

LÍNGUA PORTUGUESA

TEXTO – COMO PREVENIR DOENÇAS GENÉTICAS

Marcello Valle

Para alguns casais, gerar uma criança é uma decisão ética. Alguns são portadores de doenças genéticas e temem que seus filhos sofram do mesmo problema. São problemas como hemofilia, distrofia muscular, anemia falciforme e alterações ligadas ao fator Rh. Entretanto, há uma técnica que permite gerar bebês saudáveis. Trata-se do Diagnóstico Genético Pré-Implantação (ou PGD).

Essa técnica foi desenvolvida há uma década por pesquisadores londrinos e não foi bem recebida de imediato, pois criava impasses éticos. Via-se no PGD uma maneira de os pais controlarem o perfil genético e escolherem o sexo do futuro bebê.

Hoje, o PGD é totalmente aceito, inclusive no Brasil, e é uma forma precoce de diagnóstico pré-natal. É feito por meio de uma biópsia do embrião no seu terceiro dia de vida para detectar possíveis doenças. É um procedimento tecnicamente desafiador, que exige um bom entendimento de embriologia e biologia molecular.

O PGD associa métodos aplicados em reprodução assistida às técnicas de investigação genética. A biópsia do embrião inicial (entre seis e dez células) permite o estudo genético de uma única célula, possibilitando a transferência de embriões normais para as características testadas.

No Brasil, o Código de Ética do Conselho Federal de Medicina não permite a seleção sexual do embrião. Entretanto, especificamente no caso de haver doença genética ligada ao sexo (como hemofilia), é possível identificar os embriões masculinos e femininos, transferindo apenas o sexo que não tem possibilidade de ter a doença. O PGD é também indicado em casos de gravidez tardia, em especial nas gestantes acima de 35 anos. Quanto maior a idade, mais chance de dar à luz bebês com problema genéticos e de sofrer aborto espontâneo.

1. "Para alguns casais, gerar uma criança é uma decisão ética"; a forma de reescrever-se essa frase com alteração de seu sentido é:
 - (A) Para alguns casais, é uma decisão ética gerar uma criança;
 - (B) Gerar uma criança, para alguns casais, é uma decisão ética;
 - (C) É uma decisão ética, para alguns casais, gerar uma criança;
 - (D) É uma decisão ética gerar uma criança para alguns casais;
 - (E) Gerar uma criança é uma decisão ética, para alguns casais.
2. Se a decisão é "ética" ele interfere com valores:
 - (A) econômicos;
 - (B) políticos;
 - (C) morais;
 - (D) religiosos;
 - (E) sociais.
3. "Essa técnica foi desenvolvida há uma década por pesquisadores londrinos e não foi bem recebida de imediato, pois criava impasses éticos. Via-se no PGD uma maneira de os pais controlarem o perfil genético e escolherem o sexo do futuro bebê"; o comentário INCORRETO sobre esse segmento do texto é:
 - (A) a técnica aludida é a do PGD;
 - (B) a técnica vem sendo desenvolvida por dez anos;
 - (C) o impasse ético aludido é o do controle genético;
 - (D) escolher o sexo do futuro bebê não é visto como um fato positivo;
 - (E) a técnica do PGD demorou um pouco a ser aceita.
4. O PGD é "uma forma precoce de diagnóstico pré-natal"; isso significa que o PGD:
 - (A) ainda não está totalmente desenvolvido;
 - (B) identifica bem cedo problemas do embrião;
 - (C) é feito com a finalidade de antecipar o nascimento do bebê;
 - (D) indica problemas do bebê pouco antes do nascimento;
 - (E) alerta para o caso de o bebê nascer antes do momento previsto.
5. "É um procedimento tecnicamente desafiador"; esta afirmação se justifica porque:
 - (A) o PGD exige bom preparo dos profissionais;
 - (B) é um procedimento ainda bastante novo;
 - (C) se trata de um procedimento não totalmente conhecido;
 - (D) a técnica deve ser adquirida em tempo recorde;
 - (E) o PGD é realizado com risco de morte da paciente grávida.
6. "o Código de Ética do Conselho Federal de Medicina **não permite** a seleção sexual do embrião"; a forma em **negrito** equivale à forma "proibe". A alternativa em que a equivalência apontada está ERRADA é:
 - (A) não trabalha aos domingos = descansa aos domingos;
 - (B) não aceita trabalho pesado = recusa trabalho pesado;
 - (C) não intervém na briga = participa da briga;
 - (D) não falou diante do juiz = emudeceu diante do juiz;
 - (E) não sabe a verdade = ignora a verdade.
7. "aborto espontâneo", referido na última linha do texto, é aquele que:
 - (A) ocorre sem que tenha sido provocado;
 - (B) é causado por medicamentos específicos;
 - (C) é fruto da vontade da gestante;
 - (D) acontece em casos de perigo de vida para a gestante;
 - (E) é provocado exclusivamente pelo próprio embrião

