

**RESULTADO DA PROVA DE LÍNGUA INGLESA
EDITAIS CBIOL/NUPEB N^os. 02/2019 e 03/2019**

Insc.	Candidato	Resultado
01	Daniela Vieira de Oliveira	Aprovado
02	Jacqueline Alfenas de Oliveira	Aprovado
04	Ludmila da Conceição Ferreira	Reprovado
05	Luís Henrique Flores Nilsen	Aprovado
06	Rafaela Lameira Souza Lima	Aprovado
07	Renata Cristina Queiroz Silva Bento	Aprovado
08	Suzy Carvalho Oliveira	Reprovado
09	Tamara Coelho Cruz	Aprovado
10	Camila Vieira Chagas David	Aprovado

Insc.	Candidato	Resultado
03	Lorena Fagundes Coelho	Aprovado

Ouro Preto, 03 de julho de 2019



Prof. Dr. Alexandre Barbosa Reis
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Ciências Biológicas - NUPEB/UFOP

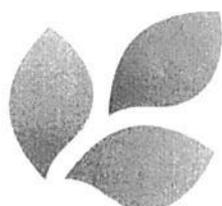


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

NUPEB - Bloco I / Universidade Federal de Ouro Preto Campus Universitário
Morro do Cruzeiro / CEP 35.400-000 – Ouro Preto – MG – Brasil Tel: 55 (31) 3559-1681
E-mail: cbiol@nupeb.ufop.br / www.nupeb.ufop.br/cbiol

Lista de presença
Prova de Inglês – 1º/07/2019
Editais CBIOL n°s. 02 e 03/2019

MESTRADO e DOUTORADO		
	Candidato	
01	Daniela Vieira de Oliveira	Daniela Vieira de Oliveira
02	Jacqueline Alfenas de Oliveira	Jacqueline Alfenas Oliveira
03	Lorena Fagundes Coelho	Lorena Fagundes Coelho
04	Ludmila da Conceição Ferreira	Ludmila da Conceição Ferreira
05	Luis Henrique Flores Nilsen	Luis Henrique Flores Nilsen
06	Rafaela Lameira Souza Lima	Rafaela Lameira S. Lima
07	Renata Cristina Queiroz Silva Bento	Renata C. Q. S. Bento
08	Suzy Carvalho Oliveira	Suzy Carvalho Oliveira
09	Tamara Coelho Cruz	Tamara Coelho Cruz
10	Camila Vieira Chagas David	Camila Vieira Chagas David



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

NUPEB - Bloco I / Universidade Federal de Ouro Preto Campus Universitário

Morro do Cruzeiro / CEP 35.400-000 – Ouro Preto – MG – Brasil Tel: 55 (31) 3559-1681

E-mail: cbiol@nupeb.ufop.br / www.nupeb.ufop.br/cbiol

Universidade Federal de Ouro Preto
Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

Prova de Inglês – Julho 2019

Editais 02/2019 e 03/2019

Duração: 2 horas

Número do candidato (a) _____

Os textos abaixo foram retirados de importantes periódicos de circulação internacional. Leia-os atentamente e responda, em português, as questões propostas. Você será avaliado (a) pela sua capacidade de interpretação dos textos, portanto, evite tradução direta dos mesmos.

Texto 1

In April, Austin, Texas–based Mirna Therapeutics began dosing patients with MRX34, the first microRNA (miRNA) mimic to reach phase 1 studies. Other companies in this emerging field greeted the news with excitement, yet cautioned that potential off-target side effects and dosage issues could arise from this entirely novel approach to treating disease. miRNAs are short (20–25 nucleotides), occur naturally in the cell and help regulate gene expression by interacting with complementary mRNAs. Because each one modulates tens to hundreds of genes, miRNAs simultaneously control multiple cellular pathways, and when deregulated, contribute to disease.

In cancer, miRNAs are frequently overexpressed or downregulated, and companies are developing therapeutics to correct aberrant expression. With MRX34, which is entering a phase 1 trial in patients with primary liver cancer or metastatic cancer with liver involvement, Mirna's strategy is to restore lost suppressor function of endogenous miR-34 using a synthetic miRNA mimic. The therapeutic MRX34 directly regulates at least 24 known oncogenes, such as those involved in the cell cycle and proliferation, anti-apoptosis, metastasis, chemoresistance, cancer cell self-renewal and oncogenic transcription. "People have been focused on targeted therapies for many years now, but tumors often find a way to get around the blocks these drugs put up," explains Mirna president and CEO Paul Lammers. "So attacking more of those pathways all at once might be a great new way to go after tumors."

