



CODIGO DA PROVA:

M049/2020



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 e Pesquisa Translacional

OS TESTÍCULOS SÃO ESTRUTURAS LOCALIZADAS NA BOLSA ESCROTAL, SENDO ESTES AS GÔNADAS MASCULINAS. EM TERMOS HISTOLÓGICOS OS TESTÍCULOS SÃO CONSTITUÍDOS PELOS TÚBULOS SEMINÍFEROS E O INTERSTÍCIO. NOS TÚBULOS SEMINÍFEROS ESTÃO LOCALIZADAS DOIS TIPOS DE CÉLULAS PRINCIPAIS: AS CÉLULAS DE SERTOLI E AS CÉLULAS GERMINATIVAS. AS CÉLULAS DE SERTOLI APRESENTAM NÚCLEO OVAL E CITOPLASMA COM PREDOMINÂNCIA DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO E LISOSSOMOS, ALÉM DE MITOCÔNDRIAS ABUNDANTES. ESSAS CÉLULAS SÃO AS RESPONSÁVEIS PELA NUTRIÇÃO E PROTEÇÃO DOS ESPERMATÓCITOS. JÁ AS CÉLULAS GERMINATIVAS CONSTITUEM AS ESPERMATOGÔNIAS, ESPERMATÓCITOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS. IMPORTANTEMENTE, AS CÉLULAS DE SERTOLI RESPONDEM AO HORMÔNIO FSH. JÁ NO INTERSTÍCIO ESTÃO LOCALIZADAS AS CÉLULAS DE LEYDIG. ESSAS CÉLULAS DE NÚCLEOS GRANDES E CITOPLASMA COM PREDOMÍNIO DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LISO E VESÍCULAS CONTENDO GOTÍCULAS DE LÍPIOS SÃO AS RESPONSÁVEIS PELA SÍNTESE E PRODUÇÃO DE TESTOSTERONA, PRINCIPAL HORMÔNIO SEXUAL MASCULINO E RESPONSÁVEL PELAS CARACTERÍSTICAS SECUNDÁRIAS/FENOTÍPICAS MASCULINAS E PELA MODULAÇÃO DA ESPERMATOGÊNESE. EM ADIÇÃO, AS CÉLULAS DE SERTOLI, CITADAS ANTERIORMENTE, CONSTITUEM A BARRERA HEMATO TESTICULAR QUE PROTEGE O AMBIENTE CONTRA AGENTES E ELEMENTOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO. DIANTE DAS OBSERVAÇÕES HISTOLÓGICAS E FUNCIONAIS ACIMA, AS

↙
E responde ao
hormônio LH

1



Comissão Organizadora do Concurso
Gabinete da Direção
ICB - UFRJ

PESQUISAS TRANSLACIONAIS ESTÃO CONCENTRADAS EM
SUPERAR ALGUNS DESAFIOS IMPORTANTES DEVIDO A SUA
IMPLICÂNCIA MÉDICA/CLÍNICA E SUA RELEVÂNCIA SOCIAL.
A SEGUIR, VOU DESTACAR OS PRINCIPAIS PONTOS A SEREM
EXPLORADOS NAS PESQUISAS TRANSLACIONAIS ~~A~~
~~INFERILIDADE~~ INFERTILIDADE MASCULINA - MUITOS HOMENS
ENFRENTAM ESSE PROBLEMA. SE A GÊNESE DA QUESTÃO FOR
ALGUMA SITUAÇÃO RELACIONADA AO TESTÍCULO - O INDIVÍDUO
PODE SER BENEFICIADO COM ALGUMA TERAPIA FARMACOLÓGICA.
NESSA SENTIDO HÁ ^{ALGUNS} ESTUDOS PROFUNDOS SOBRE MECANISMOS
CELULARES, MOLECULARES E BIOCÍMICOS DE VIAS E INTERAÇÕES
CÉLULA-CÉLULA NOS TESTÍCULOS. ATUALMENTE COM O AVANÇO
DA CIÊNCIA, JÁ É POSSÍVEL GERAR CÉLULAS GERMINATIVAS
EM LABORATÓRIO A PARTIR DE CÉLULAS TRONCO E TAMBÉM
PROMOVER SUA MATURASÃO. EM PARALELO OUTRA SITUAÇÃO
IMPORTANTE É A BAIXA PRODUÇÃO DE ~~TEST~~ TESTOSTERONA
E SUAS IMPLICAÇÕES ORGÂNICAS. MUITAS PESSOAS ACABAM
FAZENDO REPOSIÇÃO HORMONAL, OU MESMO ~~EM~~ TENTANDO
DIMINUIR AS CONCENTRAÇÕES DE ~~TEST~~ TESTOSTERONA PARA
POR EXEMPLO, RETARDAR/DIMINUIR A ALOPÍDIA ANDROGÊNICA
EM HOMENS. PORTANTO, ESTUDOS TRANSLACIONAIS A
RESPEITO DOS CICLOS, CONCENTRAÇÕES, INTERAÇÕES DA
TESTOSTERONA SÃO DE EXTREMA RELEVÂNCIA.

