



**INCA INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER**

**CONCURSO PÚBLICO**

**CARGO 13:**

**TECNOLOGISTA JÚNIOR**

**ÁREA:**

**BIOLOGIA OU BIOMEDICINA**

**ESPECIALIDADE:**

**IMUNOGENÉTICA APLICADA**

**AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**CADERNO DE PROVAS – PARTE II**  
**Conhecimentos Específicos e Discursiva**

**MANHÃ**

**LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES ABAIXO.**

- 1 Nesta parte II do seu caderno de provas, confira atentamente se os seus dados pessoais e os dados identificadores do seu cargo transcritos acima estão corretos e coincidem com o que está registrado em sua folha de respostas e em sua folha de texto definitivo da prova discursiva. Confira também o seu nome e o nome de seu cargo em cada página numerada desta parte de seu caderno de provas. Em seguida, verifique se o seu caderno de provas (partes I e II) contém a quantidade de itens indicada em sua folha de respostas, correspondentes às provas objetivas, e a prova discursiva, acompanhada de espaço para rascunho. Caso o caderno esteja incompleto, tenha qualquer defeito ou apresente divergência quanto aos seus dados pessoais ou quanto aos dados identificadores do seu cargo, solicite ao fiscal de sala mais próximo que tome as providências cabíveis, pois não serão aceitas reclamações posteriores nesse sentido.
- 2 Quando autorizado pelo chefe de sala, no momento da identificação, escreva, no espaço apropriado da **folha de respostas**, com a sua caligrafia usual, a seguinte frase:

*É ilógico esperar sorrisos dos outros se nós mesmos não sorrimos.*

**OBSERVAÇÕES**

- Não serão objeto de conhecimento recursos em desacordo com o estabelecido em edital.
- Informações adicionais: telefone 0(XX) 61 3448-0100; Internet – [www.cespe.unb.br](http://www.cespe.unb.br).
- É permitida a reprodução deste material apenas para fins didáticos, desde que citada a fonte.

## CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

O complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) foi descrito em 1937 por Peter Gorer durante um estudo de transplantes em ratos. Em 1954, Dausset, um médico francês, relatou a observação de que o soro de determinados pacientes continha anticorpos que aglutinavam o sangue de outros pacientes. Ele notou que esses pacientes haviam recebido múltiplas transfusões e concluiu que a transfusão era responsável pela geração de anticorpos contra os leucócitos, resultado de uma resposta imune contra as células do doador. Em 1958, Dausset identificou um antígeno leucocitário e fez a primeira descrição do sistema em humanos. Esse médico francês foi laureado com o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1980 e faleceu em junho de 2009.

A natureza complexa do sistema HLA foi reconhecida logo após sua descrição, levando à realização de *workshops* que normatizaram a nomenclatura e as formas de detecção dos diversos genes e alelos desse sistema. A compatibilização de alguns genes do complexo HLA entre doadores e receptores se mostrou fundamental para o sucesso de transplantes.

Internet: <[www.tissuetying.org.au](http://www.tissuetying.org.au)>.

A respeito do histórico do complexo HLA, julgue os itens que se seguem.

- 41 A denominação sistema HLA é uma abreviatura de *human leucocitary antigens*, isto é, antígenos leucocitários humanos.
- 42 O MHC foi originalmente identificado como uma região genômica cujos produtos eram responsáveis por uma rápida rejeição a tecidos enxertados entre camundongos.
- 43 Os primeiros três genes do complexo HLA definidos puramente por sorologia foram HLA-A, HLA-B e HLA-C.
- 44 No Brasil, e na maior parte dos países do mundo, os métodos sorológicos para tipificação do sistema HLA foram substituídos pela genotipagem por ferramentas moleculares no final da década de 80.
- 45 Inicialmente, o sistema HLA era denominado HL-A, e dois genes eram conhecidos, LA e FOUR. Os genes LA e FOUR são hoje denominados HLA-A e HLA-B.

