



CODIGO DA PROVA:

42049/0027



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: Testículo: pesquisa transacional

O testículo é um órgão do sistema reprodutor masculino responsável pela produção de gametas - os espermatozoides e produção de andrógenos - especialmente a testosterona responsável pela dimorfismo sexual em fetos XY e pela aquisição de características sexuais secundárias na puberdade.

Os testículos são órgãos ovóides pareados localizados no escroto. Eles possuem uma cápsula de tecido conjuntivo denso que é denominada túnica albugínea. Essa túnica é mais espessa na região dorsal do testículo constituindo o mediastino. Nesta região, septos de tecido conjuntivo adentram o órgão dividindo-o em lóbulos testiculares.

Cada lóbulo possui de 3 a 6 ~~testículos~~ ^{túbulos seminíferos} testiculares imersos em um tecido conjuntivo frouxo.

Neste tecido conjuntivo frouxo, além de componentes de matriz extracelular característicos como fibras colágenas e reticulares, existem também células poligonais que apresentam eosinofilia. Ultra estruturalmente essas células apresentam retículo endoplasmático liso característica de células produtoras de esteróides. Essas células são conhecidas como células de Leydig ou células

①



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete de Direção
ICB - UFRJ

seminíferos ^{túbulos} testiculares não revestidos internamente por um epitélio seminífero constituído de células da linhagem espermatogénica e por células de Sertoli. Na região externa da parede do túbulo existem as células mióides peritubulares que possuem filamentos de actina e miosina em seu citoplasma e participam da contração peristáltica do túbulo, impulsionando os gametas em direcção aos ductos genitais.

As células da linhagem espermatogénica são as que darão origem aos gametas masculinos. São as espermatogónias, espermatócitos e espermátides. As células mais indiferenciadas localizam-se na porção basal dos túbulos e conforme elas vão se diferenciando, elas assumem uma posição mais luminal.

As espermatogónias podem ser do tipo A que tem um núcleo mais ovalado e do tipo B que possuem um núcleo mais esférico. As do tipo A são as mais indiferenciadas e ainda subclasseificam-se em espermatogónias A curtas (A₁) e espermatogónias A longas (A₂). As células A₁ têm capacidade de autorenovação e são consideradas células-tronco reserva. As células A₂ estão mais comprometidas com a diferenciação e são as células-tronco de renovação que originam as espermatogónias tipo B.

Após algumas mitoses, espermatogónias tipo B se diferenciam em espermatócitos primários e secundários que passam por meiose gerando gametas haploides - os espermátides. Os espermátides ainda passam por um processo de diferenciação para aquisição das características morfológicas dos espermatozoides em um processo chamado espermiogénese.

No contexto da pesquisa translacional, estudos demonstraram que existe a possibilidade de preservar tecido testicular em idades pré-púberes e depois, durante a puberdade, transplantar

(2)

este tecido em um ensaio autólogo. Existe também a possibilidade de transplante de espermatozônios e espermatogênese in vitro. ~~Esses~~ Embora esses procedimentos tenham sido feitos no âmbito da pesquisa básica experimental, eles possuem sites em aplicações clínicas como preservação de tecido testicular em crianças que irão se submeter a procedimentos gonadotóxicos como a quimioterapia, por exemplo. Existem desafios na transplacção deste conhecimento como o uso de agentes xenotrópicos em cultura no caso da espermatogênese in vitro;

2- em caso de transplante autólogo, a risco de ainda existir células malignas no tecido testicular de crianças com cânceres hematológicos. Neste caso, o uso de metodologias como o "cell sorting" da citometria de fluxo poderia ser útil, utilizando marcadores monoclonais para detectar as células malignas.

As células de Sertoli estão presentes nos túbulos seminíferos e são células que possuem reentrâncias em seu citoplasma onde as células da linhagem espermatozônica se alojam. Elas fazem sômbros de células com células de Sertoli adjacentes estabelecendo um compartimento basal onde estão as espermatozônios e um compartimento ad luminal onde estão os espermatozócitos e espermátides.

