



CODIGO DA PROVA:

ICB0016



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.

Ponto 1 - Ossificação - pesquisa translacional. Existem basicamente dois tipos de ossificação: 1 - intramembranosa, 2 - endocondral. A ossificação intramembranosa é responsável pela formação dos ossos planos, como os ossos do crânio. O processo se inicia com centros de ossificação dentro de um tecido conjuntivo mesenquimatoso. As células mesenquimatosas (células-tronco) originam células osteoprogênitoras, que por sua vez, dão origem/se diferenciam em osteoblastos. Os osteoblastos são células de citoplasma leucófilo, núcleo eucromático e uma ultraestrutura característica de células secretoras de proteínas, com grande quantidade de retículo endoplasmático que produz as proteínas da matriz óssea, como colágeno do tipo I (formado por duas células pela junção de fibrilos), além de estimularem a calcificação da matriz orgânica por meio de proteínas não colágenicas como a osteocalcina. Esses osteoblastos secretam o osteoide (matriz imatura) e em certo ponto ficam aprisionados nessa matriz. Neste ponto tornam-se osteócitos que se comunicam com osteócitos próximos por prolongamentos que passam por canaliculos na matriz óssea mineralizada. Placas ósseas vão sendo formadas e ao mesmo tempo que os osteoblastos secretam osteoide formando trabéculas ósseas, os osteoclastos realizam a reabsorção óssea para substituição de osso imaturo por osso maduro ou lamelar. Vassalhões invadem o osso em formação trazendo sangue, moléculas de sinalização e células-tronco que vão

continua...



originar a medula óssea vermelha, órgão hematopoiético responsável pela produção dos elementos figurados do sangue. Com a atividade de reabsorção óssea pela osteoclastose e deposição óssea pela osteoblastose há a manutenção dos espaços trabeculares. As bordas dos ossos planos são formadas de osso lamelar ~~compacto~~ compacto e um revestimento interno é formado por células osteoprogenitoras ou osteoblastos na forma inativa, cobrindo todo o osso trabecular; esse revestimento é chamado de endóstio. Na face externa desses ossos também há um revestimento formado por uma camada celular (similar ao endóstio) e uma fibrose formada por tecido conjuntivo contendo fibroblastos, fibras colágenas, vasos e nervos. Embora todo o osso imaturo dos ossos planos seja substituído por osso maduro, regiões como as suturas dos ossos do crânio podem reter osso imaturo. A ossificação endocondral por sua vez é responsável pela formação dos ossos longos, usando um molde de cartilagem com formato semelhante ao futuro osso. Na porção do molde cartilaginosa correspondente à diáfise forma-se uma camada óssea (por ossificação intramembranosa), e no interior desta diáfise forma-se o centro primário de ossificação. Há a invação de vasos sanguíneos, e a atividade da cartilagem é interrompida, ocorrendo a apoptose de condrócitos e a substituição da matriz cartilaginosa por matriz óssea, pela proliferação de células osteoprogenitoras e diferenciação em osteoblastos. Os osteoclastos ativados pelos osteoblastos reabsorvem grande parte da matriz interna da diáfise, formando a cavidade medular. Novos centros de ossificação se formam nas epífises, os centros secundários de ossificação, com invação de vasos sanguíneos e formação de osso esponjoso. Diferente da diáfise osso de cartilagem permanecem nas linhas epifisárias dos ossos longos, estruturas responsáveis pelo crescimento longitudinal desses ossos. Além disso, na região de

