



CODIGO DA PROVA: _____

Me 049 / 0021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CONCURSO:

FOLHA DE RESPOSTA

Importante: O código da prova só será colocado na entrega da prova ao fiscal. As provas serão escaneadas e enviadas aos membros da banca avaliadora sem o nome do candidato.

O osso é um tecido conjuntivo especializado, que possui diversas funções, como sustentação e proteção do corpo e órgãos, auxilia na homeostase do organismo. O osso é formado a partir de dois tecidos: o tecido embrionário, principalmente por células mesenquimais e a partir do tecido cartilaginoso, um molde de cartilagem.

A formação do tecido ósseo recebe o nome de ossificação. Este processo pode ser denominado ossificação intramembranosa quando ocorre a partir de células mesenquimais derivadas do mesoderma embrionário, se inicia a partir da 6ª semana de desenvolvimento. Esse processo ocorre a partir de estímulos de proteínas, como IHH e BMPs que estimulam as células mesenquimais a expressar CBAs e se diferenciam em osteoblastos. Os osteoblastos, por sua vez, iniciam a produção e depósito de matriz extracelular, principalmente colágeno do tipo II. Posteriormente, essa matriz é mineralizada e o osso é formado. O osso recém-formado através da ossificação intramembranosa possui características morfológicas não lamelares e é depositado em forma de trabéculas. Exemplos de ossos formados pela ossificação intramembranosa são os ossos do crânio e da clavícula. Durante o desenvolvimento embrionário fatores externos podem influenciar a formação do osso, como por exemplo, a utilização



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ

de medicamentos teratogênicos, como a talidomida. A talidomida é um medicamento utilizado na clínica atual para o tratamento das imunomédias, todavia, devido ao seu mecanismo de ação de redução do tempo de meia-vida do mRNA do TNF- α , que por sua vez, diminui a expressão de TGF- β , uma citocina importante para que esteja envolvida na regulação de BMPs, importante indutor de crescimento ósseo, por isso, que ^{filhos de} mulheres grávidas, ^{ou} quais fazem uso de talidomida no primeiro trimestre de gravidez, podem apresentar na formação dos membros.

Este processo de ossificação que ocorre no novo organismo durante o desenvolvimento é o processo de ossificação endocêntrica. Neste processo, que ocorre principalmente nos ossos longos do novo corpo, como o úmero e a tíbia, a ossificação ocorre a partir de um molde de cartilagem. Durante esse processo, os condrocitos, células do tecido cartilaginoso respondem pela produção de matriz ~~de~~ ~~distinta~~ ~~uma~~ ~~este~~ ~~blasto~~ ~~e~~ ~~comparam~~ ~~a~~ ~~sintetizar~~ ~~matriz~~ ~~extracelular~~, principalmente colágeno do tipo I. Nos ossos longos, esse processo ocorre inicialmente na diáfise, com a formação de um centro de ossificação primário, emitem um apoptose. ~~As~~ ~~regiões~~ ~~costas~~ ~~são~~ ~~preenchidas~~ ~~por~~ As células osteoprogenitoras, derivadas de células mesenquimais, que se diferenciam em osteoblastos e começam a sintetizar matriz extracelular, composta por proteoglicanos e colágeno do tipo I. Nos ossos longos esse processo inicia-se na diáfise com a formação do centro de ossificação primário. Os espaços vazios são preenchidos por vasos sanguíneos devido a migração de células mesenquimais sob estímulo de VEGF e TGF- β , que induzem o processo de angiogênese.

Posteriormente, o processo de ossificação também começa a ocorrer nas epífises, centro de ossificação secundário, levando à formação do disco epifisário. É neste disco que temos a transição



do tecido cartilaginoso para o tecido ósseo durante o crescimento e desenvolvimento do indivíduo. ~~Para~~ ~~que~~ ~~isso~~ ~~ocorra~~. Dessa forma, o disco epifisário é dividido em zonas com características histológicas distintas. Inicialmente, as condrocitos estão organizados em cordões e possuem núcleo grande e forma achatada, com o crescimento unidirecional do osso essas células vão aumentando de volume (hipertrofia) e o núcleo se tornando picotico, enquanto isso, os osteoblastos continuam a depositar matriz extracelular que dá origem à trabéculas ósseas durante o processo de mineralização com depósitos de cálcio e fósforo, formando as cristais de hidroxiapatita, que futuramente serão fontes de íons que irão regular a homeostase.

