



CODIGO DA PROVA: MC49 - ICB0032



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 9: Testículos: Pesquisa translacional.

Os testículos são parte do sistema reprodutor masculino, situado no bolso escrotal, conectados a ele por um ligamento derivado do gônádico e sustentados pelas cordões espermáticos. Tem origem mesodérmica, formados nos gônados primordiais portadores do cromossomo Y, a partir de uma cascata iniciada com a transcrição do gene SRY. Diversos genes de pesquisa abrangem os defeitos na formação dos testículos, por vias distintas como defeitos na migração dos células germinativas primordiais, hipoplasias hipofisárias ou até defeitos na formação das células de Leydig. Por que o orgão se forma, inicialmente, durante a gastrulação, são formados as células germinativas primordiais que migram para o eixo ventral e, posteriormente migram para mesentério dorsal até chegarem a região do cristo gonadal, onde promovem a diferenciação de células fundamentais, como as células de Leydig e de Sertoli, bem como as principais células tronco espermáticas. Os testículos são revestidos por uma capsula de tecido conjuntivo denso que emite septos dividindo-o e lobulando mal definidos, contendo 1 a 4 tubos seminíferos por lobulo e um estroma hidratando as células de Leydig. Os testes clastados a um nível análogo tiveram os testículos como ponto claro. Experimentos feitos em galos demonstraram que após a remoção dos testículos, os animais tendem a não se acasalar e tornaram-se ~~apáticos~~ com menos agressivos e menos ativos bem como tendem o comportamento sexual e restringem o tamanho de seus cristas. Após terem umos testículos transplantedos verificou-se retorno de um comportamento ativo.



CONCURSO: _____

FOLHA DE RESPOSTA

É um modelo experimental usado na situação anormal, na maioria dos ~~casos~~ locais próximos do testículo. A testosterona é um hormônio produzido pelas células de Leydig. As células de Leydig são poliedricas e semelhantes ao H&E, com núcleos arredondados e crescidos em seu citoplasma de conteúdo de acumulado de colesterol depositado no citosol. Na microscopia eletrônica de transmissão, as células apresentam retículo endoplasmático liso bem desenvolvido, bem como numerosos mitocôndrios e grande aparelho de Golgi. São células situadas próximas a redes de capilares fenestrados, permitindo que seu conteúdo rapidamente alcance a luz vascular. As células recebem destaque nos resgates através de merendeiras ambientais. Quando isoladas em cultura de células e submetidas a quantidades variadas de bisfenol A (BPA) as células de Leydig demonstram menor atividade esteroidogênica, ~~sendo~~ assim reduzido o nível de testosterona devido a numerosas alterações sistêmicas. Quando ~~foram~~ imobilizadas ~~em~~ ~~um~~ ~~ambiente~~ ~~de~~ ~~pré~~ ~~natal~~ ou BPA existem menores números de células de Leydig, redução da contagem de espermatozoides e menor taxa reprodutiva. É ~~uma~~ um elemento chave do que a BPA é amplamente encontrado em materiais plásticos. Para termos dimensão do problema, um estudo de 2024 um trabalho publicado no Lancet apontou a presença de uma substância no leite materno, tanto em locais rurais, quanto urbanos, demonstrando que a preocupação com valores elevados de BPA no leite materno afeta a saúde humana. A redução dos níveis de testosterona tem efeitos múltiplos, ~~os~~ dados apontam que reduzidos níveis de testosterona estão ligados a queda de peso, perda de massa muscular, ansiedade e depressão. ~~o~~ Do ponto de vista celular a redução de testosterona afeta a formação de espermatozoides em merendeiras, afetando o número e a motilidade, além os níveis de glândulas e suprimento a resistência e estrutura, o metabolismo



tem problemas multifatoriais. Contudo, as pesquisas de testes também não possuem uma abordagem segura. Dado o fato que, embora a suplementação de testosterona auxilie ao crescimento muscular, ainda permanece a função de placas de osso, isto associado a danos hepáticos, hipercolesterolemia e hipertensão.

