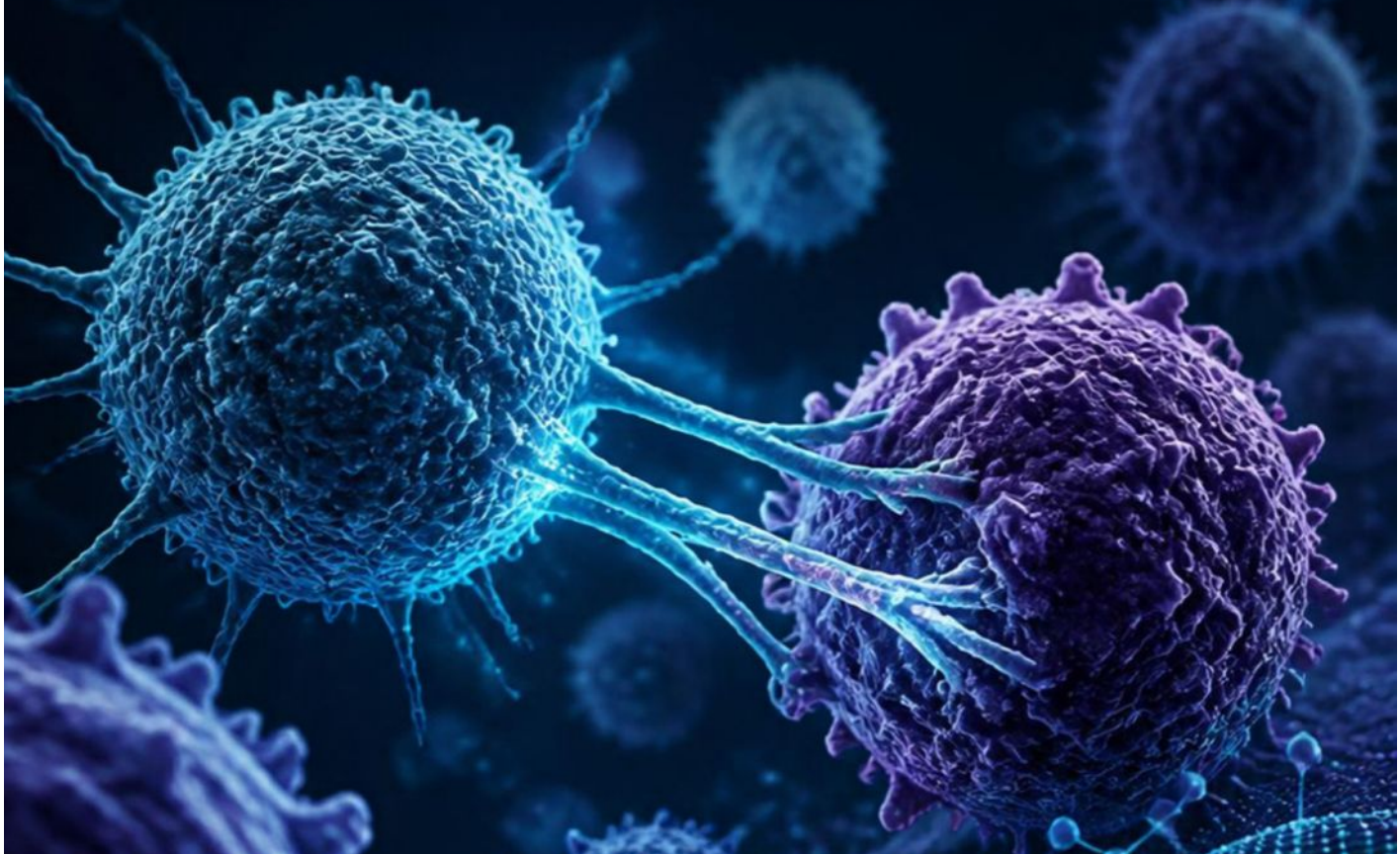
GENÉTICA E IMUNOLOGIA:

FUNDAMENTOS MOLECULARES, MECANISMOS DE DOENÇA E APLICAÇÕES CLÍNICAS



Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão

EDITORA CONHECIMENTO LIVRE

Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão

GENÉTICA E IMUNOLOGIA: Fundamentos moleculares, mecanismos de doença e aplicações clínicas

1ª ed.

Goiânia-GO
Editora Conhecimento Livre

Copyright© 2026 por Editora Conhecimento Livre

1ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Castilho, Pamella Fukuda de
C352G GENÉTICA E IMUNOLOGIA: Fundamentos moleculares, mecanismos de doença e aplicações clínicas

/ Pamella Fukuda de Castilho. Cleison da Rocha Leite. João Andrade. Fernanda Galvão. – Goiânia-GO

Editora Conhecimento Livre, 2026

90 f.: il
DOI: 10.37423/2026.edcl1380
ISBN: 978-65-5367-824-8
Modo de acesso: World Wide Web
Incluir Bibliografia

1. biologia-molecular 2. medicina-de-precisão 3. diagnóstico-molecular 4. aconselhamento-genético 5. imunogenética I. Castilho, Pamella Fukuda de II. Leite, Cleison da Rocha III. Andrade, João IV. Galvão, Fernanda V. Título

CDU: 570

https://doi.org/10.37423/2026.edcl1380

O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

EDITORA CONHECIMENTO LIVRE

Conselho Editorial

MSc Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior

MSc Humberto Costa

MSc Thays Merçon

MSc Adalberto Zorzo

MSc Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno

PHD Willian Douglas Guilherme

MSc Andrea Carla Agnes e Silva Pinto

Dr. Walmir Fernandes Pereira

MSc Edisio Alves de Aguiar Junior

MSc Rodrigo Sanchotene Silva

MSc Adriano Pereira da Silva

MSc Guilherme Fernando Ribeiro

MSc Fabricio Vieira Cavalcante

PHD Marcus Fernando da Silva Praxedes

MSc Simone Buchignani Maigret

Dr. Adilson Tadeu Basquerote

Dra. Thays Zigante Furlan

MSc Camila Concato

PHD Miguel Adriano Inácio

Dra. Anelisa Mota Gregoleti

PHD Jesus Rodrigues Lemos

MSc Karine Moreira Gomes Sales

Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares

MSc Pedro Panhoca da Silva

MSc Helton Rangel Coutinho Junior

MSc Carlos Augusto Zilli

MSc Euvaldo de Sousa Costa Junior

Dra. Suely Lopes de Azevedo

Dr. Francisco Odecio Sales

MSc Ezequiel Martins Ferreira

MSc Eliane Avelina de Azevedo Sampaio

MSc Carlos Eduardo De Oliveira Gontijo

Dr. Rodrigo Couto Santos

Dra. Milena Gaion Malosso

PHD Marcos Pereira Dos Santos

Editora Conhecimento Livre
Goiânia-GO
2026

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta obra resulta de um processo de estudo, revisão crítica e integração de conhecimentos provenientes da genética, da biologia molecular, da imunologia e de suas aplicações clínicas. Registramos nosso reconhecimento à comunidade científica cujas contribuições experimentais, clínicas e conceituais tornaram possível construir os fundamentos discutidos ao longo dos capítulos.

Agradecemos também aos professores, pesquisadores, estudantes e profissionais da saúde que participam cotidianamente da produção, do ensino e da aplicação do conhecimento nessas áreas. O diálogo entre pesquisa básica e prática clínica é essencial para que os avanços em genômica, diagnóstico molecular e imunologia sejam interpretados com rigor e utilizados de maneira responsável.

Por fim, expressamos nossa gratidão às instituições de ensino e pesquisa que sustentam ambientes de formação científica, investigação e colaboração. Esta obra é dedicada aos leitores que buscam compreender, de forma integrada e crítica, como mecanismos genéticos e imunológicos participam do desenvolvimento humano, da origem das doenças e das possibilidades contemporâneas de diagnóstico e intervenção.

APRESENTAÇÃO

A genética e a imunologia compartilham uma base conceitual comum: ambas procuram compreender como a informação biológica é organizada, regulada e convertida em fenótipos celulares e clínicos. O avanço das tecnologias moleculares aproximou ainda mais essas áreas, permitindo relacionar alterações na sequência do DNA, regulação epigenética, expressão gênica, diferenciação celular e funcionamento do sistema imunológico a processos de desenvolvimento, doença, diagnóstico e tratamento.

Esta obra foi organizada para apresentar essa integração em uma sequência progressiva. O primeiro capítulo discute a genética do desenvolvimento e a teratogênese, estabelecendo fundamentos de regulação gênica, diferenciação, morfogênese e interação gene-ambiente. O segundo capítulo aborda a genética do câncer, com ênfase na aquisição de alterações somáticas, evolução clonal, heterogeneidade tumoral, predisposição hereditária e aplicações da oncologia de precisão.

O terceiro capítulo desloca a discussão para a prática clínica ao examinar testes genéticos e aconselhamento genético, incluindo indicação, limitações metodológicas, interpretação de variantes, comunicação de resultados e implicações familiares. Os dois capítulos finais aprofundam o eixo imunológico: inicialmente são apresentados os mecanismos centrais e periféricos de tolerância e sua ruptura; em seguida, são discutidos os Erros Inatos da Imunidade e as imunodeficiências secundárias, integrando fisiopatologia, diagnóstico, genética e abordagem terapêutica.

A proposta não é tratar genética e imunologia como campos independentes, mas demonstrar como seus mecanismos se conectam em diferentes níveis de organização biológica. Ao longo dos capítulos, conceitos recorrentes são retomados em contextos específicos, permitindo ao leitor relacionar mecanismo molecular, fenótipo, método diagnóstico e consequência clínica. Dessa forma, o livro busca oferecer uma base acadêmica atualizada para estudantes e profissionais interessados na interface entre ciências biomédicas, diagnóstico molecular e medicina de precisão.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 7
DO DESENVOLVIMENTO NORMAL À TERATOGÊNESE: MECANISMOS GENÉTICOS E AMBIENTAIS
Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão
Carla Paz de Carvalho
Tayla Cristina Oliveira Zancanaro
DOI 10.37423/261011459

CAPÍTULO 2 24
DA ALTERAÇÃO GENÉTICA À EVOLUÇÃO TUMORAL: BASES MOLECULARES DO CÂNCER
Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão
Carla Paz de Carvalho
Jaqueline Tokie da Costa Okuda
DOI 10.37423/261011460

CAPÍTULO 3 41
DA VARIANTE AO PACIENTE: TESTES GENÉTICOS E ACONSELHAMENTO NA PRÁTICA CLÍNICA
Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão
Carla Paz de Carvalho
Laura Pires de Oliveira Roque
DOI 10.37423/261011461

CAPÍTULO 4 57
DO RECONHECIMENTO DO PRÓPRIO À AUTOIMUNIDADE: MECANISMOS DE TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA
Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão
Carla Paz de Carvalho
Maria Gabrielly Demarchi Nunes
DOI 10.37423/261011462

CAPÍTULO 5 72
DA FALHA IMUNOLÓGICA À DOENÇA: BASES DAS IMUNODEFICIÊNCIAS
Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão
Maria Gabrielly Demarchi Nunes
Laura Pires de Oliveira Roque
DOI 10.37423/261011463

Capítulo 1

10.37423/261011459

DO DESENVOLVIMENTO NORMAL À TERATOGÊNESE: MECANISMOS GENÉTICOS E AMBIENTAIS

Pamella Fukuda de Castilho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Cleison da Rocha Leite — *Universidade Federal da Grande Dourados*

João Andrade — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Fernanda Galvão — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Carla Paz de Carvalho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Tayla Cristina Oliveira Zancanaro — *Universidade Federal da Grande Dourados*

O desenvolvimento humano resulta de uma sequência ordenada de eventos moleculares e celulares que transforma o zigoto em um organismo constituído por tecidos especializados e sistemas funcionalmente integrados. Esse processo depende da ativação e repressão coordenadas de conjuntos de genes, da comunicação entre células, da organização da cromatina e da execução de programas de proliferação, migração, diferenciação e morte celular. As redes regulatórias gênicas constituem uma base mecanística para compreender essa coordenação, pois integram fatores de transcrição, elementos regulatórios do DNA e sinais extracelulares em programas capazes de controlar o comportamento celular e a morfogênese (DAVIDSON; ERWIN, 2006). Maizels e Briscoe (2026) ressaltam que essas redes devem ser interpretadas como sistemas causais que conectam a informação genômica ao comportamento das células e dos tecidos, e não apenas como associações estatísticas entre genes expressos. A genética do desenvolvimento, portanto, investiga como a informação contida no genoma é utilizada de maneira diferencial no espaço e no tempo para estabelecer identidade celular, padrões corporais e formação dos órgãos.

A diversidade de tipos celulares que surge durante a embriogênese não decorre de diferenças substanciais na sequência de DNA entre as células do organismo, mas da utilização diferencial do mesmo genoma. Nas primeiras fases do desenvolvimento, o genoma parental passa por extensa reprogramação transcricional, epigenética e estrutural. Burton e Torres-Padilla (2025) descrevem que a transição da totipotência do zigoto para estados progressivamente mais restritos de potência celular acompanha alterações amplas na organização nuclear, na acessibilidade da cromatina e nos padrões de metilação do DNA. Durante o desenvolvimento pré-implantacional, essas mudanças permitem a ativação do genoma embrionário e a primeira separação de linhagens celulares; posteriormente, programas específicos de expressão são estabilizados à medida que as células adquirem identidades próprias. Shahbazi e Pasque (2024) destacam que o desenvolvimento humano precoce depende também de comunicação entre linhagens embrionárias e extraembrionárias, o que demonstra que a especificação celular não é determinada por genes isolados, mas por interações entre programas intrínsecos e sinais provenientes do microambiente embrionário.

A expressão gênica durante a embriogênese é organizada por fatores de transcrição e por elementos regulatórios, como promotores e enhancers, que definem quando, onde e em que intensidade determinado gene será transcrito. As redes resultantes apresentam organização hierárquica e combinatória: um mesmo fator pode participar de diferentes programas conforme o tipo celular, a fase

do desenvolvimento e os parceiros moleculares disponíveis. Davidson e Erwin (2006) demonstraram que a arquitetura dessas redes explica a estabilidade de determinados programas de formação corporal e, ao mesmo tempo, a possibilidade de modificações evolutivas em módulos regulatórios específicos. A análise contemporânea dessas redes por transcriptômica de célula única ampliou a capacidade de identificar estados celulares transitórios, mas, como observam Maizels e Briscoe (2026), a correlação entre perfis de expressão não é suficiente para estabelecer relações causais. A compreensão do desenvolvimento exige, portanto, integrar dados de expressão a experimentos funcionais que demonstrem como fatores regulatórios, enhancers e sinais extracelulares modificam o destino celular.

A sinalização intercelular fornece a informação necessária para que células geneticamente semelhantes adquiram posições e funções diferentes no embrião. Vias como Wnt, Hedgehog, BMP/TGF-β, FGF e Notch participam de processos de estabelecimento de eixos corporais, gastrulação, neurulação, somitogênese e organogênese. Em vários tecidos, moléculas sinalizadoras funcionam como morfógenos e formam gradientes que influenciam programas de expressão gênica em função da posição das células. Briscoe e Small (2015), entretanto, demonstram que a formação de padrões não pode ser reduzida a uma leitura rígida de concentrações de morfógenos: duração do sinal, estado prévio da célula, retroalimentação entre vias e redes transcricionais locais contribuem para estabelecer limites celulares estáveis. Essa interpretação é particularmente importante em genética do desenvolvimento, porque alterações em uma mesma via podem produzir fenótipos diferentes conforme o tecido e o momento em que ocorrem. O efeito de uma perturbação molecular deve ser relacionado ao contexto espaço-temporal em que aquela via atua.

A especificação regional do embrião é exemplificada pelos genes HOX, que codificam fatores de transcrição responsáveis por conferir identidade posicional ao longo do eixo anteroposterior. Nos vertebrados, os genes HOX encontram-se organizados em agrupamentos cromossômicos e apresentam colinearidade espacial e temporal, isto é, existe relação entre a posição dos genes no agrupamento e a sequência de sua ativação no tempo e no eixo corporal. Deschamps e Duboule (2017) relacionaram essa dinâmica à progressão da formação dos tecidos axiais e às alterações de estado da cromatina nos loci HOX. Estudos mais recentes confirmam que a colinearidade depende de mecanismos regulatórios que combinam arquitetura cromossômica, enhancers, repressão por cromatina e sinais de desenvolvimento (PERALDI; KMITA, 2024). A relevância desse sistema está no fato de que a identidade anatômica não é determinada por um único gene, mas por padrões

combinatórios de expressão; alterações na dosagem, no domínio espacial ou no momento de ativação desses reguladores podem produzir defeitos de regionalização e malformações específicas.

Outras famílias de fatores de transcrição, incluindo PAX, SOX e TBX, participam de programas de organogênese e de diferenciação de linhagens específicas. A função desses fatores depende da interação com sequências regulatórias e com vias de sinalização, de modo que a mesma proteína pode exercer efeitos distintos em tecidos diferentes. Esse princípio explica por que variantes patogênicas em genes reguladores do desenvolvimento frequentemente apresentam pleiotropia: quando um fator participa de múltiplas redes, sua alteração pode comprometer mais de um órgão ou sistema. Ao mesmo tempo, a existência de redundância parcial entre genes relacionados pode modificar a gravidade do fenótipo. A interpretação genética das alterações do desenvolvimento, portanto, deve considerar não apenas a presença de uma variante, mas o padrão de expressão do gene, a função de seus domínios, a dose gênica e o período em que a proteína participa da formação do tecido. Essa lógica de redes é coerente com a organização descrita por Davidson e Erwin (2006) e com a necessidade, enfatizada por Maizels e Briscoe (2026), de relacionar informação molecular a mecanismos causais de formação tecidual.

A regulação epigenética acrescenta outra camada de controle à expressão gênica. Metilação do DNA, modificações de histonas, remodelamento da cromatina, organização tridimensional do genoma e RNAs não codificantes contribuem para estabelecer e manter estados transcricionais durante a diferenciação. Atlasi e Stunnenberg (2017) demonstram que a passagem da pluripotência para estados diferenciados envolve mudanças coordenadas em marcas epigenéticas e na acessibilidade de enhancers e promotores. No embrião inicial, contudo, essas marcas não são estáticas: Burton e Torres-Padilla (2025) descrevem uma reprogramação extensa do epigenoma após a fertilização, necessária para a aquisição de totipotência e para as primeiras decisões de linhagem. Essa dinâmica torna os períodos iniciais particularmente relevantes para o estudo da relação entre ambiente e regulação gênica, porque perturbações em mecanismos epigenéticos podem alterar programas de desenvolvimento sem modificar a sequência do DNA.

O imprinting genômico constitui um exemplo de regulação epigenética com efeito direto sobre o desenvolvimento. Em genes submetidos a imprinting, a expressão depende da origem parental do alelo e é mantida por marcas epigenéticas estabelecidas na linhagem germinativa. Plasschaert e Bartolomei (2014) demonstram que genes imprintados participam do crescimento fetal, do

desenvolvimento placentário, do metabolismo e da função neurológica. Alterações na manutenção dessas marcas podem modificar a dose efetiva de genes importantes mesmo quando a sequência de DNA permanece intacta. Esse fenômeno evidencia que o desenvolvimento normal depende não apenas da integridade da sequência gênica, mas também da preservação de estados regulatórios específicos. Em termos clínicos, ele amplia o conceito de doença genética do desenvolvimento ao incluir mecanismos nos quais o fenótipo decorre de expressão alélica inadequada e não necessariamente de mutação codificante.

A diferenciação celular corresponde à aquisição progressiva de características estruturais e funcionais específicas por células inicialmente menos especializadas. Durante esse processo, a potência celular é restringida: o zigoto e os blastômeros iniciais apresentam capacidade de originar estruturas embrionárias e extraembrionárias, enquanto células pluripotentes do epiblasto dão origem aos três folhetos germinativos e, posteriormente, progenitores multipotentes passam a produzir conjuntos mais limitados de linhagens. Essas transições são acompanhadas pela estabilização de redes transcricionais e estados epigenéticos próprios de cada linhagem (ATLASI; STUNNENBERG, 2017; BURTON; TORRES-PADILLA, 2025). A geração experimental de células-tronco pluripotentes induzidas demonstrou, entretanto, que a identidade celular diferenciada pode ser parcialmente revertida. Takahashi et al. (2007) mostraram que fibroblastos humanos podem ser reprogramados para um estado pluripotente pela expressão definida de fatores de transcrição, evidenciando que a diferenciação envolve estados regulatórios relativamente estáveis, mas potencialmente modificáveis, e não perda irreversível de informação genética.

Os mecanismos descritos para o desenvolvimento humano foram elucidados a partir de uma combinação de modelos experimentais. Estudos em Drosophila melanogaster, zebrafish, aves e camundongos permitiram identificar genes de polaridade, segmentação, fatores de transcrição e vias de sinalização conservadas. A utilidade desses modelos decorre da conservação de mecanismos fundamentais, mas a extrapolação para seres humanos exige cautela, pois diferenças entre espécies podem modificar cronologia, metabolismo, arquitetura placentária e susceptibilidade a exposições. Esse ponto é especialmente relevante em teratologia. Branco et al. (2023) observam que modelos animais continuam essenciais para avaliação de toxicidade do desenvolvimento, mas diferenças interespecíficas podem limitar a previsão de efeitos humanos. O avanço de modelos derivados de células humanas, portanto, complementa e não simplesmente substitui a informação produzida por organismos-modelo.

A passagem do desenvolvimento normal para o desenvolvimento anormal requer distinguir conceitos que frequentemente são utilizados como equivalentes. Hennekam et al. (2013) definem anomalia congênita como uma alteração estrutural ou funcional originada durante o desenvolvimento e presente ao nascimento, ainda que algumas manifestações sejam reconhecidas apenas posteriormente. Do ponto de vista morfogenético, uma malformação decorre de um processo intrinsecamente anormal de formação de uma estrutura; uma deformação resulta de forças mecânicas que alteram a forma ou a posição de uma estrutura inicialmente formada de modo adequado; uma disrupção corresponde à destruição ou interferência em um tecido cujo desenvolvimento inicial era normal; e uma displasia decorre de organização celular anormal em determinado tecido. Essas categorias descrevem mecanismos morfológicos e não etiologias específicas. Uma malformação pode ter origem cromossômica, monogênica, multifatorial ou ambiental, e a presença de um defeito congênito não demonstra, por si só, exposição teratogênica.

A etiologia das alterações congênitas é heterogênea. Alterações cromossômicas modificam a dose de centenas de genes; variantes monogênicas podem afetar componentes específicos de vias de desenvolvimento; mecanismos multifatoriais resultam da combinação de variantes genéticas e exposições ambientais; e condições maternas, agentes infecciosos, substâncias químicas, fármacos e fatores físicos podem modificar o ambiente embriofetal. Brent (2004) ressalta que a atribuição causal em teratologia humana é particularmente complexa porque muitas anomalias ocorrem espontaneamente, diferentes exposições podem produzir fenótipos semelhantes e a exposição pode coexistir com predisposição genética. Consequentemente, associação temporal isolada entre uma substância e uma malformação não é suficiente para estabelecer causalidade. A avaliação deve considerar consistência epidemiológica, relação dose-resposta, plausibilidade biológica, período de exposição e compatibilidade do padrão de alterações observado.

A teratologia estuda os fatores e mecanismos capazes de produzir alterações do desenvolvimento, enquanto o conceito de toxicidade do desenvolvimento é mais amplo e inclui morte embriofetal, alterações de crescimento, anomalias estruturais e déficits funcionais. Os princípios formulados para a teratologia permanecem úteis porque organizam quatro determinantes fundamentais: susceptibilidade genética, estágio do desenvolvimento, dose ou intensidade da exposição e mecanismo de ação. Friedman (2010) destaca que os avanços da genética e da biologia molecular não invalidaram esses princípios; ao contrário, permitiram explicar seus fundamentos celulares. Assim, classificar uma substância como “teratogênica” de forma abstrata é cientificamente insuficiente. O

risco depende da exposição efetivamente alcançada no embrião ou feto, da janela de desenvolvimento, da espécie e do genótipo, e o mesmo agente pode produzir ausência de efeito, morte, malformação ou alteração funcional em condições distintas.

O momento da exposição é um dos principais determinantes do fenótipo. Nas primeiras semanas após a fecundação, antes da organogênese, exposições intensas são classicamente associadas ao chamado princípio de “tudo ou nada”, no qual o dano pode resultar em perda do concepto ou ser compensado pela plasticidade das células remanescentes. Kennedy e Batagol (2025) destacam que essa classificação é útil para interpretar exposições medicamentosas, mas não deve ser tratada como regra absoluta. O desenvolvimento pré-implantacional inclui reprogramação epigenética e decisões de linhagem, processos que podem ser sensíveis a perturbações sem necessariamente produzir uma malformação estrutural imediata (BURTON; TORRES-PADILLA, 2025). Durante a organogênese, a intensa diferenciação e morfogênese aumentam a susceptibilidade a defeitos estruturais específicos. No período fetal, quando muitos órgãos já estão formados, exposições tendem a afetar mais frequentemente crescimento, maturação e função, embora o sistema nervoso permaneça particularmente vulnerável ao longo de grande parte da gestação (KENNEDY; BATAGOL, 2025).