- CONCLUSÃO NAS PÁGINAS ~~5~~ 6 e 7 -

Ponto 1: OSSIFICAÇÃO E PESQUISA TRANSLACIONAL

O TECIDO ÓSSEO É MAJORITARIAMENTE RESPONSÁVEL POR FUNÇÕES ESTRUTURAIS, SUSTENTAÇÃO E PROTEÇÃO, MAS TAMBÉM ESTÁ ENVOLVIDO NO METABOLISMO DE CÁLCIO, ELIMINAÇÃO DE TOXINAS E REGULAÇÃO HORMONAL. AS PRINCIPAIS CÉLULAS SÃO OS OSTEOBLASTOS, OS OSTEOCITOS, AS CÉLULAS DE REVESTIMENTO E OS OSTEOCLASTOS. DO PONTO DE VISTA HISTOLÓGICO, OS OSTEOBLASTOS APRESENTAM NÚCLEO ESFÉRICO SITUADO NA PORÇÃO BASAL DA CÉLULA, SENDO ESTE ABUNDANTE EM EUCROMATINA DEVIDO A SUA INTANSA CAPACIDADE DE SÍNTESE - ESPECIALMENTE MATRIZ EXTRACELULAR. SEU CITOPLASMA É BASÓFILO DEVIDO A ABUNDÂNCIA DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO ASSOCIADO A INÚMEROS RIBOSSOMOS. O COMPLEXO DE GOLGI É DESENVOLVIDO E HÁ GRANDE QUANTIDADE DE MITOCONDRIAS. JÁ OS OSTEOCITOS APRESENTAM UM NÚCLEO ~~compacto~~ MAIS COMPACTO, SENDO UMA CÉLULA MAIS ATIVA E SEU CITOPLASMA É MAIS ESCASSO EM RELAÇÃO AOS OSTEOBLASTOS. AS CÉLULAS DE REVESTIMENTO, APRESENTAM NÚCLEOS MAIS OVAIS E SEU CITOPLASMA TAMBÉM É ESCASSO. ENTRETANTO, ESSAS CÉLULAS PODEM SE DIFERENCIAR EM OSTEOBLASTOS. POR FIM, OS OSTEOCLASTOS SÃO MULTINUCLEADOS (5-20 NÚCLEOS) LOCALIZADOS NA PERIFERIA DA CÉLULA. SEU CITOPLASMA É ACIDÓFILO DEVIDO A PRESENÇA DE GRANDE QUANTIDADE DE LISOSSOMOS E RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LISO. • DEVIDO A PRESENÇA DOS LISOSSOMOS E SUAS ENZIMAS HIDROLÍTICAS, OS OSTEOCLASTOS PARTICIPAM DA REABSORÇÃO ÓSSEA E REMODELAMENTO ÓSSEO. SOBRE O PROCESSO DE OSSIFICAÇÃO, NO QUAL AS CÉLULAS CITADAS PARTICIPAM, HÁ DOIS TIPOS PRINCIPAIS: OSSIFICAÇÃO INTRAMEMBRANOSA E OSSIFICAÇÃO ENDOCONDAL. NA OSSIFICAÇÃO INTRAMEMBRANOSA ~~intramembranosa~~ QUE ACONTECE EM OSSOS PLANOS, TAIS COMO OS DO CRÂNIO E CLAVÍCULA, AS CÉLULAS MESENQUIMAIS SE DIFERENCIAM EM OSTEOBLASTOS SOB ESTÍMULOS, OS OSTEOBLASTOS SINTETIZAM MATRIZ EXTRACELULAR, E COMEÇAM A SE DIFERENCIAR EM OSTEOCITOS. A MATRIZ SE CALCIFICA; AS PARTES ÓSSEAS COMEÇAM A SE UNIR, FORMANDO O OSSO LONGO. JÁ NA OSSIFICAÇÃO ENDOCONDAL, O INÍCIO SE DÁ EM UM MODELO DE CARTILAGEM HIALINA. OS CONDROCITOS SE HIPERTROFIAM, PROLIFERAM E MORREM - INÍCIO DA CALCIFICAÇÃO DA CARTILAGEM -