Com o objetivo de auxiliar na identificação de doadores e receptores em potencial, foi desenvolvido um dicionário pelo Comitê de Nomenclatura dos Fatores do Complexo HLA, vinculado à Organização Mundial de Saúde (OMS). Com o auxílio desse dicionário, que é atualizado constantemente e cuja última versão é de 2009, pode-se buscar compatibilidade entre, por exemplo, um doador cujos dados concernentes ao sistema HLA foram obtidos por sorologia com receptores cujos dados foram obtidos por métodos moleculares. Esse mesmo comitê controla a nomenclatura dos diversos alelos identificados por métodos moleculares e utiliza regras bem estabelecidas para rotular os vários alelos já identificados e os novos alelos. Com relação à nomenclatura do sistema HLA proposto por esse comitê, julgue os itens seguintes.

- 46 O Comitê de Nomenclatura dos Fatores do complexo HLA, vinculado à OMS, definiu a nomenclatura para o sistema HLA tipificado por métodos moleculares em 1994. O método proposto será considerado para uso até 2015.
- 47 Não há uma regra de nomenclatura para trocas de nucleotídios situadas em íntrons.
- 48 Os alelos G\*01010101 e G\*0103 diferem em pelo menos uma troca de base não sinônima em um éxon, acarretando a troca de pelo menos um aminoácido entre as proteínas produzidas por ambos os alelos.

Com relação à nomenclatura do sistema HLA proposto pelo respectivo comitê e aos produtos e expressão dos alelos, julgue os itens que se seguem.

- 49 O produto proteico oriundo dos alelos de classe I HLA-A\*0222 e HLA-A\*0224 é idêntico.
- 50 A variante HLA-B\*0749N não é expressa.
- 51 As variantes Cw\*010201 e Cw\*010202 produzem proteínas diferentes.
- 52 Os alelos HLA-DRB1\*03010101 e HLA-DRB1\*030102 produzem uma cadeia  $\beta$  idêntica.
- 53 Um indivíduo com a tipificação HLA-A\*02010101, -A\*020105, -B\*070201, -B\*1506, -Cw\*010201 e -Cw\*0320N) apresentará seis moléculas de classe I clássicas distintas em suas células somáticas.

O complexo HLA é uma região genômica de alta densidade gênica. Mais de 200 genes já foram identificados em uma região genômica de aproximadamente 4 megabases. Com relação aos genes do sistema HLA, julgue os itens seguintes.

- 54 Esses genes estão situados no braço curto do cromossomo 6 humano, na região 6p23.
- 55 Os genes de classe I são didaticamente divididos em clássicos (Ia) e não clássicos (Ib), sendo HLA-A, HLA-B e HLA-C classificados como *loci* Ia e HLA-G, HLA-E e HLA-F, *loci* Ib.
- 56 O *locus* HLA-DPB1 é um gene de classe II do complexo HLA e codifica a cadeia  $\alpha$  do antígeno DP.
- 57 O *locus* HLA-B está localizado entre o gene HLA-A e HLA-C no cromossomo.
- 58 O gene da  $\beta$ 2-microglobulina está localizado no cromossomo 10, fora do complexo HLA.
- 59 Os genes da região de classe II do complexo HLA codificam diversas moléculas envolvidas com as respostas imunitárias, entre elas proteínas do sistema complemento e citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF).

Com relação à estrutura e à variabilidade dos genes do sistema HLA, julgue os itens subsequentes.

- 60 As subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  das moléculas de classe II possuem quatro domínios: o domínio de ligação a peptídeos ( $\alpha$ 1 e  $\beta$ 1), o domínio semelhante às imunoglobulinas ( $\alpha$ 2 e  $\beta$ 2), a região transmembrana e a região citoplasmática.
- 61 Os genes de classe I HLA-A, -B, -C e -G são constituídos por dez éxons e nove íntrons.
- 62 O gene de classe II HLA-DRB1 é constituído de 6 éxons, sendo que os éxons 2 e 3 codificam os dois domínios extracelulares da cadeia  $\beta$ .
- 63 Os éxons 1, 2 e 3 do gene de classe I HLA-B codificam, respectivamente, os domínios  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 e  $\alpha$ 3 da molécula HLA-B.
- 64 O processamento ou recomposição alternativa é a causa da alta variabilidade do gene HLA-A.

As moléculas de classe I e II desempenham papel importante na resposta imunitária adaptativa e na suscetibilidade a diversas doenças. Quanto à função dessas moléculas, julgue os itens a seguir.