A dose constitui outro componente essencial. Uma exposição capaz de alterar uma via de desenvolvimento em cultura celular pode não produzir a mesma concentração no embrião após administração materna, pois absorção, distribuição, metabolismo, excreção, ligação a proteínas e transferência placentária modificam a exposição interna. O inverso também é possível quando metabólitos ativos ou mecanismos de bioacumulação aumentam o contato fetal com o agente. Brent (2004) enfatiza que a interpretação de risco deve ser baseada na dose e na exposição real, e não apenas no nome da substância. Essa consideração é relevante para medicamentos, agentes ocupacionais e contaminantes ambientais. A ausência de uma relação dose-resposta bem caracterizada limita a extrapolação de resultados experimentais para seres humanos, especialmente quando os estudos utilizam concentrações muito superiores às exposições clínicas ou ambientais plausíveis.

Os mecanismos de teratogênese podem convergir sobre processos celulares essenciais ao desenvolvimento. Danos ao DNA e interferência na replicação podem reduzir populações progenitoras ou induzir alterações genômicas; inibição da proliferação pode produzir hipoplasia; apoptose excessiva pode eliminar grupos celulares necessários à morfogênese; falhas de migração podem alterar a organização de tecidos; e perturbações na matriz extracelular ou na angiogênese podem comprometer

a formação de estruturas dependentes de suprimento vascular. Além disso, agentes externos podem modificar vias de sinalização e redes transcricionais, alterando a interpretação de informações posicionais. A exposição pré-natal ao álcool, por exemplo, foi associada experimentalmente a alterações do ciclo celular, migração, expressão gênica, sinalização e morte celular, demonstrando que um mesmo agente pode atuar por mecanismos múltiplos (SULIK, 2014). Essa multiplicidade ajuda a explicar por que o fenótipo teratogênico pode variar conforme dose, período de exposição e tecido afetado.

O estresse oxidativo representa um mecanismo adicional, mas também não deve ser tratado como explicação universal. Espécies reativas de oxigênio podem oxidar proteínas, lipídios e DNA e interferir em sinalização redox; entretanto, o significado biológico depende da capacidade antioxidante do tecido, da duração da exposição e da coexistência de outros mecanismos. Em modelos de exposição ao etanol, o estresse oxidativo está associado a dano ao DNA e alterações em vias de reparo, mas ocorre em conjunto com efeitos sobre metabolismo, apoptose, sinalização e regulação epigenética. Kaminen-Ahola (2020) demonstra que a variabilidade do espectro de alterações relacionadas à exposição pré-natal ao álcool envolve componentes genéticos e epigenéticos, incluindo diferenças na susceptibilidade individual. Portanto, a atribuição de um defeito a um único mecanismo deve ser evitada quando as evidências indicam uma rede de processos celulares interdependentes.

A talidomida constitui um exemplo histórico e mecanístico da importância de relacionar exposição, período crítico e alvo molecular. O uso da substância durante a gestação foi associado a um padrão característico de defeitos de membros e outras malformações, com risco fortemente dependente da janela de exposição (VARGESSON, 2015). A identificação da proteína cereblon como alvo direto da talidomida demonstrou que o fármaco modifica a atividade de um complexo de ubiquitina ligase envolvido no desenvolvimento; Ito et al. (2010) mostraram que a ligação da talidomida a CRBN interfere em processos necessários ao crescimento dos membros. Trabalhos posteriores demonstraram que o complexo CRL4-CRBN pode promover degradação dependente do fármaco de proteínas reguladoras do desenvolvimento, incluindo isoformas de p63 (ASATSUMA-OKUMURA et al., 2019). O caso da talidomida ilustra que uma exposição teratogênica pode agir por alteração seletiva de reguladores moleculares e que o conhecimento do alvo ajuda a explicar especificidade anatômica e diferenças entre espécies.

A exposição pré-natal ao álcool exemplifica uma condição na qual não existe um único defeito estrutural definidor. O espectro de transtornos relacionados ao álcool fetal inclui alterações de crescimento, características craniofaciais em parte dos casos e, principalmente, comprometimentos neurocomportamentais e neurodesenvolvimentais. Sulik (2014) relaciona os efeitos do etanol a perturbações na proliferação, sobrevivência, migração e morfogênese celular, além de alterações em vias de sinalização. Kaminen-Ahola (2020) acrescenta que mecanismos epigenéticos e diferenças genéticas podem contribuir para a variabilidade fenotípica. Essa variabilidade é compatível com os princípios da teratologia: padrão e gravidade dependem do período gestacional, da intensidade e do padrão de exposição, da capacidade metabólica materna e fetal e do contexto genético. Assim, a ausência de uma malformação anatômica evidente não exclui toxicidade do desenvolvimento, especialmente quando o sistema nervoso é o principal alvo.

A interação gene-ambiente é central para compreender por que exposições semelhantes não produzem o mesmo resultado em todos os conceptos. Variantes em genes envolvidos no metabolismo de xenobióticos, transporte placentário, resposta antioxidante, reparo do DNA ou vias de desenvolvimento podem modificar a quantidade de agente ativo que alcança o embrião ou a capacidade celular de responder ao dano. No contexto da exposição pré-natal ao álcool, Kaminen-Ahola (2020) revisa evidências de que fatores genéticos e epigenéticos contribuem para a heterogeneidade clínica. Em termos mais amplos, Brent (2004) já destacava que a susceptibilidade do concepto constitui parte da relação causal entre ambiente e malformação. Essa interação impede interpretações deterministas: um fator ambiental não produz necessariamente um fenótipo, e uma variante de susceptibilidade não determina que o defeito ocorrerá. O resultado depende da combinação entre genótipo, exposição e estágio do desenvolvimento.

A síndrome de Down demonstra um mecanismo distinto de alteração do desenvolvimento e é útil para separar causas genômicas intrínsecas de efeitos teratogênicos. A trissomia do cromossomo 21 aumenta a dose de genes presentes nesse cromossomo e produz alterações amplas na regulação gênica e na fisiologia celular. Antonarakis et al. (2020) destacam que o fenótipo resulta da interação entre múltiplos genes triplicados, seus efeitos sobre redes moleculares e a variabilidade do restante do genoma. Alterações cardíacas, neurodesenvolvimentais, hematológicas e imunológicas não decorrem de uma única via, mas de desequilíbrio de dose gênica em diferentes tecidos. Esse exemplo mostra que a genética do desenvolvimento deve considerar quantidade de produto gênico, e não

somente mutações que eliminam ou modificam a função de uma proteína. Também demonstra que um mesmo diagnóstico citogenético pode apresentar expressividade clínica variável.

Os defeitos do tubo neural representam um modelo clássico de etiologia multifatorial. O fechamento do tubo neural depende de mudanças coordenadas na forma celular, proliferação, convergência e extensão dos tecidos e sinalização entre regiões embrionárias. Greene e Copp (2014) descrevem que anencefalia e espinha bífida podem resultar de falhas em etapas distintas da neurulação e que sua etiologia combina fatores genéticos e ambientais. A disponibilidade de folato constitui um componente preventivo importante, mas a relação entre folato e risco não implica que todos os defeitos do tubo neural decorram exclusivamente de deficiência nutricional. Variantes em genes relacionados ao metabolismo de um carbono, polaridade celular, organização do citoesqueleto e outras vias podem modificar susceptibilidade. Esse exemplo demonstra como uma intervenção ambiental pode reduzir risco populacional mesmo quando a etiologia individual permanece heterogênea.

Agentes infecciosos também podem produzir alterações do desenvolvimento, mas o mecanismo não é equivalente ao de um teratógeno químico. A síndrome congênita associada ao vírus Zika demonstrou que um patógeno pode apresentar tropismo por populações celulares essenciais à organogênese. Tang et al. (2016) observaram que o Zika infecta progenitores neurais corticais humanos, aumenta morte celular e altera a progressão do ciclo celular, reduzindo sua expansão. Esse mecanismo oferece uma base celular para a associação entre infecção gestacional e comprometimento do crescimento cerebral. Em infecções congênitas, o fenótipo pode resultar tanto de lesão direta das células fetais quanto de alterações vasculares, placentárias e inflamatórias. Assim, a avaliação da teratogênese infecciosa deve integrar características do patógeno, estágio gestacional, resposta materna, capacidade de atravessar a interface materno-fetal e susceptibilidade dos tecidos fetais.

A interface materno-fetal participa ativamente desse processo. A placenta e a decídua não constituem apenas uma barreira física; formam um sistema de comunicação endócrina, vascular e imunológica entre mãe e concepto. Kareus et al. (2026) descrevem que macrófagos, células T reguladoras, células NK uterinas e outras populações imunes contribuem para implantação, remodelamento vascular, tolerância ao feto semialogênico e defesa contra patógenos. A resposta imune, portanto, pode modificar o ambiente em que o desenvolvimento ocorre. Inflamação excessiva, infecção ou disfunção placentária podem alterar disponibilidade de nutrientes, perfusão e sinalização, enquanto

determinadas respostas maternas podem amplificar ou limitar a lesão fetal. Essa dimensão é relevante para a teratogênese porque demonstra que a exposição ambiental pode atuar indiretamente por alterações do organismo materno e da placenta, e não apenas por contato direto com células embrionárias. Os mecanismos de tolerância que sustentam essa interação materno-fetal são aprofundados no Capítulo 4.

Na prática pré-natal, a caracterização fenotípica por imagem e a história clínica, familiar e de exposições orientam a investigação etiológica. Quando há suspeita de causa genética, diferentes níveis de análise podem ser empregados conforme o padrão de anomalias. Fortin, Mulkey e Fraser (2025) destacam que a integração entre fenotipagem fetal detalhada e testes genéticos melhora a capacidade diagnóstica e prognóstica, enquanto Marchionni et al. (2024) demonstraram que o sequenciamento de exoma ou genoma pode acrescentar diagnósticos em fetos com alterações estruturais do sistema nervoso central após cariótipo e microarranjo. A escolha entre cariótipo, microarranjo e sequenciamento, assim como os limites de cada método e a interpretação de variantes de significado incerto, é desenvolvida de forma sistemática no Capítulo 3.

A identificação de uma variante genética no feto e a documentação de uma exposição materna não devem ser tratadas como explicações mutuamente excludentes. Um defeito pode ser predominantemente genético, predominantemente ambiental ou resultar da interação entre ambos. Além disso, fenótipos semelhantes podem surgir por mecanismos distintos. A análise causal exige verificar se a variante está relacionada ao tecido e ao padrão de anomalias, se a exposição ocorreu em janela biologicamente plausível e se a dose foi suficiente para produzir efeito. Brent (2004) enfatiza a dificuldade de estabelecer causalidade em casos individuais justamente porque exposições são comuns e muitos defeitos possuem incidência basal. A genética do desenvolvimento fornece o mecanismo que permite testar a plausibilidade: uma hipótese é mais consistente quando conecta a alteração genética ou ambiental a uma via necessária naquele estágio específico de formação do órgão.

Essa abordagem também é fundamental no aconselhamento após exposições durante a gestação. A avaliação de risco não deve partir de categorias genéricas como “medicamento perigoso” ou “exposição sem risco”, mas do conhecimento sobre período, dose, via de administração, duração e evidência humana disponível. Kennedy e Batagol (2025) ressaltam que dados de segurança gestacional são frequentemente incompletos porque gestantes são pouco representadas em ensaios clínicos e

estudos observacionais enfrentam limitações metodológicas. Por isso, a ausência de relatos de malformação não prova ausência de risco, assim como resultados positivos em modelos animais não demonstram automaticamente risco humano na mesma magnitude. A comunicação clínica deve separar risco basal, risco associado à exposição e grau de incerteza, evitando conclusões causais superiores às evidências disponíveis.

Os modelos de células-tronco humanas vêm ampliando a investigação de mecanismos que anteriormente dependiam quase exclusivamente de embriões animais. Shahbazi e Pasque (2024) descrevem modelos baseados em células pluripotentes capazes de reproduzir aspectos da segregação de linhagens, organização embrionária inicial e comunicação entre tecidos. Xue, Liu e Fu (2025) mostram que estratégias de bioengenharia permitem controlar geometria, matriz extracelular e gradientes de sinalização, aumentando a reprodutibilidade de modelos de formação de padrões. Esses sistemas oferecem oportunidade para estudar mutações, vias de desenvolvimento e exposições em contexto humano. Entretanto, modelos embrionários derivados de células-tronco não reproduzem integralmente um embrião em desenvolvimento e apresentam limitações quanto à maturação, interação sistêmica e fidelidade temporal. Sua utilidade depende da pergunta experimental e da validação contra dados humanos e modelos in vivo.

Na toxicologia do desenvolvimento, modelos tridimensionais de células humanas podem ser utilizados para investigar efeitos sobre diferenciação, morfogênese e organogênese em condições controladas. Branco et al. (2023) destacam o potencial de gastruloides e organoides para detectar alterações precoces em programas humanos de desenvolvimento e reduzir algumas limitações decorrentes de diferenças interespecíficas. Esses modelos também permitem associar exposição a alterações de expressão gênica e de trajetórias celulares por técnicas de célula única. No entanto, não reproduzem de forma completa farmacocinética materna, metabolismo sistêmico, função placentária ou interações entre órgãos. Consequentemente, não existe um único modelo capaz de responder a todas as questões de teratogenicidade. Uma estratégia robusta combina dados mecanísticos in vitro, modelos in vivo, epidemiologia e informação clínica.

As abordagens de célula única e multiômica modificaram a investigação da genética do desenvolvimento ao permitir que estados transitórios sejam analisados em vez de médias obtidas de tecidos heterogêneos. Burton e Torres-Padilla (2025) demonstram que essas tecnologias revelaram a dinâmica de reprogramação epigenética do embrião inicial; Maizels e Briscoe (2026), contudo, alertam

que grande volume de dados não substitui demonstração mecanística. Para a teratogênese, a principal contribuição está em identificar quais tipos celulares são afetados primeiro, quais redes regulatórias são alteradas e quais respostas representam causa ou consequência do dano. A integração de transcriptoma, epigenoma e acessibilidade da cromatina pode ajudar a distinguir uma perturbação primária em determinada via de respostas secundárias associadas a estresse ou morte celular.

O conceito de exposoma amplia a análise ambiental ao considerar o conjunto de exposições ao longo da vida e suas interações, em vez de avaliar cada agente de forma isolada. Durante a gestação, essa perspectiva é relevante porque nutrição, poluentes, medicamentos, infecções, condições metabólicas e fatores sociais podem ocorrer simultaneamente e modificar o ambiente intrauterino. Colwell et al. (2023) discutem a utilização de padrões de metilação do DNA como possíveis registros de exposições pré-natais, embora ressaltem limitações na inferência causal e na correspondência entre tecidos. A incorporação do exposoma à genética do desenvolvimento não significa atribuir qualquer variação epigenética a uma exposição específica. O objetivo é compreender como múltiplos fatores ambientais podem interagir com o genoma e com o epigenoma para modificar trajetórias de desenvolvimento e susceptibilidade.

O avanço dessas tecnologias também exige cuidado na interpretação. A detecção de uma associação molecular não demonstra que a alteração seja suficiente para produzir o fenótipo. Uma mudança de metilação pode ser consequência de alteração na composição celular; uma assinatura transcriptômica pode refletir estresse inespecífico; e uma variante genética pode estar presente sem efeito funcional. Da mesma forma, um modelo in vitro pode demonstrar que um agente interfere em determinada via, mas não estabelecer se a exposição humana alcança concentração comparável. O rigor científico na genética do desenvolvimento depende de conectar diferentes níveis de evidência: alteração molecular, efeito celular, modificação morfogenética, relação dose-resposta e correspondência clínica. Essa integração reduz o risco de transformar correlações em explicações causais sem suporte experimental.

A genética do desenvolvimento e a teratogênese convergem, portanto, na análise dos mecanismos que organizam o desenvolvimento normal e das condições capazes de perturbá-los. Redes regulatórias gênicas, vias de sinalização, arquitetura cromatínica e mecanismos epigenéticos estabelecem identidades celulares e padrões de formação dos órgãos; alterações cromossômicas, variantes gênicas e perturbações ambientais podem interferir nesses processos em níveis diferentes. Os princípios da teratologia demonstram que o efeito de uma exposição depende de susceptibilidade, dose e estágio

de desenvolvimento, enquanto a genética explica por que tecidos e indivíduos apresentam respostas distintas. A análise de exemplos como trissomia 21, defeitos do tubo neural, embriopatia por talidomida, exposição pré-natal ao álcool e infecção pelo vírus Zika evidencia que defeitos congênitos semelhantes podem ter origens diferentes e que mecanismos genéticos e ambientais podem coexistir. Na prática clínica e experimental, compreender o desenvolvimento anormal requer definir qual processo foi perturbado, em que momento, por qual mecanismo e com que evidência causal. Essa organização permite relacionar a biologia do desenvolvimento à prevenção, ao diagnóstico pré-natal, ao aconselhamento genético e à avaliação científica de riscos teratogênicos.

Os mecanismos apresentados neste capítulo estabelecem uma base para compreender condições patológicas decorrentes da alteração de programas de proliferação, diferenciação, reparo e regulação gênica. No Capítulo 2, essa perspectiva é aplicada à carcinogênese, na qual alterações genéticas e epigenéticas são adquiridas e selecionadas ao longo do tempo, modificando o comportamento celular e a organização tecidual.

REFERÊNCIAS

ANTONARAKIS, Stylianos E. et al. Down syndrome. Nature Reviews Disease Primers, London, v. 6, art. 9, 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.

ASATSUMA-OKUMURA, Tomoko et al. p63 is a cereblon substrate involved in thalidomide teratogenicity. Nature Chemical Biology, London, v. 15, n. 11, p. 1077-1084, 2019. DOI: 10.1038/s41589-019-0366-7.

ATLASI, Yaser; STUNNENBERG, Hendrik G. The interplay of epigenetic marks during stem cell differentiation and development. Nature Reviews Genetics, London, v. 18, p. 643-658, 2017. DOI: 10.1038/nrg.2017.57.

BRANCO, Mariana A. et al. Developmental toxicity studies: the path towards humanized 3D stem cell-based models. International Journal of Molecular Sciences, Basel, v. 24, n. 5, art. 4857, 2023. DOI: 10.3390/ijms24054857.

BRENT, Robert L. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics, Itasca, v. 113, supl. 3, p. 957-968, 2004. DOI: 10.1542/peds.113.S3.957.

BRISCOE, James; SMALL, Stephen. Morphogen rules: design principles of gradient-mediated embryo patterning. Development, Cambridge, v. 142, n. 23, p. 3996-4009, 2015. DOI: 10.1242/dev.129452.

BURTON, Adam; TORRES-PADILLA, Maria-Elena. Epigenome dynamics in early mammalian embryogenesis. Nature Reviews Genetics, London, v. 26, p. 587-603, 2025. DOI: 10.1038/s41576-025-00831-4.

COLWELL, Mathia L. et al. Epigenetics and the exposome: DNA methylation as a proxy for health impacts of prenatal environmental exposures. Exposome, Oxford, v. 3, n. 1, art. osad001, 2023. DOI: 10.1093/exposome/osad001.

DAVIDSON, Eric H.; ERWIN, Douglas H. Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans. Science, Washington, DC, v. 311, n. 5762, p. 796-800, 2006. DOI: 10.1126/science.1113832.

DESCHAMPS, Jacqueline; DUBOULE, Denis. Embryonic timing, axial stem cells, chromatin dynamics, and the Hox clock. Genes & Development, Cold Spring Harbor, v. 31, n. 14, p. 1406-1416, 2017. DOI: 10.1101/gad.303123.117.

FORTIN, Olivier; MULKEY, Sarah B.; FRASER, Jamie L. Advancing fetal diagnosis and prognostication using comprehensive prenatal phenotyping and genetic testing. Pediatric Research, New York, v. 97, p. 1269-1279, 2025. DOI: 10.1038/s41390-024-03343-9.

FRIEDMAN, Jan M. The principles of teratology: are they still true? Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, Hoboken, v. 88, n. 10, p. 766-768, 2010. DOI: 10.1002/bdra.20697.

GREENE, Nicholas D. E.; COPP, Andrew J. Neural tube defects. Annual Review of Neuroscience, Palo Alto, v. 37, p. 221-242, 2014. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170354.

HENNEKAM, Raoul C. et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. American Journal of Medical Genetics Part A, Hoboken, v. 161A, n. 11, p. 2726-2733, 2013. DOI: 10.1002/ajmg.a.36249.

ITO, Takumi et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science, Washington, DC, v. 327, n. 5971, p. 1345-1350, 2010. DOI: 10.1126/science.1177319.

KAMINEN-AHOLA, Nina. Fetal alcohol spectrum disorders: genetic and epigenetic mechanisms. Prenatal Diagnosis, Hoboken, v. 40, n. 9, p. 1185-1192, 2020. DOI: 10.1002/pd.5731.

KAREUS, Eva et al. The maternal-fetal interface as an immunological barrier: structure, regulation, and breakdown. Cell Reports, Cambridge, v. 45, n. 4, art. 117164, 2026. DOI: 10.1016/j.celrep.2026.117164.

KENNEDY, Debra; BATAGOL, Ronald. Drug safety in pregnancy. Australian Prescriber, Sydney, v. 48, n. 1, p. 5-9, 2025. DOI: 10.18773/austprescr.2025.008.

MAIZELS, Rory J.; BRISCOE, James. Gene regulatory networks: from correlative models to causal explanations. Nature Reviews Genetics, London, v. 27, n. 6, p. 485-498, 2026. DOI: 10.1038/s41576-026-00939-1.

MARCHIONNI, Enrica et al. Prenatal genome-wide sequencing analysis (exome or genome) in detecting pathogenic single nucleotide variants in fetal central nervous system anomalies: systematic review and meta-analysis. European Journal of Human Genetics, London, v. 32, n. 7, p. 759-769, 2024. DOI: 10.1038/s41431-024-01590-2.

PERALDI, Rodrigue; KMITA, Marie. 40 years of the homeobox: mechanisms of Hox spatial-temporal collinearity in vertebrates. Development, Cambridge, v. 151, n. 16, art. dev202508, 2024. DOI: 10.1242/dev.202508.

PLASSCHAERT, Robert N.; BARTOLOMEI, Marisa S. Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells. Development, Cambridge, v. 141, n. 9, p. 1805-1813, 2014. DOI: 10.1242/dev.101428.

SHAHBAZI, Marta N.; PASQUE, Vincent. Early human development and stem cell-based human embryo models. Cell Stem Cell, Cambridge, v. 31, n. 10, p. 1398-1418, 2024. DOI: 10.1016/j.stem.2024.09.002.

SULIK, Kathleen K. Fetal alcohol spectrum disorder: pathogenesis and mechanisms. Handbook of Clinical Neurology, Amsterdam, v. 125, p. 463-475, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00026-4.

TAKAHASHI, Kazutoshi et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, Cambridge, v. 131, n. 5, p. 861-872, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.

TANG, Hengli et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. Cell Stem Cell, Cambridge, v. 18, n. 5, p. 587-590, 2016. DOI: 10.1016/j.stem.2016.02.016.

VARGESSON, Neil. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews, Hoboken, v. 105, n. 2, p. 140-156, 2015. DOI: 10.1002/bdrc.21096.

XUE, Xufeng; LIU, Yue; FU, Jianping. Bioengineering embryo models. Nature Reviews Bioengineering, London, v. 3, p. 11-29, 2025. DOI: 10.1038/s44222-024-00241-x.

Capítulo 2

10.37423/261011460

DA ALTERAÇÃO GENÉTICA À EVOLUÇÃO TUMORAL: BASES MOLECULARES DO CÂNCER

Pamella Fukuda de Castilho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Cleison da Rocha Leite — *Universidade Federal da Grande Dourados*

João Andrade — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Fernanda Galvão — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Carla Paz de Carvalho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Jaqueline Tokie da Costa Okuda — *Universidade Federal da Grande Dourados*

O câncer compreende um conjunto de neoplasias malignas caracterizadas por alterações persistentes nos mecanismos que regulam proliferação, sobrevivência, diferenciação e interação das células com o tecido em que se encontram. No plano molecular, essas alterações decorrem principalmente de mudanças somáticas no genoma e no epigenoma das células que originam o tumor, embora variantes germinativas possam conferir predisposição hereditária em uma parcela dos casos (VOGELSTEIN et al., 2013; HANAHAN, 2022). Por essa razão, o câncer é classificado como uma doença genética no sentido de que sua formação e progressão dependem da aquisição e da seleção de alterações que modificam o comportamento celular; isso não significa que todo câncer seja hereditário. Mesmo nas síndromes de predisposição hereditária, a variante germinativa representa um estado de suscetibilidade, e eventos adicionais, em geral somáticos, são necessários para que a transformação neoplásica ocorra, como demonstrado originalmente pelo modelo de Knudson (1971). A compreensão da genética do câncer, portanto, exige acompanhar uma sequência lógica: origem das alterações moleculares, seleção de clones celulares, desregulação de genes e vias de sinalização, formação da heterogeneidade tumoral e, por fim, consequências diagnósticas e terapêuticas dessas alterações.

