

CADERNO DE QUESTÕES



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

MISSÃO INSTITUCIONAL

Prestar assistência de excelência e referência com responsabilidade social, formar recursos humanos e gerar conhecimentos, atuando decisivamente na transformação de realidades e no desenvolvimento pleno da cidadania.

EDITAL N.º 01/2014 DE PROCESSOS SELETIVOS

PS 06 - BIÓLOGO I, BIOMÉDICO I ou FARMACÊUTICO I (Diagnóstico Molecular em Neoplasias)

Nome do Candidato: _____

Inscrição n.º: _____



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

EDITAL N.º 01/2014 DE PROCESSOS SELETIVOS

GABARITO APÓS RECURSOS

PROCESSO SELETIVO 06

BIÓLOGO I, BIOMÉDICO I ou FARMACÊUTICO I (Diagnóstico Molecular em Neoplasias)

01.	A	11.	E	21.	B
02.	C	12.	C	22.	C
03.	D	13.	B	23.	A
04.	D	14.	B	24.	D
05.	A	15.	A	25.	B
06.	E	16.	ANULADA		
07.	E	17.	C		
08.	C	18.	C		
09.	B	19.	A		
10.	D	20.	E		

INSTRUÇÕES



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

- 1 Verifique se este CADERNO DE QUESTÕES corresponde ao Processo Seletivo para o qual você está inscrito. Caso não corresponda, solicite ao Fiscal da sala que o substitua.
- 2 Esta PROVA consta de **25** (vinte e cinco) questões objetivas.
- 3 Caso o CADERNO DE QUESTÕES esteja incompleto ou apresente qualquer defeito, solicite ao Fiscal da sala que o substitua.
- 4 Para cada questão objetiva, existe apenas **uma** (1) alternativa correta, a qual deverá ser assinalada na FOLHA DE RESPOSTAS.
- 5 Os candidatos que comparecerem para realizar a prova **não deverão** portar armas, malas, livros, máquinas calculadoras, fones de ouvido, gravadores, *paggers*, *notebooks*, **telefones celulares**, *pen drives* ou quaisquer aparelhos eletrônicos similares, nem utilizar véus, bonés, chapéus, gorros, mantas, lenços, aparelhos auriculares, próteses auditivas, óculos escuros, ou qualquer outro adereço que lhes cubra a cabeça, o pescoço, os olhos, os ouvidos ou parte do rosto. **Os relógios de pulso serão permitidos, desde que permaneçam sobre a mesa, à vista dos fiscais, até a conclusão da prova.** (conforme subitem 5.10 do Edital de Abertura)
- 6 O candidato deverá responder a Prova Escrita, utilizando-se de caneta esferográfica de tinta azul, fabricada em material transparente. Não será permitido o uso de lápis, lapiseira/grafite e/ou borracha e de caneta que não seja de material transparente durante a realização da prova. (conforme subitem 7.15.2 do Edital de Abertura)
- 7 Preencha com cuidado a FOLHA DE RESPOSTAS, evitando rasuras. Eventuais marcas feitas nessa FOLHA, a partir do número **26**, serão desconsideradas.
- 8 Ao terminar a prova, entregue a FOLHA DE RESPOSTAS ao Fiscal da sala.
- 9 A duração da prova é de **duas horas e meia (2h30min)**, já incluído o tempo destinado ao preenchimento da FOLHA DE RESPOSTAS. Ao final desse prazo, a FOLHA DE RESPOSTAS será **imediatamente** recolhida.
- 10 O candidato somente poderá se retirar da sala de prova uma hora (1h) após o seu início. Se quiser levar o Caderno de Questões da Prova Escrita Objetiva, o candidato somente poderá se retirar da sala de prova uma hora e meia (1h30min) após o início. O Candidato não poderá anotar/copiar o gabarito de suas respostas de prova.
- 11 Após concluir a prova e se retirar da sala de prova, o candidato somente poderá se utilizar de sanitários nas dependências do local de prova, se for autorizado pela Coordenação do Prédio e estiver acompanhado de um fiscal. (conforme subitem 7.15.7 do Edital de Abertura)
- 12 A desobediência a qualquer uma das recomendações constantes nas presentes instruções poderá implicar a anulação da prova do candidato.