- 65 As moléculas MHC apresentam tanto autoantígenos quanto antígenos que não pertencem ao organismo.
- 66 Os produtos dos genes HLA têm como função primária o aceite ou a rejeição de transplantes de órgãos e tecidos.
- 67 A rejeição ao enxerto é mediada somente por células T CD8+ citotóxicas, que são as células capazes de destruir o tecido enxertado.
- 68 Muitos clones de célula T com especificidade a antígenos exógenos somados a moléculas MHC próprias do receptor podem reagir de forma cruzada com moléculas MHC alogênicas do tecido transplantado.
- 69 O receptor da célula T que reconhece antígenos específicos é chamado de receptor de célula T, ou TCR. Cada linfócito T circulante apresenta um conjunto de TCRs com capacidade de reconhecer diversos peptídeos que eventualmente uma célula venha a apresentar.
- 70 A doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD, do inglês *graft-versus-host disease*) é uma condição que ocorre após um transplante de medula óssea, causada pela reação de células T maduras do doador contra o tecido enxertado.

Julgue os próximos itens, relativos à estrutura das moléculas de classe I e II.

- 71 Os domínios  $\alpha 2$  e  $\alpha 3$  das moléculas de classe I constituem a fenda de ligação a peptídeos, sendo que variações na sequência de aminoácidos modificam a forma dessa fenda.
- 72 Os domínios  $\alpha 2$  e  $\beta 2$  das moléculas de classe II são semelhantes estruturalmente ao domínio  $\alpha 3$  das moléculas de classe I.
- 73 A cadeia pesada de uma molécula de classe Ia possui apenas dois domínios extracelulares, designados  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ .
- 74 As moléculas de classe I compreendem uma cadeia pesada glicosilada, codificada por um gene de classe I, ligada não covalentemente a uma cadeia leve  $\beta 2$ -microglobulina.
- 75 Antígenos HLA de classe I são moléculas de superfície celular homodiméricas.
- 76 A fenda de ligação das moléculas de classe I do MHC acomoda peptídeos de maior tamanho, comparada à fenda de ligação das moléculas de classe II.

Acerca da expressão e distribuição das moléculas de classes I e II, julgue os itens que se seguem.

- 77 As moléculas de classe I são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso, onde se associam a peptídeos antigênicos em seus sítios de ligação a peptídeos.
- 78 As moléculas de classe Ia são expressas de maneira codominante pela maioria das células somáticas nucleadas.
- 79 As moléculas de classe II apresentam peptídeos antigênicos aos linfócitos T CD4+ e são expressas predominantemente em algumas populações celulares do sistema imunitário, incluindo linfócitos B, células T ativadas, macrófagos e células dendríticas.
- 80 A molécula de classe I HLA-G apresenta distribuição restrita a determinados tecidos, não sendo expressa constitutivamente.

As moléculas de HLA interagem e apresentam antígenos, sendo essa função a base da sua importância em transplantes. Com relação à interação e apresentação de antígenos por moléculas, julgue os itens seguintes.

- 81 O domínio  $\alpha 3$  das moléculas de classe I interage com o antígeno CD4 dos linfócitos T CD4+ e, portanto, moléculas de classe I clássicas apresentam antígenos contra os linfócitos TCD4+.
- 82 Para a ativação de linfócitos CD8+ imaturos é necessária a presença do antígeno específico em um contexto de MHC de classe I na superfície da célula alterada, além da presença de coestimuladores nas células apresentadoras de antígenos ou sinais provenientes de células CD4+.
- 83 A apresentação de antígenos endógenos (via MHC de classe I) e exógenos (via MHC de classe II) determina qual conjunto de células T responderá ao antígeno encontrado.
- 84 CD8 liga-se a moléculas de classe I e é expresso em células T cujos TCRs reconheçam peptídeos associados a MHC de classe I. A maioria das células T restritas a MHC de classe I serve para erradicar infecções intracelulares.
- 85 Os segmentos aminoterminais  $\alpha 1$  e  $\beta 1$  das cadeias de classe II interagem para formar a fenda de ligação peptídica, que é estruturalmente semelhante à fenda das moléculas de classe I. Embora estruturalmente semelhantes, as fendas de ligação das moléculas de classes I e II possuem a capacidade de acomodar fragmentos peptídicos de tamanhos distintos.
- 86 Uma molécula de classe I ou II apresenta uma única fenda de ligação a peptídeos. Essa fenda, embora associada a apenas um peptídeo, possui capacidade para acomodar uma variedade de peptídeos diferentes.
- 87 A associação entre peptídeos antigênicos e moléculas de classe I ou II é uma interação saturável e de baixa afinidade, com lenta taxa de associação e dissociação, permitindo que o complexo peptídeo/HLA persista na superfície celular.

