



CODIGO DA PROVA: MC47-ICB0009



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.

TEMA 3.

A farmacocinética compreende/estuda todo o trajeto que um fármaco faz no organismo humano, desde a administração até a sua eliminação.

A depender da via de administração, a farmacocinética pode ser diferente, sobretudo para fármacos orais. Compreender plenamente a farmacocinética de um novo fármaco é essencial para o avanço no desenvolvimento de novas terapias/estratégias terapêuticas.

No caso de fármacos de administração oral, a absorção é um fator importante, pois a absorção intestinal depende de diferentes fatores, como natureza química do fármaco, estado de ionização, lipofilia e metabolismo pela microbiota intestinal.

Fármacos ionizados apresentam menor taxa de absorção, pois devido a carga iônica, não conseguem transpor a membrana das células. Os fármacos hidrossolúveis também apresentam uma dificuldade. Portanto, conhecer e ajustar essas propriedades podem contribuir para o sucesso no desenvolvimento de novos fármacos pl. doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs). A distorção intestinal também é um fator importante na absorção dos fármacos. A distorção é caracterizada como um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, sobretudo em populações bacterianas, que compromete (o metabolismo) a composição dos metabólitos produzidos por essas bactérias, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e derivados do triptofano, compostos estes, que aumentam a atividade de células intestinais e favorece a absorção intestinal. A distribuição dos fármacos consiste na entrada do fármaco na via sistêmica, com sua consequente distribuição pl. diferentes tecidos-alvo. Neste sentido, as propriedades



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ

moleculares dos fármacos também influencia na biodisponibilidade. ~~Por exemplo~~ Um dos maiores desafios para o fármaco durante a distribuição é transpor algumas barreiras, como por exemplo a barreira hematoencefálica, barreira placentária, até mesmo as membranas celulares. Os fármacos podem ser absorvidos ou transpor essas barreiras por difusão pela membrana das células, o que depende de sua lipofiliabilidade, ou serem transportados através de transportadores de membrana. Conhecer essas propriedades é fundamental para o desenvolvimento de novos fármacos com sucesso. Para fármacos de administração oral, ainda temos o efeito de primeira passagem, onde o fármaco pode ser metabolizado por enzimas hepáticas que comprometem a taxa de absorção do fármaco. Esse efeito pode ser completo, onde o fármaco é metabolizado 100% e excretado, parcial, onde uma parte do fármaco é absorvido e outra parte é metabolizada e excretada, ou não haver metabolização do fármaco, garantindo 100% de biodisponibilidade. O conhecimento desses fenômenos é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, principalmente na eliminação da dose efetiva para garantir eficácia farmacológica. Conhecer essas propriedades ~~é~~ é fundamental para o estabelecimento de estratégias que visem a minimizar ou contornar os obstáculos formados na farmacodinâmica dos fármacos, como por exemplo, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, formulações capazes de aumentar a absorção de fármacos, como por exemplo nano partículas lipídicas / poliméricas com propriedades mucoadesivas. Essas formulações podem ser utilizadas para o incapsulamento de fármacos e tem como finalidade:

- \* aumentar a estabilidade dos fármacos, no trato gastrointestinal
- \* promover a liberação controlada de fármacos, impactando diretamente sobre a biodisponibilidade, farmacocinética e concentração do ativo.
- \* aumentar a absorção de fármacos no intestino, como por exemplo nanopartículas recobertas com polissacarídeos mucoadesivos, como por exemplo  $\beta$ -glucana,
- \* entrega direcionada dos fármacos, por exemplo, o uso de nanopartículas recobertas por polímeros sensíveis ao pH, onde essas nanopartículas resistem ao pH ácido do estômago, mas se degradam na faixa de pH do intestino, promovendo assim a liberação do fármaco diretamente no intestino, protegendo-o da degradação

no estomago.

\* Nano partículas funcionalizadas também são uma boa estratégia p/ o direcionamento de fármacos e podem ajudar a contornar os obstáculos da farmacocinética, como por exemplo sistemas, receptores com anticorpos, monoclonais p/ um tipo específico de célula. Além disso, é importante conhecer o metabolismo dos fármacos, pois podem ser convertidos em compostos ativos, inativos, ou tóxicos.

Dentro desse contexto, a medicina de precisão e a farmacogenômica têm impactado positivamente na translacionalidade de fármacos.

Com análises genômicas de pacientes, é possível compreender se há polimorfismos/mutações em enzimas que metabolizam os fármacos, como por exemplo a mutação no gene que codifica

CYP2D6 que leva a metabolização acelerada da codeína, e ajudar na escolha terapêutica mais adequada.

