e osteopenia com imunodeficiência: deficiência na molécula NEMO (IKK ϵ) importante para ativação do NFKB durante a sinalização TLR e CD14, levando a maior susceptibilidade à infecção bacterianas, viral.

Mutação na via de sinalização TLR e IL-1R: mutação em IRAK4 que leva a defeito na transdução de sinais downstream dos TLR e IL-1R e maior susceptibilidade à infecções.

2) Imunodeficiências do S_h adaptativo.

a) Imunodeficiência com linfocitos T e B: leva a defeito em vias/moléculas envolvidas no desenvolvimento de linfócitos T e B ou em vias de sinalização de ativação dessas células.

892848/15

b) SCID ligada ao cromossomo X: doença ligada ao cromossomo X que leva a mutação na cadeia γ comum dos receptores das citocinas IL-7 e IL-15. Ela afeta principalmente o desenvolvimento de linfócitos T e células NK, pois afeta a sinalização da citocina linfopoiética IL-7 e da citocina IL-15, importante para o desenvolvimento e ativação de células NK. Simulou uma baixa número de linfócitos T e afeta a imunidade humoral (ativação T-dependente de linfócito B).

c) SCID ligada a mutação autossômica recessiva que leva a defeito na sinalização durante o desenvolvimento de linfócitos. Nessa doença, ocorre mutação na cadeia α que codifica o receptor IL-7R e JAK3, levando a defeito no desenvolvimento de linfócitos T. Clinicamente simula a b) apesar de sua autossômica recessiva.

d) SCID ligada a mutação na via de salvamento de purinas: doença que leva a mutação na enzima adenosina desaminase (ADA) envolvida na ~~metabol~~ conversão de 2-deoxiadenosina e adenosina em 2-deoxiadenosina e adenosina. É uma enzima que, quando há mutação, leva ao acúmulo de 2-deoxicoenzima uma ~~e~~ de dATP que tem efeitos tóxicos no ~~S~~

celula, principalmente no linfócito T, já que essa enzima é muito importante para o desenvolvimento adequado de linfócito T. Deficiências na imunidade humoral podem ocorrer.

e) Síndrome DiGeorge: autossômica recessiva que leva a hipoplasia e agenesia do timo, afetando o desenvolvimento de linfócito T. Também leva a defeito nas glândulas paratiroideas levando à ocorrência de espasmos. Devido ao não desenvolvimento do timo, ocorre ausência de linfócito T maduros. Comum doença modela não suplementar e quem como modelo animal de imunodeficiência em linfócito T.

f) SCID ligada a defeito na recombinação VDJ: mutação nas enzimas ~~que~~ RAG-1 e 2 e também na endonuclease Artemis, importantes para recombinação VDJ e quebra das alças em formato de garço durante a recombinação VDJ. Acumultamento leve da imunidade e ausência de linfócitos T e B.

g) Síndrome do linfócito Nu: mutação nos genes que codificam HLA-DA, HLA-DP e HLA-DQ que levam a defeito na montagem da molécula de MHCII em APCs. Não há deficiência.

b) Xglobulinemia autossômica recessiva: clinicamente simula a molibdênio e leva à falha no desenvolvimento de linfócitos B devido à mutação no gene da cadeia pesada μ , na subunidade κ da cadeia λ da cadeia leve, na molécula IgM e B1NK.

c) Hipogamaglobulinemia: ausência de IgA: aumento de IgG e IgM e não há produção de IgA, principalmente nas mucosas. Mutações nos genes que codificam TACI, BAFF e APRIL e leva à infecção respiratória e diarreia via infecções do TGI.

d) Ausência de IgG: níveis normais de IgG₁, mas níveis diminuídos de IgG₂ e IgG₃ que levam ao aumento da suscetibilidade à infecção bacteriana.

e) Imunodeficiência comum variável: leva à mutação nos genes que codificam TACI e ICOS levando à ausência de imunoglobulinas de todos os tipos mesmo frente a estímulos infecciosos ou de vacinas.