Além das células de Leydig, o próprio testículo seminefero dispõe interesses nos pesquisas mais recentes, nos contextos de novas emergentes. Os testículos semineferos são altamente vascularizados e repletos por um epitélio estratificado contendo tanto células de Sertoli, quanto células espermatogênicas. As células de Sertoli são fundamentais no desenvolvimento dos testículos e de demais características masculinas, produzem o hormônio anti-Mülleriano que promove o regressão dos ductos de Müller, formados do ponto de sistema reprodutor feminino, ainda que durante fases a maturação dos espermatogônios, sustentando espermatogênese, espermatócitos e espermatozoides em fases de sua maturação até o momento de sua liberação no testículo seminefero. São células cubóides, operadas sobre a lâmina basal, formando grupos de células com as células de Sertoli vizinhas, formando uma barreira, a barreira hematotesticular, fundamental a maturação das células espermatogênicas. As células espermatogênicas, por sua vez, estão em múltiplas camadas, unidas como em colônias de perlas até se tornarem espermatozoides, finalmente serem liberados no lúmen do testículo seminefero.

Recentemente foi demonstrado que embriões neonatais por Zallo Virus tem efeitos cognitivos tardios e que a remoção relacionada a imunossupressão levam a um novo ciclo de replicação viral mesmo após tempo de recuperação. Os experimentos se desdobram e, por meio de análises de expressão gênica, demonstram a presença do material viral nos testículos de animais ~~em~~ adultos submetidos a formas imunossupressoras que foram infectados durante a primeira infância. Os dados demonstraram tanto a presença de material viral, quanto a perda de continuidade ~~em~~ epitélio no testículo seminefero. Uma interessante observação que ainda deve ser respondida é se a infecção neonatal por organismos leva



A aprendizagem nos níveis de Janssen e no nível cognitivo com o plano cognitivo.

Ponto 3. Capilares: Pesquisa transicional.

Os capilares, junto as arteríolas e venúlas formam o que é coletivamente chamado de microcirculação. São os menores ramos do sistema circulatório, tendo diâmetro de 4 a 10 μm , com ramos menores que o próprio diâmetro de um eritrócito. Os capilares existem em 3 tipos: ① Contínuos, ② Fenestrados ou ③ Sinusoides (descontínuos).

Os capilares contínuos são presentes em áreas mais do sistema nervoso central, presentes no pelo (dermo), nos músculos, entre outros locais. São considerados um tipo de endotélio contínuo exposto sob uma membrana basal que unifica os vasos.

Os capilares contínuos são um importante foco de sangue no ~~este~~ sistema nervoso central (SNC), dado que ~~seu~~ seu endotélio apresenta junções de oclusão bem desenvolvidas formando a barreira hemato-encefálica (BHE). As junções de oclusão são formadas por claudinas e occludinas, unidas ao citoesqueleto de actina por proteínas adaptadoras como as ZO1, ZO2 e ZO3, vedando o espaço intercelular e criando assim um ambiente imunologicamente privilegiado. A BHE faz descoberta após a exploração de pontos retos em lobos e ratos - o que não houve sua perfusão de cérebro. A BHE se forma nos primeiros momentos de desenvolvimento do SNC, por influência dos eritrócitos.

Por meio de seus ~~tipos~~ tipos vasculares os endotélios promovem a formação dos junções de oclusão no endotélio, assim como se uma via de vasos duplo, tendo a ~~capilares~~ capilares serem a via ~~capilares~~ capilares, bem como a via ~~capilares~~ capilares das ~~capilares~~ capilares. Diferentes condições levam a ruptura da BHE e consequentes efeitos no SNC como encefalite, distúrbios intestinais, alcoolismo e ~~em~~ em traumas. A existência da BHE também pode ser um problema no tratamento de algumas doenças, como os glioblastomas. Dados apontam que, por conta da BHE e endotélio de formação um tipo ~~capilares~~ capilares e ~~capilares~~ capilares, assim ~~capilares~~ capilares para o endotélio de formação ~~capilares~~ capilares tem sido elaborados. Uma que eu gosto no de ~~capilares~~ capilares é o uso de neurofibras



Como objetivo do estudo. Os experimentos com uso de soro e remoção de neurotransmissores do próprio organismo diante a ação de microssferas ou vesículas contendo a molécula terapêutica. Experimentos em rato: apontam que os neurotransmissores, no contexto animal são capazes de atingir os ramos do SNC e alcançar os neurônios, contudo esses dados em comunidades ainda são incertos e não foram demonstrados nos humanos.