As alterações somáticas que compõem o genoma tumoral podem resultar de processos endógenos e exógenos. Erros associados à replicação do DNA, reações químicas espontâneas, espécies reativas de oxigênio e falhas nos mecanismos de reparo constituem fontes endógenas de dano, enquanto radiação ultravioleta, tabagismo e determinados agentes químicos representam exemplos de exposições externas capazes de produzir padrões característicos de mutação. A análise sistemática de milhares de genomas tumorais demonstrou que diferentes processos mutagênicos deixam combinações recorrentes de substituições de bases, inserções, deleções e outras alterações, denominadas assinaturas mutacionais (ALEXANDROV et al., 2020). Koh et al. (2021) ressaltam, entretanto, que a identificação de uma assinatura não permite, em todos os casos, atribuir uma causa específica, porque assinaturas distintas podem se sobrepor e vários processos permanecem sem etiologia definida. Assim, o estudo das assinaturas mutacionais amplia a interpretação etiológica do câncer, mas deve ser integrado ao tipo tumoral, à história de exposição e às demais características moleculares da amostra.

O acúmulo de mutações, por si só, não explica a formação de um tumor maligno. A carcinogênese também depende de seleção clonal. Nowell (1976) propôs que populações neoplásicas evoluem por sucessivos ciclos de variação genética e seleção, nos quais células que adquirem características favoráveis à sobrevivência ou à expansão no ambiente tecidual podem originar clones predominantes.

Esse modelo foi posteriormente sustentado por dados genômicos que demonstram a coexistência de múltiplos subclones em um mesmo tumor e a modificação de suas frequências ao longo da progressão e do tratamento (GREAVES; MALEY, 2012; MCGRANAHAN; SWANTON, 2017). Ciriello et al. (2024) ampliam esse conceito ao mostrar que a evolução tumoral não depende apenas da sequência de DNA, mas também de estados epigenéticos, plasticidade celular e interações com o microambiente. A genética do câncer deve, portanto, ser entendida em um contexto evolutivo: alterações moleculares geram diversidade, e as condições do tecido, do sistema imune e do tratamento determinam quais populações celulares serão favorecidas.

A heterogeneidade intratumoral é uma consequência direta desse processo. Diferentes regiões de uma mesma neoplasia podem conter proporções distintas de clones e subclones, e lesões metastáticas podem acumular alterações adicionais em relação ao tumor primário. McGranahan e Swanton (2017) demonstram que parte das alterações pode estar presente em todas as células tumorais e refletir eventos clonais precoces, enquanto outras surgem posteriormente e permanecem restritas a subpopulações. Essa distinção possui relevância clínica porque uma alteração detectada em pequena fração das células pode ter significado diferente de uma alteração clonal presente em grande parte do tumor. Além disso, a amostra utilizada no diagnóstico representa apenas o material coletado em determinado local e momento. Greaves e Maley (2012) destacam que intervenções terapêuticas também alteram a composição clonal ao eliminar populações sensíveis e permitir a expansão relativa de clones resistentes. Dessa forma, a heterogeneidade genética contribui para diferenças de comportamento entre tumores aparentemente semelhantes e para a emergência de resistência durante o tratamento.

No conjunto de alterações somáticas, é fundamental distinguir eventos com contribuição funcional para o fenótipo tumoral daqueles que se acumulam sem efeito seletivo relevante. Mutações driver conferem vantagem proliferativa, de sobrevivência ou de adaptação ao alterar genes e vias biologicamente importantes, enquanto mutações passenger acompanham a expansão clonal sem participar diretamente do processo de seleção naquele contexto (VOGELSTEIN et al., 2013). Essa classificação não é determinada apenas pela presença da variante. Lawrence et al. (2013) demonstraram que a frequência de mutações varia intensamente entre tipos tumorais e que genes muito extensos ou regiões com taxas de mutação elevadas podem parecer recorrentes sem necessariamente constituir alvos de seleção positiva. Por isso, a interpretação de uma variante requer evidências funcionais, recorrência adequada ao contexto tumoral, conservação, localização no gene,

dados populacionais e, quando a finalidade é clínica, demonstração de ação diagnóstica, prognóstica ou terapêutica. A identificação de uma mutação em um painel de sequenciamento não equivale, portanto, à demonstração de que essa mutação seja responsável pela carcinogênese ou de que deva orientar tratamento.

As alterações genéticas relevantes para o câncer abrangem diferentes classes de eventos. Variantes de nucleotídeo único e pequenas inserções ou deleções podem alterar a sequência de proteínas, gerar códons de parada, modificar o quadro de leitura ou interferir no processamento do RNA. Alterações no número de cópias podem produzir amplificações de oncogenes ou deleções de genes supressores tumorais, enquanto rearranjos estruturais podem originar genes de fusão, interromper genes ou colocar elementos regulatórios próximos a sequências que passam a ser expressas de modo inadequado (VOGELSTEIN et al., 2013). Alterações cromossômicas em larga escala, aneuploidias e perdas de heterozigosidade também contribuem para a arquitetura genômica de diferentes neoplasias. A importância de cada alteração depende do gene afetado, do tipo celular e da interação com outros eventos presentes no tumor. Em consequência, a análise genética oncológica não deve ser reduzida à busca de mutações pontuais: a caracterização molecular adequada pode exigir avaliação integrada de variantes de sequência, número de cópias, rearranjos e, em determinados contextos, alterações de expressão e do epigenoma.

A instabilidade genômica favorece a geração contínua dessas alterações. Sistemas de reparo do DNA corrigem diferentes classes de lesão e limitam a transmissão de erros durante a divisão celular; quando esses sistemas estão comprometidos, aumenta a probabilidade de mutações e rearranjos. Huang e Zhou (2021) descrevem que mecanismos como reparo por excisão de bases, reparo por excisão de nucleotídeos, reparo de pareamentos incorretos, recombinação homóloga e junção de extremidades não homólogas atuam sobre lesões distintas e possuem consequências específicas quando alterados. A instabilidade também pode resultar de estresse replicativo e de defeitos na segregação cromossômica, não apenas de mutações em genes de reparo. Hanahan (2022) considera a instabilidade genômica uma característica capacitadora da carcinogênese porque aumenta a diversidade molecular disponível para seleção. Entretanto, o efeito biológico não decorre simplesmente de uma taxa mutacional alta: alterações compatíveis com sobrevivência e expansão celular precisam ser selecionadas dentro do contexto tecidual.

Os genes envolvidos na carcinogênese são tradicionalmente organizados em três grupos funcionais: proto-oncogenes, genes supressores tumorais e genes relacionados à manutenção da estabilidade genômica. Proto-oncogenes participam fisiologicamente do controle de crescimento, sobrevivência e diferenciação; mutações ativadoras, amplificações ou rearranjos podem transformá-los em oncogenes. Genes das famílias RAS, por exemplo, podem adquirir mutações que mantêm a proteína em estado de sinalização ativa, enquanto amplificações de MYC podem aumentar programas transcricionais associados à proliferação e ao metabolismo (SANCHEZ-VEGA et al., 2018). Em muitos oncogenes, a alteração de uma única cópia é suficiente para produzir ganho de função. Essa característica contrasta com o comportamento clássico de muitos genes supressores tumorais, nos quais a perda funcional pode exigir inativação de ambas as cópias, embora existam exceções importantes, como haploinsuficiência e efeitos dominantes negativos. A utilidade dessa classificação está em organizar mecanismos diferentes de alteração, e não em estabelecer regras absolutas para todos os genes do câncer.

Genes supressores tumorais limitam a proliferação, mantêm pontos de controle do ciclo celular, participam da resposta ao dano e podem induzir senescência ou morte celular quando a integridade da célula está comprometida. TP53 constitui um dos exemplos mais relevantes porque sua proteína participa da coordenação de respostas a diferentes formas de estresse celular; sua perda pode permitir a sobrevivência e a proliferação de células com alterações genômicas. RB1, por sua vez, participa do controle da transição entre G1 e S e da restrição da entrada inadequada no ciclo celular. A análise do TCGA realizada por Sanchez-Vega et al. (2018) demonstrou que vias associadas a p53 e ao ciclo celular estão alteradas em proporções relevantes de múltiplos tipos tumorais. O significado biológico, porém, não depende somente do gene isolado. Alterações em componentes diferentes de uma mesma via podem produzir consequências convergentes, e eventos adicionais podem modificar intensidade, dependência e resposta terapêutica. Por esse motivo, a interpretação contemporânea da genética tumoral utiliza tanto o nível do gene quanto o nível das vias moleculares.

A análise de vias de sinalização permite compreender como diferentes alterações genéticas convergem para fenótipos semelhantes. Sanchez-Vega et al. (2018), ao avaliarem milhares de tumores do TCGA, identificaram alterações recorrentes em dez grandes vias, entre elas RTK–RAS, PI3K–AKT, p53, ciclo celular, MYC, Wnt/β-catenina, TGF-β, Notch, Hippo e Nrf2. Na via RTK–RAS–MAPK, mutações em receptores ou em proteínas como RAS e BRAF podem aumentar sinais mitogênicos. Na via PI3K–AKT–mTOR, alterações em receptores, PI3K, PTEN ou componentes subsequentes podem favorecer

crescimento, metabolismo e sobrevivência. Alterações em APC e em outros componentes da via Wnt/β-catenina são especialmente relevantes na carcinogênese colorretal. A recorrência dessas vias em tumores de origens distintas mostra que diferentes combinações genéticas podem convergir para funções celulares semelhantes. Clinicamente, entretanto, a presença de uma via ativada não garante que sua inibição produza a mesma resposta em todos os cânceres, porque a dependência molecular varia de acordo com o tipo tumoral e com as alterações concomitantes.

Os genes responsáveis pelo reparo do DNA ocupam posição particular nessa organização porque sua perda pode aumentar a taxa de aquisição de outras alterações. BRCA1 e BRCA2 participam da recombinação homóloga e da proteção do genoma, embora desempenhem funções não idênticas dentro dessa rede de reparo (ROY; CHUN; POWELL, 2012). Deficiências nessa via aumentam a instabilidade genômica e podem produzir um fenótipo de deficiência de recombinação homóloga. O sistema de reparo de pareamentos incorretos, composto por proteínas codificadas por genes como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, corrige erros de replicação em regiões repetitivas; sua perda pode produzir instabilidade de microssatélites e elevada carga de mutações (COHEN; PRITCHARD; JARVIK, 2019). Esses exemplos mostram que alterações em genes de manutenção do genoma não precisam estimular diretamente a proliferação. Sua contribuição para a carcinogênese decorre, em grande parte, da elevação da diversidade genética e da possibilidade de surgirem eventos adicionais com vantagem seletiva.

A regulação epigenética constitui outro componente da carcinogênese. Metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas, remodelamento de cromatina e alterações na organização do genoma podem modificar a expressão gênica sem alterar a sequência nucleotídica. Esteller et al. (2024) descrevem padrões de hipermetilação de promotores, hipometilação genômica, alterações em modificadores de cromatina e reorganização de estados regulatórios como elementos frequentes na biologia tumoral. Hanahan (2022) incorporou a reprogramação epigenética não mutacional às dimensões contemporâneas dos hallmarks do câncer. Em nível intratumoral, Laisné, Lupien e Vallot (2025) mostram que a heterogeneidade epigenômica pode gerar diferentes estados celulares mesmo entre células geneticamente próximas, contribuindo para plasticidade, progressão e resposta diferencial ao tratamento. Assim, o fenótipo tumoral resulta da interação entre alterações na sequência do DNA e mecanismos regulatórios que determinam quais programas celulares permanecem ativos ou reprimidos.

A distinção entre câncer esporádico e câncer hereditário decorre da origem das variantes relevantes para predisposição. Na maioria dos tumores, as alterações que impulsionam a neoplasia são adquiridas somaticamente e permanecem restritas às células tumorais. Nas síndromes hereditárias de predisposição, uma variante patogênica germinativa está presente desde a formação do indivíduo e pode ser encontrada em diferentes tecidos, aumentando a probabilidade de determinados cânceres ao longo da vida (TUNG et al., 2024). A presença da variante germinativa não significa que o portador necessariamente desenvolverá câncer. Taeubner et al. (2018) destacam que penetrância e expressividade variam entre genes, variantes, famílias e indivíduos, sendo influenciadas por fatores genéticos modificadores, idade, ambiente e outros componentes biológicos. Por esse motivo, a avaliação de predisposição hereditária é uma estimativa probabilística de risco e não uma previsão determinística do aparecimento da doença.

A hipótese dos dois eventos de Knudson (1971), formulada a partir do retinoblastoma, estabeleceu uma base conceitual para compreender por que variantes germinativas em genes supressores podem gerar predisposição. Nesse modelo, indivíduos com alteração germinativa em uma cópia de um gene supressor já apresentam o primeiro evento e necessitam de uma alteração somática adicional que comprometa a cópia remanescente na célula que dará origem ao tumor. Em casos esporádicos, ambos os eventos surgem somaticamente. Embora esse mecanismo seja aplicável a diferentes genes, ele não constitui uma regra universal. Perda de heterozigosidade, mutações adicionais, silenciamento epigenético, haploinsuficiência e efeitos dominantes negativos podem produzir diferentes formas de comprometimento funcional. O valor atual do modelo de Knudson está em demonstrar que predisposição germinativa e transformação tumoral são níveis distintos do processo: a herança modifica a probabilidade de ocorrência, enquanto o tumor resulta da aquisição e da seleção de alterações adicionais em células específicas.

A síndrome de câncer de mama e ovário hereditários exemplifica a relação entre predisposição germinativa e reparo do DNA. Variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2 aumentam substancialmente os riscos de câncer de mama e ovário e também se associam, em diferentes magnitudes, a outros tumores. Em uma coorte prospectiva de portadores, Kuchenbaecker et al. (2017) estimaram risco cumulativo de câncer de mama até 80 anos de aproximadamente 72% para BRCA1 e 69% para BRCA2, enquanto os riscos de câncer de ovário foram de aproximadamente 44% e 17%, respectivamente. Esses valores variaram de acordo com história familiar e posição da variante, demonstrando que o risco não é uniforme entre todos os portadores. Do ponto de vista molecular, a deficiência de recombinação

homóloga associada à perda funcional de BRCA também pode constituir uma vulnerabilidade terapêutica. Portanto, a mesma alteração genética pode ter implicações para prevenção, rastreamento, aconselhamento familiar e escolha de tratamento em pacientes já diagnosticados.

A síndrome de Lynch resulta predominantemente de variantes germinativas patogênicas em genes do sistema de reparo de pareamentos incorretos, especialmente MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, ou de alterações que comprometem MSH2 por mecanismos relacionados a EPCAM. Cohen, Pritchard e Jarvik (2019) descrevem que a deficiência de MMR favorece o acúmulo de erros em microssatélites e aumenta o risco de câncer colorretal, endometrial e outros tumores associados à síndrome. A polipose adenomatosa familiar, por outro lado, está relacionada principalmente a variantes germinativas em APC, gene supressor que participa da regulação da via Wnt/β-catenina. Kyriakidis et al. (2023) ressaltam que a forma clássica da síndrome se caracteriza pelo desenvolvimento de numerosos adenomas colorretais e risco muito elevado de câncer colorretal sem manejo adequado. Esses exemplos evidenciam que síndromes hereditárias distintas produzem predisposição por mecanismos moleculares diferentes e, portanto, requerem estratégias específicas de vigilância e prevenção.

O teste genético germinativo deve ser diferenciado do perfil genômico tumoral. O teste germinativo procura variantes herdáveis presentes no organismo e é utilizado para avaliar predisposição individual e familiar, enquanto o sequenciamento do tumor identifica alterações presentes na neoplasia, que podem ser somáticas ou, em alguns casos, sugerir uma variante germinativa que precisa de confirmação em amostra não tumoral. A diretriz da ASCO de Tung et al. (2024) recomenda que a indicação e a extensão dos painéis germinativos considerem história pessoal, história familiar e genes clinicamente relevantes, e ressalta que pacientes com indicação de teste germinativo devem realizá-lo independentemente do resultado do perfil tumoral. Essa distinção evita que um achado tumoral seja interpretado automaticamente como hereditário. O aconselhamento genético é parte importante desse processo porque resultados patogênicos, negativos e variantes de significado incerto possuem consequências distintas e podem afetar tanto o paciente quanto familiares biologicamente relacionados. Os princípios gerais de indicação de testes, classificação de variantes e aconselhamento genético são desenvolvidos no Capítulo 3.

O avanço do sequenciamento de nova geração ampliou a capacidade de caracterizar alterações somáticas de forma simultânea. Painéis direcionados permitem analisar genes selecionados com maior profundidade, enquanto exoma e genoma ampliam o número de regiões examinadas. Mosele et al.

(2024) destacam que a indicação clínica do NGS deve considerar tipo tumoral, prevalência de alterações acionáveis, qualidade da amostra, disponibilidade de tratamentos e utilidade esperada do resultado. A maior quantidade de dados não implica automaticamente maior benefício clínico, porque parte das variantes identificadas não possui relevância funcional definida e outra parte não dispõe de intervenção validada. Além disso, a sensibilidade para detectar variantes depende de cobertura, pureza tumoral, fração alélica e desenho do ensaio. Dessa forma, o valor do NGS decorre da associação entre desempenho analítico, interpretação molecular e evidência clínica, e não apenas do número de genes incluídos em um painel.

A interpretação dos resultados genômicos constitui uma etapa independente da detecção laboratorial. Van de Haar et al. (2024) recomendam que relatórios clínicos de genômica tumoral apresentem características da amostra e do ensaio, métricas de qualidade, alterações detectadas, anotação funcional e avaliação de ação clínica. Essa estrutura é necessária porque variantes semelhantes podem apresentar níveis diferentes de evidência conforme o tipo de câncer e a indicação terapêutica. Uma alteração pode ser biologicamente relevante, mas ainda não ter valor preditivo comprovado; de modo inverso, algumas alterações possuem forte evidência terapêutica em contextos tumorais específicos. A interpretação também precisa considerar variantes de significado incerto, que não devem ser utilizadas como se fossem variantes patogênicas ou biomarcadores estabelecidos. A oncologia de precisão depende, portanto, de uma etapa de curadoria que conecte o achado molecular a evidências clínicas e regulatórias de forma transparente. Os conceitos gerais de validade analítica, validade clínica, utilidade clínica e interpretação de variantes são discutidos no Capítulo 3; neste capítulo, sua aplicação é considerada especificamente no contexto tumoral.

A biópsia líquida ampliou as possibilidades de avaliação molecular ao permitir a pesquisa de DNA tumoral circulante e outros componentes derivados do tumor em sangue ou outros fluidos. Pantel e Alix-Panabières (2025) destacam que o ctDNA pode fornecer informações sobre doença residual, evolução molecular e recorrência em determinados cenários, além de oferecer uma estratégia menos invasiva para monitoramento seriado. Entretanto, um resultado negativo não exclui necessariamente a presença de tumor, porque a quantidade de DNA tumoral liberada na circulação depende de carga tumoral, vascularização, localização, tratamento e características biológicas da neoplasia. Métodos distintos também apresentam limites diferentes de detecção. Portanto, a biópsia líquida deve ser interpretada de acordo com sua finalidade clínica e com a sensibilidade do ensaio, e não como

substituto universal da avaliação tecidual. Em situações específicas, a combinação de tecido e plasma pode fornecer informações complementares.

Os dados moleculares podem atuar como biomarcadores diagnósticos, prognósticos ou preditivos. Biomarcadores diagnósticos contribuem para definir ou refinar uma entidade tumoral; biomarcadores prognósticos se associam ao curso da doença independentemente de determinada terapia; e biomarcadores preditivos indicam maior ou menor probabilidade de benefício com uma intervenção específica. Van de Haar et al. (2024) ressaltam que a ação clínica de uma alteração deve ser apresentada separadamente de sua simples anotação biológica. Essa distinção é particularmente importante em oncologia de precisão, porque a existência de uma mutação não garante que ela seja um alvo terapêutico validado. A avaliação também deve considerar se a evidência foi produzida no mesmo tipo de tumor, em outro câncer ou apenas em modelos experimentais. Assim, o uso clínico de um biomarcador depende da qualidade e da aplicabilidade da evidência disponível.

As terapias-alvo demonstram de forma direta como uma alteração genética pode adquirir valor preditivo. No câncer de pulmão de não pequenas células com mutações ativadoras em EGFR, inibidores de tirosina-quinase dirigidos ao receptor modificaram o padrão de tratamento e estabeleceram um modelo de seleção terapêutica baseada em biomarcadores. Zhou et al. (2025) descrevem que inibidores de terceira geração se consolidaram no tratamento de primeira linha em doença avançada com alterações sensíveis de EGFR, embora a resistência permaneça um problema central. O princípio não é que terapias-alvo sejam genericamente mais eficazes ou menos tóxicas que a quimioterapia, mas que sua atividade depende da presença de uma dependência molecular suficientemente relevante no tumor e de uma relação clínica validada entre biomarcador e fármaco. Essa dependência explica por que a mesma droga pode apresentar benefício marcante em um subgrupo molecular e pouca atividade em tumores que não apresentam o mecanismo-alvo.

A deficiência de recombinação homóloga e o uso de inibidores de PARP constituem outro exemplo de aplicação terapêutica da genética tumoral. Estudos experimentais demonstraram que células deficientes em BRCA1 ou BRCA2 apresentam sensibilidade aumentada à inibição de PARP, estabelecendo um modelo de letalidade sintética (FARMER et al., 2005). Nesse conceito, a perda de uma via deixa a célula particularmente dependente de uma segunda função; a inibição farmacológica dessa função adicional pode causar morte preferencial das células tumorais. A relevância clínica da estratégia depende, entretanto, da presença de uma deficiência molecular funcional e do contexto

tumoral. Além disso, alterações que restauram parcialmente o reparo por recombinação homóloga podem produzir resistência. O exemplo de BRCA–PARP demonstra que a genética do câncer pode identificar vulnerabilidades que não correspondem diretamente ao bloqueio do gene mutado, mas às dependências produzidas por sua perda.

A resistência terapêutica pode surgir por mecanismos genéticos e não genéticos. Sob exposição a um fármaco, clones que já possuem alterações capazes de reduzir a sensibilidade podem ser selecionados, e novas alterações também podem surgir durante a evolução da doença. McGranahan e Swanton (2017) descrevem a heterogeneidade clonal como uma das bases da resistência adquirida, enquanto Ciriello et al. (2024) enfatizam que plasticidade epigenética e mudanças de estado celular também podem sustentar adaptação. No câncer de pulmão com EGFR alterado, por exemplo, mecanismos de resistência podem incluir modificações no próprio alvo, ativação de vias alternativas e transformação fenotípica, variando conforme a linha terapêutica e o inibidor utilizado (ZHOU et al., 2025). Consequentemente, um perfil molecular obtido antes do tratamento pode deixar de representar integralmente a doença após progressão. Essa é uma das razões para a crescente utilização de rebiopsias e análises seriadas de ctDNA em contextos selecionados.

A genética tumoral também interfere na interação entre câncer e sistema imune. Mutações não sinônimas podem gerar peptídeos alterados que, quando processados e apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, podem ser reconhecidos como neoantígenos por linfócitos T. Yang, Halima e Chan (2023) demonstram que esse processo depende não apenas da existência de mutações, mas também da expressão do alelo, do processamento antigênico, da ligação a moléculas HLA e da integridade da maquinaria de apresentação. Alterações somáticas em genes dessa maquinaria podem reduzir a apresentação de antígenos e contribuir para escape imune. Schreiber, Old e Smyth (2011) organizaram essa interação no conceito de imunoedição do câncer, composto pelas fases de eliminação, equilíbrio e escape, nas quais a resposta imune pode eliminar células transformadas, restringir populações tumorais e, simultaneamente, exercer pressão seletiva sobre variantes menos imunogênicas.

A carga mutacional tumoral, a deficiência de MMR, a instabilidade de microssatélites e a expressão de PD-L1 são exemplos de biomarcadores utilizados ou investigados para seleção de imunoterapia, mas nenhum deles deve ser interpretado isoladamente como medida direta da resposta imune. Le et al. (2017) demonstraram respostas relevantes ao bloqueio de PD-1 em tumores sólidos com deficiência

de reparo de pareamentos incorretos, contribuindo para estabelecer a importância de dMMR/MSI como biomarcador. Para TMB, Budczies et al. (2024) ressaltam que limiares, tamanho do painel, pureza tumoral e diferenças entre tipos de câncer afetam sua mensuração e sua utilidade preditiva. A expressão de PD-L1, por sua vez, possui valor clínico em cenários específicos, mas apresenta variação entre ensaios, pontos de corte, regiões do tumor e momento da coleta (DOROSHOW et al., 2021). A integração desses biomarcadores com características do microambiente e da apresentação antigênica fornece interpretação mais adequada do que sua utilização como marcadores universais.

A relação entre genética, imunidade e tratamento também ajuda a explicar por que tumores com elevada carga de mutações não apresentam necessariamente a mesma resposta à imunoterapia. Yang, Halima e Chan (2023) mostram que a geração de neoantígenos precisa ser acompanhada por processamento, apresentação e reconhecimento efetivos. Alterações em HLA, beta-2-microglobulina e outros componentes da maquinaria de apresentação podem comprometer esse processo, enquanto mecanismos regulatórios do microambiente podem limitar a atividade efetora de linfócitos mesmo quando antígenos estão presentes. Budczies et al. (2024) observam que a TMB deve ser interpretada em associação com outros marcadores, e não como substituto de toda a biologia imune do tumor. Portanto, a imunogenicidade constitui um fenótipo resultante da interação entre genoma tumoral, apresentação de antígenos, células imunes e mecanismos de supressão local. Os mecanismos de tolerância periférica e a função reguladora de checkpoints como PD-1 e CTLA-4 são aprofundados no Capítulo 4.