8. "espontâneo" é palavra grafada com S; a alternativa abaixo que mostra uma palavra erradamente grafada é:
- (A) misto;
 - (B) sesta;
 - (C) estender;
 - (D) esplêndido;
 - (E) extinguir.
9. O principal objetivo deste texto deve ser:
- (A) causar interesse nos leitores pela seleção do sexo dos bebês;
 - (B) criticar certas posições retrógradas de nossas autoridades médicas;
 - (C) informar os leitores sobre questões médicas;
 - (D) analisar questões sobre o ponto de vista social;
 - (E) provocar suspense por meio de ocultamento de dados.
10. "Hoje o PGD é totalmente aceito, inclusive no Brasil"; esta frase significa que o PGD é aceito:
- (A) em todos os países, até mesmo no Brasil;
 - (B) sem restrições, mesmo no Brasil;
 - (C) em todos os lugares, exceto no Brasil;
 - (D) de forma ampla e em todos os países, até no Brasil;
 - (E) no Brasil, mesmo que não totalmente.

PRODUÇÃO DE INSUMOS PARA SAÚDE

11. Sobre salas de classe 1.000, NÃO é correto afirmar:

- (A) são ambientes controlados;
- (B) a vazão de ar de insuflamento, em função do volume da sala, é um parâmetro de projeto;
- (C) contagem microbiana e de partículas no ar, são monitorados e comparados a padrões de qualidade;
- (D) não há necessidade de monitoramento microbiológico das superfícies;
- (E) o fluxo de pessoal e de material deve ser rigidamente definido por procedimento operacional padronizado.

12. Podem ser consideradas como características de projeto e construção de áreas de processamento asséptico afirmativas abaixo, EXCETO:

- (A) paredes, tetos e pisos devem ser lisos, facilmente limpáveis, com cantos arredondados;
- (B) deve haver controles de temperatura e umidade;
- (C) o suprimento de ar da área deve ser através de filtros de alta eficiência de remoção de partículas e sempre em fluxo laminar;
- (D) deve haver sistema de monitoramento das condições ambientais;
- (E) deve haver sistema de limpeza e desinfecção das salas e equipamentos de processamento asséptico planejados.

13. Avalie as afirmativas abaixo sobre ambientes controlados:

- I. As classificações de áreas limpas e salas limpas baseiam-se na qualidade microbiológica do ar e das superfícies.
- II. De acordo com as boas práticas de fabricação, a melhor forma de monitoramento da qualidade microbiológica do ar consiste em se utilizar placas de Petri com meio de cultura que são abertas e expostas ao ambiente, em amostragem estática, em pontos definidos da área de processamento, por dado intervalo de tempo.
- III. Deve haver um programa de monitoramento microbiológico rotineiro das áreas classificadas.
- IV. Uma sala classe 1000 pode ser definida como aquela que apresenta, no máximo, uma unidade formadora de colônia por metro cúbico de ar amostrado (1 UFC/m³ de ar ou 1 UFC por 1000 Litros de ar).
- V. É obrigatório sempre proceder a identificação da flora encontrada nas placas com meio de cultura utilizadas no monitoramento do ambiente controlado.

Estão corretas:

- (A) I, II e V, apenas;
- (B) I e III apenas;
- (C) II e V apenas;
- (D) I, II e IV, apenas;
- (E) III e IV, apenas.

14. Sobre classificação de salas limpas, baseada na contagem de partículas do ar, está correto afirmar que:

- (A) uma sala de classe 10.000 pode apresentar uma contagem de 10.000 partículas menores que 5mm por litro de ar;
- (B) um módulo de fluxo laminar que apresenta classe 100, possui como especificação 3500 partículas menores que 5 mm por metro cúbico de ar (100 partículas menores que 5mm por pé cúbico de ar);
- (C) uma área classe 1.000 pode apresentar contagem de 1.000 partículas viáveis por metro cúbico de ar (1 UFC por litro de ar);
- (D) o envase asséptico de medicamentos injetáveis deve ocorrer numa área de classe 100.000;
- (E) uma cabina de fluxo laminar, classe 100, não pode apresentar partículas viáveis, independentemente do volume de ar amostrado.

15. Julgue as afirmativas abaixo sobre áreas de processamento asséptico de medicamentos estéreis.

- I. As áreas de produção são classificadas de acordo com características do ar em graus A, B, C e D.
- II. Os graus A, C e D correspondem às classes 100, 10.000 e 100.000, respectivamente.
- III. O envasamento asséptico de medicamentos estéreis pode ser realizado numa área grau C
- IV. A entrada de pessoal e materiais em áreas limpas deve ser através de "air-locks".
- V. O grau C corresponde a 10.000 partículas menores que 0,5mm por metro cúbico de ar.

As afirmativas corretas são:

- (A) III e V, apenas;
- (B) II, III e V, apenas;
- (C) I e IV, apenas;
- (D) II e IV, apenas;
- (E) I, II e IV, apenas.