Boa prova!

01. A técnica de pirosequenciamento baseia-se em

- (A) luminescência.
- (B) uso de dideoxynucleotídeos trifosfato (ddNTP).
- (C) fluorescência.
- (D) eletroforese capilar.
- (E) liberação de íons de hidrogênio e mudança de pH.

02. No sequenciamento de um produto de PCR obtido diretamente da amplificação do DNA de um indivíduo, foram observados dois picos sobrepostos no eletroferograma, na base 237. Nesse caso, pode-se afirmar que

- (A) o indivíduo é portador de uma mutação deletéria.
- (B) o indivíduo é portador de um polimorfismo.
- (C) o indivíduo é heterozigoto.
- (D) o sequenciamento foi mal feito.
- (E) o DNA amplificado está contaminado com reagentes utilizados na sua extração.

03. Qual é a função do álcool utilizado durante a extração de DNA?

- (A) Proporcionar um ambiente asséptico para a extração do DNA.
- (B) Atuar na permeabilidade da membrana celular, a qual é constituída, basicamente, por lipídeos.
- (C) Atuar na densidade do meio no qual a extração está sendo realizada.
- (D) Promover a precipitação das moléculas de DNA.
- (E) Permitir a separação entre DNA e histonas, evitando que o DNA se enovele.

04. Qual é o princípio em que se baseia o sequenciamento capilar (Sanger) de DNA?

- (A) Utilização de um *primer* aleatório, o qual permite a incorporação de nucleotídeos de forma a promover a síntese de uma cadeia polipeptídica.
- (B) Utilização da enzima DNA polimerase III para substituir os dideoxynucleotídeos do *primer*.
- (C) União de um *primer* aleatório à fita molde de DNA.
- (D) Término da síntese da cadeia de DNA, devido à incorporação de desoxirribonucleotídeos sem grupamento OH.
- (E) Presença de grupamentos fosfato alterados na extremidade dos nucleotídeos de terminação, o que interrompe a síntese da cadeia.

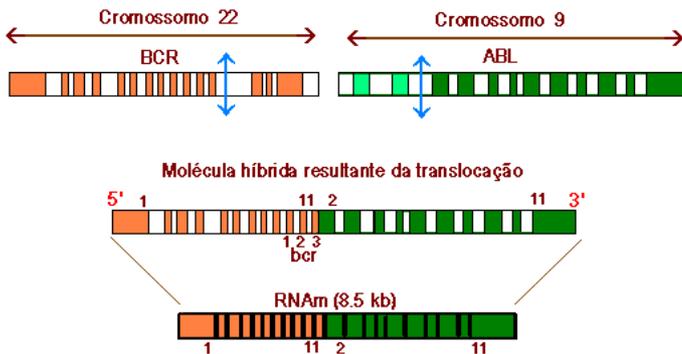
05. A técnica de MLPA é hoje uma parte fundamental no diagnóstico molecular de uma série de doenças, incluindo grande parte das síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Em que se baseia essa técnica?

- (A) Na hibridização do DNA genômico a uma mistura de sondas específicas para cada região estudada e PCR, utilizando um par de *primers* universal.
- (B) Num processo de hibridização *in situ* por fluorescência competitiva entre amostras.
- (C) Na análise comparativa de determinadas regiões do DNA normal e tumoral de um mesmo indivíduo (técnica quantitativa).
- (D) Na detecção (qualitativa) de um composto fluorescente que intercala no DNA.
- (E) No princípio de que um DNA isolado será reconhecido e ligado a sua sequência complementar em um cromossomo de metáfase ou em um núcleo de interfase, e essa ligação será, na sequência, quantificada.