continua





Articulação com outros ossos há a manutenção da cartilagem articular. Esse processo de ossificação depende da expressão de genes específicos como a Sox9 e de moléculas de sinalização. A cavidade medular das diáfises contém no adulto medula óssea amarela formada por adipócitos brancos que fornecem energia e secretam moléculas de diferenciação/maturação de células hematopoiéticas presentes na medula óssea vermelha no osso esponjoso da epífise. Alterações na expressão de genes responsáveis por controlar o processo de ossificação estão associadas a mal formações ósseas. Pacientes com problemas/alterações na secreção do colágeno do tipo I tendem a desenvolver a osteopetrose imperfeita que forma osso com pouca matriz orgânica e consequentemente quebradiços. Há ainda uma área deficiente de pesquisas translacionais. Existem alguns recursos que podem ser aplicados nos estudos de doenças relacionadas à formação óssea, como os organóides esqueléticos, cultura 3D, estudo ex-vivo com biópsias. Nestas estruturas podem ser testadas fármacos, transfecção com ~~plasmídeos~~ lentivírus contendo genes específicos em células-tronco comprometidas com a linagem óssea, sendo estes recursos que permitem a substituição de animais (repro e dos 3Rs). Por fim, modelos animais, como modelos transgênicos também podem auxiliar nessa investigação, sendo modelos importantes uma vez que se pode acompanhar o processo no indivíduo vivo em vários fases da formação óssea.





Ponto 3 - capilares: pesquisa translacional. Os capilares são o menor vaso do sistema cardiovascular. Formados por uma única camada de células endoteliais, na quantidade de uma a três células. Participam das trocas/comunicação entre o sangue e os tecidos. São encontrados após as arteríolas e antes dos vénulos, frequentemente possuem células com prolongamentos associados à sua parte lateral, os pericitos. Os pericitos são células alongadas que revestem os capilares e podem controlar o fluxo do sangue com sua atividade contrátil, além disso podem formar células endoteliais e células do tecido conjuntivo em caso de lesão, apresentando assim, função de reparação tecidual. Os capilares repousam sobre uma lâmina basal que pode se fundir com a lâmina que reveste os pericitos. As células endoteliais dos capilares podem realizar diversas formas de transporte de substâncias, como transporte de íons por canais de membrana, ou de pequenas moléculas, esse transporte podem ser facilitado ou ativo. Moléculas grandes podem ser transportadas por pinocitose (transporte em bolhas). Além disso pode ocorrer passagem de substâncias/estruturas através de junções entre as junções que unem as células endoteliais. Essas células podem se unir por desmossomos que reforçam a estrutura desses vasos. Existem basicamente três tipos de capilares: 1- capilares contínuos. 2- capilares fenestrados. 3- capilares sinusoides. Os capilares contínuos são formados por células endoteliais formando um túnel contínuo, unidas por junções de oclusão. Essas células repousam sobre uma lâmina basal contínua e são encontrados nos capilares gerais de tecidos que exigem o controle/controle da passagem de substâncias como no pulmão onde ocorre a hematose pulmonar e ao mesmo tempo a formação do barreira hematoencefálica que une os capilares à estrutura das células gliais do tipo I, permitindo a troca gaseosa, mas excluindo a passagem de líquidos.





O outro lado em que decorrem esses capilares contínuos ~~é~~ é o sistema nervoso central, onde juntamente com as pés perivasculares dos ~~os~~ astrócitos e a lâmina basal e a parede do capilar forma-se a barreira hematoencefálica que controla a entrada de substâncias no sistema nervoso central. Os capilares fenestrados são compostos por células endoteliais com poros transcelulares (fenestras) que permitem a filtração de substâncias, como nos capilares glomerulares renais. As células deste endotélio podem ou não possuir diafragma nessas perfurações, no caso dos glomerulos renais, as fenestras não possuem diafragma, e junto da lâmina basal das células endoteliais, a lâmina basal dos podócitos e as espigas de filtração formadas pelas interdigitações dos pedúnculos dos podócitos formam o aparelho de filtração glomerular que é responsável por filtrar o sangue nos rins. A lâmina basal dessas células fenestradas é contínua. Por fim, os capilares sinusoides são formados por células endoteliais descontínuas com espaços entre essas células, que se apilam em uma lâmina basal descontínua. É comum que esses capilares sejam sustentados por redes de fibras reticulares e que se encontre macrófagos associados a esse vaso, como no fígado, onde as interrupções no endotélio permitem o contato dos hepatócitos com o sangue, bem como o contato com as células de Kupffer, facilitando as trocas metabólicas. ~~estáveis~~ No baço, os sinusoides permitem a passagem de células do sangue para a pulpa vermelha, onde os macrófagos esplênicos destroem eritrócitos senis e digerem o hemoglobina que será liberada na forma de bilirrubina no circulação sanguínea para conjugação no fígado e eliminação ~~no~~ na bile. A ultra-estrutura das células endoteliais mostra células alongadas, com poucos organelos, núcleos projetado para o interior do lúmen do vaso e regiões de contato com outras células endoteliais contendo estruturas eletrondensas, correspondentes aos junções que unem essas células.