(2) Copulinas fensinadas: Os copulinos fensinados são encontrados nos glândulas endócrinas, como no hipotálamo, durante a adrenal, além como em parte dos órgãos, testículos, mas também no plexo coroado e no neuro-hipofise. Os copulinos fensinados possuem um endotélio com fenestras, porém sua lâmina basal é contínua. São fundamentais para os fluxos de moléculas entre sangue e tecido, permitindo que os hormônios deixem o sangue, do genitil e larg do rato, como o cortisol também é controlado.

Um exemplo pode ser verificado no hipotálamo, onde os copulinos formam uma rede e chamado de plexo copulino primário, que coleta produtos de neurônios hipotalâmicos, com eixo propostos no endotélio de hipofise. Como outro, copulinos fensinados são também encontrados no plexo coroado. O plexo coroado se situa no ventrículo cerebral, sendo constituído por endotélio, por conta do ausência de BME mesmo esse, no entanto, são todos com um ponto de acesso ao SNC para patógenos.

(3) Copulinas amensadas. Esse tipo é mais restrito, sendo encontrado no fígado e no baço. Os copulinos amensados apresentam endotélio fenestrado e lâmina basal descontínua, no fígado permitem o extravasamento de líquidos para o espaço de Disse, permitindo a drenagem secundária dos hepatócitos com produtos vindo a partir do novo tecido e do eixo vascular.

Os copulinos são ainda muito relevantes nas pesquisas quanto ao câncer. Um dos principais problemas no manejo de neoplasias com metastases de tipo II é a classificação de células. Parte desse problema se dá pela dificuldade no fornecimento de novos vasos, e angiogênese. Quando ocorre uma lesão, as células presentes no local têm redução do acesso de oxigênio e pressionam a expressão e produção de heparina 1d (HIF1d). Mediante a presença de HIF1d ocorre a síntese



A expressão de VEGF, fator de crescimento endotelial vascular. O VEGF atua sobre as células endoteliais de vasos próximos, induzindo seu crescimento até a região próxima a lesão, suprimindo o tecido e assim auxiliando o fechamento de feridas. Contudo, pacientes com diabetes tipicamente apresentam microangiopatia que nos controlados é heterogênea, levando a degeneração do HFD, prejudicando a formação de novos vasos. Assim, grupos têm se dedicado a elaboração de géis espalhados sobre as feridas com diferentes características, tendo que se destacar a menção por a formulação de géis para a liberação lenta de melformina, um fármaco antidiabético amplamente usado. Os dados demonstram acelerada recuperação de feridas em comparação aos grupos controle, com maior oxigenação nos vasos. Outros estudos apontam para géis com proteoglicanos e glicosaminoglicanos, que também contribuem para a angiogênese. No contexto de formação dos vasos, eles são amplamente estudados num contexto tumoral interessante. Dados apontam que tumores são perfundidos por vasos mal-formados, contribuindo para a hipóxia de tecido e prejudicando o sucesso de quimioterápicos. Dados apontam que pacientes submetidos a exercício físico em períodos anteriores a intervenção quimioterápica apresentaram efeitos positivos, com redução do tumor tumoral. A investigação aponta que a redução do tamanho físico leva a uma melhor estruturação dos vasos sanguíneos no tumor, o que causa uma maior entrega das moléculas terapêuticas. Como anteriormente citado, os vasos contêm células. Os vasos são células incluídas no ambiente local que unido os vasos e por em contínuo para sua estabilidade, bem como fonte de novos células em momentos de angiogênese. As pesquisas apontam que os vasos são uma célula-tipo mesenquimal e que existe diversidade de se diferenciarem em múltiplos linhagens como os condroblastos, osteoblastos, osteócitos, osteonídeos e até em mioblastos, podendo ser alvo de pesquisas no âmbito regenerativo. Os vasos glomerulares possuem componentes celulares, sendo um importante alvo de pesquisa nos danos autoimunes. Os vasos glomerulares são derivados dos materiais adjacentes,