06. Qual a finalidade de se deixar o termociclador a 72°C, por 5 a 10 minutos, ao final de uma reação de PCR?

- (A) Para permitir que a Taq DNA polimerase retire bases desapareadas através de sua atividade exonucleotídica.
- (B) Para desnaturar a Taq DNA polimerase.
- (C) Para desaparecer os *primers* que eventualmente ainda estejam ligados aos fragmentos gerados.
- (D) Para impedir que os amplicons gerados possam servir de molde em reações de PCR futuras.
- (E) Para permitir que a Taq DNA polimerase complete fitas eventualmente interrompidas em sua extensão, pela mudança de temperatura.

07. A figura abaixo ilustra uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, característica de pacientes com um tipo de leucemia comum em adultos.



Considere as técnicas de diagnóstico molecular listadas abaixo.

- I - *Fluorescence in situ hybridization* (FISH).
- II - *Reverse Transcriptase PCR* (RT-PCR).
- III- PCR de longo alcance em DNA genômico.

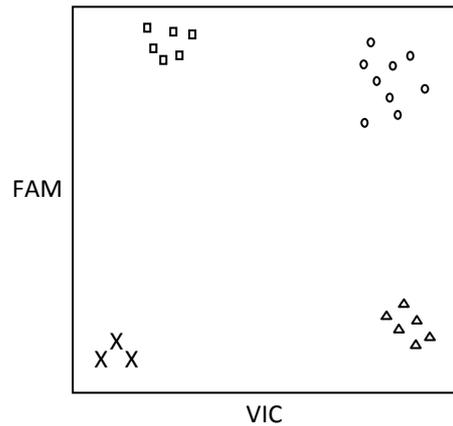
Quais estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas II.
- (C) Apenas I e II.
- (D) Apenas II e III.
- (E) I, II e III.

08. Como parte da triagem para identificação das famílias em risco de câncer colorretal hereditário não polipomatoso, são utilizadas duas técnicas de rastreamento. A primeira baseia-se na expressão (ou na ausência dessa expressão) de uma ou mais proteínas no tecido de interesse, enquanto a segunda está embasada na conservação de uma determinada sequência repetitiva na comparação entre o tecido normal e o tumoral. Quais são, respectivamente, essas duas técnicas de rastreamento?

- (A) *Western blot* e PCR em tempo real.
- (B) MLPA e sequenciamento.
- (C) Imuno-histoquímica e análise de instabilidade de microssatélites.
- (D) Sequenciamento e análise de instabilidade de microssatélites.
- (E) FISH e hibridização genômica comparativa.

09. Avalie a figura abaixo.



É correto afirmar que

- (A) os dados representam um PCR em tempo real para análise de expressão gênica.
- (B) ambos os alelos possuem o mesmo número de homozigotos.
- (C) o gráfico representa uma análise de HRM (*High Resolution Melting*).
- (D) um dos alelos é mais frequente do que o outro.
- (E) o gráfico é constituído pela curva de dissociação dos alelos.

10. Assinale a alternativa correta em relação à análise molecular do gene *EGFR* no câncer de pulmão.

- (A) A técnica de sequenciamento gênico (Sanger) é a mais efetiva quanto à sensibilidade e cobertura.
- (B) Deve ser realizada uma análise comparativa entre o DNA extraído do sangue periférico e o do tumor.
- (C) A ampla distribuição das mutações relacionadas à decisão terapêutica (ao longo de toda a sequência codificadora do gene) implica a utilização preferencial de técnica de sequenciamento de nova geração.
- (D) A análise molecular depende da adequada microdissecção e análise do tecido pelo patologista.
- (E) A quantidade do material genético extraído não é um fator limitante para a análise de mutações no gene *EGFR*.

11. Em relação às mutações de *EGFR* e à atividade da via intracelular de sinalização iniciada por *EGFR* no câncer de pulmão e câncer colorretal, assinale a alternativa correta.

