

LISTA DE REVISÃO 04

Karla Karoline Santos Ramos

1. Uma criança de 5 anos foi diagnosticada com encefalite pelo vírus herpes simples (HSV-1), uma infecção viral grave do cérebro e do sistema nervoso central. Ela nunca havia desenvolvido quadros infecciosos graves por outros vírus, bactérias e fungos. Mas, como a encefalite por HSV-1 é uma doença rara, os médicos desconfiaram que a criança poderia apresentar uma deficiência no sistema imune inato, provavelmente causada por mutações gênicas. A taxa de mortalidade associada a esta infecção é elevada (cerca de 70%) quando não tratada.

A) Com base nos seus conhecimentos sobre as respostas imunes inatas aos vírus, que molécula(s) deveria(m) ser investigada(s) para determinar a causa da doença?

B) Como a criança poderia ser tratada para aumentar as chances de cura?

2. Um menino de 1 ano de idade se apresentou a urgência do Hospital das Clínicas da USP com sintomas que incluíam dermatite eczematosa e diarreia constante. Após uma investigação clínica detalhada, o paciente foi diagnosticado com uma síndrome congênita chamada IPEX que implica, principalmente, em uma mutação com perda de função do gene *FOXP3*. Discorra sobre os principais eventos celulares e moleculares que ocorrem neste paciente.

3. Uma paciente foi diagnosticada com um tipo de linfoma não-Hodgkin e após diferentes linhas de tratamento sem sucesso, o corpo médico decidiu submetê-la ao tratamento com células CAR-T (do inglês *chimeric antigen receptor T cells*; ou células T com receptores de antígeno quimérico). Para tal, os linfócitos T da paciente foram coletados, submetidos a um protocolo de engenharia genética e expandidos. Após o processo, os linfócitos da paciente passaram a expressar receptores quiméricos que tinham como alvo a molécula CD19.

A) Qual a principal célula-alvo da terapia CAR-T anti-CD19?

B) Meses após o sucesso do tratamento (eliminação de células CD19+), a paciente começou a apresentar infecções crônicas, como o desenvolvimento de pneumonia. Explique a provável razão para isso ter acontecido.

4. Sobre as reações de hipersensibilidade, assinale verdadeiro (V) ou falso (F):

() As reações de hipersensibilidade do tipo I são reações mediadas por IgE que geralmente ocorrem em segundos a minutos e podem ser locais ou sistêmicas.

() Ambas as reações de hipersensibilidade tipo II e tipo III são mediadas diretamente por linfócitos T.

- () As reações de hipersensibilidade do tipo I ocorrem principalmente pela ativação de linfócitos T CD8+ de memória.
- () As reações de hipersensibilidade do tipo II são mediadas por imunoglobulinas contra proteínas da superfície celular e da matriz extracelular.
- () As reações de hipersensibilidade do tipo IV do tipo Th1 ocorrem principalmente pela ativação de eosinófilos
- () As reações de hipersensibilidade do tipo I e IV são mediadas principalmente por IgM.
- () Linfócitos T reguladores são os principais causadores das reações de hipersensibilidade do tipo I.
- () Nas reações de hipersensibilidade do tipo III, anticorpos IgM e IgG reagem com antígenos solúveis formando complexos antígeno-anticorpo (imunocomplexos).
- () A rejeição de transplantes teciduais se caracteriza como uma reação de hipersensibilidade do tipo III.
- () As reações de hipersensibilidade do tipo IV são reações imunológicas tardias mediadas por células, caracterizadas por interações antígeno-células T que levam à citotoxicidade.

5. Imunodeficiência é o termo usado para descrever defeitos em um ou mais elementos/componentes do sistema imunológico, em geral associados ao aumento da suscetibilidade a doenças. Paradoxalmente, algumas imunodeficiências estão associadas ao desenvolvimento de autoimunidades. Por que isso acontece e descreva um exemplo de imunodeficiência associada a um quadro autoimune, explicando seus mecanismos subjacentes.