f) Hiper-IgM: deficiência/mutação no gene que codifica CD40 (doença ligada ao X) e gene que codifica CD40L (doença autossômica recessiva) levando a um aumento exacerbado de IgM visto que não há estímulo para troca

ação de linfócitos $CD4$ em células T efectoras, há deflato na sução intratômica e ocorre deficiência nas respostas de hipersensibilização do tipo tardia. Mutação nos genes $IL1A$ e $IL1B$.

h) Deficiência MHC: mutação nos genes que codificam as enzimas cataplasma e TAP-1 e -2 que interrompem a montagem da molécula de MHC, impedindo a sua ativação e diferenciação de linfócitos $CD8$ e sução intratômica. Superficientemente leva ao mau desenvolvimento da infecção bacteriana.

i) Defeito na análise no ponto de contato pT-TCR: mutação nos genes que codificam $CD45$, $ORAI$ e $CD3d$ e ϵ .

Imunodeficiências em linfócitos B (desenvolvimento).

a) X globulinemia de Bruton: doença ligada ao cromossomo X que leva à deficiência em IgG na mutação no gene que codifica a enzima BTK, muito importante para a sinalização pT-BCR e diferenciação de células além do estágio pT-B. Não há formação de centros germinativos e não há plasmócitos nos tecidos, levando ao aumento da suscetibilidade à infecção por microrganismos extracelulares.

de iridopo e hipomutação somática.

Imunodeficiências em linfócito T (desenvolvimento e ativação)

a) Defeitos na sinalização TCR: doença que leva a mutação no gene que codifica Zap-70, importante molécula na via de sinalização de ativação do TCR e mutação em IL-2 e IFN γ .

b) Síndrome linfoproliferativa ligada ao X: doença ligada ao X que leva a falhas no desenvolvimento de linfócito e aumento da infecção por Epstein Barr levando a mononucleose infecciosa e desenvolvimento de tumores de linfócito B.

c) Síndrome de hiperespleno hemofagocítica: defeito no gene que codifica a molécula perforina levando a defeitos na formação de grânulos citotóxicos em ETK e células NK, levando a aumentada ativação de linfócitos, macrófagos e hemofagocitose.

d) Síndrome de Wiskott-Aldrich: síndrome que leva a mutação na enzima WAS expressa por todas as células mieloides e importante para a polimerização do citoesqueleto de actina (migração) e interação com a proteína adaptadora Crb2 na via de

do TCR.

As imunodeficiências secundárias podem ser desencadeadas por malnutrição levando ao desenvolvimento de imunodeficiência nutricionalmente adquirida, devido à deficiência em componentes macio e macronutrientes, podendo afetar tanto a imunidade inata, como a função de barreira mucosa e pele, mantendo os níveis de IgA, promovendo hipoglicosemamento do timo, interferindo no desenvolvimento de células T e B e aumentando a susceptibilidade à infecção, agravando a malnutrição e imunodeficiência. A fome oculta é a deficiência em micronutrientes, como vitaminas, que também leva ao desenvolvimento de imunodeficiência secundária levando a efeitos prejudiciais como a malnutrição afetando ainda a função de células do S^t inato, como fagócitos e papel mielóide de neutrófilos, afeta a função de linfócitos T e B. O câncer bem como o tratamento quimioterápico também levam ao desenvolvimento de imunodeficiência secundária, principalmente afetando a função de células do S^t adaptativo, como linfócitos T, levando a susceptibilidade à infecção. Além disso, o tratamento para combater a rejeição a tumores, utilizando fármacos imunos

também leva ao desenvolvimento de imunodeficiência iatrogênica, na supressão da função principalmente de células do S_z adaptativo, como linfócitos T.

A infecção por microrganismo, como vírus HIV, agente etiológico da AIDS, também leva a imunossupressão profunda do S_z na superativação do mesmo e eliminação de linfócitos TCD4. A AIDS leva ao desenvolvimento de uma doença lenta e o longo prazo que gera efeitos letais a curto prazo.