- (A) Como existe(m) anticorpo(s) monoclonal(is) contra o EGFR (mutado ou não), a determinação do genótipo garante melhora inequívoca nos resultados terapêuticos.
- (B) As mutações de *EGFR* sempre coexistem com as mutações do gene *KRAS*; de fato, na prática clínica diária, é possível realizar-se teste para apenas uma dessas mutações.
- (C) Não ocorre ativação da via do gene *KRAS* com a mutação do gene *EGFR*.
- (D) A proteína mutante resultante é alvo terapêutico apenas no câncer de pulmão.
- (E) Quando há mutação do gene *KRAS*, situado distalmente na via de sinalização, o bloqueio de EGFR não funcionará.

12. Considerando que nos melanomas a mutação p.V600E no gene *BRAF* está presente em até 50% dos pacientes, assinale a alternativa **INCORRETA**.

- (A) Os melanomas podem ser classificados de acordo com o seu genótipo, e essa classificação tem implicações no tratamento da doença.
- (B) A mutação pode ser detectada por sequenciamento Sanger ou genotipagem com sondas TaqMan.
- (C) Embora possa ser detectada no sangue periférico e no tecido tumoral, a informação mais relevante para o tratamento do melanoma é a presença da alteração germinativa.
- (D) O medicamento vemurafenibe demonstrou efetividade terapêutica pela inibição de rota metabólica intracelular, em presença dessa mutação.
- (E) Existem casos relatados de resistência terapêutica ao bloqueio da via de sinalização que envolve o gene *BRAF*.

13. Qual teste abaixo é a melhor escolha para determinação e acompanhamento de doença residual mínima em paciente portador de leucemia mieloide crônica?

- (A) Hibridização por fluorescência *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*), sonda t(9;22)(q34;q11.2).
- (B) Reação da cadeia da polimerase transcriptase reversa quantitativa (*quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction - qRT-PCR*) para fusão *BCR-ABL1* isoforma p210.
- (C) *Southern blot* para fusão *BCR-ABL1*.
- (D) Reação da cadeia da polimerase transcriptase reversa quantitativa (*quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction - qRT-PCR*) para fusão *BCR-ABL1* isoforma p190.
- (E) Cariótipo por bandas de medula óssea.

14. Considere as afirmações sobre o Cromossoma *Philadelphia*.

- I - Está presente em cerca de 92% dos diagnósticos de leucemia mieloide crônica.
- II - A consequência genética da translocação é a justaposição do segmento do oncogene Abelson ao segmento do gene *BCR*.
- III - A proteína resultante está localizada na superfície da membrana celular e possui atividade tirosinoquinase.

Quais estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas I e II.
- (C) Apenas I e III.
- (D) Apenas II e III.
- (E) I, II e III.

15. No que se refere a alterações moleculares associadas a pior prognóstico em pacientes com diferentes tipos de leucemia, assinale a alternativa **INCORRETA**.

- (A) Deleção do gene *CDKN2A* em crianças com leucemia linfocítica aguda.
- (B) Deleção no gene *IKZF1* em crianças com leucemia linfocítica aguda.
- (C) Alteração do cromossomo 11q23 (rearranjo *MLL*) em crianças com leucemia linfocítica aguda e pacientes com leucemia mieloide aguda.
- (D) Presença do cromossomo *Philadelphia* em adultos com mais de 50 anos e leucemia linfocítica aguda.
- (E) Mutação no gene *FLT3* em pacientes com leucemia mieloide aguda.

16. Com relação às práticas obrigatórias para o controle da qualidade em testes de diagnóstico molecular em oncogenética, assinale a alternativa **INCORRETA**.

- (A) Análise do percentual de células tumorais e de áreas comprometidas (necrose, destruição tecidual por processamento) na amostra de tecido tumoral utilizada para teste de mutações em *KRAS*.
- (B) Análise da concentração e pureza da amostra de DNA a ser utilizada em análise de sequenciamento Sanger ou sequenciamento de nova geração.
- (C) Avaliação da *performance* do teste através da inclusão de controles positivos (para avaliação de resultado falso negativo) e controles negativos (para avaliação de resultado falso positivo) para a mutação analisada.
- (D) Análise de diluições seriadas para estabelecimento do limite de detecção dos testes que utilizam PCR quantitativo.
- (E) Análise de triplicatas em ensaios diagnósticos que utilizam a técnica de PCR em tempo real.