adornando o corpusculo renal e formando uma rede areolar, e
glomerulo separadamente dele. Os capilares glomerulares são fenestrados
e possuem uma lamina basal espessa sobre a qual se apoiam os
podócitos, assim como sua membrana basal compartimentada dos gló-
bulos mesangiais. Durante doenças autoimunes a chegada de
células imunes como fatores do sistema complemento ou até a
deposição de IgA no luz capilar leva a alteração dos glóbulos mesangiais
que sofrem um processo de diferenciação, tornando-se células similares a
macrófagos, expressando a expressão de citocinas de músculo liso e
a deposição matriz, reduzindo o luz dos capilares e levando a
perda de função dos glomerulos. Isso ocorre com que os glomerulos
são o principal componente do nefron, assim a perda de função
leva a declínio de a função renal. Embora ~~seja~~ a estratégia
terapêutica se baseie em imunossupressores, atualmente a glomerulonef-
rite progride para glomerulosclerose e leva a perda de função do órgão,
causando a necessidade de transplante. Durante o diabetes tipo II
estes capilares também são afetados, com o crescimento de podócitos.
Vejamos, os podócitos não são parte do capilar, mas repousam sobre ele,
fazendo parte do aparelho de filtração e removendo detritos celulares e
subprodutos do processo de filtração. Foram as entidades de
com a metformina e o receptor (agonista do PPAR γ) demonstraram
efeitos protetores quanto a esse tipo de células e promoverem a manutenção
dos capilares glomerulares. Ainda existem os capilares linfáticos
que são os menores ramos dos vasos linfáticos. Os capilares
linfáticos são vasos altamente permeáveis que captam o líquido
do fluído intersticial, absorvem e são drenados de linfa.
São capilares formados por endotélio e membrana basal, sem junções de
oclusão. Além de se apresentarem no desenvolvimento de antígenos, compõem
nos vasos linfáticos e desentendendo no linfonodo, eles também
são fundamentais para a absorção de lipídios nos macrófagos
intersticiais. Nestes locais é demonstrado que os capilares linfáticos
separam a linfa com a saída do indivíduo, se tornando mais nume-
ros quando inflamados e uma saída não em ordem. De
aspecto molecular se nota que os vasos não em ordem
elevam a expressão de ligandos de Molibdo associados a linfangiogenese.





Ponto 1 - Ossificação: Pesquisa através usual.

O tecido ósseo se forma a partir da ossificação endocondral ou da ossificação intramembranosa. A ossificação intramembranosa é responsável pela formação dos ossos planos, como os ossos do crânio humano. A ossificação intramembranosa se dá em meio a membranas de mesênquima. Esse tecido, também referido como tecido conjuntivo embrionário, contém células fusiformes e alongadas, realtivamente colocadas em meio a uma matriz proteica em filamentos e não em substâncias fundamentais. Inicialmente, sob influências de genes locais como o BMP (proteína morfogenética óssea) 1, 2 (fator de crescimento semelhante a insulina), as células sofrem seus prolongamentos, tornando-se células esfericamente circulares e passam a expressar genes como CBFA1 e Osterix, iniciando a síntese do colágeno I, tornando-se osteoblastos que também atuam na síntese de mineralização óssea. Essas células formadas migram no sentido de uma matriz osteoide que se condensa com pontos de ossificação circulares para formar uma placa de tecido ósseo. Aínda, parte do tecido mesenquimal circundante a placa óssea forma o periosteio. Amostras de tecido de fato ao H&E permitem identificar pontos de ossificação intramembranosa, onde estruturas do osteoide, brevemente mineralizadas são encontradas por células de formato arredondado e núcleos arredondados, os osteoblastos, já externamente vemos as membranas de mesênquima realtivamente colocadas. Isso ocorre porque a ossificação é a endocondral. Isso se inicia com o tipo de cartilagem com formato similar ao osso maduro e é responsável pela formação do novo ponto de ossificação oval e arredondado. Essas variedades de ossificação intramembranosa se formam a partir do tecido conjuntivo do tecido cartilagem. Estes osteoblastos iniciam a deposição de matriz formando um colar ósseo ao redor do tipo de cartilagem. Isso é o centro de ossificação primário e se forma nos ossos. Com a formação do colar ósseo há aumento dos condroblastos que sofrem hipertrofia produzindo colágeno X e VEGF. Logo os condroblastos sofrem apoptose e osso aderem a placa de cartilagem formada. Células osteocondroblastos que unem o centro de matriz óssea. Isto nos permite o ponto de ossificação este formado nos ossos e se inicia nos ossos e o ponto. Nos ossos formam-se o