16. Sobre nível de garantia de esterilidade, NÃO é correto afirmar que:

- (A) é um termo utilizado para descrever a confiabilidade de um processo de esterilização;
- (B) devem ser quantificado e garantido através da validação do ciclo de esterilização;
- (C) baseia-se na exposição ao agente de esterilização de maneira que possa ser verificado que a probabilidade de sobrevivência esporos de microrganismos ultra-resistentes é de 10⁻⁶;
- (D) pode ser definido como a capacidade de produção de 1000 unidades com apenas uma falha de esterilidade;
- (E) em unidades de envasamento asséptico, deve ser evidenciado através de "media-fill", ou seja, simulação do processo com meio de cultura.

17. Ao final de um ciclo de esterilização de materiais em autoclave, por exposição ao vapor d'água saturado a 121°C, uma carga de material inicialmente seco, deve se apresentar, preferencialmente:
- completamente seca, com a embalagem íntegra;
 - úmida, pois o vapor d'água se condensará sobre as superfícies;
 - completamente seca e fria;
 - parcialmente úmida; a embalagem deve ser toda em plástico, pois o papel pode se rasgar com a umidade;
 - com marcas amarelas, que indicam a passagem do vapor d'água.
18. Para uma área de processamento asséptico, a forma de se acondicionar materiais para esterilização em autoclaves, é melhor descrita como:
- materiais em embalagens plásticas, para evitar rasgos e completamente vedadas para evitar contaminação após o ciclo;
 - materiais em embalagens compostas de plástico e papel, pois o papel permite a permeação de vapor d'água durante o ciclo. A embalagem deve ser dupla, sendo a externa a ser retirada no acesso à área de processamento asséptico;
 - materiais em caixas de aço, embrulhados em papel-alumínio;
 - materiais em caixas de aço, embrulhados em sacos plásticos;
 - materiais embalados em papel Kraft, embalagem dupla, sendo a externa para retirada no acesso à área de processamento asséptico.
19. Um método de despirogenização que, em tese, pode ser aplicado a qualquer matéria é:
- limpeza química com álcool a 70%;
 - exposição ao calor seco a 270°C por 2 horas;
 - esterilização em autoclave a 121°C por 40 minutos;
 - lavagem com solução de hidróxido de sódio a 2% (p./v.);
 - lavagem com solução sulfo-crômica.
20. Sabe-se que num processo de esterilização por calor úmido, em autoclave, o agente responsável pela eliminação de microrganismos viáveis é o vapor d'água saturado. A presença de bolsas de ar no interior de materiais como garrações e mangueiras, a serem esterilizados, pode resultar no não contato do vapor d'água com alguma superfície e na conseqüente não esterilização do material. A remoção de bolsas de ar do interior da carga a ser esterilizada, que esteja convenientemente embalada, está associada a:
- aumento do tempo de exposição do vapor;
 - aumento da pressão do vapor d'água;
 - lavagem prévia do material;
 - exposição da carga a vácuo ao final do ciclo;
 - pré-condicionamento da carga com pulsos de vácuo e vapor alternados.
21. Uma característica desejável dos materiais após um ciclo de esterilização em autoclave é que estejam secos. Esta característica será conseguida preferencialmente através de:
- aumento da pressão de exposição durante o ciclo;
 - aumento da temperatura do ciclo;
 - pós-condicionamento com ar comprimido;
 - utilização de vácuo após o tempo de exposição ao vapor;
 - colocação do material num forno, após o ciclo.
22. Sobre dois ciclos de esterilização hipotéticos em autoclave, um conduzido a 121°C e outro a 134°C são feitas as afirmativas abaixo:
- Deve-se preferir sempre o ciclo a 121°C ao ciclo a 134°C por razões econômicas, pois o segundo acarretará sempre um consumo maior de vapor d'água.
 - Para meios de cultura, deve-se preferir sempre o ciclo a 121°C para evitar a decomposição dos nutrientes do meio.
 - Para se atingir um mesmo grau de esterilidade, o ciclo a 121°C exigirá um tempo muito maior que o ciclo a 134°C.
 - Para se atingir um mesmo grau de esterilidade, um ciclo a 134°C será mais econômico que outro a 121°C.
 - Não há diferença entre os dois ciclos com relação à esterilidade, pois as duas temperaturas matam, da mesma forma, todos os microrganismos, devendo-se preferir, portanto, a menor temperatura.
- Estão corretas as afirmativas.
- III e IV, apenas;
 - I e II, apenas;
 - I, II e V;
 - I e V, apenas;
 - II e IV, apenas.
23. Sobre esterilização de meios de cultura, é correto afirmar que:
- todos os meios de cultura devem ser esterilizados por filtração para se evitar a degradação térmica dos nutrientes;
 - o recipiente que contém o meio de cultura a ser esterilizado em autoclave deve ser sempre completamente vedado para evitar a contaminação após a esterilização;
 - para esterilização de meios de cultura contendo Agar, deve-se separar os componentes termossensíveis para que sejam esterilizados por filtração e posteriormente adicionados aos componentes não termossensíveis que, juntamente com o Agar, devem ser esterilizados em autoclave;
 - a glicose não é termossensível e, portanto, pode estar junta com os demais componentes de um meio de cultura numa esterilização em autoclave;
 - a esterilidade de um meio de cultura, esterilizado em autoclave, em um ciclo recém definido, pode ser comprovada simplesmente através da incubação do meio em estufa a 36°C por 14 dias, não sendo necessário qualquer teste adicional, pois o não crescimento de qualquer microrganismo após 14 dias indica certamente que o meio está estéril.