- Conhecer a farmacocinética de um novo fármaco é uma tarefa complexa, que exige um conhecimento multidisciplinar e a realização de diversos experimentos, que vão desde experimentos com animais até testes em humanos.

~~Depende do processo de análise farmacocinética de um novo fármaco (candidato a fármaco), etc.~~

Durante a fase inicial do estudo da farmacocinética de um candidato a fármaco, várias evidências podem não ser aplicadas a humanos, considerando que os ensaios iniciais são realizados geralmente em animais de experimentação.

Portanto, é importante estabelecer modelos experimentais em animais que se aproximem mais da fisiologia humana, como o desenvolvimento de animais humanizados, quimerizados para expressarem proteínas humanas, como transportadores de membrana por exemplo. O uso de xenograftos também representa uma estratégia interessante p/ aprimorar os conhecimentos de farmacocinética em animais, como por exemplo, xenograftos de pele humana p/ avaliação da absorção transcutânea de fármacos em roedores.

## TEMA 4:

Os receptores acoplados a proteína G (GPCRs) representam a principal classe de receptores farmacológicos, considerando que cerca de 30-40% dos fármacos atuam nesse alvo. Esses receptores são transmembranares, e apresentam 7 domínios. A porção extracelular interage com seus ligandos, enquanto que a porção intracelular está acoplada a proteína G. A proteína G é trimérica e possui as subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , sendo que a subunidade  $\alpha$  é a que apresenta atividade catalítica. Após a ativação do GPCR, há uma mudança de conformação no receptor que leva à conversão de GDP em GTP e a subunidade  $\alpha$  se desprende do receptor e ativa vias a jusante.

Existem diferentes subtipos de proteína G, e consequentemente diferentes desfechos celulares em função dessa subunidade.

A proteína  $G_s$  ativa adenilato ciclase, uma enzima de membrana que converte ATP em AMP, um segundo mensageiro que modula a atividade celular pela fosforilação de PKA, com consequente abertura de canais iônicos. A proteína  $G_i$ , quando ativada, inibe a atividade catalítica da adenilato ciclase com consequente diminuição nos níveis de AMP intracelular.

A subunidade  $\alpha$  da proteína G pode ainda ser do tipo  $\alpha_q$ , que quando ativada, ativa a fosfolipase C (PLC), uma enzima de membrana que converte PIP2 em IP3 e DAG. Esses

segundos mensageiros atuam sobre PKC e favorecem o influxo de  $Ca^{2+}$  para dentro da célula, resultando em uma resposta celular. Ainda, a subunidade  $\alpha$  da proteína G pode ser do tipo  $\alpha_{12}$ , que ativa GTPases aumentando a concentração de que intracelular. O entendimento dessas vias de sinalização é importante para a compreensão da ação dos fármacos em diferentes contextos. Vários receptores acoplados a proteína G podem estar ligados a diferentes subunidades  $\alpha$  da proteína G, o que depende do tecido/célula em que o receptor está exposto. Por exemplo, os receptores FFAR podem estar associados a proteínas  $G_{\alpha_s}$ ,  $\alpha_i$  ou  $\alpha_q$ , o que apesar de ampliar seu potencial terapêutico, reduz sua especificidade, o que explica porque diferentes desfechos com a terapia com agonistas de FFAR  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$ , o que depende do contexto patológico envolvido e do tecido alvo.

A compreensão dos mecanismos de transdução de sinal

também ajudam a avançar as pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos com ação nas vias a jusante a ativação do GPCR, como por exemplo o bloqueio de proteínas quinases intracelulares e segundos mensageiros.

Os receptores tirosina quinases também são receptores transmembrana que possuem domínios intra e extracelulares. Diferente dos GPCRs, os receptores tirosina quinases não estão acoplados a proteínas acessórias e sofrem autofosforilação quando ativado. Sua autofosforilação leva a ativação de diferentes cascatas de sinalização intracelular, como JAK/STAT, mTOR, Ras/Raf, MEK/ERK/AKT. A ativação e de fosforilação dessas proteínas que resulta em um diferentes desfechos celulares, como migração, proliferação e metabolismo. O conhecimento/entendimento desses processos auxilia no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com base na agonismo/antagonismo do receptor, ou na inibição de enzimas intracelulares decorrentes da ativação desse tipo de receptor. Assim como os receptores GPCRs e TKRs, os canais iônicos também representam um importante alvo para o desenvolvimento de novos fármacos, os DCNTs. Esses receptores controlam o equilíbrio osmótico das células e modulam o potencial de membrana pelo controle de ions  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}^+$  na célula, o que pode resultar em desfechos celulares relevantes em diferentes contextos fisiológicos, como na secreção de citocinas, quimioquinas, fatores de crescimento, transmissão de sinapses.