O vírus HIV-1 causa a síndrome AIDS, ao passo que o vírus HIV-2 causa uma síndrome similar a AIDS e eles possuem estrutura genômica e antigênicidade diferentes. O vírus infecta macrófagos e linfócitos TCD4 e pertence à família dos lentivírus e dos retrovírus que infectam animais. O vírus apresenta duas fitas de RNA idênticas, envoltas por um núcleo/nucleocápsido, envolta por uma camada lipídica derivada da célula do hospedeiro onde estão as glicoproteínas gp120 (externa) e gp41 (transmembrana). Seu genoma ainda apresenta extremidades alongadas, CTR importantes para transcrição e produção de proteínas virais. O seu genoma tem também genes para síntese da enzima transcriptase reversa e integrase/protease viral.

Acredita-se que ele tenha surgido a par-
tir do vírus SIV, onde sucessivas transmis-
sões no início do século XX no centro-
oeste americano entre sociedades de ameríndios
nômades podem ter facilitado seu apareci-
mento e evolução. Ainda, acredita-se que
o vírus possa ter surgido em dois momentos:
em 1910 durante a expansão das glândulas epi-
dêmicas africanas durante o colonialismo com
aumento de ISTs pode ter levado ao aumento
da sua transmissão ou ~~durante~~ após a segun-
da guerra mundial, quando aumentaram
as práticas de uso desigual de vacinas
em massa, juntamente com tratamento
da malária e uso de antibióticos.

O vírus HIV infecta as células do SI principal-
mente no mucosa (porta de entrada) na intua-
ção de gp120 com a molécula CXCR4 ou CCR5 exposta
pelas APCs. Essa ligação gera uma alteração
da conformação de gp120 que leva à sua
ligação com o receptor CXCR4 ou CCR5 que,
após uma nova alteração de conformação, leva
à ligação e gp41 que torna exposta uma ligam-
ção da membrana chamada de peptídeo de
fusão que permite a intuição do vírus com a
célula hospedeira. Em seguida, o RNA viral é
jogado no citoplasma da célula onde a
enzima transcriptase reverte o RNA
em DNA que com ajuda da integrase e pro-
tease viral, se integra ao DNA da célula.

hospedeira (Provirus) podendo ficar latente por meses e anos. Porém, as regiões LTR do HIV apresentam domínios de ligação para NF- κ B e SP-1, fazendo com que nas células de ativação de T_H1 e na presença de citocinas possam levar a ativação da transcrição do provírus. Feito isso, o genoma do HIV é inicialmente montado no genoma de regulação e depois genes estruturais, ocorre o acionamento do seu genoma no nucleocapsídeo, montagem do envelope e budding da célula infectada. Vale ressaltar que a infecção aguda pelo HIV leva a alta viremia a qual inicia nos linfonodos e depois se torna sistêmica levando a ativação de linfócitos T_H1 que também são infectados conforme a imunidade celular é ativada, a viremia é controlada, porém a morte de linfócitos T_H4 é cada vez mais frequente, bem como exaustão dessas células e dos T_H1, levando à imunodeficiência 2ª.

Ponto 15: Imunoterapia

As imunoterapias são abordagens utilizadas de forma terapêutica para o tratamento de doenças infecciosas, doenças autoimunes, entre outras. D.

Elas podem ser ativas, as quais são baseadas na administração de antígenos que vão induzir ativação de células do SI e levar ao desenvolvimento de memória contra as próximas exposições ao mesmo antígeno, ou podem ser passivas, baseadas na administração de anticorpos que vão agudamente a sua prevalência no organismo, não induzindo memória imunológica. O objetivo da imunoterapia é aumentar as respostas imunes em um organismo para que ele possa combater o desenvolvimento de doenças crônicas infecciosas ou não.