24. Sobre cabinas de segurança biológica, são feitas as afirmativas a seguir:

- I. São utilizadas para prevenir a dispersão pelo ar de aerossóis de materiais que ofereçam risco biológico.
- II. Protegem o operador integralmente, dispensando o uso de qualquer proteção adicional.
- III. Uma cabina classe I é caracterizada por entrada de ar pela abertura frontal.
- IV. Uma cabina classe II não garante a ausência de contaminação do material que está sendo manipulado.
- V. Toda cabina de segurança biológica deve apresentar filtro HEPA para exaustão de ar

Estão corretas as afirmativas:

- (A) I e V, apenas;
- (B) I, III e V;
- (C) III e IV, apenas;
- (D) IV e V, apenas;
- (E) I, II e IV;

25. As alternativas abaixo representam medidas de biossegurança relativas ao manuseio de patógenos em larga escala, EXCETO:

- (A) todos os materiais que tiveram contato com o patógeno devem ser descontaminados antes de serem lavados ou descartados,
- (B) de acordo com o nível de biossegurança, a renovação de ar na sala em que ocorre o cultivo do patógeno deve ser total, sem reciclo do ar de exaustão;
- (C) a vestimenta utilizada pelos operadores deve ser específica para a área de risco biológico, devendo ser descartada, após sua utilização;
- (D) para operadores vacinados contra o patógeno, não é necessária utilização de máscara cirúrgica durante a manipulação dos cultivos;
- (E) a sala de risco biológico deve estar a pressão negativa em relação ao ambiente exterior e a exaustão de ar deve ser provida de filtros absolutos.

26. Um laboratório que manuseia algum microrganismo patogênico representa um potencial infeccioso se:

- (A) há presença de um organismo infeccioso capaz de invadir e se multiplicar num hospedeiro humano;
- (B) há um ambiente que permita a multiplicação do agente infeccioso;
- (C) houver a transmissão do patógeno do ambiente para o ser humano;
- (D) o ser humano estiver suscetível à infecção;
- (E) as alternativas anteriores estiverem presentes em conjunto, apenas.

27. Vacinas vivas são produzidas a partir de linhagens microbianas cuja virulência foi atenuada e que não causam a doença no ser humano. Sobre este tipo de vacina, julgue as afirmativas abaixo:

- I. existe a possibilidade de o microrganismo atenuado reverter à forma virulenta do patógeno, voltando a causar a infecção.
- II. os organismos atenuados se multiplicam no ser humano, sem causar a doença, permitindo a produção de anticorpos.
- III. este tipo de vacina, em geral é tóxica, porque os vírus estão vivos e se multiplicam no organismo humano.
- IV. as linhagens de vírus atenuadas podem ser obtidas através de etapas sucessivas de cultivo em células de animais de espécies diferentes da humana de tal forma que, através de mutação natural, o vírus perde a capacidade de infectar o ser humano.
- V. apesar de atenuado, na preparação da vacina, o vírus deve ser morto por um método físico (calor) ou químico, para evitar a multiplicação no ser humano e reduzir a toxicidade.

Estão corretas as afirmativas:

- (A) apenas III e V;
- (B) apenas II e V;
- (C) apenas I, II e IV;
- (D) apenas II, IV e V;
- (E) apenas I, III e V.

28. Sobre vacinas produzidas a partir de organismos geneticamente modificados, analise as afirmativas a seguir:

- I. Sua produção apresenta vantagem sobre vacinas obtidas a partir de fragmentos do patógeno, pois a produção não envolve o seu cultivo e, portanto, não são exigidos requisitos de biossegurança necessários ao cultivo de patógenos.
- II. Uma bactéria ou levedura não patogênica torna-se capaz de produzir o antígeno a partir da introdução do gen responsável pela síntese do mesmo no microrganismo patogênico.
- III. Não são tão eficazes quanto às produzidas a partir de microrganismos vivos atenuados, mas, apresentam menores toxicidades.
- IV. Pode ocorrer a produção do antígeno de forma incorreta devido ao erro de transdução do DNA no microrganismo geneticamente modificado.
- V. Um exemplo desta tecnologia desenvolvida com sucesso foi a da produção do antígeno superficial de Hepatite B (HbsAg) em células de leveduras.

Estão corretas as afirmativas:

- (A) I e II, apenas;
- (B) I, II e V, apenas;
- (C) I, III e IV, apenas;
- (D) I e V, apenas;
- (E) II e V, apenas.