A oncologia de precisão utiliza essas informações para estratificar pacientes, mas sua aplicação possui limites definidos. Mosele et al. (2024) recomendam o uso de NGS em cenários nos quais existe probabilidade suficiente de detectar alterações clinicamente acionáveis, e Van de Haar et al. (2024) destacam a necessidade de separar a anotação molecular da evidência terapêutica. Muitos tumores apresentam variantes sem intervenção validada, alterações acionáveis apenas em ensaios clínicos ou múltiplas alterações com relevância concorrente. Além disso, fatores como performance clínica, tratamentos prévios, acesso a medicamentos e heterogeneidade intratumoral influenciam a decisão terapêutica. Assim, a medicina de precisão não substitui histopatologia, estadiamento ou avaliação clínica; ela adiciona uma dimensão molecular que pode modificar diagnóstico, prognóstico ou tratamento quando o achado possui evidência suficiente.

Tecnologias de célula única e abordagens multiômicas têm ampliado a resolução com que a heterogeneidade tumoral pode ser estudada. Em vez de produzir uma média de sinais provenientes de milhares de células, o sequenciamento de célula única permite identificar populações celulares raras, estados transcricionais distintos e relações entre células tumorais e componentes do microambiente. Liang et al. (2024) descrevem que a integração de genômica, transcriptômica, epigenômica e outras camadas em nível celular pode revelar mecanismos de progressão e resistência que não são evidentes em análises em massa. Laisné, Lupien e Vallot (2025) mostram, em particular, que a análise epigenômica de célula única pode distinguir estados regulatórios dentro de um mesmo contexto genético. Essas metodologias ainda enfrentam limitações de custo, processamento, padronização e interpretação, mas contribuem para uma compreensão mais precisa da diversidade intratumoral.

A genômica funcional complementa o sequenciamento ao testar se determinada alteração ou gene é necessário para a sobrevivência de células tumorais. Behan et al. (2019) utilizaram triagens CRISPR–Cas9 em centenas de linhagens celulares para identificar dependências específicas e priorizar potenciais alvos terapêuticos, demonstrando que a edição gênica pode ser empregada como instrumento experimental de descoberta de vulnerabilidades. Essa abordagem é relevante porque estudos exclusivamente descritivos identificam correlações, enquanto experimentos funcionais ajudam a estabelecer causalidade. Em oncologia, a integração entre genômica observacional e perturbação funcional pode auxiliar a distinguir alterações associadas à doença de dependências biologicamente exploráveis. A aplicação terapêutica direta de edição gênica em tumores sólidos permanece mais limitada do que seu uso como ferramenta de pesquisa, especialmente por questões de entrega, especificidade e segurança.

O conjunto das evidências permite organizar a genética do câncer em uma sequência mecanística. Primeiro, células acumulam alterações genéticas e epigenéticas produzidas por processos endógenos, exposições externas e falhas de manutenção do genoma (ALEXANDROV et al., 2020; ESTELLER et al., 2024). Em seguida, alterações que conferem vantagem em determinado contexto podem favorecer expansão clonal e produzir heterogeneidade, conforme os modelos de evolução tumoral descritos por Nowell (1976), Greaves e Maley (2012) e Ciriello et al. (2024). Durante esse processo, oncogenes, genes supressores tumorais, genes de reparo e vias de sinalização são progressivamente desregulados, permitindo proliferação sustentada, tolerância a dano, adaptação metabólica, invasão e interação alterada com o sistema imune (SANCHEZ-VEGA et al., 2018; HANAHAN, 2022). A progressão e o

tratamento modificam as pressões seletivas, alterando a composição clonal e podendo levar à resistência.

Do ponto de vista clínico, essa mesma sequência fundamenta três aplicações principais. A primeira é a identificação de predisposição hereditária por testes germinativos, permitindo estimativa de risco, aconselhamento e estratégias de vigilância para pacientes e familiares quando indicadas (TUNG et al., 2024). A segunda é a caracterização molecular do tumor por métodos como NGS e, em situações específicas, biópsia líquida, com a finalidade de definir biomarcadores diagnósticos, prognósticos ou preditivos (MOSELE et al., 2024; PANTEL; ALIX-PANABIÈRES, 2025). A terceira é o uso terapêutico da informação molecular, como ocorre com inibidores de EGFR em tumores com alterações sensíveis, inibidores de PARP em contextos de deficiência de reparo e imunoterapia em subgrupos definidos por biomarcadores apropriados. A relevância da genética do câncer decorre, portanto, da conexão entre mecanismo molecular e decisão clínica, e essa conexão deve ser sustentada por evidência específica para o tumor e para a intervenção considerados.

Em síntese, o câncer resulta da aquisição e da seleção de alterações genéticas e epigenéticas que modificam funções celulares essenciais e geram populações neoplásicas heterogêneas. A maior parte dessas alterações é somática, enquanto variantes germinativas podem estabelecer predisposição hereditária e modificar o risco de determinados tumores. O significado das alterações depende de sua função, de sua posição na história evolutiva do tumor, das vias em que atuam e das interações com o microambiente e o sistema imune. A caracterização molecular tornou-se componente relevante da oncologia contemporânea porque permite reconhecer síndromes hereditárias, classificar neoplasias, identificar biomarcadores e selecionar terapias em contextos validados. Ao mesmo tempo, a heterogeneidade, a evolução clonal e a resistência impedem que o genoma tumoral seja interpretado como uma informação fixa. A compreensão adequada da genética do câncer exige, portanto, integrar mutação, reparo do DNA, regulação epigenética, seleção clonal e evidência clínica em uma explicação contínua da iniciação, progressão e resposta ao tratamento (HANAHAN, 2022; CIRIELLO et al., 2024).

A incorporação dessas informações à prática clínica exige compreender como os testes são selecionados, quais classes de alterações cada método detecta, como variantes são interpretadas e de que forma resultados hereditários ou incertos devem ser comunicados. Esses fundamentos constituem o objeto do Capítulo 3.

REFERÊNCIAS

ALEXANDROV, Ludmil B. et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. Nature, London, v. 578, p. 94-101, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-1943-3.

BEHAN, Fiona M. et al. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens. Nature, London, v. 568, n. 7753, p. 511-516, 2019. DOI: 10.1038/s41586-019-1103-9.

BUDCZIES, Jan et al. Tumour mutational burden: clinical utility, challenges and emerging improvements. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 21, p. 725-742, 2024. DOI: 10.1038/s41571-024-00932-9.

CIRIELLO, Giovanni et al. Cancer evolution: a multifaceted affair. Cancer Discovery, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 36-48, 2024. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-0530.

COHEN, Stacey A.; PRITCHARD, Colin C.; JARVIK, Gail P. Lynch syndrome: from screening to diagnosis to treatment in the era of modern molecular oncology. Annual Review of Genomics and Human Genetics, Palo Alto, v. 20, p. 293-307, 2019. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015406.

DOROSHOW, Deborah B. et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 18, p. 345-362, 2021. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5.

ESTELLER, Manel et al. The epigenetic hallmarks of cancer. Cancer Discovery, Philadelphia, v. 14, n. 10, p. 1783-1809, 2024. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0296.

FARMER, Hannah et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature, London, v. 434, p. 917-921, 2005. DOI: 10.1038/nature03445.

GREAVES, Mel; MALEY, Carlo C. Clonal evolution in cancer. Nature, London, v. 481, p. 306-313, 2012. DOI: 10.1038/nature10762.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer Discovery, Philadelphia, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

HUANG, Ruixue; ZHOU, Ping-Kun. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy, London, v. 6, art. 254, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00648-7.

KNUDSON, Alfred G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Washington, DC, v. 68, n. 4, p. 820-823, 1971. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820.

KOH, Gene et al. Mutational signatures: emerging concepts, caveats and clinical applications. Nature Reviews Cancer, London, v. 21, p. 619-637, 2021. DOI: 10.1038/s41568-021-00377-7.

KUCHENBAECKER, Karoline B. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA, Chicago, v. 317, n. 23, p. 2402-2416, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.7112.

KYRIAKIDIS, Filippos et al. Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis. The Application of Clinical Genetics, Auckland, v. 16, p. 139-153, 2023. DOI: 10.2147/TACG.S372241.

LAISNÉ, Marthe; LUPIEN, Mathieu; VALLOT, Céline. Epigenomic heterogeneity as a source of tumour evolution. Nature Reviews Cancer, London, v. 25, p. 7-26, 2025. DOI: 10.1038/s41568-024-00757-9.

LAWRENCE, Michael S. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature, London, v. 499, n. 7457, p. 214-218, 2013. DOI: 10.1038/nature12213.

LE, Dung T. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science, Washington, DC, v. 357, n. 6349, p. 409-413, 2017. DOI: 10.1126/science.aan6733.

LIANG, Anqi et al. Advancements and applications of single-cell multi-omics techniques in cancer research: unveiling heterogeneity and paving the way for precision therapeutics. Biochemistry and Biophysics Reports, Amsterdam, v. 37, art. 101589, 2024. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101589.

MCGRANAHAN, Nicholas; SWANTON, Charles. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. Cell, Cambridge, v. 168, n. 4, p. 613-628, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.018.

MOSELE, Maria F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology, Amsterdam, v. 35, n. 7, p. 588-606, 2024. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.04.005.

NOWELL, Peter C. The clonal evolution of tumor cell populations. Science, Washington, DC, v. 194, n. 4260, p. 23-28, 1976. DOI: 10.1126/science.959840.

PANTEL, Klaus; ALIX-PANABIÈRES, Catherine. Minimal residual disease as a target for liquid biopsy in patients with solid tumours. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 22, p. 65-77, 2025. DOI: 10.1038/s41571-024-00967-y.

ROY, Rohini; CHUN, Jarin; POWELL, Simon N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nature Reviews Cancer, London, v. 12, n. 1, p. 68-78, 2012. DOI: 10.1038/nrc3181.

SANCHEZ-VEGA, Francisco et al. Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. Cell, Cambridge, v. 173, n. 2, p. 321-337.e10, 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.035.

SCHREIBER, Robert D.; OLD, Lloyd J.; SMYTH, Mark J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, Washington, DC, v. 331, n. 6024, p. 1565-1570, 2011. DOI: 10.1126/science.1203486.

TAEUBNER, Julia et al. Penetrance and expressivity in inherited cancer predisposing syndromes. Trends in Cancer, Cambridge, v. 4, n. 11, p. 718-728, 2018. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.09.002.

TUNG, Nadine et al. Selection of germline genetic testing panels in patients with cancer: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology, Alexandria, v. 42, n. 21, p. 2599-2615, 2024. DOI: 10.1200/JCO.24.00662.

VAN DE HAAR, Joris et al. ESMO recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. Annals of Oncology, Amsterdam, v. 35, n. 11, p. 954-967, 2024. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.018.

VOGELSTEIN, Bert et al. Cancer genome landscapes. Science, Washington, DC, v. 339, n. 6127, p. 1546-1558, 2013. DOI: 10.1126/science.1235122.

YANG, Kailin; HALIMA, Ahmed; CHAN, Timothy A. Antigen presentation in cancer: mechanisms and clinical implications for immunotherapy. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 20, p. 604-623, 2023. DOI: 10.1038/s41571-023-00789-4.

ZHOU, Fei et al. The changing treatment landscape of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 22, p. 95-116, 2025. DOI: 10.1038/s41571-024-00971-2.

Capítulo 3

10.37423/261011461

DA VARIANTE AO PACIENTE: TESTES GENÉTICOS E ACONSELHAMENTO NA PRÁTICA CLÍNICA

Pamella Fukuda de Castilho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Cleison da Rocha Leite — *Universidade Federal da Grande Dourados*

João Andrade — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Fernanda Galvão — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Carla Paz de Carvalho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Laura Pires de Oliveira Roque — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Os testes genéticos integram atualmente diferentes áreas da prática clínica, da investigação de doenças raras ao diagnóstico pré-natal, à oncogenética, à farmacogenômica e à avaliação de predisposições hereditárias. Em sentido amplo, correspondem a análises destinadas a identificar alterações em cromossomos, DNA ou RNA que possam contribuir para explicar um fenótipo, estimar risco, confirmar uma hipótese diagnóstica ou orientar uma conduta. Entretanto, o valor clínico de um teste não decorre apenas de sua capacidade de detectar uma variante. Burke (2014) destaca que a utilização apropriada de um teste genético exige considerar, de forma separada, sua validade analítica, sua validade clínica e sua utilidade clínica. Assim, uma alteração pode ser tecnicamente detectada com elevada acurácia e, ainda assim, possuir associação incerta com a doença ou não produzir informação capaz de modificar prevenção, diagnóstico, prognóstico ou tratamento. Essa distinção é fundamental para compreender por que a expansão da capacidade de sequenciamento não elimina a necessidade de avaliação clínica e aconselhamento genético.

A indicação de um teste deve começar por uma pergunta clínica definida. A mesma tecnologia pode ser adequada em determinado contexto e insuficiente em outro, pois variantes de sequência, alterações no número de cópias, aneuploidias, rearranjos equilibrados, expansões repetitivas, mosaicismo e defeitos de splicing apresentam propriedades distintas e nem sempre são detectados pelo mesmo método. Manickam et al. (2021), ao avaliar o uso clínico do sequenciamento de exoma e genoma em crianças com anomalias congênitas, atraso do desenvolvimento ou deficiência intelectual, demonstram que a escolha de tecnologias genômicas deve ser orientada pela apresentação clínica, pelo rendimento diagnóstico esperado e pelas consequências do resultado. Desse modo, a pergunta mais relevante não é qual exame produz o maior volume de dados, mas qual estratégia analítica possui capacidade de responder à hipótese clínica com resolução, sensibilidade e abrangência adequadas.

As finalidades dos testes genéticos também precisam ser diferenciadas. Um teste diagnóstico é realizado em um indivíduo com sinais, sintomas ou achados laboratoriais sugestivos de uma condição e busca estabelecer ou confirmar sua etiologia. O teste preditivo estima a probabilidade futura de doença em pessoas assintomáticas, enquanto o teste pré-sintomático é utilizado quando a presença de determinada variante patogênica está associada a probabilidade elevada de manifestação posterior, como ocorre em algumas doenças monogênicas de início tardio. Testes de portadores identificam indivíduos que possuem uma variante associada a doença recessiva ou ligada ao X e são particularmente relevantes para avaliação reprodutiva. Já testes farmacogenômicos investigam

variantes capazes de influenciar resposta, eficácia ou toxicidade de medicamentos. Caudle et al. (2014) ressaltam que a farmacogenômica clínica depende da tradução estruturada do genótipo em fenótipo metabolizador ou funcional e, posteriormente, em uma recomendação terapêutica baseada em evidências; portanto, a simples presença de uma variante farmacogenética não é equivalente a uma indicação automática de mudança de tratamento.

Essa diversidade de aplicações torna necessária uma distinção rigorosa entre rastreamento e diagnóstico. O rastreamento é aplicado a indivíduos ou populações sem manifestação clínica conhecida para identificar aqueles com maior probabilidade de apresentar uma condição e que poderão se beneficiar de avaliação adicional. Como consequência, seu desempenho deve ser interpretado em função da prevalência da doença, da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos. Um resultado positivo de rastreamento não estabelece, por si só, um diagnóstico. Na triagem neonatal, por exemplo, muitas condições genéticas são historicamente identificadas por métodos bioquímicos, enzimáticos ou imunológicos, e testes moleculares podem atuar como exames confirmatórios ou complementares. Ziegler e Chung (2025) observam que o sequenciamento genômico vem sendo investigado como estratégia para ampliar a triagem neonatal, mas sua incorporação populacional permanece condicionada à definição de quais doenças devem ser incluídas, à interpretação de variantes, à capacidade de confirmação diagnóstica e à disponibilidade de seguimento clínico. Portanto, é inadequado tratar todo programa de triagem neonatal como sinônimo de teste genético molecular.

No contexto diagnóstico, a história clínica e familiar permanece central mesmo diante de tecnologias genômicas abrangentes. A caracterização fenotípica direciona a seleção de genes, auxilia a priorização de variantes e contribui para avaliar a coerência entre genótipo e fenótipo. Em doenças monogênicas, o diagnóstico molecular pode confirmar a etiologia, esclarecer padrão de herança e modificar vigilância ou tratamento. Em pacientes com anomalias congênitas e alterações do neurodesenvolvimento, Manickam et al. (2021) recomendam que o sequenciamento de exoma ou genoma seja considerado precocemente em muitos cenários, em razão do rendimento diagnóstico e do potencial de reduzir investigações sequenciais. Essa estratégia, contudo, não significa que exoma ou genoma substituam universalmente outros exames. Alterações cromossômicas, expansões repetitivas, variantes estruturais complexas, regiões de baixa cobertura e determinadas alterações epigenéticas podem exigir metodologias complementares.

A investigação de risco em indivíduos assintomáticos exige cautela adicional porque identificar uma variante de predisposição não equivale necessariamente a prever se, quando ou com que gravidade uma doença ocorrerá. Penetrância incompleta, expressividade variável, idade, sexo, exposições ambientais e variantes modificadoras podem alterar substancialmente o risco individual. Essa limitação é particularmente evidente nas doenças multifatoriais, nas quais grande número de variantes de pequeno efeito contribui para o fenótipo. Escores de risco poligênico agregam efeitos de múltiplos loci e vêm sendo estudados para estratificação de risco em doenças comuns; Lennon et al. (2024), entretanto, destacam que sua implementação clínica requer validação, calibração e demonstração de utilidade em populações diversas. Martin et al. (2019) mostraram que escores derivados predominantemente de coortes de ancestralidade europeia apresentam desempenho reduzido em outros grupos populacionais, criando risco de ampliar desigualdades caso sejam utilizados sem validação apropriada. Portanto, risco genético probabilístico deve ser comunicado como estimativa contextualizada, e não como previsão determinística.

A avaliação reprodutiva constitui outra aplicação relevante. Testes de portadores podem identificar casais com risco aumentado de descendentes afetados por doenças autossômicas recessivas ou ligadas ao X, permitindo estimar risco de recorrência e discutir alternativas reprodutivas. Durante a gestação, é essencial separar exames de rastreamento dos exames diagnósticos. A análise de DNA livre circulante de origem placentária no sangue materno, frequentemente denominada NIPT ou cfDNA, apresenta elevada sensibilidade para algumas aneuploidias fetais, mas continua sendo um teste de rastreamento. A orientação da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2026) enfatiza que resultados positivos devem ser discutidos em aconselhamento genético e confirmados, quando clinicamente indicado, por métodos diagnósticos como biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese. Essa distinção evita que uma probabilidade pós-teste seja interpretada como diagnóstico definitivo e evidencia a necessidade de incorporar prevalência, idade gestacional, fração fetal e características maternas à interpretação. A aplicação desses princípios à investigação de alterações congênitas e à medicina fetal foi contextualizada no Capítulo 1.

O diagnóstico genético pré-implantacional amplia as possibilidades de avaliação antes da implantação de embriões obtidos por reprodução assistida. As recomendações da European Society of Human Reproduction and Embryology distinguem o PGT-M, direcionado a doenças monogênicas, o PGT-SR, aplicado a rearranjos cromossômicos estruturais, e o PGT-A, voltado à avaliação de aneuploidias (ESHRE PGT-SR/PGT-A WORKING GROUP, 2020). Essa classificação também demonstra que o termo

'teste genético pré-implantacional' reúne objetivos tecnicamente distintos. Limitações relacionadas à amostragem de poucas células, mosaicismo embrionário, desempenho analítico e possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos impedem que um resultado considerado normal seja interpretado como garantia de ausência de doença genética. Por essa razão, a indicação e a comunicação do PGT exigem aconselhamento específico sobre o objetivo do exame, o risco residual e as opções de acompanhamento pré-natal.

A citogenética permanece importante quando a hipótese envolve alterações de escala cromossômica. O cariótipo permite avaliar número e estrutura dos cromossomos e é particularmente útil para aneuploidias, grandes rearranjos e rearranjos equilibrados, embora sua resolução seja limitada em comparação com técnicas genômicas. A hibridização fluorescente in situ (FISH) utiliza sondas direcionadas e permite investigar regiões ou alterações previamente definidas, mas não constitui método apropriado para uma busca genômica inespecífica. A análise cromossômica por microarranjos, por sua vez, detecta deleções e duplicações submicroscópicas com resolução superior à do cariótipo. Em um consenso amplamente utilizado, Miller et al. (2010) demonstraram rendimento diagnóstico superior do microarranjo cromossômico em indivíduos com deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento, transtorno do espectro autista ou múltiplas anomalias congênitas, ao mesmo tempo em que ressaltaram limitações importantes: rearranjos verdadeiramente equilibrados e alguns mosaicismos de baixo nível podem não ser detectados. Esse exemplo ilustra por que maior resolução não significa capacidade universal de detectar todas as classes de alteração.

Nos testes de sequência, o método de Sanger continua relevante para análise dirigida de regiões específicas e para determinadas confirmações, enquanto o sequenciamento de nova geração permite avaliar simultaneamente grande número de genes. Painéis multigênicos são úteis quando um fenótipo pode ser causado por diferentes genes com sobreposição clínica, porque concentram a análise em um conjunto previamente selecionado. O sequenciamento do exoma amplia essa abordagem para a maior parte das regiões codificantes, e o sequenciamento do genoma inclui regiões codificantes e não codificantes, além de oferecer vantagens para a detecção de determinadas variantes estruturais. A abrangência crescente, contudo, produz maior volume de variantes que precisam ser filtradas e interpretadas. Manickam et al. (2021) mostram que o benefício do exoma e do genoma decorre não apenas da quantidade de dados, mas do uso em contextos clínicos nos quais o diagnóstico etiológico tem potencial de alterar o manejo. O rendimento de uma estratégia genômica, portanto, depende da

qualidade do fenótipo, da cobertura analítica, do pipeline bioinformático e dos critérios de interpretação.

Algumas alterações permanecem particularmente desafiadoras para plataformas de leitura curta. Expansões de repetições em tandem podem causar doenças neurológicas e neuromusculares e variam desde pequenos microssatélites até regiões repetitivas extensas. Tanudisastro et al. (2024) descrevem que avanços no sequenciamento e na bioinformática têm ampliado a caracterização dessas repetições, mas também demonstram que elas exigem estratégias analíticas próprias. Tecnologias de leitura longa oferecem potencial para resolver regiões repetitivas, haplótipos e variantes estruturais complexas que são difíceis de reconstruir com fragmentos curtos. Mesmo assim, sua incorporação clínica deve ser acompanhada por validação laboratorial, definição de desempenho e comparação com métodos de referência. A substituição indiscriminada de técnicas consolidadas por tecnologias mais recentes não é adequada quando o novo método não foi validado para a alteração investigada.

A análise de RNA pode complementar a investigação do DNA em situações nas quais é necessário demonstrar o efeito funcional de uma variante sobre expressão ou splicing. Cummings et al. (2017) mostraram que o sequenciamento do transcriptoma pode identificar alterações de splicing e apoiar a interpretação de variantes intrônicas ou próximas aos sítios de emenda em doenças mendelianas. Entretanto, o transcriptoma é dependente do tecido e do estado celular: um gene relevante para determinada doença pode não ser expresso no sangue periférico, e uma alteração funcional pode estar presente apenas no tecido afetado. Assim, RNA-seq não deve ser tratado como extensão automática do exoma, mas como uma ferramenta funcional cuja utilidade depende da disponibilidade de uma amostra biologicamente informativa e de controles adequados.

Independentemente da plataforma, a qualidade de um teste precisa ser avaliada antes de seu resultado ser incorporado à decisão clínica. O conceito de validade analítica se refere à capacidade de identificar corretamente a alteração que o ensaio se propõe a medir; sensibilidade analítica, especificidade, limites de detecção, cobertura e reprodutibilidade fazem parte dessa avaliação. A validade clínica expressa a força com que o achado genético se relaciona com o fenótipo ou risco de doença, enquanto a utilidade clínica considera se a informação obtida produz benefício líquido para o paciente ou família. Burke (2014) enfatiza que validade clínica e utilidade dependem do contexto de uso. Uma variante pode ter associação robusta com uma doença, mas sua identificação ter baixa utilidade se não houver mudança possível em vigilância, tratamento, prevenção ou decisão

reprodutiva. Essa separação evita equiparar capacidade tecnológica de detectar variantes à existência de indicação clínica para pesquisá-las.

A etapa de interpretação constitui um dos principais pontos de complexidade dos testes genéticos. As recomendações conjuntas do American College of Medical Genetics and Genomics e da Association for Molecular Pathology propõem a classificação de variantes de sequência em cinco categorias: benigna, provavelmente benigna, variante de significado incerto, provavelmente patogênica e patogênica (RICHARDS et al., 2015). A classificação combina diferentes tipos de evidência, como frequência populacional, dados de segregação, estudos funcionais, previsões computacionais, ocorrência de novo e consistência entre a variante, o gene e o mecanismo conhecido de doença. Esses critérios reduziram parte da variabilidade entre laboratórios, mas não transformam a interpretação em processo puramente automático. A força de cada evidência depende do gene e do mecanismo patogênico; por isso, grupos de especialistas da ClinGen vêm desenvolvendo especificações gene-específicas para adaptar as regras gerais a contextos biológicos particulares.