17. Assinale a alternativa **INCORRETA** quanto ao sequenciamento de nova geração.

- (A) É uma técnica de alta processividade.
- (B) O sequenciamento ocorre de maneira paralela.
- (C) Os resultados nunca precisam ser confirmados por outro método.
- (D) Mais de uma amostra pode ser analisada a cada corrida.
- (E) O número mínimo de leituras (*reads*) aceitável é variável de acordo com o tipo de aplicação.

18. O sequenciamento de nova geração por tecnologia de semicondutor pode ser utilizado para todas aplicações abaixo, **EXCETO**:

- (A) em análise de DNA mitocondrial.
- (B) em doenças com heterogeneidade genética.
- (C) para o diagnóstico de expansão de trinucleotídeos.
- (D) para o diagnóstico de mutações de ponto em biópsias tumorais.
- (E) em doenças com heterogeneidade alélica.

19. Assinale com **V** (verdadeiro) ou **F** (falso) as afirmações sobre microarranjos.

- () A sequência de nucleotídeos usados como sonda é conhecida, mas não sua posição.
- () O grau de hibridização entre a sonda e a amostra é medido pela intensidade de fluorescência.
- () Microarranjos são utilizados apenas para avaliação diferencial da expressão gênica.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

- (A) F – V – F.
- (B) V – V – F.
- (C) F – F – V.
- (D) V – F – V.
- (E) F – V – V.

20. Assinale a alternativa correta quanto às Normas de Segurança no Trabalho (NR 32).

- (A) A manipulação de amostra de sangue total humano coletado em ambiente hospitalar, observados todos os cuidados de assepsia e uso de materiais descartáveis, não apresenta riscos significativos ao trabalhador.
- (B) O uso de calçados fechados é facultativo em áreas de laboratório.
- (C) A reutilização de embalagens deve ocorrer apenas para produtos químicos de baixa periculosidade.
- (D) As agulhas devem ser descartadas em recipiente adequado, desencapadas e desconectadas das seringas.
- (E) O uso de luvas não substitui o processo de lavagem das mãos.

21. Uma paciente com diagnóstico clínico de síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário realizou teste genético para identificação da mutação germinativa em *BRCA1*. O teste identificou uma mutação germinativa deletéria; a paciente foi informada do resultado, recebendo o laudo de seu médico geneticista juntamente com a informação de risco de recorrência de 50% para os seus filhos e filhas. Considere as situações abaixo, ocorridas dois meses após a liberação do resultado, assinalando a alternativa que apresenta uma solicitação possível de ser atendida pelo laboratório e/ou membros da equipe médica.

- (A) A paciente procura o setor de convênios do hospital em companhia de sua filha de 11 anos e apresenta uma requisição, feita por um médico ortopedista de um hospital universitário, para realização do exame de mutação na menina.
- (B) A paciente comparece pessoalmente no laboratório e diz que vai se mudar para outro país, solicitando uma cópia do laudo contendo o resultado de seu teste genético para entrega ao médico assistente que irá atendê-la em seu novo endereço.
- (C) Uma irmã da paciente liga para o laboratório e solicita, por telefone, uma cópia do laudo contendo o resultado da paciente para mostrar ao seu médico geneticista, pois está preocupada com o seu risco de também ser portadora. Ela comenta que a irmã está ciente de sua solicitação e que concordou verbalmente com a liberação do laudo.
- (D) Um médico de outro hospital liga para o laboratório e solicita, por telefone, cópia do laudo da paciente, pois está atendendo uma tia da mesma e necessita de uma comprovação por escrito do resultado para definir a conduta no processo de aconselhamento genético.
- (E) Um médico do mesmo hospital liga para o laboratório e pede uma lista de pacientes que tenham resultado positivo para mutações em *BRCA1*. Explica que os dados de identificação são necessários para realizar correlações genótipo-fenótipo em sua pesquisa, a qual será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

22. Em relação aos tipos de mutações e genes envolvidos na patogênese do câncer, considere as seguintes afirmações.

- I - Os genes de reparo de DNA funcionam como supressores de tumor. Para que esses percam a capacidade de atuar na manutenção da integridade genômica, é necessária a inativação do segundo alelo.
- II - Mutações genéticas que predisõem ao câncer têm caráter dominante quanto à manifestação da doença, na maioria dos casos de câncer hereditário.
- III - Mutações *de novo* ocorrem em algumas situações de câncer hereditário e, nesses casos, pode não haver história familiar da doença.