29 As medidas abaixo podem ser utilizadas para evitar a contaminação cruzada, EXCETO:

- (A) produção em áreas segregadas;
- (B) utilização de antecâmaras com diferenciais de pressão;
- (C) utilização de roupas protetoras em áreas em que estejam sendo processados produtos que apresentem risco de contaminação cruzada;
- (D) ter os controles ambientais e de processo realizados e registrados;
- (E) utilização de rótulos indicando o estado de limpeza dos equipamentos

30. No desenvolvimento de um fármaco ou um imunobiológico, considere as fases abaixo descritas:

- I. Teste clínico para verificação da eficácia em crianças.
- II. Desenvolvimento da tecnologia de produção.
- III. Verificação de reatogenicidade e eficácia em animais.
- IV. Teste clínico para verificação de eficácia em adultos jovens saudáveis.
- V. Teste clínico para verificação da reatogenicidade em grupo pequeno de adultos jovens saudáveis.

A melhor ordenação cronológica destas fases é:

- (A) III, V, II, IV, I;
- (B) II, V, IV, I, III;
- (C) III, IV, V, I, II;
- (D) II, III, V, IV, I;
- (E) III, II, V, IV, I.

BIOFÁRMACOS E VACINAS RECOMBINANTES

31 As descobertas de Robert Koch, Louis Pasteur e de outros grandes microbiologistas do século 19 possibilitaram o desenvolvimento da imunologia e estenderam o exemplo da vacinação de Jenner (varíola) para outras doenças. Os triunfos desta época conduziram à busca dos mecanismos de proteção imune, quando descobriram que o soro dos indivíduos vacinados continha substâncias que eles chamaram de anticorpos. A imunidade adaptativa se baseia na seleção clonal de linfócitos portadores de receptores antígenos-específicos altamente diversificados, o que possibilita ao sistema imunológico reconhecer qualquer antígeno. Já na imunidade inata, os fagócitos do sistema imunológico:

- (A) são dispensáveis no controle das infecções bacterianas habituais;
- (B) sempre eliminam os organismos infectantes;
- (C) sempre reconhecem todos os patógenos;
- (D) são irrelevantes no direcionamento das respostas imunes adaptativas;
- (E) desempenham papel crítico no controle inicial das infecções.

32. Quanto à indução e detecção das respostas imunes, observe as afirmativas a seguir:

- I. os anticorpos podem ser produzidos quase contra qualquer substância;
- II. a imunogenicidade de uma proteína reflete tanto suas propriedades intrínsecas como fatores do hospedeiro;
- III. os anticorpos podem ser usados no isolamento de antígenos protéicos para posterior caracterização;
- IV. as respostas das células B são detectadas pela produção de anticorpos;
- V. as respostas das células T são detectadas por seus efeitos em outras células.

Assinale a alternativa correta:

- (A) apenas as afirmativas I, II, III e IV estão corretas;
- (B) apenas as afirmativas II, III, IV e V estão corretas;
- (C) apenas as afirmativas I, III, IV e V estão corretas;
- (D) apenas as afirmativas I, II, IV e V estão corretas;
- (E) todas as afirmativas estão corretas.

33. Existem notáveis semelhanças nos mecanismos efetores de cada uma das três fases da resposta imune, mas a principal diferença reside nas estruturas de reconhecimento que são usadas. Dessa forma, os mecanismos de reconhecimento da Memória Imune são:

- (A) reconhecimento pelos efetores inespecíficos pré-formados → remoção do agente infeccioso;
- (B) reconhecimento pelas células T e B virgens → expansão clonal e diferenciação a células efetoras → remoção do agente infeccioso;
- (C) reconhecimento por células B e T → rápida expansão e diferenciação a células efetoras → remoção do agente infeccioso;
- (D) reconhecimento e ativação de células efetoras → remoção do agente infeccioso;
- (E) reconhecimento por anticorpos pré-formados e células efetoras → remoção do agente infeccioso.

34. As moléculas de anticorpos são altamente específicas para seus antígenos correspondentes. Tal fato, simultaneamente, torna os anticorpos fáceis de serem isolados e estudados, além de preciosos como sondas biológicas, o que estimulou o desenvolvimento de técnicas sensíveis e específicas, para medir sua presença, determinar sua especificidade e afinidade em face de uma gama de antígenos, e avaliar suas capacidades funcionais. Entretanto, os avanços nos estudos dessas moléculas e de sua aplicabilidade esbarraram na necessidade de se desenvolver técnicas capazes de individualizar e imortalizar as imunoglobulinas de interesse, através de técnicas de fusões celulares ou por engenharia genética. Seguindo este raciocínio, podemos concluir acerca dos anticorpos policlonais que, EXCETO:

