

"Bayer Pulmonary Hypertension Awards" – Simpósio do Congresso Anual da "European Respiratory Society"

Incluído no Programa científico do último Congresso Anual da "European Respiratory Society" (Viena, 1 a 5 de Setembro de 2012), realizou-se, com o patrocínio da Bayer HealthCare, o Simpósio "Bayer Pulmonary Hypertension Awards" em que foram apresentadas as 8 candidaturas finalistas da primeira edição dos prémios, de estímulo à investigação na área da Hipertensão Pulmonar, "Bayer Hypertension Awards", seleccionadas a partir de 60 candidaturas iniciais. Neste Simpósio, o Júri dos "Bayer Hypertension Awards", totalmente independente da BayerHealthCare e constituído pelos Profs. Raymond L. Benza (Escola Médica da Universidade de Temple, Filadélfia, EUA), Irene M. Lang (Universidade de Medicina de Viena), Gérald Simonneau (Universidade de Paris Sul) e Martin R. Wilkins (Imperial College, Londres), após apresentação das referidas 8 candidaturas finalistas, pertencentes à Alemanha, Brasil, Canadá, China, Espanha, Israel (2 candidaturas) e Portugal (encabeçada pelo Dr. Rui Baptista, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra), escolheu 4 para serem galardeadas com os prémios – as do Canadá, China, Espanha e uma de Israel. Esta iniciativa da Bayer HealthCare alicerça-se na compreensão dos grandes desafios clínicos e terapêuticos que ainda se colocam na área da Hipertensão Pulmonar, resultante da experiência adquirida na investigação e desenvolvimento de terapêuticas farmacológicas para a Hipertensão Pulmonar - o prostanoide inalado iloprost, aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para a terapêutica inicial e de combinação da Hipertensão Arterial Pulmonar e o riociguat, primeiro fármaco de uma nova classe terapêutica promissora, a dos estimuladores da guanilato-ciclase solúvel, com dois estudos clínicos recentemente terminados com sucesso, na área do tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar e da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica – e no desenvolvimento de programas de apoio aos profissionais de saúde que prestam cuidados a estes doentes.



Da esq. para a dir., Prof. Raymond L. Benza, Prof.ª Irene M. Lang, Prof. Gérald Simonneau e Prof. Martin R. Wilkins.

■ UTILIZAÇÃO DO NANO-NARIZ ARTIFICIAL PARA IDENTIFICAR UM PADRÃO ESPECÍFICO DO TESTE RESPIRATÓRIO EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, FRACÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA E HIPERTENSÃO PULMONAR

Yochai Adir

Pneumologista e Director do Centro de Hipertensão Pulmonar no "Carmel Medical Center", Haifa, Israel

Um subgrupo de doentes com insuficiência cardíaca e fracção de ejeção preservada (HFpEF) poderão ter hipertensão pulmonar (HFpEF-PH) e ser erroneamente diagnosticados como doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) (Quadro I e Figura 1). Actualmente, a única forma de evitar esses diagnósticos erróneos é efectuar um cateterismo do coração direito.

Clinicamente, e comparativamente à HAP, a HFpEF-PH associa-se a idade avançada, sexo feminino e características de síndrome metabólica



Yochai Adir

Quadro I - Definições hemodinâmicas para a hipertensão pulmonar segundo aferição por CCD*.

Definição	Características	Grupo(s) Clínico(s) [†]
Hipertensão pulmonar (HP)	PAP média ≥ 25mmHg	Todos
HP pré-capilar	PAP média ≥ 25 mmHg PECP ≤ 15 mmHg DC normal ou reduzido [‡]	1. Hipertensão Arterial Pulmonar 3. HP devida a doenças pulmonares 4. HP por trombo-embolismo crónico 5. HP de causa incerta e/ou multifactorial
HP pós-capilar	PAP média ≥ 25 mmHg PECP ≤ 15 mmHg DC normal ou reduzido [‡]	2. Hipertensão devida a doença cardíaca esquerda
Passiva	GPT ≤ 12 mmHg	
Reactiva (desproporcional)	GPT > 12 mmHg	

DC = débito cardíaco; PAP = pressão arterial pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; PECP = pressão de encravamento capilar pulmonar; GPT = gradiente de pressão transpulmonar [PAP média - PECP média]; CCD = cateterismo cardíaco direito. * Todos os valores medidos em repouso; † de acordo com o Quadro 3; ‡ Um débito cardíaco elevado pode estar presente em situações hiperdinâmicas como "shunts" sistémico-pulmonares (apenas na circulação pulmonar), anemia, hipertiroidismo, etc.