HÁ AINDA INVASÃO DE VASOS SANGUÍNIOS E DE CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS, OSTEOBLASTOS SINTETIZAM MATRIZ NO CENTRO DE OSSIFICAÇÃO. ~~Expressões variáveis e influência da remodelação~~ EM RELAÇÃO A PESQUISA TRANSLACIONAL, OS ESFORÇOS ESTÃO CONCENTRADOS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA E NO ENTARDECIMENTO DESTA MECANISMO FRENTE AS ADVERSIDADES. TAMBÉM É NOTÓRIO QUE O ENVELHECIMENTO ACARRETA EM DECLÍNIOS FUNCIONAIS EM decorrência DE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS IMPORTANTES, TAIS COMO A REABSORÇÃO ÓSSEA, QUE PODE LEVAR A quadros de OSTIOPATIAS e OSTEOPOROSE. NESTE SENTIDO, JÁ HÁ ESTUDOS EM CURSO SOBRE AS MOLÉCULAS DE SINALIZAÇÃO, ENVOLVIDAS COM O PROCESSO DE REABSORÇÃO ÓSSEA. AQUI, FALAREI ALGUMAS DAS MAIS IMPORTANTES:

RANKL → produzida por osteoblastos, se LIGAM ao RECEPTOR RANK de osteoclastos e ATIVAM ESSAS CÉLULAS PARA REABSORÇÃO ÓSSEA.

OGP → também produzida por osteoblastos, COMPETE PELO SÍTIO DE LIGAÇÃO DO RANK, IMPEDINDO QUE RANKL ATIVE OS OSTEOCLASTOS → INIBIÇÃO DA REABSORÇÃO ÓSSEA
IL1, IL6 e TNF α → IMPORTANTES CITOCINAS PRO INFLAMATÓRIAS que modulam ATIVIDADE DE OSTEOBLASTOS/OSTEOCLASTOS.

UM RAMO PROMISSOR DA PESQUISA TRANSLACIONAL NESTA TEMÁTICA É INVESTIGAR ESSA VIA RANKL/OGP NA TENTATIVA de BUSCAR NOVOS ALVOS que modulem a REABSORÇÃO ÓSSEA - NO CONTEXTO DO ENVELHECIMENTO POR EXEMPLO. POR OUTRO LADO, UMA OUTRA fonte de ^{INVESTIGAÇÃO} ~~desenvolvimento~~ é NA FORMAÇÃO de OSSOS E ^{DES}DESENVOLVIMENTO de próteses - EM CASO de FRATURAS DE BAIXO GRAU. ISSO JÁ É POSSÍVEL COM O ADVANTO DAS BIOMPRESSÕES. ALÉM DISSO, JÁ É POSSÍVEL OBTER CÉLULAS ÓSSEAS provenientes de células-tronco de pluripotência induzida.

→ CONCLUSÃO NAS PÁGINAS 6 e 7 -

Ponto 3: CAPILARES e PESQUISA TRANSLACIONAL

OS CAPILARES SÃO ESTRUTURAS QUE PERTENCEM AO SISTEMA CARDIOVASCULAR, FORMADOS POR UMA FINA CAMADA DE CÉLULAS ENDOTELIAIS. DO PONTO DE VISTA HISTOLÓGICO, AS CÉLULAS ENDOTELIAIS APRESENTAM UM NÚCLEO ALONGADO, CENTRAL e EUCROMÁTICO, EVIDENCIANDO SUA INTENSA CAPACIDADE DE SÍNTESE - ESPECIALMENTE MOLÉCULAS VASOATIVAS, DE SINALIZAÇÃO e DE COAGULAÇÃO. SEU CITOPLASMA TEM PREDOMÍNIO DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO RUGOSO, COMPLEXO DE GOLGI DEFINIDO e ABUNDÂNCIA EM MITOCONDRIAS. OUTRA CARACTERÍSTICA É A PRESENÇA DE VESÍCULAS ESPECIALIZADAS (PALAET) QUE COMPORTAM FATORES DE COAGULAÇÃO TAIS COMO O FATOR VON WILLEBRAND. COMO DITO, AS CÉLULAS ENDOTELIAIS SINTETIZAM MOLÉCULAS VASOATIVAS DE EXTREMA IMPORTÂNCIA, TAIS COMO O ÓXIDO NÍTRICO (NO), IMPORTANTE VASODILATADOR QUE DIMINUI A ~~pressão~~ RESISTÊNCIA VASCULAR e PORTANTO A PRESSÃO DO SANGUE - e a ENDOTELINA I, IMPORTANTE VASOCONSTRICTOR QUE AUMENTA A PRESSÃO, UMA VEZ QUE AUMENTA A RESISTÊNCIA VASCULAR. EM TERMOS DE PESQUISA TRANSLACIONAL, OS ESTUDOS TEM SE CONCENTRADO EM DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO QUE AFETAM OS CAPILARES - SITUAÇÕES QUE ENVOLVAM HIPÓXIA ou ISQUÊMIA. VALA RESSALTAR QUE OS CAPILARES CEREBRAIS, POR CONTA DOS ACIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS (AVE) ~~em situações de hipóxia~~ SÃO PARTICULARMENTE IMPORTANTES. ~~Essas condições~~ - ESSAS CONDIÇÕES JÁ podem SER ESTUDADAS EM LABORATÓRIO (VAR PÁGINAS 6 e 7)