Quais estão corretas?

- (A) Apenas I.
- (B) Apenas I e II.
- (C) Apenas I e III.
- (D) Apenas II e III.
- (E) I, II e III.

23. Em relação às síndromes de predisposição hereditária ao câncer, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () A maioria das síndromes de predisposição hereditária ao câncer é causada por mutações germinativas em oncogenes.
- () Mutações fundadoras comumente descritas em mulheres de origem judaica Ashkenazi com câncer hereditário de mama e ovário incluem as mutações 185delAG e 5382insC em *BRCA1* e a mutação 6174delT em *BRCA2*.
- () O sequenciamento Sanger é atualmente considerado a metodologia padrão-áureo para o diagnóstico de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.
- () Heterogeneidade alélica e heterogeneidade genética são comuns em várias síndromes de predisposição hereditária ao câncer.
- () Variantes de significado incerto são muito incomuns na síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário, sendo identificadas em média em menos de 0,5% de todas as análises de sequenciamento de *BRCA1* e *BRCA2*.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

- (A) F – V – V – V – F.
- (B) V – V – V – V – F.
- (C) V – F – F – F – V.
- (D) F – V – F – F – F.
- (E) F – F – V – F – V.

24. Assinale a alternativa **INCORRETA** a respeito do diagnóstico de doença residual mínima (DRM).

- (A) A análise de polimorfismos *Short Tandem Repeats* (STR) (microssatélites) por PCR e eletroforese capilar são os métodos mais comumente utilizados para monitoramento de doença residual mínima por quimerismo em pacientes pós-transplante.
- (B) A análise de marcadores do cromossomo Y por PCR quantitativo em tempo real é o método mais sensível para detecção de quimerismo em pacientes pós-transplante; no entanto, somente pode ser realizada quando o doador é do sexo feminino e o receptor do sexo masculino.
- (C) No monitoramento da DRM na leucemia mieloide crônica, o qRT-PCR (PCR quantitativo transcriptase reversa) é o método mais sensível, com capacidade de detecção de 1×10^{-6} células.
- (D) No monitoramento da DRM na leucemia mieloide crônica, o cariótipo de medula óssea, o FISH e o PCR quantitativo têm sensibilidades equivalentes.
- (E) A análise de DRM permite a detecção de recidiva e a intervenção terapêutica precoce, sendo uma estratégia preconizada em pacientes com diversos tipos de leucemia, incluindo a leucemia mieloide aguda e a leucemia mieloide crônica *BCR-ABL* positiva.

25. Numere a segunda coluna de acordo com a primeira, associando os testes moleculares aplicados à hematologia e à oncologia às suas respectivas finalidades.

- (1) Diagnóstica
 - (2) Preditiva
 - (3) Terapêutica
- () Cariótipo de medula óssea em um paciente com suspeita de leucemia.
 - () Análise de mutação germinativa em gene *MLH1* de familiar assintomático de probando com Síndrome de Lynch no qual a mesma mutação já foi identificada.
 - () FISH para análise de amplificação de *HER2* no câncer de mama para definição do uso de trastuzumabe.
 - () Análise de mutações no gene *EGFR* para definição do uso de gefitinibe.

A sequência correta de preenchimento dos parênteses, de cima para baixo, é

- (A) 2 – 2 – 3 – 2.
- (B) 1 – 2 – 3 – 3.
- (C) 1 – 1 – 3 – 2.
- (D) 2 – 1 – 3 – 3.
- (E) 1 – 2 – 3 – 2.