A variante de significado incerto (VUS) merece atenção especial porque indica que as evidências disponíveis são insuficientes para classificá-la como causadora de doença ou como benigna. Segundo Richards et al. (2015), uma VUS não deve ser utilizada isoladamente para definir condutas clínicas irreversíveis. Essa limitação é frequentemente mal compreendida por pacientes e, por vezes, por profissionais não especializados, que podem interpretar a palavra 'variante' como sinônimo de mutação patogênica. O manejo deve permanecer fundamentado no quadro clínico e na história familiar até que novas evidências permitam reclassificação. Dados recentes reforçam o caráter dinâmico dessa categoria: em uma coorte de mais de três milhões de indivíduos submetidos a testes para doenças hereditárias, Kobayashi et al. (2024) identificaram reclassificações ao longo do tempo, principalmente envolvendo VUS que adquiriram maior grau de certeza. Portanto, um laudo genético representa a interpretação baseada no conhecimento disponível em determinada data, e não uma conclusão necessariamente imutável.

A possibilidade de reclassificação introduz questões práticas sobre reanálise e recontato. Novos dados populacionais, funcionais e familiares podem modificar a força da evidência atribuída a uma variante, e o aprimoramento de modelos computacionais também pode contribuir para sua revisão. Thummala et al. (2024), em revisão sobre reclassificação e recontato, identificaram grande heterogeneidade entre instituições quanto à frequência de reavaliação, responsabilidades profissionais e estratégias para

comunicar mudanças. Isso reforça a importância de explicar, no momento do teste, se o laboratório possui política de atualização, como o paciente pode ser recontatado e em que circunstâncias uma nova análise pode ser indicada. O acompanhamento longitudinal é especialmente relevante quando o resultado inicial não explica adequadamente um fenótipo fortemente sugestivo de doença genética.

A interpretação também é influenciada pela representatividade das bases de dados. Frequências alélicas em populações de referência são utilizadas para avaliar se uma variante é compatível com uma doença rara, e a escassez de dados de determinados grupos ancestrais pode aumentar a proporção de VUS. Kobayashi et al. (2024) observaram diferenças nos padrões de reclassificação entre grupos raciais, étnicos e ancestrais sub-representados, indicando que desigualdades na geração de dados afetam diretamente a precisão interpretativa. Problema semelhante ocorre com escores poligênicos, cujo desempenho diminui quando a população avaliada diverge das populações de desenvolvimento do modelo (MARTIN et al., 2019). Consequentemente, equidade em medicina genômica não depende apenas de acesso ao sequenciamento, mas também da inclusão de populações diversas nas bases de referência e nos estudos de associação.

O aumento da abrangência do exoma e do genoma também introduziu a questão dos achados secundários. Esses achados correspondem a variantes clinicamente relevantes identificadas fora da indicação principal do exame, mas procuradas de forma intencional segundo políticas definidas. A lista ACMG SF v3.3, publicada por Lee et al. (2025), atualiza genes para os quais a identificação de determinadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas pode justificar retorno por sua potencial acionabilidade médica. Esse processo requer consentimento e discussão prévia sobre o escopo da análise, porque o paciente pode procurar uma explicação para um problema específico e receber informação sobre risco futuro para outra condição. Achado secundário não deve ser confundido com qualquer variante adicional detectada pelo sequenciamento; sua comunicação depende de critérios de patogenicidade, ação médica possível, política institucional e preferências informadas do indivíduo.

A interpretação de um resultado negativo também exige precisão. A ausência de uma variante patogênica não exclui necessariamente uma etiologia genética, pois o teste pode não abranger a classe de alteração responsável, o gene pode ainda não ter associação estabelecida com doença, o tecido analisado pode não representar um mosaicismo restrito ou a variante pode estar em região tecnicamente inadequada. Em famílias nas quais existe uma variante patogênica previamente

conhecida, um resultado negativo para essa variante é muito mais informativo do que um painel negativo realizado no primeiro indivíduo investigado sem diagnóstico molecular familiar. Esse contraste mostra que o significado do resultado depende da probabilidade pré-teste e do contexto familiar. O laudo deve, portanto, ser interpretado em conjunto com a hipótese clínica e não como resultado isolado de laboratório.

A história familiar fornece informações que o sequenciamento, isoladamente, não substitui. A construção de heredograma permite reconhecer padrões de herança, consanguinidade, recorrência de fenótipos, idades de início e agregação de manifestações que podem modificar a hipótese diagnóstica. Quando uma variante patogênica é identificada, o estudo de segregação pode verificar sua presença em familiares afetados ou não afetados, e o teste em cascata permite oferecer análise direcionada a parentes em risco. Essa característica familiar diferencia a informação genética de muitos outros dados clínicos: um resultado individual pode ter implicações médicas e reprodutivas para pessoas que não participaram diretamente do teste. Por isso, comunicação, confidencialidade e compartilhamento de informações devem ser abordados explicitamente durante o aconselhamento.

O aconselhamento genético constitui o processo clínico que integra essas dimensões. A definição proposta pela National Society of Genetic Counselors descreve-o como um processo destinado a ajudar pessoas a compreender e adaptar-se às implicações médicas, psicológicas e familiares das contribuições genéticas para a doença, incorporando avaliação da história familiar, educação sobre herança e testes e apoio à tomada de decisões informadas (RESTA et al., 2006). Essa definição é relevante porque afasta a ideia de que aconselhamento genético consiste apenas em explicar um laudo. O processo inclui avaliação de risco, esclarecimento de incertezas, discussão das limitações do teste, identificação de implicações para familiares e apoio à adaptação diante de resultados que podem modificar expectativas sobre saúde, reprodução ou prognóstico.

Na fase pré-teste, a prioridade é estabelecer a indicação e preparar o paciente para os possíveis resultados. Devem ser discutidos o objetivo do exame, as principais classes de resultados, as limitações técnicas, a possibilidade de VUS, o risco de resultados inesperados ou secundários quando aplicável e as consequências para familiares. O consentimento informado deve refletir compreensão, e não apenas assinatura de um documento. Em testes preditivos para condições de início tardio ou sem intervenção preventiva efetiva, os efeitos psicossociais e a preferência do indivíduo por conhecer ou não seu risco assumem peso adicional. O aconselhamento deve adequar a quantidade de informação

à capacidade de compreensão e ao contexto cultural, sem reduzir o conteúdo necessário para uma decisão autônoma.

A etapa pós-teste depende da natureza do resultado. Uma variante patogênica ou provavelmente patogênica deve ser interpretada à luz da relação gene-doença, do mecanismo molecular, da penetrância e das recomendações clínicas disponíveis. Um resultado negativo deve ser contextualizado em relação ao escopo do exame e à probabilidade pré-teste, enquanto uma VUS exige comunicação explícita de que sua relevância permanece indeterminada. Quando o achado tem implicações familiares, devem ser discutidas as possibilidades de teste em cascata e risco de recorrência. Resta et al. (2006) ressaltam que o aconselhamento envolve não apenas transmissão de informação, mas também adaptação às implicações do risco ou diagnóstico. A qualidade do processo depende, portanto, da capacidade de transformar dados laboratoriais em informação compreensível e clinicamente proporcional à evidência.

A autonomia é um princípio central, mas não deve ser interpretada como ausência de orientação profissional. Historicamente, o aconselhamento genético enfatizou a não diretividade, sobretudo em decisões reprodutivas. Discussões contemporâneas questionam a aplicação rígida desse conceito. Schupmann et al. (2020) argumentam que a prática genômica exige equilíbrio entre autonomia, beneficência, não maleficência e responsabilidade profissional. Isso significa distinguir a condução do processo da imposição de um resultado decisório: o profissional pode explicar que determinada conduta possui evidência médica superior, recomendar confirmação de um resultado de rastreamento ou alertar para risco substancial, sem definir pelo paciente escolhas pessoais ou reprodutivas. O objetivo é favorecer decisões informadas e deliberadas, respeitando valores individuais e evitando coerção.

Os aspectos éticos tornam-se mais complexos porque dados genéticos possuem caráter simultaneamente individual e familiar. Privacidade e confidencialidade são essenciais, mas a presença de risco clinicamente relevante para parentes pode gerar tensão entre o direito do paciente ao controle de suas informações e o potencial benefício da comunicação familiar. Questões adicionais incluem consentimento para armazenamento de dados, uso secundário em pesquisa, achados secundários, testes em menores e possibilidade de discriminação. O desafio não é resolvido apenas por normas de proteção de dados, pois envolve avaliar quem deve receber a informação, com que finalidade e quais consequências podem decorrer de sua circulação. A discussão ética precisa ser proporcional ao tipo

de teste: um exame dirigido para uma variante familiar específica produz um conjunto de implicações muito diferente do sequenciamento genômico amplo.

Os testes oferecidos diretamente ao consumidor ilustram as consequências de dissociar geração de dados de avaliação clínica. O posicionamento do ACMG ressalta preocupações relacionadas à compreensão do consumidor, validade e utilidade dos testes e necessidade de interpretação por profissionais qualificados (ACMG BOARD OF DIRECTORS, 2016). Revisões recentes também destacam que resultados comercialmente fornecidos podem variar em escopo, método e qualidade, e que achados potencialmente acionáveis devem ser confirmados em laboratório clínico antes de serem utilizados para decisões médicas (O'DANIEL et al., 2025). O problema não é o acesso do indivíduo à própria informação genética, mas a possibilidade de atribuir significado clínico a estimativas de risco ou variantes sem confirmação, contexto fenotípico e aconselhamento apropriado.

A ampliação do acesso aos serviços de genética exige, ao mesmo tempo, modelos assistenciais capazes de lidar com o crescimento da demanda. O aconselhamento por telemedicina é uma alternativa relevante para populações geograficamente distantes de centros especializados. Em revisão sistemática, Danylchuk et al. (2021) observaram que o teleaconselhamento apresentou resultados comparáveis ao atendimento presencial em diversos desfechos, incluindo satisfação, conhecimento e aspectos psicossociais, embora a literatura ainda possua limitações quanto à diversidade das populações estudadas. A tecnologia pode reduzir deslocamentos e ampliar cobertura, mas não resolve por si só desigualdades relacionadas a conectividade, alfabetização em saúde, idioma, disponibilidade de testes e distribuição de profissionais. Assim, a expansão digital deve ser avaliada também por sua capacidade de melhorar equidade, e não somente por eficiência operacional.

Na imunologia clínica, os erros inatos da imunidade exemplificam por que resultados genéticos precisam ser interpretados em conjunto com a fenotipagem funcional. A classificação da International Union of Immunological Societies, atualizada por Poli et al. (2025), reúne centenas de genes associados a fenótipos que incluem infecções, autoimunidade, autoinflamação, alergia e predisposição a malignidades. Painéis, exoma ou genoma podem contribuir para o diagnóstico molecular, mas diferentes variantes no mesmo gene podem produzir perda ou ganho de função e fenótipos distintos. Consequentemente, imunofenotipagem, testes funcionais, padrão clínico e história familiar permanecem necessários para atribuir significado ao achado molecular. A fisiopatologia e a abordagem clínica dos erros inatos da imunidade são desenvolvidas no Capítulo 5.

A relação entre variação genética e resposta imune também se estende a doenças complexas. A região HLA apresenta elevado polimorfismo e exerce papel central na apresentação de peptídeos aos linfócitos T. Dendrou et al. (2018) descrevem associações robustas entre alelos HLA e diversas doenças autoimunes, infecciosas e reações medicamentosas, mas essas associações não devem ser confundidas com causalidade determinística. Em muitos casos, um alelo modifica risco e interage com outros fatores genéticos e ambientais. Essa distinção é relevante no aconselhamento: um marcador de susceptibilidade pode ter alto valor relativo em estudos populacionais e, ainda assim, possuir valor preditivo limitado para um indivíduo. A comunicação deve apresentar risco absoluto, penetrância e contexto epidemiológico sempre que esses dados estiverem disponíveis. A participação de HLA na formação e na ruptura da autotolerância é retomada no Capítulo 4.

A farmacogenômica representa uma aplicação em que determinados resultados genéticos podem ser diretamente acionáveis, desde que exista evidência suficiente para vincular genótipo, fenótipo metabólico e recomendação de prescrição. As diretrizes do Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium foram desenvolvidas justamente para orientar o uso de resultados já disponíveis na escolha ou no ajuste de medicamentos (CAUDLE et al., 2014). Esse modelo é importante porque separa duas perguntas: se um gene influencia a resposta ao fármaco e se há evidência suficiente para modificar a terapia. Nem toda associação farmacogenética deve ser incorporada à prática. A utilidade clínica depende da magnitude do efeito, frequência da variante, existência de alternativas terapêuticas e capacidade do teste de identificar os alelos relevantes na população analisada.

Entre as tendências atuais, a integração de dados genômicos com transcriptômica, epigenômica, proteômica e dados clínicos busca melhorar a interpretação de variantes e a estratificação de pacientes. Essas abordagens são particularmente úteis quando a sequência de DNA, isoladamente, não esclarece o efeito funcional de uma alteração. O benefício potencial é evidente em doenças raras, mas a incorporação de múltiplas camadas de dados também aumenta exigências de padronização, validação e infraestrutura computacional. O mesmo se aplica a métodos de inteligência artificial empregados na priorização de variantes: modelos podem acelerar triagem e integração de evidências, mas suas saídas dependem da qualidade e representatividade dos dados de treinamento. O desempenho computacional não elimina a necessidade de validação biológica e revisão clínica.

O sequenciamento de leitura longa, a ampliação de bancos populacionais e a análise funcional em larga escala devem aumentar a capacidade de resolver variantes estruturais, regiões repetitivas e

alterações hoje classificadas como incertas. Tanudisastro et al. (2024) mostram que a caracterização de repetições em tandem já foi substancialmente beneficiada por avanços tecnológicos, enquanto a experiência com reclassificação demonstrada por Kobayashi et al. (2024) indica que o crescimento de dados modifica interpretações anteriormente inconclusivas. Isso significa que a evolução dos testes genéticos não se limita à produção de sequências mais extensas; envolve melhorar a ligação entre variante, mecanismo biológico, fenótipo e decisão clínica. A qualidade do cuidado depende da integração dessas quatro dimensões.

A expansão do sequenciamento genômico também torna mais frequente a necessidade de definir previamente quais informações serão procuradas e devolvidas. A política de achados secundários do ACMG, atualizada por Lee et al. (2025), é um exemplo de tentativa de padronizar a busca por variantes clinicamente acionáveis fora da indicação principal. Entretanto, diferentes sistemas de saúde e sociedades profissionais podem adotar estratégias distintas. Essa variabilidade reforça que consentimento, escopo de análise e política de retorno não são componentes administrativos periféricos, mas elementos do desenho do teste. Um mesmo arquivo genômico pode produzir relatórios diferentes conforme a finalidade clínica e a política de análise. Portanto, 'sequenciar o genoma' não é equivalente a 'investigar todas as doenças genéticas'.

Do ponto de vista clínico, o resultado mais útil é aquele que reduz incerteza de forma proporcional à evidência e permite uma conduta adequada. Um teste pode confirmar uma doença, excluir uma variante familiar, redirecionar vigilância, indicar teste em parentes, alterar medicamento ou contribuir para planejamento reprodutivo. Em outros casos, pode gerar incerteza adicional sem benefício imediato. O princípio de utilidade clínica formulado por Burke (2014) ajuda a compreender essa diferença: informação molecular deve ser avaliada pelo seu efeito sobre decisões e desfechos, e não apenas pela novidade tecnológica. Esse critério é especialmente importante quando testes amplos são utilizados em indivíduos assintomáticos, nos quais a probabilidade pré-teste é menor e achados de penetrância incompleta podem gerar acompanhamento desnecessário se forem interpretados fora de contexto.

Testes genéticos e aconselhamento genético devem, portanto, ser compreendidos como partes de um único processo assistencial. A coleta da história clínica e familiar define a pergunta; a escolha do método determina quais classes de alterações podem ser detectadas; a análise laboratorial produz variantes; a interpretação atribui níveis de evidência; e o aconselhamento traduz os resultados em

implicações clínicas, familiares, reprodutivas e psicossociais. Richards et al. (2015) fornecem uma estrutura para classificar variantes, enquanto Resta et al. (2006) ressaltam que o aconselhamento inclui compreensão e adaptação às implicações da informação genética. Quando essas etapas são dissociadas, aumenta o risco de exames inadequadamente indicados, resultados mal interpretados e decisões desproporcionais à evidência.

A medicina genômica contemporânea ampliou de forma significativa a capacidade de identificar causas de doenças e estimar riscos, mas também tornou mais evidente que dados genéticos possuem limites técnicos e interpretativos. O avanço clínico não depende apenas de sequenciar mais indivíduos ou utilizar plataformas de maior cobertura. Depende de formular perguntas clínicas adequadas, selecionar o método compatível com a alteração investigada, reconhecer as limitações do resultado, revisar interpretações quando novas evidências surgem e comunicar incertezas de maneira compreensível. Nesse contexto, o aconselhamento genético não é uma etapa complementar realizada após o laboratório; ele é o componente que conecta a análise genômica à tomada de decisão informada e responsável. Essa integração é necessária para que a crescente capacidade tecnológica resulte em benefício clínico real para pacientes e famílias.

Após estabelecer como alterações genéticas são investigadas, classificadas e comunicadas, a obra passa aos mecanismos imunológicos nos quais parte dessas informações adquire significado funcional. O Capítulo 4 aborda a tolerância imunológica, necessária para compreender como a diversidade do repertório linfocitário é compatibilizada com o controle da autorreatividade.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS (ACMG) BOARD OF DIRECTORS. Direct-to-consumer genetic testing: a revised position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genetics in Medicine, v. 18, n. 2, p. 207-208, 2016. DOI: 10.1038/gim.2015.190.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Screening for fetal chromosomal abnormalities. Practice Advisory, jan. 2026. Disponível em: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2026/01/screening-for-fetal-chromosomal-abnormalities. Acesso em: 26 set. 2026.

BURKE, W. Genetic tests: clinical validity and clinical utility. Current Protocols in Human Genetics, v. 81, p. 9.15.1-9.15.8, 2014. DOI: 10.1002/0471142905.hg0915s81.

CAUDLE, K. E. et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. Current Drug Metabolism, v. 15, n. 2, p. 209-217, 2014. DOI: 10.2174/1389200215666140130124910.

CUMMINGS, B. B. et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. Science Translational Medicine, v. 9, n. 386, eaal5209, 2017. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal5209.

DANYLCHUK, N. R. et al. Telehealth for genetic counseling: a systematic evidence review. Journal of Genetic Counseling, v. 30, n. 5, p. 1361-1378, 2021. DOI: 10.1002/jgc4.1481.

DENDROU, C. A.; PETERSEN, J.; ROSSJOHN, J.; FUGGER, L. HLA variation and disease. Nature Reviews Immunology, v. 18, p. 325-339, 2018. DOI: 10.1038/nri.2017.143.

ESHRE PGT-SR/PGT-A WORKING GROUP et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. Human Reproduction Open, v. 2020, n. 3, hoaa017, 2020. DOI: 10.1093/hropen/hoaa017.

KOBAYASHI, Y. et al. Clinical variant reclassification in hereditary disease genetic testing. JAMA Network Open, v. 7, n. 11, e2444526, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.44526.

LEE, K. et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine, v. 27, n. 8, 101454, 2025. DOI: 10.1016/j.gim.2025.101454.

LENNON, N. J. et al. Selection, optimization and validation of ten chronic disease polygenic risk scores for clinical implementation in diverse US populations. Nature Medicine, v. 30, n. 2, p. 480-487, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02796-z.

MANICKAM, K. et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine, v. 23, n. 11, p. 2029-2037, 2021. DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6.

MARTIN, A. R. et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. Nature Genetics, v. 51, n. 4, p. 584-591, 2019. DOI: 10.1038/s41588-019-0379-x.

MILLER, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. American Journal of Human Genetics, v. 86, n. 5, p. 749-764, 2010. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

O'DANIEL, J. M.; KOBELKA, C.; FOSS, K.; FOREMAN, A. K. M.; MILKO, L. V. Direct-to-consumer genetic testing. NEJM Evidence, 2025. DOI: 10.1056/EVIDra2400455.

POLI, M. C. et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity, v. 1, n. 1, e20250003, 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250003.

RESTA, R. et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. Journal of Genetic Counseling, v. 15, n. 2, p. 77-83, 2006. DOI: 10.1007/s10897-005-9014-3.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine, v. 17, n. 5, p. 405-424, 2015. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

SCHUPMANN, W.; MORENO, J. D.; SCHNIEDER, K. A.; APPELBAUM, P. S. Re-examining the ethics of genetic counselling in the genomic era. Journal of Bioethical Inquiry, v. 17, n. 3, p. 325-335, 2020. DOI: 10.1007/s11673-020-09983-w.

TANUDISASTRO, H. A.; DEVESON, I. W.; DASHNOW, H.; MACARTHUR, D. G. Sequencing and characterizing short tandem repeats in the human genome. Nature Reviews Genetics, v. 25, n. 7, p. 460-475, 2024. DOI: 10.1038/s41576-024-00692-3.

THUMMALA, A. et al. Variant reclassification and recontact research: a scoping review. Genetics in Medicine Open, v. 2, 101867, 2024. DOI: 10.1016/j.gimo.2024.101867.

ZIEGLER, A.; CHUNG, W. K. Universal newborn screening using genome sequencing: early experience from the GUARDIAN study. Pediatric Research, v. 97, n. 4, p. 1315-1319, 2025. DOI: 10.1038/s41390-024-03647-w.

Capítulo 4

10.37423/261011462

DO RECONHECIMENTO DO PRÓPRIO À AUTOIMUNIDADE: MECANISMOS DE TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

Pamella Fukuda de Castilho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Cleison da Rocha Leite — *Universidade Federal da Grande Dourados*

João Andrade — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Fernanda Galvão — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Carla Paz de Carvalho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Maria Gabrielly Demarchi Nunes — *Universidade Federal da Grande Dourados*

A tolerância imunológica corresponde ao conjunto de mecanismos que impede ou limita respostas imunes potencialmente lesivas contra determinados antígenos, particularmente antígenos próprios, sem abolir a capacidade global de resposta do sistema imune. Bluestone (2011) destaca que a tolerância é um estado regulado e antígeno-específico, estabelecido por processos que eliminam, inativam ou controlam linfócitos capazes de reconhecer estruturas do próprio organismo. Esse conceito é mais preciso do que definir tolerância apenas como ausência de resposta, porque uma mesma célula pode permanecer funcionalmente competente diante de outros antígenos. Além da autotolerância, mecanismos tolerogênicos participam da convivência fisiológica com antígenos alimentares, microbiota comensal, tecidos fetais e aloantígenos em determinadas condições, demonstrando que a regulação imunológica depende do contexto em que o antígeno é apresentado e reconhecido (CEROVIC; PABST; MOWAT, 2025; WANG; HAN; ZHU, 2024).

A base experimental do conceito moderno de tolerância foi estabelecida por Billingham, Brent e Medawar (1953), que demonstraram tolerância adquirida a células alogênicas após exposição em fases precoces do desenvolvimento. A partir desses estudos, tornou-se possível distinguir imunização de tolerização e compreender que o reconhecimento de um antígeno não conduz necessariamente a uma resposta efetora. A imunologia contemporânea ampliou substancialmente essa interpretação: o resultado do reconhecimento depende da fase de desenvolvimento do linfócito, da afinidade do receptor, da disponibilidade de coestimulação, do estado das células apresentadoras de antígeno, do ambiente de citocinas e da atuação de mecanismos inibitórios. Assim, tolerância e ativação não constituem propriedades fixas do antígeno, mas resultados de circuitos celulares e moleculares que regulam o destino de clones específicos (BLUESTONE, 2011; XING; HOGQUIST, 2012).

A necessidade desses mecanismos decorre da própria forma como o repertório adaptativo é produzido. A recombinação somática dos segmentos gênicos que codificam receptores de células T e imunoglobulinas gera enorme diversidade de especificidades, mas não é dirigida exclusivamente contra estruturas estranhas. Como consequência, linfócitos com potencial de reconhecer autoantígenos são produzidos durante o desenvolvimento normal. Xing e Hogquist (2012) enfatizam que a geração de diversidade e a seleção do repertório são processos inseparáveis: a diversidade amplia a capacidade de reconhecimento, enquanto os mecanismos de tolerância reduzem a probabilidade de que a autorreatividade se traduza em dano tecidual. Essa organização explica por que a presença de linfócitos autorreativos em baixa frequência não é, por si só, equivalente a doença

autoimune; o fenótipo patológico depende da falha de múltiplos pontos de controle e da ativação efetora em contexto apropriado.

Nos linfócitos T, a tolerância central é estabelecida durante a diferenciação no timo. Os precursores provenientes da medula óssea rearranjam os genes do receptor de células T e passam por sucessivas etapas de seleção. A seleção positiva, predominantemente no córtex tímico, preserva timócitos capazes de reconhecer moléculas próprias de MHC com afinidade compatível com futura função imunológica; portanto, sua função primária é estabelecer restrição ao MHC e a identidade de linhagem, e não eliminar autorreatividade. A tolerância central propriamente dita depende sobretudo da seleção negativa e do desvio de parte dos clones para a linhagem reguladora, processos determinados pela intensidade e pelo contexto do reconhecimento de complexos peptídeo-MHC próprios (XING; HOGQUIST, 2012; KLEIN; PETROZZIELLO, 2025).

