



# Concurso Público Fiocruz 2023

## Pesquisador em Saúde Pública

### Prova Discursiva

#### PE 52

## Genética Molecular Humana

#### 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

Qual é o papel de cada segmento gênico?

- Espera-se que o candidato deva descrever, de forma geral, os principais genes de histocompatibilidade e suas funções.
- Deve falar sobre os genes clássicos de classe I (HLA-A, B e C), não clássicos (HLA-E, F e G), e de classe II (HLA-DRA/DRB1/B2/B3/B4 e B5, DQA1/DQB1 e DPA1;DPB1).
- Deve falar sobre as regiões regulatórias: promotor e 3' não traduzida (3'NT) e a região codificadora gene.
- A região promotora deve citar os fatores de transcrição que podem modular negativa ou positivamente a expressão do gene. Dentre os fatores moduladores deve ressaltar o papel de citocinas, particularmente do TNF, dos interferons do tipo I e do tipo II, e ressaltar o papel dos hormônios (progesterona e corticosteroides). Deve diferenciar características principais de um gene clássico e não clássico de histocompatibilidade em resposta aos fatores de transcrição.
- Na região 3'NT, deve enfatizar o papel regulador dos microRNAs, como essas moléculas regulam a transcrição gênica.
- A região codificadora do gene, deve discutir sobre a variabilidade desses genes, destacando a variabilidade de genes clássicos e não clássicos de classe I e de classe II.

Como a diversidade nucleotídica desses segmentos pode impactar na estrutura da proteína formada e na expressão do gene?

- Considerando a grande variabilidade dos genes clássicos de histocompatibilidade, o candidato deve associar a variabilidade nucleotídica da região codificadora do gene esteja, primordialmente, relacionada ao sulco de apresentação de antígenos, exemplificando o papel da variabilidade dessa região em associação com susceptibilidade ou proteção contra o desenvolvimento de doenças.

- Com relação aos genes não clássicos, deve enfatizar o papel da variabilidade nas regiões de contato com os receptores leucocitários, particularmente, LILRB1 e LILRB2, para o HLA-G e a variabilidade na região do sulco de apresentação e fora dele para os genes HLA-E e HLA-F.
- Nas regiões promotoras e 3'NT desses genes, deve destacar o papel da variabilidade na expressão gênica diferencial, por ocasião da ação de fatores de transcrição (promotora) ou microRNAs (3'NT).
- Deve concluir, dizendo que a variabilidade na região codificadora afeta a ligação diferencial com peptídeos ou com receptores leucocitários, ao passo que a variabilidade nas regiões controladoras afeta a expressão transcricional (promotora) ou pós-transcricional (3'NT).
- Além disso, deve descrever os papéis das modificações pós-transcricionais relatando o papel diferencial dos processos de metilação, hidroxilação, entre outros.

## Questão 02

Enfatizar que as análises dos perfis transcricionais diferenciais realmente se apresentam como novas ferramentas de investigação, podendo diferenciar subtipos de doenças ou mesmo diferenciar doenças anteriormente consideradas como doenças únicas. Assim, na síndrome de Sjögren, os perfis diferenciais têm sido associados com mecanismos patogênicos diversos e tratamentos diversos. A artrite reumatoide juvenil pode ser subdividida em diversas outras doenças de acordo com os perfis transcricionais. (Outros exemplos são aceitáveis). Conclui-se que, uma vez definido o padrão transcricional, pode-se reclassificar doenças, conhecer melhor os mecanismos implicados na patogenia e assim, adequar o tratamento de acordo com esse perfil.

Em doenças monogênicas, em pacientes sem outras doenças subjacentes, os perfis transcricionais podem servir como assinaturas da doença. Essas análises podem ser realizadas em doenças de caráter autoimune ou não autoimune. Entre as não autoimunes, existem várias doenças monogênicas que podem ser exemplificadas, um exemplo típico é a anemia falciforme. Outros exemplos são aceitáveis. Entre as autoimunes, podem ser citadas a APECED, doença que cursa com deficiência do gene Autoimmune regulator (AIRE) e que apresenta, ao longo da vida, diversas manifestações autoimunes, devido à falta de atividade ou atividade ineficaz do gene AIRE que está implicado na seleção negativa durante o desenvolvimento tímico, podendo gerar falta de tolerância aos autoantígenos e, conseqüentemente, doenças autoimunes. Outros exemplos são as deficiências dos componentes do sistema de complemento como de C1q e de C2 e C4 que estão implicadas no desenvolvimento de doenças autoimunes ocasionadas por imunocomplexos. Uma vez que as deficiências possam ocorrer em diversas localizações desses genes, as definições de perfis transcricionais podem ser diferentes segundo o tipo e o local predominante da mutação.

Em doenças com herança complexa, como nas doenças autoimunes, causadas por mutações em diversos genes, com contribuições adicionais, em termos de fração etiológica e risco relativo, as análises dos transcritomas podem ser utilizadas para definir:

- i) mecanismos patogênicos;
- ii) subtipos de doenças;
- ii) complicações de doenças;
- ii) morbidade de manifestações clínicas;
- iv) prognóstico da doença;
- v) tratamento personalizado de doenças.

Como exemplos, dentre outros, podem ser citadas doenças autoimunes de herança complexa, como o diabetes mellitus tipo 1, a artrite reumatoide do adulto, o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose múltipla e outras.