Como as ossificações secundárias, o osso dos ossos cresce de forma medular. Contudo a maioria da cartilagem se mantém, e ~~uma~~ cartilagem articular, que se mantém nos ossos do nariz e a cartilagem epiglótica que do suporte ao crescimento do tecido ósseo até o início da fase adulta. A cartilagem articular é dividida em zonas. 1- Zona de repouso, composta por cartilagem hialina. 2) ~~Zona~~ Zona de cartilagem remota, onde os condrocytes estão em quiescência. 3) Zona de cartilagem hiperplásica, onde os condrocytes são hiperplásicos e atuam na síntese de Colágeno I e VGGK. 4) Zona de cartilagem calcificada, onde os condrocytes sofrem apoptose e há calcificação do MEC e um fino 5) zona de restauração onde o ~~osso~~ ~~restabelecimento~~ ~~por~~ ~~atividade~~ a nova de cartilagem sofre restauração por atividade dos osteoclastos, em busca de um estado específico do tecido ósseo.

As alterações a ~~osso~~ adulto imaturo, o crescimento da cartilagem é interrompido e ela é completamente restaurada e substituída por ~~o~~ tecido ósseo. A ~~esse~~ ~~evento~~ no osso o nome de feto e os condrocytes medulares do diafrase e epífise se tornam condrios.

Diversas associações de pesquisa mostram ser alteradas no crescimento e formação do tecido ósseo. A hipótese correlaciona com o funcionamento do tecido ósseo ~~em~~ ~~uma~~ ~~relação~~ ~~direta~~ ~~com~~ ~~a~~ ~~atividade~~ ~~de~~ ~~seus~~ ~~ósteos~~ ~~citó~~ ~~blastos~~ ~~paracrinos~~ os quais produzem o GH (hormônio do crescimento). A deficiência desse hormônio leva a alterações no crescimento ósseo, reduzindo a espessura do osso, bem como tamanho os indivíduos, sendo melhor, causando uma forma de nanismo. Mutações que afetam o funcionamento e atividade do eixo de crescimento também são relevantes, causando uma doença chamada de acromegalia. Ainda, a deficiência de receptores de insulina (IRL) leva a má formação óssea, incluindo no tecido ósseo, causando uma doença chamada de ~~do~~ ~~doença~~ ~~de~~ ~~osteoporose~~.

Muitos desreguladores e ~~do~~ ~~doenças~~ ~~em~~ ~~relação~~ ~~com~~ ~~a~~ ~~atividade~~ ~~de~~ ~~seus~~ ~~ósteos~~ ~~citó~~ ~~blastos~~ ~~paracrinos~~, a atividade ~~de~~ ~~seus~~ ~~ósteos~~ ~~citó~~ ~~blastos~~ é comparada em ~~afetar~~ ~~o~~ ~~crescimento~~, bem como a ~~mesa~~ ~~ósteos~~ ~~citó~~ ~~blastos~~ ~~em~~ ~~si~~. Indivíduos com síndrome de insulina demonstram redução de massa óssea e expressão de genes envolvidos no remodelamento ósseo também reduzido, como o osteon, CBFA1, RANK e RANKL.



Atualmente, pesquisas no campo de bioengenharia tem se dedicado a estratégias para o tratamento de doenças ósseas. Neste, muitos seguem um caminho óbvio como o uso de partes de tecido, assim o uso de impressões 3D, criando um modelo do tecido ósseo posteriormente imobilizado com osteoblastos ou células tronco mesenquimais pode ser uma alternativa para a recuperação de pacientes. Embora seja uma abordagem futurista, os osteoblastos crescem em meios e moldes impressos e promovem sua mineralização. Assim, usando diferentes células do paciente, sejam mesenquimais ou de pluripotência induzida, as estruturas 3D tornam-se uma abordagem futura, porém realista.