O processo de ossificação é um processo dinâmico que ocorre tanto longitudinalmente quanto apicalmente durante toda a vida do indivíduo. É o equilíbrio entre a síntese de matriz extracelular pelos osteoblastos e a sua degradação pelos osteoclastos, ~~que~~ ~~é~~ ~~uma~~ ~~única~~ ~~estrutura~~ ~~de~~ ~~uma~~ ~~única~~ ~~estrutura~~ multinuclear derivada de células hematopoiéticas, que determinará o tamanho e a densidade do osso. E uma desregulação deste equilíbrio pode levar a doenças como a osteoporose. A osteoporose pode ocorrer por diversos fatores, dentre eles, a redução da produção de estrogênio com a menopausa, que está diretamente ligada ao aumento da ~~produção~~ ~~de~~ ~~estrogênio~~, ~~produzidas~~ ~~pelos~~ ~~ovários~~ ~~basofílicos~~ ~~do~~ ~~sistema~~ ~~hipofisário~~ ~~atuando~~ ~~na~~ ~~ativação~~ ~~dos~~ ~~osteoclastos~~ ~~o~~ ~~que~~ ~~provoca~~ ~~o~~ ~~aumento~~ ~~da~~ ~~atividade~~ ~~dos~~ ~~osteoclastos~~, via ativação de RANK por seu ligante RANKL. Dessa forma, terapias farmacológicas como ~~inibidores~~ ~~moduladores~~ ~~seletivos~~ ~~dos~~ ~~receptores~~ ~~de~~ ~~estrogênio~~, são ~~essenciais~~ ~~clínicas~~ ~~vantajosas~~ ~~para~~ ~~reduzir~~ ~~o~~ ~~desgaste~~ ~~ósseo~~ ~~pelos~~ ~~osteoclastos~~.

Enquanto os osteoblastos sintetizam matriz extracelular via ativação de RUNX2, os osteoclastos degradam essa matriz liberando no espaço de Howship um

compuesto ácido derivado a atividade da anidase carbônica. Fisiologicamente essa degradação é importante na regulação da concentração de íons na corrente sanguínea. O cálcio, por exemplo, atua diretamente envolvido na regulação da pressão arterial.

A pressão arterial é um importante indicador da saúde do indivíduo. Indivíduos obesos, por exemplo, possuem grande chance de desenvolver hipertensão arterial. O aumento da pressão arterial pode ocorrer por diversos fatores, todavia, mantém o valor da pressão sanguínea em $\approx 120/80$ mmHg nas bases fisiológicas.

Enquanto os vasos de grande calibre, chamados por artérias e veias são vasos com função principal de condução e por isso possuem as camadas (tênicas) médias e adventícia, respectivamente mais desenvolvidas, chamadas por lâmina elástica interna e externa e músculo liso (tênica média) e adventícia e contendo tecido conjuntivo com vasa vasorum; os vasos de pequeno calibre são responsáveis por distribuir o sangue até os capilares, onde ocorrerá a troca gasosa e de nutrientes.

Os capilares são vasos formados por um endotélio, uma camada de células endoteliais, e uma lâmina basal. Ele pode ser classificado como: \textcircled{a} contínuo, onde as células endoteliais estão unidas entre si por junções comunicantes e não possuem fenestras e a lâmina basal é contínua, como por exemplo os capilares que penetram no cérebro. Por ser contínuo e dificultar a passagem de grandes moléculas, os capilares contínuos costumam formar as barreiras do organismo, como a barreira hemato-encefálica, a barreira hemato-aérea e a barreira hemato-testicular. Outro tipo de capilar é o \textcircled{b} capilar fenestrado, este capilar é caracterizado por um endotélio fenestrado e uma lâmina basal contínua. O endotélio deste capilar ainda pode apresentar ou não diátopa.

ma, dessa forma, possuindo uma permeabilidade seletiva. Estes capilares encontram-se geralmente em locais como o rim, que participa da filtração do sangue e excreção de pequenas moléculas.

O terceiro tipo de capilar é o \textcircled{C} capilar descontinuo ou sinusóide. Este capilar possuem juncturas tanto no endotélio quanto na lâmina basal, permitindo a passagem não apenas de grandes moléculas, mas também de células, possuindo grande importância na eliminação de moléculas tóxicas, e como por exemplo, na metabolização de fármacos pelo fígado e também em processos inflamatórios durante a diapedese das células do sistema imunológico, como linfócitos e granulócitos.

Esses capilares fazem parte da microcirculação e estão envolvidos na patogênese de diversas doenças. Ainda no contexto da obesidade, o depósito de gordura na camada subendotelial dos vasos, leva além da diminuição do seu calibre, à ativação das células endoteliais à produção de mediadores inflamatórios como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além de citocinas pró-inflamatórias, que desencadeiam não apenas o aumento da pressão arterial, como também lesão do tecido ao redor desses vasos. Um exemplo é o aumento da pressão dos vasos de pequena calibre no cérebro, que pode desencadear lesões em regiões como o hipocampo e afetar a memória do indivíduo, levando a doenças neurodegenerativas.

As células endoteliais dos capilares por serem situadas em uma única camada sobre a lâmina basal, possuem fundamental papel na homeostase da microcirculação e do tecido ao redor. A hipertensão arterial aumenta a força de cisalhamento do sangue em contato com estas células, que leva ao estresse de dano do endotélio e aumento da permeabilidade vascular, podendo levar à formação de edema na região.