Inúmeros estudos de associação entre alelos e(ou) genótipos de diversos genes do sistema HLA já foram e estão sendo realizados. Muitas doenças, em especial doenças autoimunes, já foram correlacionadas com a presença de variantes específicas do complexo HLA. O alto índice de polimorfismo do complexo HLA torna este sistema ideal para diversas inferências populacionais e de ancestralidade. Um exemplo disso é a utilização de polimorfismos do sistema HLA para exclusão de paternidade. Com relação à genética do sistema HLA e a estudos populacionais e de associação envolvendo esse sistema, julgue os itens a seguir.

- 88 Os genes HLA-A, -B e -C apresentam altos índices de heterozigose em decorrência do alto número de alelos que eles apresentam.
- 89 Estudo de associação é a busca de correlação estatística entre a presença de determinados alelos e(ou) genótipos e características específicas, como, por exemplo, doenças.
- 90 Para estudos de associação é necessária a comparação de, pelo menos, dois grupos distintos, como doentes e não doentes ou doentes com manifestação grave e doentes com manifestação branda, sendo que ao menos a ancestralidade de ambos os grupos deve ser equivalente.
- 91 Se, para um dado gene do sistema HLA, existirem 100 alelos, dos quais o alelo “1” apresente uma frequência na população de 4% e o alelo “2” apresente uma frequência de 2,5%, a chance de se encontrar uma pessoa nessa população portando os dois alelos será de uma pessoa em cada 1.000 indivíduos.
- 92 Desequilíbrio de ligação é a cossegregação entre uma dada característica e uma região do genoma. Essa análise é realizada com a utilização de heredogramas de grandes dimensões.
- 93 Considerando as características da família abaixo identificada e suas especificidades de classe I, e desconsiderando eventos de recombinação dentro do complexo HLA, é correto afirmar que os dois haplótipos HLA do pai são (a) HLA-A\*01010101-B\*15010101-Cw\*030305 e (b) HLA-A\*020102-B\*070201-Cw\*010201.  
 Pai: HLA-A\*01010101, -A\*020102, -B\*070201, -B\*15010101, -Cw\*010201, -Cw\*030305  
 Mãe: HLA-A\*24020101, -A\*240203, -B\*070201, -B\*080109, -Cw\*0103, -Cw\*05010101  
 Filho: HLA-A\*01010101, -A\*24020101, -B\*080109, -B\*15010101, -Cw\*030305, -Cw\*05010101

Durante muitos anos, os métodos de tipificação do sistema HLA basearam-se em sorologia. Muitos laboratórios ainda utilizam esses métodos. No entanto, os métodos moleculares, devido a sua eficácia e sensibilidade, têm sido largamente utilizados nos laboratórios de histocompatibilidade e pesquisa. Com relação aos métodos de detecção das variantes do sistema HLA, julgue os itens subsequentes.

- 94 Subjacente aos métodos moleculares de tipificação do sistema HLA está o uso de iniciadores ou sondas específicas que detectam as alterações de aminoácidos nas proteínas oriundas dos genes de classes I e II.
- 95 A tipificação molecular do sistema HLA, para definição em alta resolução dos alelos presentes em cada indivíduo, baseia-se na detecção das variações de nucleotídeos nos éxons de cada um dos *loci* relevantes.
- 96 Utilizando-se *kits* comerciais baseados em PCR-SSP (*polymerase chain reaction-sequence specific Primer*) para tipificar os genes do complexo HLA, a eletroforese em gel de agarose e a exposição à luz UV são empregadas para visualizar os produtos amplificados.
- 97 Os métodos baseados em PCR-SSP utilizam um painel de iniciadores que amplificam grupos de alelos (baixa e média resolução) ou alelos específicos (alta resolução).
- 98 A tipificação dos antígenos HLA-A, -B, -DR e -DQ é usualmente realizada para transplantes de órgãos sólidos. Uma maior compatibilidade para esses antígenos entre doadores e receptores em geral está relacionada com uma aceitação melhor do enxerto.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos métodos automatizados de tipificação, o que acelerou sobremaneira a determinação dos alelos e, por conseguinte, dos haplótipos do sistema HLA. Com relação aos métodos automatizados de tipificação do sistema HLA, julgue os itens que se seguem.