A seleção negativa remove uma parcela importante dos timócitos que reconhecem autoantígenos com intensidade incompatível com a manutenção de um repertório seguro. Klein e Petrozziello (2025) mostram que esse processo não depende de uma única população celular: células epiteliais tímicas medulares, células dendríticas e células B tímicas contribuem de maneiras complementares para expor timócitos a diferentes conjuntos de autoantígenos. A diversidade de células apresentadoras e de fontes antigênicas amplia a cobertura do repertório próprio disponível no timo, aumentando a probabilidade de deleção ou controle de clones potencialmente patogênicos. A seleção negativa, entretanto, não constitui um filtro absoluto; células com reconhecimento de baixa afinidade ou dirigidas a antígenos pouco representados no timo podem escapar para a periferia, justificando a necessidade de mecanismos adicionais de tolerância.

Um dos avanços mais importantes na compreensão da tolerância central foi a identificação do papel de AIRE na expressão tímica de antígenos associados a tecidos periféricos. Anderson et al. (2002) demonstraram que AIRE promove, em células epiteliais tímicas medulares, a expressão de genes que normalmente apresentam distribuição restrita a outros tecidos, ampliando a exposição do repertório de timócitos ao próprio. Estudos posteriores mostraram que a apresentação de autoantígenos tímicos envolve programas adicionais, incluindo FEZF2, diferenciação de subpopulações miméticas de células epiteliais e transferência de antígenos para células dendríticas (KLEIN; PETROZZIELLO, 2025). Em humanos, variantes bialélicas patogênicas em AIRE causam APECED, fornecendo evidência clínica

direta de que defeitos na representação tímica do próprio podem produzir autoimunidade multiorgânica.

A tolerância central de células T inclui ainda a geração de uma população especializada de linfócitos T reguladores tímicos. Nem todo reconhecimento relativamente forte de antígenos próprios conduz necessariamente à deleção; em condições específicas, sinais recebidos no timo favorecem o desenvolvimento de células T reguladoras que passam a participar do controle periférico da autorreatividade. Hori, Nomura e Sakaguchi (2003) estabeleceram o papel central do fator de transcrição FOXP3 na diferenciação e função dessa linhagem, enquanto estudos contemporâneos demonstram que o programa regulador depende também de sinais de TCR, IL-2, estado epigenético e circuitos transcricionais adicionais (SUMIDA; CHERU; HAFLER, 2024). Essa via demonstra que a tolerância central não atua apenas por eliminação; ela também produz células cuja função posterior é limitar respostas potencialmente patológicas.

Nos linfócitos B, a tolerância central é estabelecida principalmente na medula óssea após a expressão de um receptor de célula B funcional. Como o rearranjo dos genes das imunoglobulinas também gera especificidades autorreativas, células B imaturas que reconhecem autoantígenos podem alterar seu destino antes de ingressar plenamente no compartimento periférico. Nemazee (2017) descreve a edição do receptor como mecanismo central desse processo: a reativação de rearranjos de cadeia leve pode substituir o receptor autorreativo por outro com nova especificidade. Esse mecanismo evita que toda autorreatividade resulte diretamente em perda celular e explica por que a seleção do repertório de células B envolve tanto correção do receptor quanto eliminação de clones.

Quando a edição do receptor não elimina a autorreatividade ou quando a sinalização induzida pelo autoantígeno atinge determinados limiares, podem ocorrer deleção ou estados de não responsividade. Experimentos clássicos de Goodnow et al. (1988) demonstraram que células B autorreativas podem persistir no organismo em estado anérgico, com alterações na expressão e na sinalização do BCR, sem produzir resposta efetora adequada. A relevância desse mecanismo permanece atual, mas o modelo contemporâneo reconhece que edição, deleção e anergia não são eventos mutuamente exclusivos nem rigidamente confinados a uma única etapa. A intensidade, a forma física e a disponibilidade do autoantígeno, além de sinais de sobrevivência, influenciam quais clones são eliminados, modificados ou mantidos sob controle (NEMAZEE, 2017).

A presença de mecanismos centrais eficientes não elimina completamente a autorreatividade do repertório maduro. Alguns autoantígenos são expressos apenas em condições fisiológicas específicas, outros surgem após modificações pós-traducionais ou dano tecidual, e clones com baixa afinidade podem escapar à seleção central. Além disso, a afinidade necessária para causar deleção central não é necessariamente a mesma requerida para ativação periférica em um ambiente inflamatório. Por essas razões, Bluestone (2011) e Xing e Hogquist (2012) tratam a tolerância periférica como uma segunda camada indispensável de controle, responsável por regular linfócitos maduros que encontram antígenos próprios nos órgãos linfoides secundários e nos tecidos.

A ativação adequada de linfócitos T naïve requer mais do que o reconhecimento do complexo peptídeo-MHC pelo TCR. O sinal antigênico precisa ser integrado a coestimulação e a sinais ambientais capazes de sustentar expansão, diferenciação e sobrevivência. Na ausência de coestimulação apropriada, o reconhecimento antigênico pode favorecer anergia ou outros estados de hiporresponsividade, embora o resultado dependa da duração e da intensidade dos sinais recebidos. Esse princípio explica por que células dendríticas em estado não inflamatório podem contribuir para tolerância periférica, enquanto a ativação de receptores de reconhecimento de padrões durante infecções aumenta a expressão de moléculas coestimuladoras e favorece imunidade efetora (BLUESTONE, 2011).

Os receptores inibitórios CTLA-4 e PD-1 exercem funções complementares na manutenção da tolerância periférica. CTLA-4 compete funcionalmente com CD28 pelos ligantes CD80 e CD86 e limita a coestimulação, com papel particularmente importante durante a ativação inicial e na atividade de células T reguladoras. A importância fisiológica desse controle foi demonstrada por Tivol et al. (1995), cujos camundongos deficientes em CTLA-4 desenvolveram linfoproliferação grave e destruição multiorgânica. PD-1, por sua vez, regula sinais de TCR e coestimulação em diferentes tecidos e contextos de ativação; Keir et al. (2008) mostraram que a via PD-1/PD-L1 é essencial para limitar dano imunomediado e preservar tolerância periférica. Esses checkpoints não tornam os linfócitos permanentemente inativos; eles ajustam a intensidade e a duração da resposta de acordo com o contexto.

As células T reguladoras FOXP3+ constituem um componente central da tolerância periférica. Estudos clássicos de Sakaguchi et al. (1995) demonstraram que a remoção de células CD4+CD25+ favorecia o aparecimento de autoimunidade em modelos experimentais, enquanto Hori, Nomura e Sakaguchi

(2003) identificaram FOXP3 como elemento determinante de seu programa regulador. Atualmente, sabe-se que Treg atuam por mecanismos múltiplos, que incluem modulação da coestimulação por CTLA-4, consumo preferencial de IL-2, produção de mediadores regulatórios e controle de células apresentadoras e efetoras. Sumida, Cheru e Hafler (2024) ressaltam ainda que a função de Treg depende de estabilidade fenotípica, metabolismo e adaptação tecidual, de modo que número celular isolado não é suficiente para inferir competência reguladora.

A relevância clínica dessa via é demonstrada pela síndrome IPEX, causada por variantes patogênicas em FOXP3 e caracterizada por desregulação imunológica grave desde a infância. O fenótipo mostra que a presença de mecanismos de seleção tímica não é suficiente para manter autotolerância quando a função reguladora periférica está profundamente comprometida. Em doenças autoimunes comuns, entretanto, a situação é mais complexa: Sumida, Cheru e Hafler (2024) destacam que alterações de frequência, estabilidade, migração ou função das Treg podem contribuir para a patogênese, mas dificilmente explicam sozinhas doenças multifatoriais. Essa distinção é importante para evitar a interpretação de toda autoimunidade como simples “deficiência de Treg”. A IPEX é retomada no Capítulo 5 como exemplo de erro inato da imunidade cuja manifestação predominante decorre de desregulação, e não de incapacidade global de resposta.

Outro mecanismo periférico é a deleção de linfócitos autorreativos após estimulação persistente ou em condições que não sustentam sobrevivência adequada. Vias apoptóticas intrínsecas e extrínsecas podem participar desse processo, e a contribuição relativa de moléculas como BIM e Fas depende do tipo celular e do contexto de ativação. Xing e Hogquist (2012) enfatizam que anergia, deleção e supressão regulatória formam mecanismos parcialmente redundantes. A redundância é biologicamente relevante: a falha de um único ponto de controle pode ser compensada por outros em muitos indivíduos, enquanto defeitos combinados ou exposições que simultaneamente aumentem ativação e reduzam regulação elevam a probabilidade de perda de tolerância.

A tolerância periférica de células B também é multidimensional. Células B autorreativas que deixam a medula óssea podem permanecer anérgicas, apresentar menor acesso a nichos de sobrevivência, ser excluídas de determinados compartimentos foliculares ou depender de ajuda de células T que, quando adequadamente tolerizadas, não é fornecida. Nemazee (2017) ressalta que a disponibilidade de sinais como BAFF pode influenciar a sobrevivência de clones autorreativos, enquanto mecanismos inibitórios do BCR e o controle da cooperação T-B reduzem a chance de diferenciação em plasmócitos produtores

de autoanticorpos. Portanto, a tolerância B não é autônoma: ela depende da integração entre checkpoints intrínsecos das células B e a regulação exercida por outras populações imunes.

Os centros germinativos representam um ponto adicional de controle porque a hipermutação somática, embora necessária para maturação de afinidade, pode gerar novas especificidades autorreativas em células B previamente não autorreativas. O sistema imune precisa, portanto, manter tolerância mesmo depois do desenvolvimento inicial do repertório. A regulação da seleção de células B nos centros germinativos, a disponibilidade de ajuda por células T foliculares e a atividade de células T foliculares reguladoras limitam a expansão de clones inadequados. O reconhecimento dessa etapa amplia a visão clássica de tolerância, mostrando que a autorreatividade pode surgir de novo durante respostas adaptativas maduras, e não apenas durante a recombinação V(D)J inicial (SUMIDA; CHERU; HAFLER, 2024; ZHANG; WANG; LIU, 2026).

A quebra da autotolerância resulta, na maioria das doenças autoimunes, de interação entre predisposição genética e fatores não genéticos, e não da perda isolada de um único mecanismo. Entre os fatores genéticos comuns, variantes na região HLA apresentam algumas das associações mais fortes com diversas doenças autoimunes. Dendrou et al. (2018) demonstram que diferentes alelos HLA podem alterar quais peptídeos são apresentados, sua estabilidade, o repertório de células T selecionado e a probabilidade de ativação de clones autorreativos. Essas associações não significam determinismo: um alelo de risco modifica probabilidade e mecanismo, mas sua presença não é suficiente para estabelecer doença clínica.

Genes reguladores fora do complexo HLA também contribuem para suscetibilidade compartilhada entre doenças. PTPN22, por exemplo, codifica uma fosfatase que participa da regulação da sinalização em diferentes células do sistema imune; variantes específicas estão associadas a artrite reumatoide, diabetes tipo 1, lúpus e outras condições (TIZAOUI et al., 2021). Variantes em CTLA4 e em outros genes de regulação também podem modificar limiares de ativação. Em contraste, defeitos monogênicos de grande efeito, como os que atingem AIRE ou FOXP3, demonstram que alterações severas de mecanismos centrais ou periféricos podem, por si mesmas, produzir síndromes autoimunes definidas. O espectro entre variantes comuns de pequeno efeito e defeitos raros de grande efeito ajuda a compreender a diversidade genética da perda de tolerância.

A exposição ambiental pode modificar esse risco por diferentes mecanismos, mas a relação causal deve ser analisada com cautela. O mimetismo molecular propõe que antígenos microbianos

estruturalmente semelhantes a autoantígenos induzam linfócitos ou anticorpos com reatividade cruzada. Estudos recentes demonstram que mimetismo ocorre em sistemas biológicos e pode contribuir para respostas autorreativas; Maguire et al. (2024), por exemplo, identificaram amplo potencial de mimetismo entre proteínas virais e humanas. Entretanto, a mera semelhança de sequência não comprova que uma infecção cause uma doença autoimune específica. Para que a reatividade cruzada se torne patogênica, são necessários apresentação adequada, expansão clonal, acesso ao tecido-alvo e falha de mecanismos reguladores.

Infecções e inflamação também podem favorecer perda de tolerância por mecanismos independentes de mimetismo. A ativação bystander pode aumentar coestimulação e citocinas em um ambiente no qual clones autorreativos estavam previamente inativos; o dano tecidual pode liberar novos antígenos e favorecer epitope spreading, processo no qual a resposta se amplia progressivamente para novos determinantes antigênicos. Vanderlugt e Miller (2002) descrevem o epitope spreading como mecanismo relevante para a perpetuação de respostas imunes crônicas, mesmo quando o estímulo inicial já não está presente. Assim, fatores ambientais podem atuar mais como modificadores de contexto imunológico do que como gatilhos únicos e específicos.

Modificações pós-traducionais também podem gerar ou ampliar repertórios de neoepítopos. Proteínas citrulinadas, carbamiladas ou oxidadas podem ser processadas e apresentadas de maneira diferente de suas formas nativas, e certos alelos HLA favorecem a apresentação de peptídeos modificados. Dendrou et al. (2018) discutem esse mecanismo como uma das formas pelas quais genética de HLA e exposições ambientais podem convergir funcionalmente. No caso da artrite reumatoide, por exemplo, tabagismo e inflamação de mucosas foram associados a processos de citrulinação em indivíduos geneticamente suscetíveis; contudo, a doença clínica resulta de uma sequência de eventos imunológicos e não de uma única modificação molecular.

A depuração inadequada de células apoptóticas e de material nuclear constitui outro mecanismo relevante, especialmente em doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso sistêmico. A persistência de DNA, RNA e proteínas nucleares aumenta a disponibilidade de autoantígenos e pode ativar receptores da imunidade inata, ampliando a produção de interferons e a ativação de células B e T. Ghodke-Puranik, Olferiev e Crow (2024) mostram que a suscetibilidade ao lúpus envolve dezenas de vias genéticas relacionadas a depuração, detecção de ácidos nucleicos, sinalização de interferon e

regulação linfocitária. Esse exemplo reforça que a perda de tolerância pode resultar de interação entre mecanismos adaptativos e sensores da imunidade inata.

A microbiota participa da educação e da regulação do sistema imune, mas a associação entre disbiose e autoimunidade não deve ser interpretada de maneira unidirecional. Alterações microbianas podem modificar metabólitos, integridade de barreira, diferenciação de Treg e ativação de células apresentadoras, enquanto inflamação, dieta, medicamentos e a própria doença também remodelam a microbiota. Cerovic, Pabst e Mowat (2025) ressaltam que tolerância intestinal a antígenos alimentares e controle de respostas a microrganismos comensais utilizam mecanismos relacionados, porém não idênticos. Assim, “disbiose” descreve uma alteração ecológica associada a diversos estados clínicos, mas não constitui, isoladamente, uma explicação mecanística suficiente para autoimunidade.

Do ponto de vista clínico, as doenças autoimunes representam desfechos distintos de falhas de tolerância. No diabetes mellitus tipo 1, a destruição de células beta é predominantemente mediada por respostas celulares contra antígenos das ilhotas; na esclerose múltipla, respostas contra componentes do sistema nervoso central envolvem células T, células B e mecanismos inflamatórios; no lúpus, autoanticorpos e complexos imunes participam de lesão multissistêmica. Essas diferenças mostram que “quebra de tolerância” define uma etapa patogênica comum, mas não descreve integralmente o mecanismo efetor responsável por cada doença. A genética do lúpus, por exemplo, evidencia a convergência de múltiplas vias de tolerância e imunidade inata em um fenótipo clínico heterogêneo (GHODKE-PURANIK; OLFERIEV; CROW, 2024).

A tolerância de mucosas constitui um exemplo fisiológico no qual a ausência de resposta inflamatória destrutiva precisa coexistir com defesa contra patógenos. No intestino, proteínas alimentares são continuamente amostradas por células epiteliais e apresentadoras de antígeno, e diferentes populações de células dendríticas contribuem para a indução de células T reguladoras e outras respostas não inflamatórias. A revisão de Cerovic, Pabst e Mowat (2025) mostra que a tolerância oral não corresponde simplesmente a ignorância imunológica: envolve transporte e processamento de antígenos, apresentação em ambientes regulatórios e geração de mecanismos sistêmicos antígeno-específicos. A falha desses processos pode contribuir para alergia alimentar e doença celíaca, embora os mecanismos de cada condição sejam distintos.

A gestação representa outro contexto em que tolerância precisa ser compreendida como regulação seletiva, e não imunossupressão generalizada. O feto expressa antígenos de origem paterna, mas a

interface materno-fetal organiza mecanismos locais que permitem implantação, placentação e crescimento sem abolir a defesa materna. Wang, Han e Zhu (2024) descrevem a participação de células T reguladoras, células NK uterinas, macrófagos deciduais e moléculas HLA não clássicas nesse equilíbrio. O trofoblasto extraviloso não expressa o repertório clássico completo de HLA-A e HLA-B, mas expressa moléculas como HLA-C, HLA-E e HLA-G, que interagem com receptores de células maternas. Portanto, a tolerância gestacional resulta de comunicação ativa na interface decidual, e não de simples invisibilidade imunológica do feto. A interface materno-fetal e sua relação com o desenvolvimento e a teratogênese foram abordadas no Capítulo 1.

Princípios semelhantes são relevantes para transplantes, nos quais o sistema imune reconhece aloantígenos que diferem do próprio, mas estratégias terapêuticas buscam controlar seletivamente a alorreatividade. Cassano, Chong e Alegre (2023) descrevem as Treg como componentes importantes para manutenção de tolerância em modelos de transplante e como candidatas a terapias celulares. No entanto, tolerância operacional em transplantes humanos ainda é incomum e depende de fatores do enxerto, do receptor e da imunossupressão. O uso do termo tolerância nesse contexto deve, portanto, ser diferenciado de simples ausência de rejeição sob tratamento farmacológico contínuo.

A relação entre tolerância e câncer tornou-se particularmente evidente com a imunoterapia por bloqueio de checkpoints. Células tumorais podem explorar vias fisiológicas de regulação, especialmente PD-1/PD-L1, para reduzir atividade de linfócitos T no microambiente tumoral. O bloqueio terapêutico de PD-1, PD-L1 ou CTLA-4 pode restaurar respostas antitumorais em grupos de pacientes, mas também reduz mecanismos que normalmente limitam autoagressão. Keir et al. (2008) já haviam demonstrado a importância da via PD-1 na tolerância e proteção tecidual; clinicamente, Sutanto, Safira e Fetarayani (2024) mostram que os eventos adversos imunomediados associados aos inibidores de checkpoint constituem consequência direta desse equilíbrio entre aumento da resposta antitumoral e perda de controle imunológico. As consequências dessas vias para biomarcadores e tratamento oncológico foram discutidas no Capítulo 2.

Os eventos adversos relacionados a checkpoint não devem ser interpretados apenas como toxicidade inespecífica. Colite, tireoidite, hipofisite, dermatite, pneumonite, hepatite e outras manifestações refletem padrões de ativação imunológica que variam conforme o fármaco, a combinação terapêutica e características individuais. Sutanto, Safira e Fetarayani (2024) ressaltam que CTLA-4 e PD-1 ocupam posições diferentes na regulação da resposta, contribuindo para perfis de toxicidade distintos. Esses

efeitos oferecem uma demonstração clínica de que mecanismos fisiológicos de tolerância são utilizados continuamente para limitar dano tecidual e que sua interrupção terapêutica pode converter autorreatividade subclínica em doença imunomediada.

A maior parte das terapias atuais para doenças autoimunes reduz inflamação ou bloqueia componentes efetores, mas não restaura necessariamente tolerância antígeno-específica. Corticosteroides, antimetabólitos, anticorpos contra citocinas e terapias dirigidas a células B ou T podem controlar atividade clínica de forma eficaz, porém atuam sobre circuitos relativamente amplos. Essa diferença entre supressão da resposta e restauração da tolerância é importante. Como discute Buckner (2025), o objetivo de abordagens antígeno-específicas é inativar ou regular apenas os clones patogênicos preservando, tanto quanto possível, a imunidade protetora; essa proposta é biologicamente atraente, mas depende de conhecer os autoantígenos relevantes, o estágio da doença e os mecanismos predominantes em cada paciente.

Uma estratégia de modulação regulatória que avançou para estudos clínicos é o uso de interleucina-2 em baixas doses, com o objetivo de explorar a elevada expressão do receptor de alta afinidade para IL-2 nas células T reguladoras. Em meta-análise de doenças reumáticas autoimunes, Su et al. (2024) observaram expansão de Treg e sinais de benefício clínico em diferentes condições, mas os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade de desenho, dose, população e desfechos. Portanto, embora o racional biológico seja consistente, a baixa dose de IL-2 não deve ser interpretada como restauração universal da tolerância. A resposta depende de contexto da doença e de como a modulação de Treg interage com outras vias efetoras.

As terapias celulares com Treg constituem outra área de investigação. Células reguladoras podem ser expandidas ex vivo e reinfundidas, ou modificadas para aumentar especificidade por antígenos ou tecidos. Cassano, Chong e Alegre (2023) destacam o desenvolvimento de Treg com receptores quiméricos de antígeno, particularmente em transplantes, como tentativa de aumentar concentração e função reguladora no local relevante. A principal vantagem teórica é reduzir imunossupressão sistêmica, mas persistem desafios relacionados à estabilidade de FOXP3, persistência celular, especificidade do alvo, produção em escala e risco de supressão inadequada da imunidade protetora. Consequentemente, CAR-Treg e outras plataformas regulatórias permanecem predominantemente experimentais.

A indução de tolerância antígeno-específica também inclui peptídeos, proteínas, nanopartículas, células apresentadoras tolerogênicas e outras plataformas de entrega. Faas, Scharmann e Pishesha (2025) revisaram abordagens clínicas e pré-clínicas e destacaram que a eficácia depende não apenas do antígeno, mas também da forma de apresentação e do ambiente de sinalização produzido. Buckner (2025) enfatiza que resultados encorajadores em modelos experimentais ainda não se converteram de maneira uniforme em eficácia clínica para doenças autoimunes humanas. Uma dificuldade central é que o repertório antigênico pode se ampliar ao longo do tempo por epitope spreading, tornando a intervenção contra um único epítopo insuficiente em doenças já estabelecidas.

A compreensão contemporânea da tolerância também incorpora regulação epigenética. Estados de cromatina e padrões de metilação influenciam estabilidade de Treg, limiares de ativação e programas de diferenciação das células B. Zhang, Wang e Liu (2026) mostram que alterações epigenéticas podem comprometer checkpoints de tolerância de células B desde a medula óssea até respostas de centro germinativo e vias extrafoliculares. Esse conhecimento é importante porque a sequência de DNA não explica, isoladamente, toda a variabilidade funcional do sistema imune. Exposições inflamatórias, metabolismo celular e sinais teciduais podem modificar programas epigenéticos e alterar de modo persistente a probabilidade de respostas autorreativas.

Novas tecnologias vêm refinando a análise desses mecanismos ao permitir avaliação de populações celulares em resolução de célula única, rastreamento de clonótipos de TCR e BCR e integração de transcriptoma, epigenoma e proteoma. Klein e Petrozziello (2025) mostram como abordagens de célula única e análise de apresentação antigênica modificaram a compreensão das populações tímicas envolvidas em tolerância central, enquanto Sumida, Cheru e Hafler (2024) discutem a heterogeneidade funcional das Treg em diferentes tecidos e estados inflamatórios. Essas ferramentas substituem progressivamente modelos que tratavam células reguladoras ou epiteliais tímicas como populações uniformes, permitindo relacionar falhas de tolerância a estados celulares específicos e a circuitos moleculares definidos.

Apesar desse avanço, a translação para a prática clínica exige cautela. A identificação de uma associação genética, de uma assinatura de Treg ou de um padrão de microbiota não significa que o mecanismo seja causal ou que sua correção isolada modificará a doença. Da mesma forma, um autoanticorpo pode atuar como marcador, mediador patogênico ou consequência de dano tecidual, dependendo da doença. A literatura atual sobre tolerância reforça que a interpretação adequada deve

integrar especificidade antigênica, contexto de apresentação, compartimento celular, temporalidade da resposta e mecanismo efetor (BLUESTONE, 2011; DENDROU et al., 2018; SUMIDA; CHERU; HAFLER, 2024). Essa abordagem reduz explicações simplificadoras e aproxima a imunologia básica do raciocínio clínico.

A tolerância imunológica pode, portanto, ser compreendida como uma rede de checkpoints sucessivos que começa durante a formação do repertório e permanece ativa durante toda a vida. No timo e na medula óssea, seleção negativa, diferenciação reguladora, edição do receptor e deleção reduzem a autorreatividade. Na periferia, anergia, checkpoints inibitórios, dependência de coestimulação, Treg, controle de células B e mecanismos apoptóticos limitam respostas inadequadas. Quando predisposição genética, inflamação, alteração de barreiras, dano tecidual ou outros fatores deslocam esse equilíbrio, clones previamente controlados podem participar de doença autoimune. Ao mesmo tempo, os mesmos mecanismos são utilizados fisiologicamente em mucosas e gestação e podem ser explorados ou bloqueados terapeuticamente em transplantes, autoimunidade e câncer. Essa sequência permite compreender a tolerância não como um fenômeno isolado, mas como componente estrutural da regulação do sistema imunológico (BLUESTONE, 2011; XING; HOGQUIST, 2012).