Continua...





Situações patológicas como a obesidade, ~~hipertensão~~ hipertensão, diabetes e outras complicações podem determinar ou ~~causar~~ induzir esse vaso, prejudicando de ~~algumas~~ trocas metabólicas entre o sangue e o tecido. Também nos capilares glomerulares prejudicam o processo de filtração renal, como nos glomerulonefrites, e o agravamento do diabetes pode dificultar a irrigação das extremidades dos membros, ocasionando necrose, infecções recorrentes e amputações. Existem alguns modelos de estudo vascular que permitem estudar patologias que possam obstruir e prejudicar a função dos capilares, como o vaso em chip, com a cultura e montagem de pequenos vasos em dispositivos que permitem a passagem de fluidos semelhante ao sangue, onde pode-se avaliar a expressão de genes e proteínas nesse vaso em condições similares à fisiológica e patológica. Pode-se testar fármacos, bem como outras substâncias e avaliar histologicamente por fluorescência ou imunocitoquímica a presença ou ausência de proteínas de interesse clínico. Alguns tipos de cultura 3D permitem a formação de estruturas semelhantes a capilares nos quais podem ser testados os efeitos de formação e reparo de capilares frente a lesão mecânica e ou química, bem como a prevenção dessas lesões e seu de suas consequências como a percepção de espécies reativas de oxigênio. Modelos animais também podem ser utilizados para o estudo de danos causados aos capilares e consequentemente ao tecido que eles irrigam por exposição a desreguladores endócrinos, xenotóxicos e outros.





Ponto 9 - Testículo: pesquisa translacional

Os testículos são órgãos pares, ovais localizados no escroto. São as gônadas masculinas, formam, e transportam os gametas até o ducto epididimal. Além disso, são órgãos endócrinos e produzem e secretam andrógenos, responsáveis pelas características sexuais secundárias masculinas. Um testículo é revestido por uma túnica de tecido conjuntivo, a túnica albugínea, abaixo desta túnica se encontra uma túnica vascular que nutre o órgão. A túnica albugínea forma o mediastino testicular onde se encontra a rede testicular, que emite septos responsáveis por formar de 250 a 300 lobulões testiculares, dentro de cada lobulão encontram-se de um a quatro túbulos seminíferos. O estroma que circunda os túbulos contém vasos sanguíneos, linfáticos, nervos e células intersticiais, dentre elas as células de Leydig. As células de Leydig são responsáveis pela produção de andrógenos, são ricas em gotículas lipídicas, citosol e armazenam colesterol para a produção hormonal. São responsáveis ao hormônio luteinizante e sua estrutura é compatível com células secretoras de esteróides, com gotículas lipídicas e mitocôndrias com cristais tubulares. Secretam testosterona que estimula o crescimento de células mioides (contrateis) que envolvem os túbulos seminíferos. Dependendo do tipo de proopormioblasto são observadas inclusões cristaliniformes que não possuem sua composição e função descritas na literatura. Os túbulos seminíferos possuem dois tipos de células principais: 1 - Células de Sertoli. 2 - Células espermatogênicas. As células de Sertoli são células columnares a piramidais apoiadas sobre uma lâmina basal, ~~estão~~ na parte externa dessa lâmina, há células intersticiais e células mioides contrateis formando uma lâmina própria. As células de Sertoli se unem por junções com unicantes e ~~se unem~~ juntamente com a lâmina basal formam a barreira hemato-testicular que protege as células espermatogênicas de antígenos externos. Essas células dividem-se