- 99 Pelo sistema Inno-Lipa/Auto-Lipa podem-se detectar, por exemplo, variantes alélicas, mutações de ponto e grandes deleções.
- 100 O sistema Inno-Lipa/Auto-Lipa se baseia na tecnologia de hibridização reversa, estando as sondas fixadas em membrana de nitrocelulose.

## PROVA DISCURSIVA

- Nesta prova, faça o que se pede, usando o espaço para rascunho indicado no presente caderno. Em seguida, transcreva o texto para a **FOLHA DE TEXTO DEFINITIVO DA PROVA DISCURSIVA**, no local apropriado, pois **não serão avaliados fragmentos de texto escritos em locais indevidos**.
- Qualquer fragmento de texto além da extensão máxima de linhas disponibilizadas será desconsiderado.
- Na **folha de texto definitivo**, identifique-se apenas no cabeçalho da primeira página, pois **não será avaliado** texto que tenha qualquer assinatura ou marca identificadora fora do local apropriado.

Centenas de transplantes já foram feitos no Brasil por meio do Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Em 2004, foi criada uma rede em todo o país para identificar os possíveis doadores. Hoje, a única evidência científica do benefício do sangue do cordão umbilical reside no transplante de medula óssea. O procedimento pode ajudar a tratar pessoas que sofrem de leucemias, linfomas, anemias graves, hemoglobinopatias, imunodeficiências congênitas e mielomas múltiplos, além de outras doenças dos sistemas sanguíneo e imune. O material que compõe o banco vem de doação. Esse material é colhido durante o parto e vai para bancos públicos, podendo ser usado por pacientes de todo o Brasil e do mundo à espera de transplante de medula óssea ou que sofram de outras doenças hematológicas. Nesse sentido, também está em voga a guarda de sangue de cordão umbilical para uso próprio ou para utilização por parte de parentes.

Correio Braziliense, 23/1/2010, p. 29 (com adaptações).

O transplante de medula óssea, quando não há doador aparentado, é feito buscando-se doadores compatíveis em bancos públicos, entre eles o Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea (REREME) e o Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea (REDOME).

Considerando que os fragmentos de texto acima têm caráter motivador, redija um texto dissertativo que atenda, necessariamente, as seguintes determinações.

- ▶ Discorra acerca da escolha de células de cordão umbilical do banco público ou do banco para uso próprio no caso de utilização para tratamento hemoglobinopatias.
- ▶ Considere que, na família abaixo descrita, o filho apresente uma patologia que poderá ser tratada com o transplante de medula óssea ou sangue de cordão umbilical; que a família decida ter outro filho, visando a coleta do sangue do cordão umbilical do irmão/irmã recém-nascido(a) para tratamento do filho portador da referida patologia. A partir dessas informações, considerando, ainda, as especificidades de classe I e desconsiderando eventos de recombinação dentro do complexo HLA, calcule a chance de esse novo filho apresentar antígenos de membrana de classe I semelhantes aos do irmão com a patologia para efeitos de transplante e, a partir disso, posicione-se, justificadamente, a favor ou contra a possibilidade do tratamento pretendido pela família.

Pai: HLA-A\*01010101, -A\*020102, -B\*070201, -B\*070214, -Cw\*010201, -Cw\*010206

Mãe: HLA-A\*24020101, -A\*240203, -B\*070201, -B\*070205, -Cw\*010209, -Cw\*010206

Filho afetado: HLA-A\*020102, A\*24020101, -B\*070201, -B\*070205, -Cw\*010201, -Cw\*010209

**RASCUNHO**

|    |  |
|----|--|
| 1  |  |
| 2  |  |
| 3  |  |
| 4  |  |
| 5  |  |
| 6  |  |
| 7  |  |
| 8  |  |
| 9  |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |
| 29 |  |
| 30 |  |