OUTRO ASPECTO RELEVANTE É O DESENVOLVIMENTO DE CAPILARES EM LABORATÓRIO, SEJA ELE POR BIOMIMPRESSÃO ou POR CÉLULAS-TRONCO, ou AMBAS CONJUNTAMENTE.

⁶²
- CONCLUSÃO NAS PÁGINAS 7 -

CONSIDERAÇÕES FINAIS - TODOS OS PONTOS

A pesquisa translacional tem como base, acelerar a translação dos achados da pesquisa básica para as práticas clínicas, por meio de abordagens integrativas e eficientes. Por isso, ela fica entre o problema e a sua resolução. Nesse sentido, depende-se ~~de~~ muitas vezes de tecnologia de ponta e profissionais altamente capacitados. A abordagem multiômica que engloba genoma, epigenoma, mitoma, transcrito, proteômica, metabolômica, entre outros, foi uma verdadeira revolução. Uma outra abordagem extremamente eficiente e inteligente para a ~~área~~ pesquisa translacional em histologia é a geração de tecidos animais/humanos em laboratório, a partir de uma simples coleta de sangue. ~~É~~ É verdade que os estudos com tecidos e órgãos post-mortem tem sua relevância, mas em muitos casos não há reprodutibilidade e confiabilidade na amostragem. Há também o estudo realizado a partir de biópsias, entretanto salvo em condições de saúde onde é possível fazê-la e destiná-la para a pesquisa, em condições normais, do ponto de vista ético, são impraticáveis. ~~É~~ ~~já~~ ~~é~~ ~~possível~~ ~~obter~~ células tronco, a partir de reprogramação celular (vectors episomais e plasmídeos que incorporam sequências gênicas de interesse na célula a ser reprogramada) geradas a partir ~~de~~ células sanguíneas, da pele (fibroblastos), da saliva e até mesmo da urina. A partir dessas células tronco de pluripotência induzida (as chamadas iPSC) é possível estudar em laboratório praticamente todos os tecidos humanos. Não obstante, já houve um salto tecnológico e é possível gerar órgãos, como os organóides cardíacos, pulmonares, hepáticos, musculares e cerebrais. Todos esses modelos celulares são utilizados para estudar 1. Doenças / 2. Condições relacionadas ao desenvolvimento ou ao envelhecimento / 3. Testagem de drogas, fármacos ou outros agentes terapêuticos. Muitas vezes o uso de células-tronco é uma alternativa para o uso de ~~de~~ animais em pesquisa. Entretanto, em alguns casos o uso

ATUALMENTE

de modelos animais é indispensável. Nesse sentido, a pesquisa translacional promoveu uma grande revolução, ~~incorporando~~ incorporando ferramentas de edição genética na criação de modelos animais com mutações específicas que mimetizam determinadas condições humanas. São modelos ~~com mutações~~ ^{RATOS} com mutações que afetam a estrutura óssea, camundongos com mutações que provocam KADASIL, que afeta a rede de capilares do SNC e mutações específicas que causam déficits na produção de ~~testosterona~~ TESTOSTERONA. Além de tudo isso, a pesquisa translacional procura por alternativas ^{ACESSÍVEIS} ~~para a prática médica~~. Ressalto que um estudo pioneiro com LASER TERAPIA em roedores estimulou a reparação óssea e a formação de novos capilares - e hoje já ~~está~~ está ~~regularizado~~ como prática médica.

Regularizado