6. Em 2018, os pesquisadores James P. Allison e Tasuku Honjo ganharam o Prêmio Nobel de Medicina pela descoberta dos chamados bloqueadores de *immunocheckpoints* (anti-CTLA4 e anti-PD-1). Atualmente anticorpos que bloqueiam a ligação destas moléculas aos seus receptores têm sido utilizados na imunoterapia contra câncer. Responda:

A) Qual o papel biológico destas moléculas?

B) Tem-se observado que o efeito do anti-CTLA-4 é mais eficiente em tumores que apresentam maior carga mutacional. Por quê?

C) Faz sentido dizer que quanto maior o infiltrado linfocitário no tumor, maior a chance de resposta a esse tipo de tratamento? Justifique sua resposta.

7. A doença granulomatosa crônica é uma doença genética onde o indivíduo nasce com mutação em genes do complexo NADPH oxidase (também conhecido como *phox*, ou oxidase do fagócito). Qual a consequência desta deficiência para o indivíduo?

8. Macrófagos são células plásticas, sendo seu fenótipo e atividade controlados pelo microambiente onde se encontram. Em tumores, frequentemente encontra-se uma população de macrófagos chamada TAM (macrófagos associados a tumores). Normalmente, essas células são capazes de suprimir respostas de linfócitos T e promover angiogênese. Que tipo de moléculas produzidas por tumores podem levar a esse fenótipo?

9. Uma paciente de 55 anos apresentou um quadro de dor e edema nas articulações, particularmente na mão e no punho, mas às vezes também nos joelhos, que inicialmente foi tratado com um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (diclofenaco) e um esteroidal (corticosteroides). Após uma série de exames, ela foi diagnosticada com artrite reumatoide e iniciou um tratamento com metotrexato. Entretanto, por conta dos efeitos colaterais, seu médico indicou o uso de imunobiológicos, começando por infusões com infliximabe, um anticorpo monoclonal anti-TNF quimérico (humano-murino). Antes do início do tratamento, porém, a paciente teve que fazer um exame para verificar se era portadora de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (agente da tuberculose humana).

A) Explique o que você sabe sobre a artrite reumatoide. Inclua na sua resposta qual tipo de hipersensibilidade está envolvida nesta autoimunidade e os mecanismos celulares e humorais de lesão da doença.

B) O que é um anticorpo monoclonal? Explique resumidamente como um anticorpo monoclonal é produzido?

C) Por que a paciente teve que fazer exames para detectar *Mycobacterium tuberculosis* antes de iniciar um tratamento com infliximabe? Do ponto de vista imunológico, o que poderia ocorrer caso fosse positiva e tivesse realizado o tratamento mesmo assim?

D) Após 6 meses de tratamento, a paciente voltou a apresentar alguns sintomas da doença e foi detectada perda da atividade do infliximabe. Por essa razão, sua medicação foi trocada para adalimumabe, um anticorpo monoclonal anti-TNF totalmente humano, que restabeleceu a efetividade do tratamento. Por que o infliximabe deixou de ser efetivo contra a doença e porque o adalimumabe, apesar de ter o mesmo alvo, manteve a eficácia terapêutica?

10. Sabe-se que *Dermatophagoides pteronyssimus*, um dos ácaros presentes na poeira, é responsável por uma parcela significativa das alergias relatadas na população. Descreva quais os componentes imunes envolvidos na reação alérgica e nos processos de indução deste tipo de reação de hipersensibilidade.

11. O parasita da malária passa por múltiplos estágios (hepático e sanguíneo) no hospedeiro vertebrado. Explique por que a imunidade contra *Plasmodium* precisa combinar resposta celular e humoral e como a variação antigênica de *Plasmodium falciparum* dificulta o desenvolvimento de vacinas altamente eficazes?

12. Por que indivíduos imunossuprimidos têm maior risco de desenvolver encefalite por toxoplasmose?

13. Uma paciente desenvolveu urticária intensa minutos depois de comer camarão, mesmo já tendo comido antes sem sintomas. Explique o que mudou entre o primeiro contato e o episódio atual, descrevendo como mastócitos e IgE se tornaram capazes de desencadear a reação.

14. Uma pessoa apresenta eritema e descamação da pele 48 horas após contato com níquel. Explique por que a resposta ocorre tardiamente e descreva o papel dos linfócitos T efetores nesse processo. Qual o tipo de hipersensibilidade envolvida nessa reação?