O câncer é uma doença crônica que leva a mutação em células de diferentes tecidos, as quais tornam-se células neoplásicas capazes de, junto com células do SI, modular e criar um microambiente tumoral capaz de estabelecer o desenvolvimento do tumor, como o mesmo, em momentos mais tardes induz características que permitem que essas células viajem e colonizem órgãos distantes (metástase). Uma das primeiras abordagens para tratamento de câncer foi o estabelecimento de vacinas com células tumorais (antígenos) vacinas com peptídeos sintéticos ou proteínas um combinando para tratamento de câncer. Essas vacinas ~~tem~~^{são} baseadas em antígenos que podem levar a ativação de células T CD4 e

pincipalmente CD8 CTLs levando a eliminação tumoral. Um grande desafio dessa abordagem é a indução de edição imunológica nos tumores e geração de neoantígenos, os quais não ativam com eficiência linfócitos T para o killing tumoral. Apesar disso, aprimoramentos nas técnicas de sequenciamento vem permitindo o sequenciamento de antígenos associados ao tumor melhorando e aprimorando essa imunoterapia.

Apesar das células do SI serem eficazes para eliminação de células tumorais, principalmente células T CD8 CTLs, as células tumorais utilizam mecanismos eficientes para a imunoregulação e indução de tolerância em linfócitos T para evocar o SI e sobreviver ao killing se utilizando de pontos de controle. Uma imunoterapia muito eficiente para o tratamento de diversos tumores é a abordagem de inibição dos pontos de controle de linfócitos T, principalmente as moléculas CTLA-4 e PD-1/PD-L1. A molécula CTLA-4 é um co-inibidor de células T que inibe sua ativação e função e que apesar de apresentar grande citotoxicidade (adm. de CTLA-4) é muito bloqueada. Além disso, seu bloqueio ainda pode levar a uma redução no número de células Treg, as quais expressam altos níveis de CTLA-4. As moléculas PD-1 e PD-L1 são utilizadas tb para estratégias de imunoterapia e seu bloqueio com mAbs (anticorpos

leva ao aumento da ativação e função de células T, promovendo o killing tumoral. Uma outra abordagem é a utilização de vacinas contendo DCs. Essas DCs são isoladas do próprio paciente, são estimuladas *in vitro* para serem ativadas e expandidas e são pulvadas com antígenos tumorais e depois inoculadas de volta no paciente, levando à ativação e expansão de células T anti-tumorais. Essas vacinas tb podem ser administradas junto a adjuvante, como citoquinas e ligantes de TLR para aumentar a eficiência dessa abordagem.

A transfusão ~~de~~ ativa de células é uma outra abordagem para o tratamento de câncer, onde pacientes com tumor tem suas células T isoladas *in vitro* ativadas ef anti-CD3 e anti-CD28, as quais são expandidas e depois inoculadas no paciente.

A desvantagem dessa imunoterapia é a latência também à edição imunológica no câncer, que leva à eliminação inicial de antígenos associados ao tumor selecionando neoantígenos e células T menos responsivas aos novos antígenos tumorais, sendo necessária técnica de reaquecimento para melhorar desta abordagem, bem com especificidade da mesma.

Uma outra abordagem para o tratamento de cânceres hematológicos é a abordagem de

de construção de receptores antigênicos quiméricos, os CARs que são feitos por engenharia genética e permitem a geração de células T específicas para antígenos tumorais. Esses construtos são formados por uma região variável de genes de Ig e um porção com domínios de ligação para TCR e moléculas co-estimulatórias, CD28, formada por domínios ITAMS.

A vantagem dessa abordagem é que, apesar dela ser uma técnica tradicionalmente realizada em linfócitos T, ela permite sua utilização em diferentes indivíduos, já que elimina a restrição pelo MHC em células T via domínio de reconhecimento e genes que codificam Ig variável. Apesar disso, essa técnica ainda precisa ser adaptada para o uso em tumores sólidos, uma vez que essas células T de pacientes com tumores modificados ~~para~~ na anti-venal para expressar o CAR precisa de adaptação específica somente para as células do tumor sólido e não para células normais.

Vacinas com anticorpos também são usadas para o tratamento de câncer, as quais podem agir na opsonização das células tumorais com os anticorpos, levando a ativação do complemento e de fagócitos via receptor FC, levando ao killing tumoral, além disso, ainda podem se ligar a receptores de fatores de crescimento impedindo que façam efeitos por som modular o crescimento dos tumores.