A falha dos mecanismos regulatórios descritos neste capítulo constitui uma das formas de disfunção do sistema imunológico. No Capítulo 5, a análise é ampliada para os Erros Inatos da Imunidade e para as imunodeficiências secundárias, incluindo defeitos de desenvolvimento, sinalização, função efetora e regulação da resposta imune.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, M. S. et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. Science, v. 298, n. 5597, p. 1395-1401, 2002. DOI: 10.1126/science.1075958.

BILLINGHAM, R. E.; BRENT, L.; MEDAWAR, P. B. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature, v. 172, n. 4379, p. 603-606, 1953. DOI: 10.1038/172603a0.

BLUESTONE, J. A. Mechanisms of tolerance. Immunological Reviews, v. 241, n. 1, p. 5-19, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x.

BUCKNER, J. H. Antigen-specific immunotherapies for autoimmune disease. Nature Reviews Rheumatology, v. 21, n. 2, p. 88-97, 2025. DOI: 10.1038/s41584-024-01201-w.

CASSANO, A.; CHONG, A. S.; ALEGRE, M.-L. Tregs in transplantation tolerance: role and therapeutic potential. Frontiers in Transplantation, v. 2, 1217065, 2023. DOI: 10.3389/frtra.2023.1217065.

CEROVIC, V.; PABST, O.; MOWAT, A. M. I. The renaissance of oral tolerance: merging tradition and new insights. Nature Reviews Immunology, v. 25, p. 42-56, 2025. DOI: 10.1038/s41577-024-01077-7.

DENDROU, C. A.; PETERSEN, J.; ROSSJOHN, J.; FUGGER, L. HLA variation and disease. Nature Reviews Immunology, v. 18, p. 325-339, 2018. DOI: 10.1038/nri.2017.143.

FAAS, P. P. M.; SCHARMANN, S. D.; PISHESHA, N. Antigen-specific tolerance: clinical and preclinical approaches in autoimmunity. European Journal of Immunology, v. 55, n. 10, e70067, 2025. DOI: 10.1002/eji.70067.

GHODKE-PURANIK, Y.; OLFERIEV, M.; CROW, M. K. Systemic lupus erythematosus genetics: insights into pathogenesis and implications for therapy. Nature Reviews Rheumatology, v. 20, p. 635-648, 2024. DOI: 10.1038/s41584-024-01152-2.

GOODNOW, C. C. et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. Nature, v. 334, n. 6184, p. 676-682, 1988. DOI: 10.1038/334676a0.

HORI, S.; NOMURA, T.; SAKAGUCHI, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science, v. 299, n. 5609, p. 1057-1061, 2003. DOI: 10.1126/science.1079490.

KEIR, M. E.; BUTTE, M. J.; FREEMAN, G. J.; SHARPE, A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annual Review of Immunology, v. 26, p. 677-704, 2008. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.

KLEIN, L.; PETROZZIELLO, E. Antigen presentation for central tolerance induction. Nature Reviews Immunology, v. 25, p. 57-72, 2025. DOI: 10.1038/s41577-024-01076-8.

MAGUIRE, C. et al. Molecular mimicry as a mechanism of viral immune evasion and autoimmunity. Nature Communications, v. 15, 9403, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-53658-8.

NEMAZEE, D. Mechanisms of central tolerance for B cells. Nature Reviews Immunology, v. 17, p. 281-294, 2017. DOI: 10.1038/nri.2017.19.

SAKAGUCHI, S.; SAKAGUCHI, N.; ASANO, M.; ITOH, M.; TODA, M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. Journal of Immunology, v. 155, n. 3, p. 1151-1164, 1995.

SU, Q. et al. Efficacy, safety and the lymphocyte subset changes of low-dose IL-2 in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology and Therapy, v. 11, n. 1, p. 79-96, 2024. DOI: 10.1007/s40744-023-00620-7.

SUMIDA, T. S.; CHERU, N. T.; HAFLER, D. A. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases. Nature Reviews Immunology, v. 24, p. 503-517, 2024. DOI: 10.1038/s41577-024-00994-x.

SUTANTO, H.; SAFIRA, A.; FETARAYANI, D. From tumor to tolerance: a comprehensive review of immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events. Asia Pacific Allergy, v. 14, n. 3, p. 124-138, 2024. DOI: 10.5415/apallergy.0000000000000146.

TIVOL, E. A. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity, v. 3, n. 5, p. 541-547, 1995. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.

TIZAOUI, K. et al. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 51, n. 3, p. 513-522, 2021. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.004.

VANDERLUGT, C. L.; MILLER, S. D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. Nature Reviews Immunology, v. 2, p. 85-95, 2002. DOI: 10.1038/nri724.

WANG, J.; HAN, T.; ZHU, X. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy. Chinese Medical Journal, v. 137, n. 12, p. 1399-1406, 2024. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003114.

XING, Y.; HOGQUIST, K. A. T-cell tolerance: central and peripheral. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, v. 4, n. 6, a006957, 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a006957.

ZHANG, S.; WANG, Y.; LIU, W. Epigenetic regulation of B cell tolerance and dysfunction in autoimmune disease. Nature Reviews Immunology, 2026. DOI: 10.1038/s41577-026-01344-9.

Capítulo 5

10.37423/261011463

DA FALHA IMUNOLÓGICA À DOENÇA: BASES DAS IMUNODEFICIÊNCIAS

Pamella Fukuda de Castilho — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Cleison da Rocha Leite — *Universidade Federal da Grande Dourados*

João Andrade — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Fernanda Galvão — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Maria Gabrielly Demarchi Nunes — *Universidade Federal da Grande Dourados*

Laura Pires de Oliveira Roque — *Universidade Federal da Grande Dourados*

As imunodeficiências compreendem condições nas quais a quantidade, a função ou a regulação de componentes do sistema imunológico é insuficiente para manter respostas adequadas diante de microrganismos e outros desafios imunológicos. Essa definição não se restringe à ocorrência de infecções recorrentes: alterações da imunidade podem manifestar-se por infecções graves ou incomuns, autoimunidade, autoinflamação, alergia, linfoproliferação e maior predisposição a determinadas neoplasias. Baloh e Chong (2024) ressaltam que esse espectro clínico ampliado modificou a forma de reconhecer essas doenças, enquanto a classificação internacional mais recente da International Union of Immunological Societies (IUIS) organiza os defeitos imunológicos a partir de seus mecanismos genéticos e fenótipos clínico-laboratoriais (POLI et al., 2025; BOUSFIHA et al., 2025). Assim, a avaliação de uma imunodeficiência exige compreender simultaneamente qual componente da resposta imune está comprometido, quais manifestações clínicas esse defeito produz e se a alteração decorre de um mecanismo intrínseco ou de uma condição adquirida.

Historicamente, as imunodeficiências foram divididas em primárias e secundárias. O termo imunodeficiência primária foi progressivamente substituído por Erros Inatos da Imunidade (EII), porque muitas condições anteriormente reconhecidas apenas como deficiência de defesa passaram a ser compreendidas como distúrbios de desenvolvimento, sinalização ou regulação imunológica (IJSPEERT et al., 2025). A atualização de 2024 da IUIS, publicada em 2025, descreveu 559 fenótipos de EII e relacionou a classificação genotípica a 508 genes, além de fenocópias associadas a mutações somáticas ou autoanticorpos neutralizantes (BOUSFIHA et al., 2025; POLI et al., 2025). Esse dado é conceitualmente relevante porque demonstra que a fronteira entre defeitos “inatos” e “adquiridos” não corresponde de forma perfeita à divisão entre alterações germinativas e causas externas. Ainda assim, a distinção permanece clinicamente útil: EII designam defeitos intrínsecos de vias imunológicas específicas, enquanto imunodeficiências secundárias decorrem predominantemente de doenças, exposições, tratamentos ou condições fisiológicas que comprometem um sistema imune previamente funcional (HERMAN; TUTTLE, 2024).

A imunocompetência resulta da integração de numerosos processos celulares e moleculares. A hematopoese produz as diferentes linhagens leucocitárias; a recombinação V(D)J, dependente de RAG1 e RAG2, cria diversidade de receptores em linfócitos B e T; a seleção tímica contribui para a formação de um repertório de células T funcional e tolerante ao próprio; e a maturação de linfócitos B permite a produção de anticorpos com diferentes especificidades e funções. Esses mecanismos atuam

em conjunto com fagócitos, células natural killer, proteínas do complemento, receptores de reconhecimento de padrões, citocinas e vias de sinalização intracelular. A prática clínica contemporânea utiliza justamente essa organização funcional para orientar a investigação: defeitos de anticorpos, células T, fagócitos, complemento ou regulação imune produzem padrões de suscetibilidade e de desregulação que, embora não sejam exclusivos, ajudam a localizar o compartimento afetado (ORANGE et al., 2026; PENG; KAVIANY, 2023).

A relação entre o mecanismo imunológico e o fenótipo clínico, contudo, não é linear. Um mesmo gene pode causar manifestações distintas conforme o tipo e o efeito funcional da variante, e genes diferentes podem convergir para fenótipos semelhantes porque participam da mesma via. Poli et al. (2025) destacam que variantes com perda ou ganho de função no mesmo gene podem ser classificadas separadamente quando produzem síndromes clinicamente reconhecíveis. Além disso, penetrância incompleta, expressividade variável, mosaicismo, idade, microbiota, exposições infecciosas e outros modificadores genéticos podem alterar a intensidade e o momento de apresentação. Por essa razão, a interpretação de EII não deve se limitar a associar uma doença a um gene; ela requer correlação entre mecanismo molecular, fenótipo imunológico, história clínica e, quando necessário, demonstração funcional da alteração identificada (VON HARDENBERG et al., 2024).

As imunodeficiências combinadas ilustram de forma direta a importância do desenvolvimento linfocitário. Na imunodeficiência combinada grave (SCID), a deficiência profunda de células T compromete a coordenação da resposta adaptativa e, dependendo do defeito molecular, pode ser acompanhada por alterações quantitativas ou funcionais de linfócitos B e células NK. Variantes em IL2RG ou JAK3 prejudicam a sinalização por receptores de citocinas, defeitos em ADA alteram o metabolismo de purinas e variantes em RAG1 ou RAG2 impedem a recombinação adequada dos receptores de antígeno. Como resultado, diferentes genótipos produzem padrões imunofenotípicos T-B-NK distintos, úteis para organizar a investigação inicial, mas insuficientes para estabelecer sozinhos a etiologia molecular (SALINAS CISNEROS; DVORAK, 2025; ORANGE et al., 2026).

Clinicamente, a SCID costuma se manifestar nos primeiros meses de vida por infecções bacterianas, virais, fúngicas ou oportunistas graves, diarreia persistente, dificuldade de crescimento e complicações relacionadas a vacinas vivas quando administradas antes do diagnóstico. A ausência de sintomas ao nascimento não exclui o defeito, pois a exposição infecciosa ainda é limitada e anticorpos maternos podem oferecer proteção transitória. Essa característica fundamenta a triagem neonatal por círculos

de excisão do receptor de células T (T-cell receptor excision circles, TRECs), marcadores indiretos da produção de linfócitos T recém-formados. Salinas Cisneros e Dvorak (2025) destacam que a identificação antes do aparecimento de infecções permite planejar precocemente medidas de proteção e tratamento definitivo; a diretriz de prática para EII publicada em 2026 também incorporou a triagem neonatal de SCID como elemento central da abordagem diagnóstica (ORANGE et al., 2026).

O valor da triagem neonatal decorre principalmente do efeito do tempo sobre o prognóstico. Crianças tratadas antes de desenvolver infecções importantes chegam ao transplante de células-tronco hematopoéticas em melhores condições clínicas, e esse estado pré-transplante influencia sobrevida, reconstituição imunológica e complicações tardias. O transplante permanece uma estratégia curativa para várias formas de SCID, enquanto terapias gênicas já demonstraram capacidade de restaurar a função imunológica em defeitos selecionados, particularmente aqueles nos quais a correção de células-tronco hematopoéticas autólogas confere vantagem seletiva às células corrigidas. Entretanto, Wijeyesinghe e Chinen (2025) ressaltam que terapia gênica não constitui uma solução uniforme para todos os EII: vetor, controle de expressão, risco de genotoxicidade, condicionamento e estabilidade da reconstituição variam conforme o gene e a doença. A escolha entre transplante alogênico e terapia gênica deve, portanto, considerar o mecanismo molecular, a disponibilidade de doador, o estado infeccioso e a experiência do centro de tratamento.

Nas deficiências predominantemente de anticorpos, a alteração central situa-se na formação, maturação ou função dos linfócitos B e plasmócitos. A agamaglobulinemia ligada ao X constitui um exemplo monogênico bem definido: variantes patogênicas em BTK interrompem etapas essenciais do desenvolvimento de células B, produzindo número muito reduzido dessas células no sangue periférico e concentrações marcadamente baixas de imunoglobulinas. Após a redução progressiva da IgG materna, tornam-se frequentes infecções bacterianas, especialmente de vias respiratórias, embora manifestações virais, gastrointestinais e complicações não infecciosas também possam ocorrer. Kanegane et al. (2025) enfatizam que a reposição regular de imunoglobulina permanece o principal tratamento, permitindo que muitos indivíduos alcancem a vida adulta, mas não elimina completamente risco infeccioso ou outras complicações.

A imunodeficiência comum variável (CVID), por sua vez, demonstra a heterogeneidade que caracteriza grande parte dos EII. O diagnóstico é estabelecido a partir de hipogamaglobulinemia persistente, resposta deficiente de anticorpos e exclusão de causas secundárias, mas diferentes mecanismos

genéticos e imunológicos podem convergir para esse fenótipo. Peng, Caballero-Oteyza e Grimbacher (2023) descrevem a CVID como um grupo biologicamente heterogêneo no qual infecções sinopulmonares recorrentes coexistem, em subgrupos de pacientes, com autoimunidade, enteropatia, doença pulmonar intersticial, linfoproliferação e maior risco de malignidade. Portanto, a concentração sérica de imunoglobulinas é importante, mas não resume a doença: o acompanhamento deve considerar dano de órgão, complicações inflamatórias e características das subpopulações de linfócitos B e T.

Essa diferença entre agamaglobulinemia ligada ao X e CVID é didaticamente importante. Na primeira, o bloqueio do desenvolvimento de células B permite uma relação relativamente direta entre BTK, imunofenótipo e deficiência humoral. Na CVID, ao contrário, um rótulo clínico-laboratorial pode incluir mecanismos moleculares distintos. O mesmo princípio se aplica a outros EII: classificações funcionais são úteis para orientar investigação e manejo, mas não substituem a caracterização etiológica quando ela pode modificar prognóstico, risco familiar ou tratamento. A expansão do sequenciamento de nova geração aumentou o rendimento diagnóstico em pacientes com fenótipos complexos, embora von Hardenberg et al. (2024) ressaltem que variantes de significado incerto e resultados negativos continuam exigindo correlação clínica e, em muitos casos, ensaios funcionais.

Os defeitos de fagócitos comprometem etapas da quimiotaxia, adesão, fagocitose ou destruição intracelular de microrganismos. A doença granulomatosa crônica (DGC) decorre de alterações nos componentes do complexo NADPH oxidase, responsável pelo burst respiratório utilizado por neutrófilos e outros fagócitos para gerar espécies reativas de oxigênio com atividade microbicida. Variantes em CYBB produzem a forma ligada ao X, enquanto CYBA, NCF1, NCF2 e CYBC1 estão entre os genes associados a formas autossômicas recessivas. Staudacher e von Bernuth (2024) destacam que a DGC combina infecções bacterianas e fúngicas invasivas, com destaque para Staphylococcus aureus e Aspergillus spp., a manifestações inflamatórias e granulomatosas; assim, a doença não deve ser entendida apenas como incapacidade de eliminar patógenos.

O diagnóstico funcional da DGC baseia-se na avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio por fagócitos, atualmente realizada principalmente por citometria de fluxo com di-hidrorodamina (DHR). Esse ensaio não apenas identifica falha do burst oxidativo, mas pode fornecer padrões sugestivos do tipo de defeito e auxiliar na avaliação de portadoras de formas ligadas ao X. A confirmação molecular complementa a análise funcional e permite aconselhamento familiar. Do ponto

de vista terapêutico, profilaxia antibacteriana e antifúngica, tratamento agressivo das infecções e controle das manifestações inflamatórias são componentes do cuidado, enquanto transplante de células-tronco hematopoéticas pode oferecer tratamento definitivo em pacientes selecionados (STAUDACHER; VON BERNUTH, 2024). O exemplo reforça que o teste funcional permanece indispensável mesmo na era do sequenciamento genético.

As deficiências do complemento produzem outro padrão de suscetibilidade. Defeitos em componentes iniciais da via clássica podem associar-se tanto a infecções quanto a autoimunidade pela alteração da depuração de imunocomplexos e restos celulares, enquanto deficiências de componentes terminais comprometem a formação do complexo de ataque à membrana e se associam particularmente a infecções invasivas recorrentes por Neisseria. A classificação fenotípica da IUIS mantém as deficiências do complemento entre os EII, e a diretriz contemporânea recomenda investigação específica quando o padrão infeccioso é compatível (BOUSFIHA et al., 2025; ORANGE et al., 2026). Nesses casos, testes globais das vias clássica e alternativa, seguidos de dosagens ou estudos específicos, permitem localizar o defeito; a vacinação e outras medidas preventivas devem ser orientadas conforme o componente afetado e o risco clínico.

A ampliação do conceito de EII torna-se particularmente evidente nas doenças de desregulação imunológica. Na síndrome IPEX, variantes patogênicas em FOXP3 comprometem o desenvolvimento e a função dos linfócitos T reguladores, reduzindo mecanismos essenciais de tolerância periférica. A consequência não é uma síndrome dominada por infecções, mas por autoimunidade sistêmica de início precoce, frequentemente com enteropatia, eczema e endocrinopatias. Bacchetta e Roncarolo (2024) utilizam a IPEX como modelo de doença genética da tolerância imunológica e ressaltam que o transplante de células-tronco hematopoéticas pode restabelecer uma população reguladora funcional. Esse mecanismo demonstra por que o termo “imunodeficiência” isoladamente é insuficiente para descrever todo o espectro dos EII: a falha pode residir no controle da resposta, e não em sua incapacidade de ser ativada. Os mecanismos de tolerância associados a FOXP3 e às células T reguladoras foram desenvolvidos no Capítulo 4; aqui, a IPEX exemplifica como uma falha regulatória se integra ao espectro dos EII.

A relação entre tipo de variante e fenótipo também é exemplificada por STAT1. Variantes heterozigóticas com ganho de função em STAT1 aumentam a atividade da via e estão fortemente associadas à candidíase mucocutânea crônica, podendo coexistir com infecções virais ou bacterianas,

autoimunidade, alterações endócrinas e outras complicações. Asano et al. (2024) mostram que o espectro clínico das variantes STAT1 gain-of-function é mais amplo do que inicialmente reconhecido e que inibidores de JAK vêm sendo utilizados como terapia direcionada em pacientes selecionados. Em contraste, variantes com perda de função em STAT1 comprometem respostas mediadas por interferons e podem predispor a outros grupos de infecções. Portanto, conhecer apenas o gene não é suficiente; é necessário determinar como a variante modifica a função da proteína e a via de sinalização.

Como discutido no Capítulo 3, a identificação de uma variante não encerra o diagnóstico. Nos EII, a análise molecular deve ser integrada ao imunofenótipo e aos ensaios funcionais, sobretudo porque variantes raras podem ser benignas, a penetrância pode ser incompleta e alterações no mesmo gene podem produzir efeitos funcionais distintos. Painéis multigênicos, sequenciamento de exoma ou genoma e, em situações selecionadas, estudos de RNA ou proteínas podem esclarecer a etiologia, mas Von Hardenberg et al. (2024) ressaltam que a interpretação exige correlação clínica e, quando necessário, validação funcional.

As fenocópias de EII constituem um ponto de transição entre o modelo clássico de defeito genético e as imunodeficiências adquiridas. Autoanticorpos neutralizantes dirigidos contra citocinas podem bloquear vias imunológicas específicas e produzir um fenótipo semelhante ao de uma deficiência monogênica. Durante a pandemia de COVID-19, Bastard et al. (2020) demonstraram autoanticorpos neutralizantes contra interferons do tipo I em uma fração de pacientes com pneumonia crítica, evidenciando que a interrupção adquirida de uma via antiviral pode produzir suscetibilidade seletiva grave. Em paralelo, Asano et al. (2021) identificaram variantes recessivas em TLR7 associadas a formas críticas de COVID-19, estabelecendo um contraste entre um defeito genético de reconhecimento antiviral e uma fenocópia adquirida por neutralização de citocinas. Esses achados reforçam que o fenótipo infeccioso deve ser interpretado a partir da via comprometida, e não apenas da categoria etiológica.

As imunodeficiências secundárias são mais frequentes que os EII e decorrem de condições adquiridas que alteram quantidade, distribuição, ativação ou função de células e mediadores da resposta imune. Herman e Tuttle (2024) incluem nesse grupo infecções, neoplasias, medicamentos imunossupressores, perdas proteicas, desnutrição, doenças sistêmicas e outras condições capazes de produzir imunodeficiência transitória, reversível ou persistente. A apresentação depende do compartimento afetado e da intensidade da agressão. Por isso, a investigação de um adulto com

hipogamaglobulinemia ou linfopenia, por exemplo, deve considerar simultaneamente EII de manifestação tardia e causas secundárias, particularmente uso de medicamentos, neoplasias hematológicas e perdas de proteínas.

A infecção pelo HIV permanece o exemplo mais conhecido de imunodeficiência secundária adquirida. O HIV infecta preferencialmente células que expressam CD4 e correceptores apropriados, com impacto central sobre linfócitos T CD4+, embora células da linhagem monócito-macrófago também participem da patogênese e da persistência viral. A depleção quantitativa e a disfunção de células T auxiliares comprometem a coordenação de respostas celulares e humorais, aumentando progressivamente a suscetibilidade a infecções oportunistas e neoplasias associadas à imunossupressão. Diferentemente dos EII, nos quais o defeito está presente na constituição do sistema imune, a imunodeficiência pelo HIV é produzida pela infecção persistente e por seus efeitos sobre a homeostase linfocitária; o tratamento antirretroviral suprime a replicação viral e permite recuperação substancial da função imune, embora a reconstituição possa ser incompleta em alguns indivíduos.

As causas iatrogênicas adquiriram importância crescente porque terapias capazes de controlar autoimunidade, inflamação ou neoplasias frequentemente interferem em vias necessárias à defesa contra infecções. Corticosteroides sistêmicos exercem efeitos amplos sobre expressão gênica, tráfego leucocitário e ativação de células T; com uso prolongado, podem produzir linfopenia CD4 e redução de IgG em parte dos pacientes. Mustafa (2023) destaca que o risco infeccioso depende de dose, duração, comorbidades e associação com outros imunossupressores, razão pela qual “uso de corticosteroide” não constitui uma exposição de risco uniforme. Na prática, a avaliação deve considerar o regime efetivamente recebido e o conjunto de fatores do hospedeiro.

Terapias direcionadas a populações celulares específicas produzem padrões imunológicos igualmente específicos. O rituximabe e outros anticorpos anti-CD20 depletam linfócitos B CD20+, preservando inicialmente plasmócitos maduros, mas tratamentos repetidos podem comprometer a reconstituição do compartimento B e levar a hipogamaglobulinemia persistente em determinados pacientes. Athni e Barmettler (2023) recomendam avaliar imunoglobulinas e células B antes e durante tratamentos de maior risco, especialmente quando surgem infecções recorrentes. Esse monitoramento também pode revelar um EII previamente não reconhecido: pacientes com hipogamaglobulinemia prolongada e infecções desproporcionais após anti-CD20 podem apresentar vulnerabilidade imunológica preexistente que se tornou clinicamente evidente após a terapia.

Quimioterapia citotóxica, transplante de células-tronco hematopoéticas, transplante de órgãos sólidos e terapias celulares podem comprometer simultaneamente diferentes compartimentos. Neutropenia reduz defesa contra bactérias e fungos; linfopenia T aumenta risco de patógenos oportunistas; deficiência de células B compromete anticorpos; lesão de barreiras epiteliais facilita translocação microbiana. A duração de cada fase de risco varia conforme o esquema terapêutico, a recuperação hematopoética, a presença de doença do enxerto contra o hospedeiro e o uso continuado de imunossupressores. Por esse motivo, imunodeficiência secundária em oncologia e transplante deve ser interpretada longitudinalmente, e não como um estado fixo (SHAH; MUSTAFA; VINH, 2023; HERMAN; TUTTLE, 2024).

As próprias neoplasias podem causar imunodeficiência antes do início do tratamento. Em neoplasias de células B, expansão clonal e desorganização da arquitetura linfoide podem reduzir a produção de imunoglobulinas funcionais e alterar respostas celulares. Shah, Mustafa e Vinh (2023) ressaltam que, em leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, o risco infeccioso resulta da combinação entre a doença de base, idade, comorbidades e terapias recebidas. No mieloma múltiplo, a produção de uma imunoglobulina monoclonal não corresponde a imunocompetência humoral; a supressão de imunoglobulinas policlonais funcionais, denominada imunoparesia, contribui para suscetibilidade a infecções. Essa distinção é importante porque concentrações elevadas de proteína monoclonal podem coexistir com deficiência efetiva de anticorpos protetores.