- (A) anticorpos gerados numa resposta imune natural ou após imunização experimental são uma mistura de moléculas de diferentes especificidades e afinidades;
- (B) os anti-soros são valiosos para muitas finalidades biológicas, contudo lotes de anti-soros diferem entre si, mesmo se produzidos num animal geneticamente idêntico, usando a mesma preparação antigênica e seguindo o mesmo protocolo de imunização;
- (C) os anti-soros são produzidos em volumes ilimitados possibilitando o seu uso como um reagente sorológico idêntico ao longo de uma complexa série de experimentos ou de testes clínicos;
- (D) os anticorpos purificados por cromatografia de afinidade podem incluir populações menores de anticorpos que fornecem reações cruzadas inesperadas, confundindo a análise dos experimentos;
- (E) os anticorpos contra um único hapteno podem ser muito heterogêneos por causa das diferenças em sua seqüência de aminoácidos.

35. A evolução dos conhecimentos a respeito do sistema imunológico e de sua interação com os patógenos tornou o desenvolvimento de vacinas uma abordagem atraente para o controle das doenças, desde os primeiros êxitos sobre a varíola e a raiva foram produzidas muitas vacinas. As vacinas eliminaram virtualmente certas doenças, porém seus raros e danosos efeitos colaterais levaram a uma busca de outros meios melhores de se vacinar. Além disso, são ainda grandes os desafios para desenvolver vacinas contra outras doenças ainda não cobertas pela proteção imune. Uma variedade de candidatos vacinais vem sendo testada, incluindo vacinas vivas atenuadas, vacinas de subunidades recombinantes, vacinas toxóides, vacinas conjugadas, vírus inativados e vacinas de DNA. Alguns candidatos progrediram para a avaliação clínica, porém tem havido problemas que estão limitando a escolha da vacina mais apropriada para uso em humanos. Esta limitação está relacionada:

- (A) à imunogenicidade e reatogenicidade;
- (B) ao custo dos processos de desenvolvimento;
- (C) às dificuldades de mudança de escala da pesquisa aplicada;
- (D) à impossibilidade de dose reforço em grandes populações;
- (E) à ineficácia na geração de anticorpos e células T dirigidos para os epítomos corretos.

36. A Biotecnologia pode ser definida como a *manipulação de seres vivos ou parte destes para produzir bens e serviços*; engloba tecnologias de diversos níveis, como a tecnologia da fermentação, utilizada na produção de alimentos e bebidas desde a antiguidade, e as tecnologias de manipulação genética, que resultaram dos recentes avanços científicos no campo da biologia molecular. Assim, refere-se a uma clara distinção entre atividades que envolvem antigas e modernas biotecnologias. Dessa forma, a biotecnologia moderna apresenta as seguintes características, EXCETO:
- tecnologia fortemente baseada na ciência básica;
 - multidisciplinaridade e complexidade;
 - oportunidade tecnológica e amplas aplicações;
 - incertezas;
 - constitui um setor com contornos bem estabelecidos e definidos.
37. Entre os produtos da biotecnologia moderna estão os biofármacos e as vacinas recombinantes que apresentam como característica principal o desenvolvimento através do uso de:
- moléculas biológicas;
 - vetores de expressão;
 - fermentadores;
 - engenharia genética;
 - extração bioquímica.
38. O avanço científico tem permitido o emprego industrial de microrganismos ou células modificadas geneticamente para a produção de proteínas de interesse em diversas áreas, em especial na saúde humana. Proteínas são essenciais para o funcionamento de células e a carência de uma pode acarretar sérios e diferentes problemas de saúde. Esta tecnologia permite reproduzir proteínas idênticas às naturais, bem como elaborar outras totalmente novas. Tais moléculas são mais vantajosas do que as naturais para determinadas funções, por exemplo, maior atividade biológica, maior vida média ou menos efeitos colaterais. Estas moléculas modificadas geneticamente são chamadas biofármacos (moléculas biológicas com potencial farmacológico) e agem para neutralizar o mal quando determinada proteína está ausente ou em número insuficiente. Dessa forma, podemos citar como exemplos de biofármacos os produtos humanos recombinantes a seguir, EXCETO:
- interferons α , β , γ ; eritropoetina;
 - tacromilus; olanzapina;
 - anticorpos humanizados; hormônios;
 - glicocerebrosidade β ; fatores de coagulação;
 - fator estimulador de colônias de granulócitos.
39. O hormônio do crescimento é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, sua principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal, além disso, participam da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. A sua deficiência pode ser de etiologias congênitas, adquiridas ou idiopática. A deficiência ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários. Este hormônio, para desempenhar bem a sua função deve, por exemplo, determinar:
- o aumento da glicólise e o bloqueio das atividades proteogênicas;
 - a diminuição da atividade excretora das células;
 - o aumento do transporte de aminoácidos através da membrana plasmática;
 - a ativação das enzimas relacionadas à integridade da parede celular;
 - o bloqueio na síntese de novas moléculas de RNA ribossômico.
40. As vacinas recombinantes são constituídas por antígeno protéico obtido mediante a inserção (recombinação genética) em um microrganismo (por ex.: uma levedura) ou em uma cultura celular de um fragmento apropriado – geralmente um plasmídeo bacteriano – que contém o gene ou segmento de DNA que codifica o antígeno desejado. Entretanto, os sistemas de expressão comumente utilizados apresentam algumas limitações para o desenvolvimento e registro de produtos de uso humano em alguns países. O fator limitante é a presença:
- de marcadores de antibióticos;
 - de promotor;
 - de ativador;
 - do gene alvo;
 - do plasmídeo.
41. Em estágio experimental estão as vacinas tipo DNA e vetoriais recombinantes para malária, influenza, herpes, HIV, raiva e sarampo. São relativamente fáceis e baratas quanto ao seu desenvolvimento e produção. Diferem na forma de apresentação do DNA microbiano, pela presença ou ausência do vetor, que se refere ao vírus ou bactéria usado como veículo. Em relação ao tema NÃO é correto afirmar que:
- essas vacinas dispensam a presença tanto do microrganismo como de suas partes, utilizam os genes que codificam os antígenos importantes;
 - a imunização com proteínas codificadas por DNA resultam na síntese de proteínas muito similares ou idênticas à proteína natural produzida durante a infecção;
 - as vacinas consistem de um fragmento do genoma do patógeno que causam uma infecção gerando respostas imunes que defendem o organismo;
 - as vacinas de ácidos nucleicos são, basicamente, plasmídeos bacterianos que portam genes que codificam para antígenos tumorais, ou antígenos de patógenos;
 - são normalmente administradas por injeções intramusculares, ou através de pistola de gás hélio, que introduz partículas de ouro recobertas por DNA nas células epidérmicas.