Continua





os gametas no túculo epididimal, na porção do
colexo do epididimo. O testículo recebe irrigação,
inervação, vasos linfáticos e se comunica com a
cavidade abdominal através do funículo testicular.
Um ligamento presente nessa estrutura pode levantar ou
baixar o testículo, dependendo da temperatura do
ambiente, uma vez que sua função é afetada pela
temperatura, necessitando estar em grau abaixo
da temperatura corporal. Perestímulo a túnica
albugínea há uma dobra dessa túnica chamada de
túnica vaginal e toda a estrutura do escroto que
recobre os testículos é formada por uma prega de
pele delgada e sua membrana epididimal. Duas importantes
frentes de pesquisa envolvendo o testículo são as
investigações de causas e tratamentos para inferti-
lidade e as investigações ~~em~~ sobre métodos ~~de~~
~~contraceptivos~~ contraceptivos masculinos. A infertilidade
pode ter diversas causas, genética, ambiental, entre
outros. As doenças associadas à obesidade são importan-
tes causas, e tem como origens a má alimentação, seden-
tarismo, consumo de álcool e cigarro e exposição a
~~substâncias~~ ~~desreguladores~~ desreguladores endócrinos.
Como modelos de investigação que podem auxiliar
na elucidação das mecânicas por trás da infertilidade,
bem como possíveis tratamentos podem ser realizados por
modelos *in vitro* como a cultura celular ou modelos
animais que trazem uma ~~quantidade~~ maior quanti-
dade de dados, visto que se pode ~~o~~ analisar o trato
reprodutivo como um todo. Testes genéticos não
são tão eficazes para certos tipos de mutações que muitas
vezes só aparecem após a formação de um embrião. Os
estudos básicos e clínicos com contraceptivos se utilizam
de uma gama de recursos, desde a ~~o~~ utilização
de esteróides sintéticos injetáveis, até injeção de
lasomaterinas que impedem o passagem dos
gametas para os ductos retrotesticulares. Alguns
substâncias injetáveis podem reduzir a produção
de gametas, diminuindo a altura do epitélio

continua...





epitélio estratificado espermato gênico em duas porções, uma basal e uma adluminal. Além disso, essas células secretam um fator que nutre as células em formação, bem como faz parte da matriz celular. Essas células são responsáveis ao FSH, o hormônio folículo estimulante. As células germinativas ou espermato gênicas do cómodo basal são as ~~espermato~~ espermato gênicas, podendo ser do tipo A ou tipo B. Proliferam por mitose originando os espermato citos do tipo I que entram em processo de ~~mitose~~ meiose formando espermato citos do tipo II e por fim os espermátides. Esse processo que envolve mitose e meiose, desde as espermato gênicas até os espermátides haploides é chamado de espermatogênese. Durante esse processo as células diminuem de tamanho no formato de espermátide. O processo de diferenciação de espermátide em ~~espermatozoides~~ espermatozoides é o processo de espermiopéio. O processo de espermatogênese é controlado pelo teste terona secretado pelas células de Leydig, a meiose é estimulada pela proteína INSL também secretada por esse célula no puberdade e serve como marcador de função espermatogênica no sexo adulto. O espermiopéio possui quatro etapas: 1- Copuz. 2- Golgi. 3- Acromômico. 4- Maturação. Ao longo desses processos ocorrem a formação do acromômio, migração de centríolos, intensa atividade do complexo de Golgi produzindo e concentrando hidrolases e a redução drástica no volume citoplasmático e a condensação do núcleo. Os gametas desprendidos pelas células de Sertoli são diretos nos ao longo dos ductos intratesticulares: 1- ducto reto que iniciam em uma área de transição após os túbulos seminíferos, formado inicialmente por um epitélio formado de células de Sertoli e em seguida por epitélio cuboidal simples. Os ductos em túbulos retos desmembram no rede testicular, também revestido de epitélio cuboidal que terminam no túbulo eferente revestido de epitélio pseudo-estratificado colunar, que por sua vez libera





espermato gênica de forma reversível. Contudo, alguns
deles podem trazer efeitos colaterais, como os
esteróides injetáveis.