Sendo assim, as células de Sertoli estabelecem uma barreira hematotesticular protegendo as células mais diferenciadas da linhagem espermatozônica algum possível ataque imunológico.

As células de Sertoli também produzem proteína lipídica de androgênica (de inglês ABP) que age concentrando testosterona no lúmen do túculo seminífero, estimulando a espermatogênese.

Elas também produzem o hormônio anti-mülleriano que age estimulando a regressão dos ductos para mesonéfricos em fetos do sexo masculino.

Ponte 3 - Capilares: pesquisa translocacional

Os capilares fazem parte do sistema cardiovascular e são de extrema importância, pois são os vasos de troca onde ocorre eficientemente a troca de gases, hormônios, nutrientes, etc. entre o sangue e os tecidos.

De modo geral, os vasos sanguíneos apresentam três túnicas na constituição da sua parede: íntima, média e adventícia. Conforme o diâmetro dos vasos se torna menor e calibrosos, a parede do vaso se simplifica sendo que nos capilares a parede se restringe à somente alguns componentes da túnica íntima: endotélio e lâmina basal (este último podendo até ser ausente em alguns casos).

Existem três tipos de capilares: contínuos, fenestrados (com ou sem diafragma) e descontínuos também denominados sinussóides.

Os capilares contínuos possuem células endoteliais unidas por junções de oclusão e sua lâmina basal é contínua. Existem vesículas de pinocitose que fazem transporte de substâncias para dentro e fora da célula. Esse tipo de capilar fornece uma barreira eficaz estando presente em vários tipos de tecido, como o cérebro, por exemplo, no cérebro, os capilares contínuos juntamente com pés vasculares de astrócitos participam da barreira hemato-encefálica.

Os capilares fenestrados apresentam uma lâmina basal íntegra e células endoteliais com pequenos poros denominados fenestras. Essas fenestras são recobertas por pequenas uma fina membrana de diafragma exceto nos capilares glomerulares renais, onde os capilares fenestrados não possuem diafragma e há uma membrana basal glomerular bem espessa onde ocorre a filtração e esse tipo de capilar também é encontrado em glândulas endócrinas.

Os capilares descontínuos ou sinussóides possuem células endoteliais com fenestras que não possuem

gênulos dechlussão, existindo ampla troca entre elas. Além disso, a lâmina basal é descontínua e em alguns casos até ausente. Esse tipo de capilar tem um calibre dilatado e traço tortuoso permitindo um amplo contato das substâncias de sangue com o tecido. Esse tipo de capilar está presente nos fígado, baço e medula óssea.

As células endoteliais presentes na superfície interna dos vasos desempenham importantes funções além do revestimento. Elas produzem óxido nítrico que age nas células musculares lisas da túnica média, atuando no tônus muscular dos vasos. Elas produzem vários citocinas e fatores de crescimento como FGF e PDGF.

Em casos de lesão endotelial, elas podem contribuir para o desenvolvimento de doença aterosclerótica.

No contexto da pesquisa básica-translacional, células endoteliais da veia umbilical humana podem ser utilizadas para analisar, por exemplo, a interação parasita-hospedeiro. No teroplasmose congênita, a análise dos mecanismos pelos quais os toquinóides de *T. gondii* podem modular a apoptose das células endoteliais humanas podem possibilitar intervenções terapêuticas.

Existem estudos que mostram que o *T. gondii*, como parasita intracelular obrigatório, inibe o processo apoptótico de células endoteliais da veia umbilical humana modulando a fissão e fusão mitocondrial.