Além disso, a integridade das células

Endotélias e da lâmina basal são fundamentais para a integridade e junçãoamento do egião, principalmente quando se trata de capilares do tipo contínuo que compõe barreiras no organismo. Dentre elas, podemos citar a barreira hemato testicular. Localizada no túbulo seminífero do testículo, a barreira hemato testicular é responsável pela seletividade das ~~das~~ ~~para~~ das moléculas que chegam até o espermatogênese.

O testículo, localizado na bolsa escrotal, é composto túbulos seminíferos dispostos em lobos, que são responsáveis pela produção dos espermatozoides, ~~em~~ processo que também é chamado de espermatogênese.

O túbulo seminífero é composto por células de Sertoli, que possui como função: sustentação ~~das~~ ~~espermatozoides~~, nutrição dos espermatozoides e a ligação de células que dão origem a eles, produção da proteína ABP, responsável pela ligação à testosterona e indução da espermatogênese e produção do hormônio anti-Mülleriano, envolvido na degeneração das ~~das~~ túbulos paramesonefricas que levam à formação do útero e das tubas uterinas nas mulheres. Morfológicamente, essas células são células grandes, com núcleo localizado na parte basal da célula e se ligam umas as outras na região basal por meio de junções comunicantes, formando a barreira testicular.

Abaixo da barreira testicular encontram-se as espermatogônias, células-tipo que dão origem aos espermatozoides. As espermatogônias são células grandes, com núcleo arredondado que sofrem mitose e dão origem aos espermatozoides primários. Este localizado acima da barreira testicular em direção ao lúmen do túbulo. O espermatozito primário sofrerá ~~em~~ ~~dividindo-se~~ e transformando-se em espermatozito secundário. Estes, por sua vez, dividirão ^(por meio) e se transformarão em espermátides. Entretanto, as características morfológicas dessas células ainda são de forma arredondada e núcleo redondo.

com citoplasma compartilhado. Para que ocorra a sua diferenciação em espermatozoide é necessário que essas células passem por um processo de maturação chamado espermiogênese. Neste processo, os espermátides passarão por 3 etapas: do complexo de golgi, onde haverá autofagia das organelas e síntese de enzimas que formam o caudex acossômico; a acossômica, onde ocorre a reorganização do acossistema na região perinuclear apical e das mitocôndrias e centríolo para a região apical. A célula e o núcleo assumirão um formato mais oval; e por fim a etapa de maturação, onde o espermatozoide assumirá a sua forma original, com perda da maior parte do citoplasma, disposição das mitocôndrias no caudo espermatozoide ao redor dos microtúbulos e desenvolvimento do flagelo.

Nesta etapa os espermatozoides estão prontos para serem liberados no lúmen, e direcionados ao epidídimo, onde ganhará motilidade e sua ~~capacidade~~ de acasalamento, com a adição de glicoproteínas, uma ~~membrana~~ e carboidratos em sua membrana, para impedir a ligação inespecífica de proteínas.

Todo esse processo é regulado pela produção de testosterona pelas células intersticiais (Leydig) localizadas no interstício dos túbulos seminíferos. Durante a puberdade o hipotálamo produz hormônio gonadotrófico que estimula as células a adenohipofise a produzirem hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). O LH estimula a célula de Leydig, via sinalização intracelular mediada por ADP_c , a metabolizar o colesterol ~~em~~ para a produção de testosterona, que se liga à ABP (Androgen Binding Protein), e produzida pelas células de Sertoli por estímulo do hormônio FSH, estimulando, dessa forma, a diferenciação das espermatozóides. Todo esse processo leva em torno de 60 dias e pode se ~~afetar~~

apresenta um sistema de retroalimentação negativa com todo o eixo hipotálamo-hipofisário. Sendo regulado pela produção de inibina pelas células de Sertoli, levando a uma resposta de feedback negativo no hipotálamo.

Diversos fatores podem influenciar na produção e maturação dos espermatozoides. Dentro do contexto que estamos abordando aqui, de obesidade, sabe-se que indivíduos obesos possuem níveis de espermatozoides reduzidos comparado a indivíduos com peso normal, além disso, o tipo de alimentação e a população de microrganismos que colonizam o intestino, podem levar a alteração do perfil epigenético de espermatozoides, que pode ser passado para gerações futuras.

Dessa forma, torna-se evidente que o estudo de doenças de forma ampla, considerando múltiplos fatores e a integração da resposta fisiológica é de alta necessidade para compreender os sinais e sintomas apresentados pelo indivíduo na clínica.

Atualmente, muitas ~~as~~ estudos demonstram e chamam a atenção para a regulação gênica e ferramentas farmacológicas estão sendo utilizadas para a intervenção a nível molecular no tratamento das doenças. Um exemplo são as nanopartículas carregadas com moléculas de miRNA ^{utilizadas} para a regeneração óssea, principalmente com miRNA 33 e 1224.

Os miRNAs também estão envolvidos no contexto da obesidade, hipertensão e doenças neurodegenerativas e sugerem uma modulação de resposta extremamente complexa e interligada que coordena o estado de saúde do indivíduo.