42. Os biofármacos e as vacinas recombinantes, em geral, apresentam similaridades em sua concepção. Após a definição da estrutura do gene sintético e a montagem dos oligonucleotídeos, o gene é clonado em um vetor para a realização do seqüenciamento de DNA e a confirmação da seqüência nucleotídica correta do gene de interesse. Nos últimos anos, muitos vetores para *E. coli*, por exemplo, têm sido construídos com diversas finalidades, entre essas, a clonagem de cDNAs, de fragmentos de DNA amplificados por PCR, transcrição *in vitro* e para a expressão e produção de proteínas heterólogas. Para cada finalidade, o vetor terá que apresentar determinadas características para otimizar sua utilização. Entretanto, para a construção de um sistema de expressão de proteínas em *E. coli*, os elementos básicos são necessários, EXCETO:

- (A) uma região para replicação estável e controle do número de cópias e um marcador seletivo, como um gene conferindo resistência a antibiótico para a hospedeira;
- (B) promotores para iniciação da transcrição e seu controle;
- (C) uma região terminadora da transcrição;
- (D) um sítio de ligação de ribossomos para a iniciação da tradução em uma trinca ATG apropriada;
- (E) uma região de sítios apropriados para enzimas de restrição, para utilização nas clonagens dos genes a serem expressos.

43. Após a construção de um sistema de expressão de proteínas em *E. coli* e a efetiva finalização da transcrição no vetor de expressão, a etapa mais limitante na síntese protéica é a ligação dos ribossomos às moléculas de mRNA. Desde que o número de ribossomos na célula exceda a classe de mensageiros, uma maneira de aumentar a expressão de um gene clonado é aumentar o número dos transcritos correspondentes. Para tal, a maneira mais simples é:

- (A) clonar o gene de interesse em um plasmídeo com grande número de cópias;
- (B) clonar o gene de interesse em um plasmídeo com pequeno número de cópias;
- (C) aumentar o número de mensageiros;
- (D) tornar a fazer a transcrição;
- (E) substituir o promotor.

44. A cepa *E. coli* transformada com o plasmídeo é então utilizada para a indução térmica da proteína de interesse. Como controle, são utilizadas culturas da cepa contendo o plasmídeo sem o gene clonado. A expressão das proteínas induzidas devem ser analisadas, em diferentes tempos de indução da proteína em *E. coli*, por exemplo em SDS-PAGE com gel desnaturante a 15% dos lisados protéicos totais das culturas, contendo o plasmídeo e o plasmídeo + gene da proteína. As análises do perfil eletroforético e das condições de fermentação fornecerão informações preciosas quanto ao sucesso das condições metodológicas aplicadas. Em uma situação hipotética, as análises evidenciaram o peso molecular da proteína expressa, a porcentagem corresponde da proteína em relação às proteínas totais da bactéria, a ausência da proteína nas amostras controle. Além disso, foi evidenciada a formação de corpos de inclusão da proteína recombinante produzida. Com base neste dado, são agregados citoplasmáticos que:

- (A) auxiliam na proteção contra proteólises e facilitam sua purificação;
- (B) não interferem na proteção contra proteólises e facilitam sua purificação;
- (C) auxiliam na proteção contra proteólises e dificultam sua purificação;
- (D) não interferem na proteção contra proteólises e dificultam a purificação;
- (E) não interferem na proteção contra proteólises e não interferem na purificação.