Nos capilares, existem também células denominadas pericitos adjacentes à lâmina basal. Em casos de lesão endotelial, essas células podem se diferenciar e regenerar o endotélio lesionado. In vitro, essas células possuem potencial terapêutico devido à sua capacidade de diferenciação que pode ser direcionada para um potencial osteogênico ou condrogênico, por exemplo, e também devido ao seu potencial trombocítico como a produção de fatores imunomodulatórios. Células obtidas da fração vascular estromal do tecido adiposo, por exemplo, podem ser isoladas e expandidas in vitro e serem utilizadas em doenças inflamatórias autoimunes como

(5)

Doença de Chron e diabetes tipo 1. Porém ainda existem desafios na aplicação dessas células na prática clínica, como a produção de células em grande escala usando boas práticas de fabricação e também a padronização de um protocolo com a melhor dose e via de administração para as doenças estudadas.

Continua →

6

Ponto 1 Ossificação: Pesquisa Translacional

A osteogênese é o processo de formação do osso e envolve a ossificação intramembranosa e a ossificação endocondral.

Nos dois processos, o primeiro osso a ser formado é o imaturo que é caracterizado por possuir um maior número de osteócitos por ^{unidade de} área, menor mineralização e fibras colágenas desorganizadas.

O osso imaturo vai ~~se~~ gradualmente se tornando mais mineralizado e suas fibras colágenas vão se organizando em lamelas paralelas. No indivíduo adulto, maior parte do tecido ósseo é osso maduro, com exceção de alguns locais como o osso alveolar dentário. Sua menor mineralização e desorganização das fibras colágenas possibilita o remodelamento ósseo durante o uso do aparelho ortodôntico.

A ossificação intramembranosa ocorre na formação de ossos chatos, como o crânio, por exemplo.

Nesse processo, ocorre condensação na membrana conjuntiva mesenquimal fetal em alguns pontos chamados centros de ossificação. Nesses centros, células mesenquimais expressam o fator de transcrição RUNX2 e se diferenciam em células osteoprogenitoras. Essas células se diferenciam em osteoblastos sob a influência de alguns fatores como a BMP-7. A BMP-7 é utilizada terapêuticamente nos tratamentos de defeitos ósseos críticos.

Os osteoblastos ~~em processo de~~ ~~se~~ começam então a depositar matriz óssea secretando proteínas de ligação ao cálcio como osteonectina e osteocalcina e que podem ser utilizados como biomarcadores de função osteoblástica, além de vesículas que participam da atividade de mineralização. Sendo assim, vão se formando travículos ósseos que confluem formando o osso. O osteoblasto em atividade de síntese é uma célula cúbica com citoplasma basófilo devido à abundância de retículo endoplasmático granular em seu citoplasma.

A ossificação endocentral ocorre principalmente na formação dos ossos longos.

Durante a vida intra-uterina, células mesenquimais se organizam na região onde se formará os ossos, se diferenciando então em condrócitos que formam um molde de cartilagem hialina. Esse molde possui duas extremidades dilatadas onde se formará as futuras epífises e uma extremidade alongada onde se formará a diáfise.

Células condroprogenitoras na periferia deste molde se diferenciam em osteoblastos que formam um caso ósseo ao redor desta estrutura.

Os condrócitos no interior da matriz cartilaginosa sofrem hipertrofia, e a começar a secretar TNAP e a matriz se torna calcificada.

Vasos sanguíneos invadem a região da matriz calcificada levando osteoblastos que começam a depositar osso estival na molde cartilaginosa. Sendo assim surge o centro de ossificação primária e não se formando trabéculas ósseas. Os vasos sanguíneos que invadiram o molde também levam células-tronco hematopoiéticas que irão se diferenciar em osteoblastos. Eles participam da remodelação óssea para formar o canal medular. Centros de ossificação secundários também surgem nas epífises e ao maxilamento, existe uma placa cartilaginosa entre a epífise e a diáfise que será responsável pelo crescimento longitudinal do osso. Essa placa é o disco epifisário e apresenta cinco zonas de conjugação: reparo, proliferação, hipertrofia, calcificação e ossificação.

No contexto da pesquisa translacional, enxertos feitos de materiais biomiméticos podem ser utilizados na reparação de defeitos críticos ósseos. Esses materiais podem ser celularizados com células tronco mesenquimais e expostas a meios de diferenciação osteogênica para então ser transplantada.