



# Concurso Público Fiocruz 2023

## Pesquisador em Saúde Pública

### Prova Discursiva

#### PE46

## Micologia Molecular e Celular

### Espelho de Resposta

**Pontuação de cada Questão Discursiva conforme Anexo II do Edital nº 3, de acordo com a Unidade detentora da vaga.**

Espera-se que o candidato, no desenvolvimento do tema, tenha feito considerações técnicas adequadas sobre os seguintes pontos:

#### Questão 01

- a) Drogas atualmente disponíveis para o de tratamento das doenças fúngicas: benefícios e efeitos indesejados.

**Azóis - Benefícios:** amplo espectro de ação, eficazes contra uma variedade de fungos, incluindo *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. São frequentemente usados tanto para o tratamento quanto para a profilaxia em pacientes imunocomprometidos. Os azóis, como o fluconazol e o voriconazol, são bem absorvidos por via oral, oferecendo uma opção conveniente para tratamentos de longa duração. Efeitos indesejados: toxicidade hepática, interações medicamentosas significativas devido à inibição do sistema citocromo P450, e o desenvolvimento de resistência, especialmente com o uso prolongado.

**Polienos - Benefícios:** Incluem drogas como a anfotericina B, conhecida por sua eficácia contra infecções fúngicas graves. Tem um amplo espectro, sendo eficaz contra a maioria dos fungos patogênicos. Efeitos indesejados: toxicidade renal. A formulação lipídica de anfotericina B reduz esses efeitos, mas a um custo financeiro maior.

**Equinocandinas - Benefícios:** representadas por caspofungina, micafungina e anidulafungina, estas drogas são eficazes contra infecções por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., com a vantagem de terem menos efeitos colaterais comparativamente aos azóis e polienos. São administradas por via intravenosa, o que é ideal para infecções graves. Efeitos indesejados: relativamente bem toleradas, mas podem causar reações no local da aplicação, febre e distúrbios gastrointestinais. Casos raros de toxicidade hepática.

**Antifúngicos de novas classes e alvos - Benefícios:** desenvolvimento de novos antifúngicos oferece alternativas para infecções resistentes a tratamentos convencionais. Estas drogas apresentam novos mecanismos de ação e espectros de atividade. Efeitos indesejados: perfil de segurança deve ser amplamente estudado.

- b) Linhagens resistentes aos tratamentos convencionais.

**Alteração de Alvo:** mutações ou modificações pós-traducionais em proteínas-alvo dos antifúngicos podem reduzir a afinidade do medicamento pelo seu alvo, diminuindo sua eficácia.

**Superexpressão de Bombas de Efluxo:** aumento da expressão de bombas de efluxo, proteínas que bombeiam os antifúngicos para fora das células, reduzindo a concentração intracelular do medicamento a níveis subterapêuticos.

**Aumento na Produção de Enzimas Metabólicas:** fungos podem produzir enzimas que metabolizam ou modificam antifúngicos, inativando-os.

**Modificações na Permeabilidade da Membrana:** alterações na composição lipídica da membrana celular fúngica podem afetar a entrada do antifúngico na célula, reduzindo sua acumulação intracelular e, consequentemente, sua eficácia.

**Desenvolvimento de Vias Metabólicas Alternativas:** alguns fungos podem contornar a inibição de uma via metabólica crucial induzida por antifúngicos ao ativar ou amplificar vias alternativas, mantendo assim a função celular essencial na presença do fármaco.

**Heterorresistência:** a presença na mesma população fúngica de células com diferentes níveis de sensibilidade ao antifúngico.

**Biofilmes:** a formação de biofilmes por fungos patogênicos, aumenta significativamente a resistência a antifúngicos devido a múltiplos fatores, incluindo limitação da penetração do fármaco, presença de gradientes de nutrientes e pH, e expressão diferencial de genes de resistência.

c) Pesquisa de novas drogas e protocolos para o tratamento de doenças fúngicas.

**Descoberta de Novos Antifúngicos:** identificação de alvos moleculares específicos e desenvolvimento de moléculas para esses alvos.

**Terapia Combinada:** pode envolver o uso de antifúngicos existentes em combinação com novos compostos, ou a combinação de vários novos agentes com mecanismos de ação complementares.

**Peptídeos Antimicrobianos:** podem ter modos de ação únicos e oferecem uma alternativa promissora aos antifúngicos tradicionais.

**Imunoterapia:** desenvolvimento de vacinas contra patógenos fúngicos específicos ou o uso de imunomoduladores que fortalecem a resposta imune.

**Nanotecnologia:** sistemas de entrega de drogas antifúngicas que podem aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade dos tratamentos.

**Reposicionamento de drogas:** identificação de novos usos terapêuticos para medicamentos já aprovados ou em desenvolvimento para outras doenças.

d) Impactos das alterações climáticas sobre o surgimento de infecções fúngicas incomuns em seres humanos.

**Expansão Geográfica de Patógenos Fúngicos:** o aumento das temperaturas globais permite que patógenos fúngicos se expandam para regiões onde anteriormente não eram encontrados.

**Mudanças na Biodiversidade Fúngica:** pode alterar o equilíbrio ecológico entre espécies fúngicas resultando no surgimento ou na predominância de linhagens patogênicas.

***Candida auris*:** fungo altamente resistente a múltiplas drogas que tem sido associado a surtos em hospitais. Há literatura sobre a relação entre as mudanças climáticas e a adaptação de *C. auris* a temperaturas mais elevadas.

## Questão 02

a) Identificação Genética e Caracterização de Patógenos.

As metodologias atuais de sequenciamento permitem a caracterização detalhada dos genomas de fungos patogênicos. A análise por Bioinformática destes genomas permite a identificação precisa da espécie, e a detecção de variações genéticas específicas que podem influenciar a patogenicidade, a resistência a medicamentos e a adaptabilidade a diferentes ambientes. Possibilita também a comparação de sequências genômicas entre diferentes linhagens e espécies, e auxilia na identificação de marcadores genéticos relevantes para diagnóstico e pesquisa.

b) Mecanismos de Patogenicidade.

O estudo de genomas fúngicos permite elucidar os mecanismos moleculares de virulência identificando genes e vias envolvidas na infecção, na evasão do sistema imune e na patologia das doenças. São

exemplos: genes que codificam enzimas que degradam tecidos do hospedeiro, fatores de virulência, e redes de genes que regulam a resposta do fungo ao ambiente do hospedeiro.

c) Epidemiologia Molecular.

A genotipagem e filogenia moleculares permitem o mapeamento da disseminação de infecções fúngicas e a identificação de riscos de epidemias. A análise genômica pode revelar a evolução de patógenos fúngicos ao longo do tempo, fornecendo dados sobre como as pressões ambientais e a seleção de drogas influenciam a diversidade genética.

d) Desenvolvimento de Novas Terapias.

A utilização de abordagens genômicas possibilita a descoberta de alvos genéticos específicos para drogas antifúngicas. Exemplos: drogas que inibem vias genéticas essenciais para o fungo, planejamento de vacinas e abordagens de terapia gênica que visam modificar a resposta do hospedeiro ou interromper a capacidade do fungo de causar doença.

e) Vigilância Global e Preparação para Epidemias.

Plataformas de bioinformática integradas facilitam a vigilância global de patógenos fúngicos, permitindo a detecção precoce de linhagens emergentes e a resposta rápida a surtos. Isso é crucial para a preparação e resposta a epidemias fúngicas, permitindo a coordenação nacional e internacional e o compartilhamento de informações sobre linhagens patogênicas, padrões de resistência e eficácia de tratamentos.