MRX34 is a double-stranded RNA delivered by Smarticles, a liposome technology licensed from Marina Biotech of Bothell, Washington. Liposomes naturally accumulate in the liver, making liver cancer a logical first indication for MRX34. Because Smarticles (which comprise different mixtures of palmitoyl oleoyl phosphatidyl choline, dioleoyloxytrimethylammonium propane, 1,2-dimyristoylglycerol-3-hemisuccinate and cholesterol) are anionic at normal body pH but cationic at lower pH, uptake into tumors—which tend to have lower pH—is enhanced and unwanted interactions with healthy cells prevented, a finding that was borne out in preclinical studies. MRX34 restores the tumor suppressor pathway to normal, inducing apoptosis in tumor cells *in vitro* and in mouse models of cancer. Studies also show that at the anticipated therapeutic doses, no changes in cytokine profiles are apparent. But others in the field

have raised concerns about Mirna's "replacement" strategy. William Marshall, president and CEO of Boulder, Colorado-based miRagen's Therapeutics, noted that introducing miRNA into a cell type that wouldn't normally express that miRNA could result in off-target side effects. "With a microRNA replacement therapy, I would want a microRNA that is broadly expressed in many tissues and is downregulated only in diseased cells. I think that is true for miR-34," says Marshall. Lammers says he is unaware of any research showing that miR-34 is absent in any type of cell in the body.

Another general safety concern with miRNA mimics is dosing. "We don't yet fully understand the pharmacokinetics of microRNA, that is, we don't know exactly what will happen when you increase cellular levels by 10-fold versus 100-fold versus 1,000-fold," according to Serge Patrick Nana-Sinkam, a practicing pulmonologist and associate professor of internal medicine at The James Comprehensive Cancer Center of The Ohio State University in Columbus. He adds, "A higher dosage level might actually cause an opposite effect."

Mirna will not know the magnitude of increase in miR-34 cellular levels required for efficacy in humans until biopsy material from patients in clinical trials becomes available. Lammers says healthy liver cells normally have about 300 copies of miR-34, whereas there are only about 100 copies in a liver cancer cell. "I don't think we have to bring it back to 300 copies per cell because there seems to be a threshold system at work here above which the tumor suppression system will turn back on," he says, adding that having access to and performing analyses of tumor biopsies could help determine if such a threshold phenomenon truly is in play.

Questões:

1,5 1 - Defina miRNA e descreva sobre sua importância ao nível celular;

1,5 2 - Explique o porquê da aposta nos miRNA para o controle ou tratamento do câncer. Especificamente, qual será o papel de MRX34?

1,5 3 - Qual o mecanismo de ação proposto para a forma lipossomal de MRX34? Sua resposta deve levar em consideração a relação das 'Smarticles' com o pH.

1,5 4 - Existe alguma preocupação por parte dos pesquisadores com relação aos efeitos biológicos do MRX34? Em caso afirmativo, qual (is) você poderia apontar?

1,5 5 - O que se sabe atualmente sobre os efeitos causados pelo aumento da expressão celular de miR-34?

1,5 6 - O que as biópsias de pacientes tratados com o mRX34 poderão revelar?

1,0 7 - Dê um título para o texto.

Respostas às questões da prova de inglês Edital 02 e 03/2019 – Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas do NUPEB/UFOP

- 1) miRNAs são RNAs curtos contendo entre 20 e 25 nucleotídeos que ocorrem naturalmente nas células e ajudam na regulação da expressão gênica por meio de interação com RNA mensageiros complementares;
- 2) No câncer, frequentemente observa-se que os miRNAs estão com expressão muito aumentada ou diminuída e, portanto, a terapêutica em desenvolvimento pretende corrigir expressão aberrante desses miRNAs;
Particularmente no caso do MRX34 a estratégia da empresa é restaurar a perda da função supressora de tumor usando uma versão sintética do miR-34. O MRX34 terapêutico regula diretamente 24 oncogenes conhecidos, tais como aqueles envolvidos no ciclo e proliferação celular, mecanismos anti-apoptóticos, metástase, resistência a drogas e transcrição de oncogenes;
- 3) Lipossomas naturalmente se acumulam no tecido hepático o que justifica a primeira e mais lógica indicação para o emprego terapêutico de MRX34. Além disso, as 'Smarticles' sendo aniônicas no pH normal do corpo mas catiônicas em pH baixo, facilitaria a captação das partículas pelas células tumorais pois as mesmas estão normalmente em microambiente de pH baixo. Dessa maneira a captação das partículas seria aumentada e interações indesejadas com células saudáveis seria prevenida, conforme os dados obtidos em estudos pré-clínicos;
- 4) Sim. A introdução de um miRNA num tipo celular que normalmente não expressa aquele miRNA poderia resultar efeitos adversos/colaterais não diretamente relacionados ao alvo daquele miRNA. Outra preocupação é quanto à dosagem, pois não está totalmente compreendida a farmacocinética do microRNA;
- 5) Não é conhecido sobre o que acontece se os níveis celulares de miRNA aumentarem 10x, 100x ou 1000x. Uma dose mais alta poderia inclusive causar um efeito contrário;
- 6) As biópsias de pacientes tratados poderão revelar qual o limiar de miRNA necessário para restabelecer as funções normais de supressão tumoral;
- 7) Título a critério do candidato.