Conhecer a estrutura desses receptores é essencial para identificar regiões de ligação para o desenvolvimento de fármacos. Com isso, os avanços da química computacional e modelagem molecular têm acelerado o processo de descoberta de fármacos para DCNTs. Essas estratégias compreendem o uso de docking molecular para determinar a interação de ligantes com seus respectivos receptores, e de dinâmica molecular, que visa entender não apenas a interação ligante-receptor, mas também a resposta molecular que se dá a partir da ligação do fármaco no receptor. Com isso, é possível prever as possíveis interações que um candidato a fármaco tem com seu receptor e aumentar as chances de sucesso nos ensaios pré-clínicos.

Outras estratégias também podem ser usadas para compreender o papel dos ligantes nos seus receptores, como por exemplo o uso de animais knockout para determinados

alvos, como os próprios receptores ou mesmo proteínas intracelulares relacionadas a ativação dos receptores. Com isso é possível provar os conceitos estabelecidos em fases mais iniciais do desenvolvimento de fármacos, bem como compreender o efeito in vivo desses alvos em diferentes contextos.

~~As características dos alvos e a importância da ativação dos receptores~~  
Ao conhecer as vias de transdução de sinal dos receptores farmacológicos, é possível estabelecer novas técnicas que aceleram a pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos, como a HTS (High Throughput Screening) onde é possível avaliar a ação de uma infinidade de compostos (protótipos) ao mesmo tempo. Essa técnica pode ser baseada em desfecho celular, atividade enzimática e ligação ao receptor. Portanto, conhecer as vias de transdução de sinal pode ajudar a acelerar esses ensaios de triagem molecular e aumentar as chances de escolher compostos com maior potencial translacional, sobretudo quando esses alvos estudados nos sistemas HTS são humanos.

Ao conhecer os mecanismos envolvidos na ativação dos receptores farmacológicos, é possível padronizar experimentos *in vitro* para avaliações farmacológicas e análise do mecanismo de ação de candidatos a fármacos. Esses ensaios podem ser baseados em desfecho celular, por exemplo migração, proliferação, apoptose ou de diferenciação, por exemplo avaliação da atividade enzimática por *Microarray*, avaliação da concentração citoplasmática de segundos mensageiros, ou mesmo no uso de siRNA para abater efeitos esperados pelo agonismo ou antagonismo dos receptores, tanto em abordagens *in vitro* quanto *in vivo*.

TEMA 9:

A depressão e a ansiedade são ~~doenças~~ ~~psíquicas~~ ~~que~~ ~~se~~ ~~desenvolvem~~ ~~em~~ ~~indivíduos~~ ~~com~~ ~~distúrbios~~ ~~do~~ ~~humor~~ ~~e~~ ~~comportamento~~, e são consideradas hoje uma pandemia. Com o aumento dos casos de ansiedade e depressão, existe uma forte necessidade de desenvolver novas terapias com menos efeitos colaterais.

Embora a ansiedade e a depressão sejam bastante diferentes, compartilham várias características.

No caso da depressão, a hipótese monoaminérgica é considerada o fator determinante para o estabelecimento do transtorno de humor. Nessa hipótese, há redução de serotonina, dopamina e norepinefrina, que cronicamente leva aos transtornos comportamentais da depressão, como falta de humor, anorexia, sensação de impotência, fadiga e pensamentos ruins.

Dentre os tratamentos atuais para o tratamento da depressão, destacam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) que inibem a recaptação da serotonina tanto pelos neurônios pré e pós sinápticos, aumentando sua permanência na fenda sináptica e favorecendo sua ligação no receptor 5HT no neurônio pós sináptico. Os IRSN (inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina também são considerados tratamentos de primeira escolha para o tratamento da depressão, e seu princípio é o mesmo dos ISRS, contudo também bloqueiam a recaptação de noradrenalina.

Existem várias iniciativas terapêuticas no tratamento da depressão, sendo dentre estas, a translocada da BHE uma delas. Além disso, a depressão possui um fator imunológico associado, o que leva a uma neuroinflamação caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  provenientes da micróglia. Outro ponto que contribui para a neuroinflamação é a microbiota intestinal. sabe-se que cerca de 90% da produção de serotonina acontece no trato intestinal, e disregulação nas comunidades microbianas intestinais pode prejudicar essa produção.