Desnutrição e doenças sistêmicas também podem comprometer a resposta imune por mecanismos múltiplos. Deficiência energético-proteica e carências de micronutrientes afetam integridade de barreiras, produção de mediadores, proliferação linfocitária e função efetora; Morales et al. (2024) descrevem uma relação bidirecional na qual desnutrição aumenta a suscetibilidade a infecções e infecções agravam o comprometimento nutricional. Doenças renais e hepáticas avançadas, diabetes e perdas de proteínas por rim ou intestino podem alterar componentes humorais e celulares. Nesses cenários, a correção da causa metabólica ou nutricional é parte do tratamento da imunodeficiência, e a interpretação de exames imunológicos deve considerar o estado clínico subjacente.

O envelhecimento produz outro conjunto de alterações adquiridas, geralmente denominado imunossenescência. Involução tímica, redução da produção de células T naïve, remodelamento do repertório linfocitário, alterações de células B e da imunidade inata e inflamação crônica de baixo grau contribuem para respostas menos eficientes a novos antígenos. Goyani, Christodoulou e Vassiliou

(2024) relacionam essas mudanças ao aumento da suscetibilidade a infecções e à redução de algumas respostas vacinais em idosos. Entretanto, imunossenescência não deve ser interpretada como equivalente a uma imunodeficiência monogênica: trata-se de um processo biológico heterogêneo, modulado por comorbidades, exposições, estado funcional e histórico imunológico.

A distinção entre EII e imunodeficiência secundária é particularmente importante durante a investigação diagnóstica. Uma alteração laboratorial isolada não estabelece etiologia. Hipogamaglobulinemia pode ocorrer em CVID, agamaglobulinemias monogênicas, neoplasias de células B, perdas proteicas ou após terapias anti-CD20; linfopenia pode refletir SCID, infecção viral, medicamentos ou doença sistêmica; neutropenia pode ser genética, autoimune, medicamentosa ou consequência de quimioterapia. Herman e Tuttle (2024) enfatizam a necessidade de excluir causas secundárias antes de classificar uma deficiência adquirida de anticorpos como EII, e o mesmo raciocínio deve ser aplicado aos demais compartimentos.

A suspeita clínica deve partir da qualidade das infecções, e não apenas de sua contagem. Infecções muito graves, recorrentes em locais incomuns, causadas por microrganismos oportunistas, persistentes apesar de tratamento adequado ou acompanhadas de complicações inflamatórias justificam investigação. Padrões microbiológicos podem orientar hipóteses: infecções recorrentes por bactérias encapsuladas sugerem defeitos humorais, esplênicos ou do complemento; infecções invasivas por Neisseria levantam a possibilidade de deficiência terminal do complemento; candidíase mucocutânea persistente pode refletir alterações no eixo IL-17; micobactérias disseminadas sugerem defeitos de vias envolvendo IL-12 e IFN-gamma; e infecções bacterianas ou fúngicas profundas com formação de granulomas podem indicar alteração de fagócitos. Contudo, Peng e Kaviany (2023) ressaltam que esses padrões se sobrepõem e devem orientar, mas não substituir, a avaliação sistemática.

Também é necessário reconhecer apresentações não infecciosas. Autoimunidade de início precoce, múltiplas doenças autoimunes, inflamação recorrente sem causa definida, linfoproliferação, citopenias, eczema grave, alergia desproporcional e malignidades incomuns podem preceder infecções ou constituir a manifestação predominante de um EII. IJspeert et al. (2025) destacam que a ampliação do espectro fenotípico foi uma das mudanças mais importantes da área nas últimas décadas. Assim, limitar a suspeita de EII à criança com “muitas infecções” produz atraso diagnóstico, especialmente em doenças de desregulação imune e em pacientes que se manifestam na adolescência ou na vida adulta.

A avaliação laboratorial inicial deve ser simples, orientada pelo fenótipo e interpretada de acordo com idade e contexto clínico. Hemograma com diferencial permite identificar linfopenia, neutropenia e outras citopenias; dosagens de IgG, IgA e IgM avaliam quantitativamente o compartimento humoral; e títulos de anticorpos específicos após vacinação ajudam a estimar a capacidade funcional de resposta. Citometria de fluxo permite quantificar subpopulações T, B e NK e, quando necessário, aprofundar a imunofenotipagem. Baloh e Chong (2024) e Orange et al. (2026) recomendam que esses testes de primeira linha antecedam exames altamente especializados em muitos cenários, porque um perfil imunológico básico bem interpretado frequentemente direciona a próxima etapa da investigação.

Os testes funcionais são escolhidos conforme a hipótese. A atividade do complemento pode ser examinada por ensaios globais das vias clássica e alternativa; a função oxidativa de neutrófilos é avaliada pelo teste de DHR; proliferação linfocitária e produção de citocinas podem ser estudadas em situações específicas; e respostas de anticorpos a antígenos proteicos ou polissacarídicos ajudam a caracterizar deficiências humorais. Peng e Kaviany (2023) salientam que a investigação não deve se limitar à enumeração celular, porque células presentes em número normal podem apresentar defeito funcional. Essa observação é particularmente importante em EII que afetam sinalização intracelular, citotoxicidade ou reconhecimento de patógenos.

A análise genética deve ser solicitada quando houver suspeita de EII, especialmente se a definição molecular puder modificar tratamento, aconselhamento familiar ou vigilância de complicações. Painéis direcionados são úteis quando o fenótipo restringe o número de genes candidatos, enquanto exoma ou genoma ampliam a investigação em apresentações complexas ou após testes negativos. Von Hardenberg et al. (2024) ressaltam que um resultado molecular deve ser classificado e correlacionado ao fenótipo; variantes de significado incerto não devem ser tratadas como diagnóstico definitivo sem evidência adicional. Em algumas doenças, o efeito funcional da variante é decisivo para definir conduta, como ocorre com alterações de ganho e perda de função em vias JAK-STAT. A classificação de variantes, o significado de resultados negativos e de variantes de significado incerto e os princípios do aconselhamento genético foram apresentados no Capítulo 3.

Em paralelo, a investigação deve procurar causas secundárias de modo ativo. História medicamentosa detalhada, presença de neoplasia, infecção pelo HIV, função renal e hepática, avaliação nutricional e evidências de perda proteica podem explicar anormalidades laboratoriais que, isoladamente,

poderiam ser atribuídas a EII. A temporalidade é particularmente informativa: imunoglobulinas previamente normais que diminuem após terapia anti-CD20 sugerem uma imunodeficiência adquirida, enquanto infecções de longa duração antes do tratamento levantam a possibilidade de vulnerabilidade preexistente. Athni e Barmettler (2023) mostram que essa distinção pode ser difícil após rituximabe e defendem avaliação imunológica adicional quando a recuperação do compartimento B é inesperadamente lenta ou as infecções são desproporcionais.

O tratamento das imunodeficiências depende do mecanismo e não pode ser reduzido à prescrição de antimicrobianos. Infecções agudas devem ser reconhecidas e tratadas precocemente, mas a prevenção tem importância equivalente. Profilaxia antimicrobiana é indicada em defeitos específicos; vacinação deve ser individualizada, porque vacinas inativadas podem ser importantes para prevenção enquanto vacinas vivas podem ser contraindicadas em imunodeficiências celulares graves. A diretriz de 2025, publicada em 2026, organiza o manejo de EII em torno de prevenção de infecções, reposição de imunoglobulina, terapias curativas e medicina de precisão, reforçando que estratégias preventivas devem ser definidas a partir do defeito imunológico e do grau de imunossupressão (ORANGE et al., 2026).

A reposição de imunoglobulina é central em agamaglobulinemias e em deficiências significativas de produção de anticorpos. Pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea, com ajuste de dose conforme concentração de IgG, frequência de infecções, doença pulmonar e características individuais. Kanegane et al. (2025) mostram que essa estratégia modificou profundamente a história natural da agamaglobulinemia ligada ao X, enquanto Peng, Caballero-Oteyza e Grimbacher (2023) ressaltam que, na CVID, a reposição reduz infecções bacterianas mas não controla necessariamente manifestações autoimunes ou inflamatórias. Portanto, normalizar a concentração sérica de IgG não significa corrigir todos os componentes da doença.

Nas imunodeficiências secundárias, a indicação de imunoglobulina requer maior individualização. Em pacientes com neoplasias hematológicas ou após terapias depletoras de células B, hipogamaglobulinemia laboratorial deve ser interpretada em conjunto com história de infecções, resposta vacinal e persistência do defeito. Shah, Mustafa e Vinh (2023) destacam que a reposição pode reduzir infecções em grupos selecionados, mas não deve ser empregada automaticamente em toda redução de IgG. Da mesma forma, Athni e Barmettler (2023) propõem monitoramento longitudinal

após anti-CD20 e consideração de vacinação, profilaxia antimicrobiana e reposição conforme risco clínico, evitando uma abordagem baseada exclusivamente em um ponto de corte laboratorial.

O transplante de células-tronco hematopoéticas pode substituir um sistema hematopoético portador de defeito grave por células doadoras capazes de gerar populações imunológicas funcionais. É terapia estabelecida para SCID e utilizada em outros EII graves, especialmente quando a doença produz alto risco de mortalidade, dano orgânico progressivo ou desregulação imune refratária. A decisão depende de genótipo, atividade de doença, infecções ativas, idade, comorbidades e disponibilidade de doador. Salinas Cisneros e Dvorak (2025) enfatizam a importância de realizar terapia definitiva precocemente em SCID, antes do acúmulo de complicações infecciosas; em doenças como IPEX e DGC, transplante também pode oferecer correção duradoura do defeito imunológico (BACCHETTA; RONCAROLO, 2024; STAUDACHER; VON BERNUTH, 2024).

A medicina de precisão introduziu tratamentos capazes de modular diretamente vias alteradas por determinadas variantes. Inibidores de JAK podem reduzir sinalização excessiva em STAT1 gain-of-function, enquanto outras doenças de regulação imune podem responder a agentes dirigidos à via molecular comprometida. Asano et al. (2024) observam benefício clínico de inibidores de JAK em parte dos pacientes com STAT1 gain-of-function, mas também ressaltam a necessidade de avaliar segurança e controle de infecções durante imunomodulação. Esse equilíbrio é central em EII de desregulação: suprimir a inflamação pode melhorar autoimunidade, mas também pode intensificar a suscetibilidade infecciosa. O tratamento deve, portanto, ser guiado pelo mecanismo e acompanhado por monitoramento imunológico.

A terapia gênica representa outra aplicação direta do diagnóstico molecular. Estratégias ex vivo modificam células-tronco hematopoéticas autólogas e as reinfundem após introdução ou correção do gene terapêutico. Wijeyesinghe e Chinen (2025) descrevem progresso clínico em diferentes EII e destacam vantagens potenciais, como evitar doença do enxerto contra o hospedeiro, ao mesmo tempo em que permanecem desafios relacionados a condicionamento, expressão adequada do transgene, durabilidade e segurança genômica. A evolução de vetores lentivirais e de técnicas de edição gênica amplia as possibilidades, mas a indicação depende da biologia específica da doença e da disponibilidade de protocolos validados.

O tratamento das imunodeficiências secundárias deve priorizar a causa quando ela é modificável. Na infecção pelo HIV, terapia antirretroviral efetiva reduz replicação e permite recuperação imune; em

imunossupressão farmacológica, redução de dose ou alteração do esquema pode ser possível quando o controle da doença de base permite; em desnutrição, intervenção nutricional integra o manejo; e em perdas proteicas, tratar a doença renal ou intestinal reduz a perda de imunoglobulinas. Herman e Tuttle (2024) destacam que algumas imunodeficiências secundárias são reversíveis, mas outras persistem mesmo após retirada do fator desencadeante. Essa variabilidade exige acompanhamento após a intervenção, em vez de assumir recuperação automática do sistema imune.

A sobreposição entre mecanismos genéticos e adquiridos tornou-se ainda mais evidente com o estudo de infecções virais graves. Asano et al. (2021) demonstraram que variantes raras de perda de função em TLR7 podem comprometer a produção de interferon do tipo I e predispor homens previamente saudáveis a COVID-19 crítica. Bastard et al. (2020), por outro lado, identificaram autoanticorpos neutralizantes contra interferons do tipo I em pacientes com doença grave. Esses dois mecanismos convergem funcionalmente sobre a mesma via antiviral, apesar de um ser genético e o outro adquirido. Do ponto de vista clínico, a observação mostra por que a pergunta “primária ou secundária?” deve ser acompanhada de outra: “qual via imunológica está funcionalmente comprometida?”.

As atualizações recentes da IUIS e das diretrizes clínicas consolidam uma abordagem que integra fenótipo, imunologia funcional e genética. A classificação de 2024 reconhece centenas de entidades e novas fenocópias (POLI et al., 2025; BOUSFIHA et al., 2025), enquanto o parâmetro de prática de 2025 enfatiza diagnóstico precoce, triagem neonatal, testes genéticos, vigilância de comorbidades, reposição de imunoglobulina, profilaxia, transplante e terapias de precisão (ORANGE et al., 2026). O aumento do número de doenças reconhecidas não deve levar a uma investigação indiscriminada. Ao contrário, torna ainda mais importante utilizar história clínica, padrão infeccioso, manifestações não infecciosas e exames imunológicos para formular hipóteses mecanísticas antes de interpretar dados genômicos complexos.

A distinção entre imunodeficiências primárias e secundárias, portanto, é um ponto de partida e não o resultado final da avaliação. Os EII demonstram como alterações intrínsecas de desenvolvimento, sinalização, função efetora ou regulação podem produzir fenótipos que variam de infecções graves a autoimunidade e autoinflamação. As imunodeficiências secundárias evidenciam que medicamentos, infecções, neoplasias, desnutrição, perdas proteicas e envelhecimento podem comprometer os mesmos compartimentos por mecanismos adquiridos. Em ambos os grupos, o raciocínio clínico deve identificar o compartimento afetado, determinar a causa, estimar a reversibilidade e relacionar esses

dados às medidas preventivas e terapêuticas disponíveis. Essa integração entre mecanismo, fenótipo e etiologia permite compreender por que pacientes com manifestações aparentemente semelhantes podem necessitar de investigações e tratamentos substancialmente diferentes.

Consideradas em conjunto, as imunodeficiências integram os principais eixos desenvolvidos ao longo da obra: regulação gênica e diferenciação celular, consequências funcionais de alterações moleculares, interpretação de testes genéticos e mecanismos de controle da resposta imune. A informação genética adquire significado clínico quando é relacionada ao mecanismo celular, ao fenótipo e ao contexto adquirido ou hereditário em que a disfunção se manifesta.

REFERÊNCIAS

ASANO, T. et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Science Immunology, v. 6, n. 62, eabl4348, 2021. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4348.

ASANO, T.; NOMA, K.; MIZOGUCHI, Y.; KARAKAWA, S.; OKADA, S. Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: a comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research. Immunological Reviews, v. 322, n. 1, p. 81-97, 2024. DOI: 10.1111/imr.13300.

ATHNI, T. S.; BARMETTLER, S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 130, n. 6, p. 699-712, 2023. DOI: 10.1016/j.anai.2023.01.018.

BACCHETTA, R.; RONCAROLO, M. G. IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 153, n. 3, p. 595-605, 2024. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.021.

BALOH, C. H.; CHONG, H. Inborn errors of immunity. Medical Clinics of North America, v. 108, n. 4, p. 703-718, 2024. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.08.006.

BASTARD, P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, v. 370, n. 6515, eabd4585, 2020. DOI: 10.1126/science.abd4585.

BOUSFIHA, A. A. et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. Journal of Human Immunity, v. 1, n. 1, e20250002, 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250002.

GOYANI, P.; CHRISTODOULOU, R.; VASSILIOU, E. Immunosenescence: aging and immune system decline. Vaccines, v. 12, n. 12, 1314, 2024. DOI: 10.3390/vaccines12121314.

HERMAN, K. E.; TUTTLE, K. L. Overview of secondary immunodeficiency. Allergy and Asthma Proceedings, v. 45, n. 5, p. 347-354, 2024. DOI: 10.2500/aap.2024.45.240063.

IJSPEERT, H.; EDWARDS, E. S. J.; O'HEHIR, R. E.; DALM, V. A. S. H.; VAN ZELM, M. C. Update on inborn errors of immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 155, n. 3, p. 740-751, 2025. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.12.1075.

KANEGANE, H. et al. Revisiting X-linked agammaglobulinemia. Journal of Human Immunity, v. 1, n. 1, e20250020, 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250020.

MORALES, F.; MONTSERRAT-DE LA PAZ, S.; LEON, M. J.; RIVERO-PINO, F. Effects of malnutrition on the immune system and infection and the role of nutritional strategies regarding improvements in children's health status: a literature review. Nutrients, v. 16, n. 1, 1, 2024. DOI: 10.3390/nu16010001.

MUSTAFA, S. S. Steroid-induced secondary immune deficiency. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 130, n. 6, p. 713-717, 2023. DOI: 10.1016/j.anai.2023.01.010.

ORANGE, J. S. et al. 2025 Inborn errors of immunity practice parameter: guidance from the Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, the

American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Clinical Immunology Society. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 136, n. 4, p. 426-493.e1, 2026. DOI: 10.1016/j.anai.2025.10.026.

PENG, X.; KAVIANY, S. Approach to diagnosing inborn errors of immunity. Rheumatic Disease Clinics of North America, v. 49, n. 4, p. 731-739, 2023. DOI: 10.1016/j.rdc.2023.06.001.

PENG, X. P.; CABALLERO-OTEYZA, A.; GRIMBACHER, B. Common variable immunodeficiency: more pathways than roads to Rome. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, v. 18, p. 283-310, 2023. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-024229.

POLI, M. C. et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Human Immunity, v. 1, n. 1, e20250003, 2025. DOI: 10.70962/jhi.20250003.

SALINAS CISNEROS, G.; DVORAK, C. C. Severe combined immunodeficiency in the newborn period. NeoReviews, v. 26, n. 9, p. e600-e614, 2025. DOI: 10.1542/neo.26-9-051.

SHAH, N.; MUSTAFA, S. S.; VINH, D. C. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 181, 103896, 2023. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103896.

STAUDACHER, O.; VON BERNUTH, H. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of chronic granulomatous disease. Frontiers in Pediatrics, v. 12, 1384550, 2024. DOI: 10.3389/fped.2024.1384550.

VON HARDENBERG, S. et al. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. Frontiers in Pediatrics, v. 12, 1279112, 2024. DOI: 10.3389/fped.2024.1279112.

WIJEYESINGHE, S.; CHINEN, J. Gene therapy for inborn errors of immunity: current clinical progress. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 134, n. 6, p. 630-638, 2025. DOI: 10.1016/j.anai.2025.02.026.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cinco capítulos desta obra demonstram que a compreensão dos processos biológicos e das doenças exige integrar informação genética, regulação molecular, contexto celular e fatores ambientais. No desenvolvimento humano, essa integração organiza diferenciação e formação dos tecidos; na carcinogênese, alterações genéticas e epigenéticas são adquiridas e selecionadas ao longo do tempo, produzindo heterogeneidade e modificando o comportamento celular. Em ambos os contextos, o significado de uma alteração depende do tecido, do momento em que ocorre e das redes biológicas das quais participa.

A aplicação clínica desse conhecimento depende de métodos capazes de detectar alterações relevantes e, sobretudo, de interpretá-las adequadamente. Testes genéticos, sequenciamento e outras tecnologias ampliaram a capacidade de investigar doenças e estimar riscos, mas a identificação de uma variante não estabelece, isoladamente, causalidade ou conduta. Validade analítica, relação genótipo-fenótipo, utilidade clínica, história familiar e comunicação das incertezas permanecem componentes essenciais para que a informação molecular seja utilizada de forma responsável.

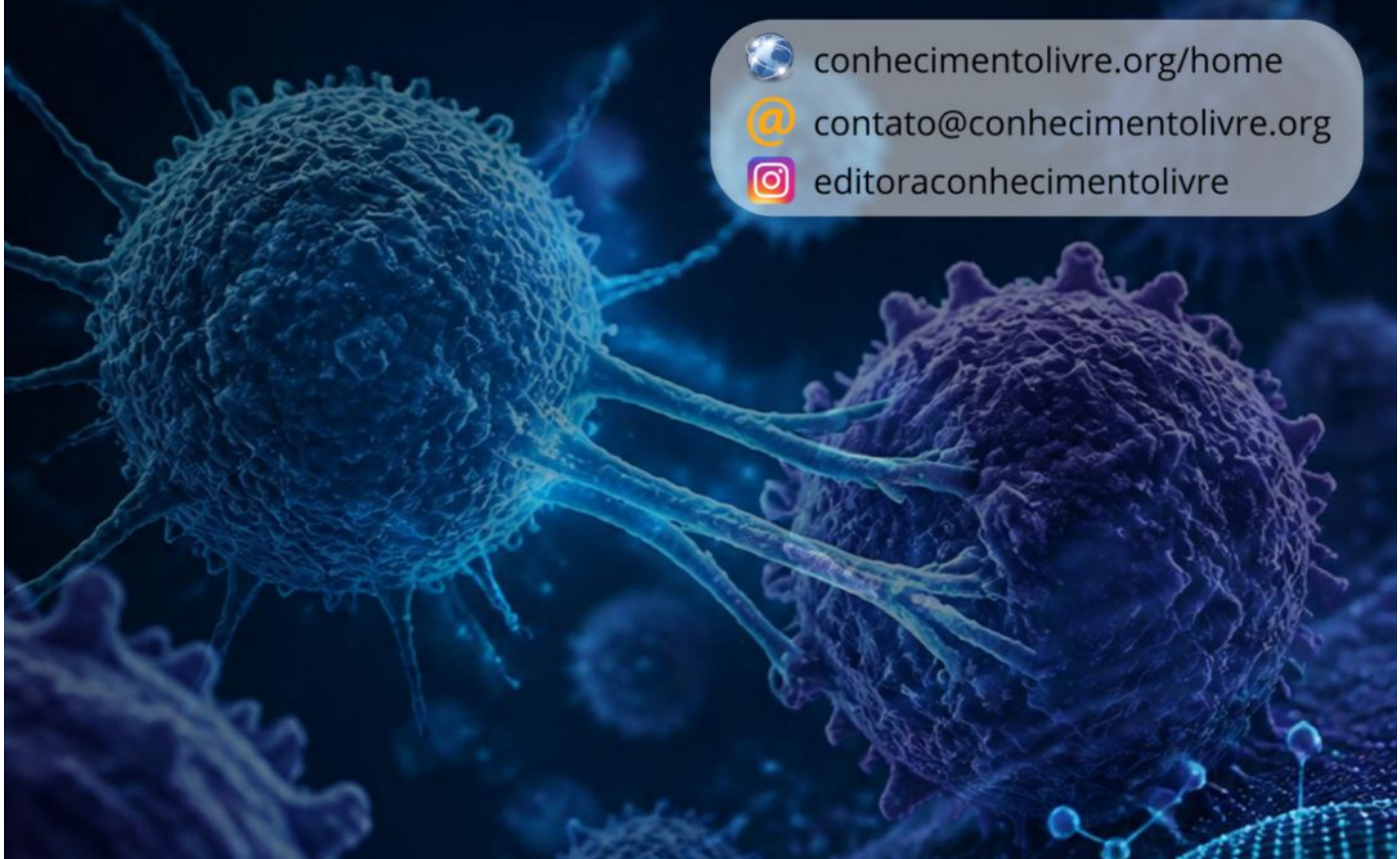
Os capítulos dedicados à imunologia mostram que a homeostase imune depende do equilíbrio entre geração de diversidade, ativação efetora e mecanismos de tolerância. Alterações em genes e vias reguladoras podem favorecer autoimunidade ou produzir Erros Inatos da Imunidade, enquanto infecções, doenças, tratamentos e outras condições podem causar imunodeficiências secundárias. A avaliação clínica dessas condições exige relacionar mecanismo molecular, fenótipo imunológico, testes funcionais e manifestações do paciente, evitando interpretações baseadas apenas em um resultado laboratorial ou genético.

Em conjunto, os temas apresentados evidenciam a complementaridade entre genética e imunologia na compreensão da saúde e da doença. O avanço do sequenciamento, das abordagens multiômicas, dos modelos funcionais e das terapias de precisão amplia as possibilidades de diagnóstico e intervenção, mas também exige maior rigor na análise das evidências. A integração entre mecanismos biológicos, dados laboratoriais e contexto clínico constitui, portanto, o eixo central desta obra e uma base necessária para interpretar criticamente os avanços contemporâneos das ciências biomédicas.

GENÉTICA E IMUNOLOGIA:

FUNDAMENTOS MOLECULARES, MECANISMOS DE DOENÇA E APLICAÇÕES CLÍNICAS

conhecimentolivre.org/home
contato@conhecimentolivre.org
editoraconhecimentolivre



Pamella Fukuda de Castilho
Cleison da Rocha Leite
João Andrade
Fernanda Galvão

EDITORA CONHECIMENTO LIVRE