Além disso, ainda podem atuar em células T bi-específicas, uma estratégia indutiva interessante para melhorar a técnica de CAR-T cells para tumores sólidos, fazendo com que esse construto passe a reconhecer dois ligantes, um derivado da célula T, como CD3, e outro de um antígeno tumoral, induzindo sua duplicação específica. Além disso, os anticorpos também podem ser conjugados à quimioterapia para melhorar o delivery específico do medicamento no tumor. Tumores também podem ser tratados com ~~antagonistas de citocinas~~, ~~citocinas~~ agonistas de citocinas, como de IL-2 ou IFN γ , capaz de induzir a ativação de linfócitos T, principalmente, CTLs para promover o killing tumoral. Além disso, uma abordagem antiga utilizando substâncias que estimulem o sistema imunológico, como a toxina de Corynebacterium denominated como toxina de Cory, permite o killing tumoral na administração, por exemplo, em câncer de bexiga de um inóculo de BCG, ou em metástases no tumor, induzindo a ativação de células do sistema, como macrófagos, a matarem as células tumorais.

Doenças auto-imunes como a IBD também podem ser tratadas com imunoterapias, principalmente porque o tratamento atual e mais utilizado para essa doença é a terapia anti-TNF. Porém, novas imunoterapias

precisamos ser estabelecidas, visto que a anti-TNF, além de ser injetável e de alto custo, ainda não funciona para todos os pacientes. Pacientes com doença de Chron apresentam uma inflamação bastante induzida por uma resposta Th1, ao passo que pacientes com colite ulcerativa apresentam uma doença Th2-mediated. Apesar disso, a citocina IL-23 está envolvida na patogênese de ambas, se tornando uma forte candidata para imunoterapia terapêutica. Por isso, já foi estabelecido um anticorpo monoclonal anti-p40 IgG que inibe a subunidade p40 tanto da IL-12, como da IL-23, induzindo uma resposta benéfica em pacientes com IBD. Além disso, já foi também estabelecido o bloqueio com mAb da citocina IL-6 e do seu receptor para tratamento da IBD, já que a desregulação da via Th17/Treg é uma das principais nas induções da IBD. Além disso, o bloqueio da interleucina $\alpha 4\beta 7$ que promove o homing de linfócitos T ativados na mucosa também já foi estabelecido. O tratamento de pacientes com células tronco mesenquimais já mostrou efeito benéfico, induzindo a inflamação intestinal via aumento de IL-10 e TGF β . Além disso, uma imunoterapia chamada QBECO já utiliza microrganismos inativados da microbiota comensal para induzir um novo recrutamento de células para a mucosa intestinal.

melhorando a inflamação.

A doença de Alzheimer é caracterizada pelo acúmulo de peptídeo β -amiloide e formação de placas β -amiloide bem como de emaranhaos neurofibrilares de proteína tau que causam neuroinflamação e neurodegeneração. Já foram estabelecidas imunoterapias baseadas em peptídeo sintético, mAbs e vacinas para seu tratamento. A utilização de mAbs reduz o acúmulo de placas β -amiloide e mostrou um resultado benéfico, para tratar a doença. Já a vacina utilizando peptídeo N-terminal de β amiloide levou à ~~ativação de células~~ indução de anticorpos anti- β amiloide reduzindo o acúmulo de placas.

A esclerose múltipla é uma doença autoimune na qual ocorre a desmielinização do neurônio, principalmente via degeneração da mielina que recobre o axônio levando ao desmembramento de uma doença neurodegenerativa. Diversos tipos de imunoterapia já foram estabelecidas para o tratamento da doença, baseadas em IFN β , que leva à uma maior ativação de células T CD8 e T CD4 aumentando o número de Tregs, e também a utilização de acetato glatirâmico (GA) possuindo as mesmas propriedades imunomodulatórias que o tratamento com IFN β .