45. Na atualidade existem diferentes sistemas para a expressão de proteínas: bactérias (*E. coli*); leveduras (*S. cerevisiae*, *P. pastoris*); cultura de células de mamífero (CHO) e inseto (Baculovirus); e plantas. Cada sistema deve ser aplicado conforme as características da proteína recombinante pretendida; como exemplo, a identificação e caracterização genética da proteína e das suas propriedades bioquímicas, e a definição dos requisitos estruturais para a sua atividade funcional. Nos itens a seguir, identifique o principal requisito de escolha do vetor de expressão:

- (A) cepas com genótipo conhecido; facilidade de crescimento;
- (B) vários plasmídeos comercialmente disponíveis;
- (C) modificação pós-tradução; glicosilação;
- (D) purificação (secreção, fusionadas);
- (E) menor custo de produção.

46. A produção propriamente dita de um produto recombinante, resumidamente, envolve a escolha do vetor de expressão, a escolha de células em função da complexidade de processamento molecular necessário para a obtenção da proteína funcional, o aperfeiçoamento do bioprocessamento de produção, e a separação, purificação e preparo para o uso clínico da proteína. Visando uma escala industrial, estes produtos precisam ser recuperados e purificados a partir de misturas muito complexas; o número de técnicas e a seqüência a serem utilizados são diferentes para cada mistura e a síntese dos processos de separação depende de critérios técnicos e econômicos (de tempo e de custo). Dessa forma, os principais pontos a considerar na modelagem do sistema ideal de purificação são:
- (A) extrapolações das unidades piloto para as quantidades industriais;
 - (B) porcentagens de recuperação do produto em cada etapa do processo;
 - (C) avaliações econômicas das etapas do processo;
 - (D) maximização do rendimento, a partir do número de passos obtidos do modelo econômico e de uma pureza especificada;
 - (E) estudos dos modelos cinéticos e equilíbrio-dispersivo, que descrevem os fenômenos físico-químicos da cromatografia.
47. Os mecanismos de regulação gênica são extremamente variados. Os primeiros a serem conhecidos foram os das bactérias (sistema por indução - ex. *operon lac* e sistema por repressão - ex. *operon trp*). Um exemplo histórico e fascinante é o do "*operon lac*" na *E. coli*. Estas bactérias usam preferencialmente a glicose como fonte de energia, mas quando esta não é disponível, elas podem se nutrir de lactose. Mas para quebrar a lactose, as bactérias necessitam das enzimas:
- (A) β -galactosídeo permease; sacarase;
 - (B) β -galactosidase; maltase;
 - (C) ptialina; mucina;
 - (D) β -galactosídeo permease; α -galactosidase;
 - (E) pepsina; renina.
48. O controle da transcrição é considerado o passo mais importante da regulação gênica, porque de todos os passos possíveis para o controle da expressão, apenas o controle da transcrição assegura que nenhum intermediário supérfluo seja sintetizado e, obviamente, porque sem transcrição ou sem síntese de RNA, não haverá síntese protéica, e conseqüentemente, não se poderá observar o fenótipo de um determinado genótipo. O controle da transcrição ocorre por um mecanismo integrado onde atuam as seqüências:
- (A) CIS e os fatores TRANS;
 - (B) TATA box e CAT;
 - (C) GC e CCAAT;
 - (D) CCAAT e GGCGGG;
 - (E) TBP e CAT.
49. Os dedos de zinco são um dos motivos de ligação ao DNA que utilizam uma ou mais moléculas de zinco como um de seus componentes estruturais. O sítio de ligação do zinco consiste de quatro cisteínas ou duas cisteínas e duas histidinas em forma de um dedo. São resíduos protéicos contendo 30 aminoácidos, e se apresentam em unidades repetidas, podendo ser seu número muito variável, algumas vezes chegando até a 30 dedos de zinco em uma proteína. Os outros motivos são:
- (A) hélice-volta-hélice e dimerização;
 - (B) hélice-volta-hélice e zíper de leucina;
 - (C) dimerização e genes homeóticos;
 - (D) estruturas α -hélice e folhas β -pregueadas;
 - (E) duas α -hélices unidas por interações de leucinas.
50. Existem duas classes de fatores de transcrição: os *fatores gerais*, que atuam na transcrição de todos os genes, e os *fatores específicos*, que atuam na transcrição apenas de determinados genes. Uma vez que os fatores gerais de transcrição são necessários para qualquer gene que vá ser transcrito pela RNA-polimerase II, eles estão presentes em todas as células e formam o complexo de iniciação. Entre os principais fatores gerais de transcrição apresentados a seguir, assinale aquele que atua na presença de ATP, fosforila a RNA-polimerase, sendo este o sinal para o início da transcrição:
- (A) TFIIA;
 - (B) TFIIIB;
 - (C) TFIID;
 - (D) TFIIIF;
 - (E) TFIIH.