Além disso, a disbiose intestinal leva ao aumento da permeabilidade intestinal, levando a translocação de bactérias e moléculas derivadas dessas bactérias PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos, que recentemente foram renomeados como MAMPs (padrões moleculares associados a microrganismos) como LPS

por exemplo, e essa translocação promove uma inflamação sistêmica que pode contribuir com a neuroinflamação presente na depressão. Além disso, o metabolismo da microbiota pode impactar diretamente na depressão. A redução de bactérias produtoras de AGCC leva a diminuição desses metabólitos, que são considerados importantes imunomoduladores tanto intestinais quanto sistêmicos. ~~Essas alterações também alteram o perfil epigenético~~ o que pode potencializar a neuroinflamação na depressão. Além dos AGCC, derivados do triptofano e dos ácidos biliares, também metabólitos da microbiota podem promover neuroproteção do ponto de vista da neuroinflamação. Essa conexão entre a microbiota e doenças que afetam o cérebro é conhecida como eixo intestino-cérebro e tem atraído bastante atenção da comunidade científica.

Esse interesse se dá pela grande versatilidade no desenvolvimento de estratégias focadas na microbiota, como o uso de prebióticos (substâncias utilizadas como fonte de carbono por bactérias da microbiota, que gera a partir de sua fermentação, os AGCC), probióticos, que são bactérias vivas que quando consumidas em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro. No caso dos probióticos, eles podem ser produtores de metabólitos importantes para a saúde humana, ou mesmo serem usados para equilibrar a composição da microbiota, levando a eubiose e impactando positivamente na barreira intestinal e num metabolismo mais imunomodulador. O uso de simbióticos (probiótico + prebiótico) também é uma estratégia para o manejo dos transtornos de depressão no contexto da neuroinflamação. Estudos têm demonstrado que a manipulação da microbiota com consequente aumento na produção de AGCC leva a uma modificação no perfil epigenético de células em diferentes regiões, inclusive o cérebro, regulando a expressão de genes importantes para a neurotransmissão como *Smad3* ~~por~~ pelo aumento do grau de acetilação (principalmente acetilado) de histonas, uma modificação pós-traducional que impacta no empacotamento da cromatina e expressão gênica.

Diferente da depressão o transtorno de ansiedade são caracterizados por hiperativação do sistema adrenérgico, com hiperresponsividade à adrenalina e noradrenalina, e também tem forte participação do eixo HPA, levando ao aumento agudo de cortisol, aumentando



o comportamento ansioso. Diferente da depressão, que tem um componente inflamatório importante, nos quadros de ansiedade é observado um estado de oxidação importante que compromete a neurotransmissão e liberação dos neurotransmissores.

O tratamento atual para transtornos de depressão é feito com uso de benzodiazepínicos, que são agonistas de GABA, a principal via reguladora do SNC, e tem como objetivo promover a manutenção dos sintomas da ansiedade; agitação, angústia, medo. Também são utilizados  $\beta$ -bloqueadores não  $\beta_1$  seletivos para manutenção da resposta a adrenalina/noradrenalina, como tremores, palpitações, contrações da musculatura lisa do trato gastrointestinal, e é geralmente indicado para melhorar a performance

do paciente em situações que possam desencadear a ansiedade, como apresentações públicas, reuniões importantes, entre outros. Os antagonistas dos receptores NMDA são utilizados para atenuar (atenuar) os efeitos neuroestimulantes do glutamato, uma via também importante no desenvolvimento dos transtornos mentais como ansiedade.

Um dos principais limitadores no desenvolvimento de fármacos para depressão e ansiedade, é a ausência de marcadores de prognóstico, ficando na dependência do desfecho farmacológico (eficácia) que é dependente do relato do paciente. Nesse sentido a busca por marcadores moleculares dos distúrbios da ansiedade e depressão são uma perspectiva importante para o desenvolvimento de novas terapias. O sequenciamento de nova geração e a farmacogenômica são ferramentas promissoras para a descoberta de possíveis marcadores genéticos de predisposição e resistência farmacoterapêutica, enquanto a proteômica e metabolômica reforçam o campo da busca por marcadores moleculares relevantes. Os psicodélicos surgem como uma proposta emergente para o tratamento dos transtornos mentais, sobretudo da depressão. Trabalhos recentes publicados pelo Dr. Sidarta Ribeiro tem demonstrado efeitos antidepressivos interessantes da psilocibina em apuradas dependências químicas, o que é uma recorrência comum no uso de antidepressivos e ansiolíticos, como os benzodiazepínicos, por exemplo o clonazepam.