Vacinas para alergia ou dessensibilização tb são uma imunoterapia muito utilizada para o tratamento de alergia. Ainda não se sabe ao certo seu mecanismo de ação, mas acredita-se que na alteração de uma resposta $Th2$ p/ $Th1$, indução de tolerância ou alteração do isotipo de anticorpo de IgE para IgG. Acredita-se que a alteração da resposta para $Th1$, por exemplo, possa induzir a diferenciação de células $Th1$ que não inibem a produção de citocinas $Th2$. Além disso, no caso de indução de tolerância, acredita-se que a geração de células Treg e produção de IL-10, TGF β e IFN γ possa não só induzir a troca de isotipo de IgE para IgG (IFN γ) como também a IL-10 ainda pode inibir a ativação e a degranulação de mastócitos. Além disso, terapia com mAb, como o Omalizumab ou Xolair tb é utilizada para tratamento de alergia, a qual induz o bloqueio do peço Fc do anticorpo IgE fazendo com que ele não consiga se ligar ao receptor Fc ϵ RI exposto, principalmente, por mastócitos.

As imunoterapias também podem ser utilizadas para o tratamento de doenças infecciosas, com HIV, doenças bacterianas, fúngicas e parasitárias. Para o HIV, após o diagnóstico, uma imunoterapia utilizando opsoninas

antagonistas das citocinas IL-2, IL-17 e IL-8, ~~em~~ que possuem codura comum CD12 já foi estabelecida, mas com resultados variáveis. O tratamento de pacientes e CART mais o uso combinado de IL-2, por outro lado, aumentou a contagem de linfócito TCD4.

O tratamento de tuberculose utilizando mAb's também levou ao aumento da opsonização da bactéria e sua eliminação via ativação do complemento e receptores Fc em fagócitos. A infecção fungica por *C. neoformans* é estabelecida principalmente pela interação de polissacarídeos da cápsula do fungo com células do SI, as quais podem se ligar com mAb's. Um estudo mostrou eficácia neste tratamento em camundongos aumentando sua sobrevivência e ainda diminuindo a carga fungica. Um tratamento com o combinado de IFN- γ tb já foi estabelecido para tratamento de leishmaniose/aspergilose, na aumento do recrutamento de leucócitos e macrófagos.

Vacinas terapêuticas para o tratamento/profilaxia de leishmaniose também já foram estabelecidas principalmente para tratamento da leishmaniose cutânea e mucosa. Uma preparação de antígenos de promastigota (inspecífico) mais a administração de antioxiante ~~em~~ teve efeito benéfico para o tratamento de leishmaniose.

eutomia, ao passo que a utilização de anti-
gênos bules de listermonia ~~anti~~ junto e/
bactérias ~~BCG~~ BCG, uras / mortas levou a uma
melhora no quadro de listermoniose mucosa
na aumento da resposta ~~th1~~ e produção
de IFN γ .

Além disso, para o tratamento de COVID-
19 também tem-se utilizado a imunoterapia,
principalmente com IFN γ . Apesar dessa imu-
noterapia ser eficiente, ela precisa ser admi-
nistrada com cautela, visto que a dependu-
do estágio da doença, como início ou mais
tardia, essa abordagem pode apresentar
resultados variáveis. Se administrado no iní-
cio, a imunoterapia e IFN γ apresenta um
bom prognóstico impedindo até que os
pacientes evoluam para respiração mecâni-
ca. Porém, em fases mais tardias, pode con-
tribuir para a ~~patogenia~~ imunopatologia
da doença. Tratamentos adjuvantes, como a
utilização de bloqueadores (mAbs) de IL-6,
bem como os inibidores e inibidores de JAK,
como JAK1, -2, -3 envolvidos nas vias downstream
da sinalização de citocinas também vem mos-
trando resultados benéficos para o tratamen-
to da doença. Apesar disso, mais estudos devem
~~ser realizados~~ ~~que~~ ~~se~~ ~~estabelecidos~~ para a
descoberta de outras possíveis abordagens para
o tratamento desta doença.