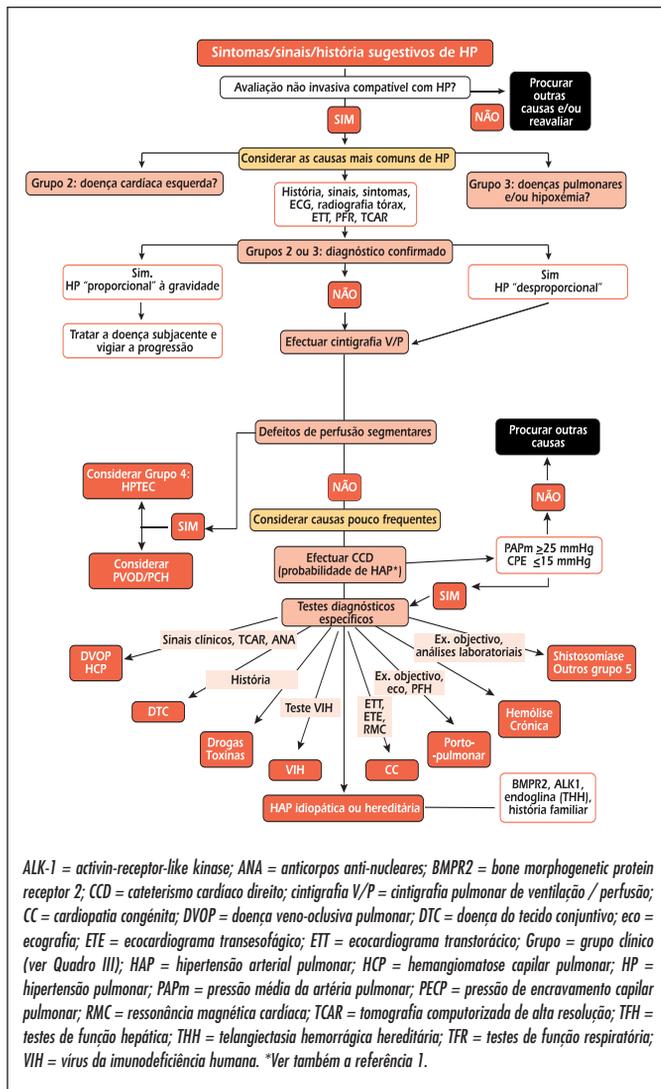


Figura 1 - Algoritmo de diagnóstico da hipertensão pulmonar.

que sugerem diferentes mecanismos inflamatórios e predisposição.

O objectivo do projecto é determinar se os doentes com HfPEF-PH podem ser distinguidos dos doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP), através de alterações bioquímicas características que dêem origem a um padrão único num teste respiratório.

Essa determinação será feita, analisando o ar alveolar expirado, em quatro grupos (voluntários saudáveis, que constituirão o grupo de controlo, doentes com HfPEF e pressão arterial pulmonar normal, doentes com HfPEF-PH

– diagnosticada por cateterismo direito - e doentes com HAP). Essa análise será efectuada utilizando o Nanoariz Artificial (NA-NO-SE), uma matriz de sensores de gases altamente reactiva, construída a partir de nano-materiais que podem identificar e separar diferentes odores. O teste respiratório identifica um padrão respiratório específico, associando compostos orgânicos voláteis (VOC) ou padrões de VOC a uma patologia médica

específica; os seus resultados serão comparados com o quadro clínico para avaliar as suas capacidades diagnósticas.

A partir dos dados obtidos espera-se desenvolver uma ferramenta de diagnóstico não invasiva, rápida e não dispendiosa, para o diagnóstico da HfPEF-PH, em alternativa ao cateterismo do coração direito, evitando diagnósticos incorrectos de hipertensão arterial pulmonar. Pretende-se também que este estudo venha a constituir a base de estudos futuros para avaliar a associação entre os padrões do teste respiratório e as mutações genéticas, nos doentes com pressão pulmonar aumentada.

IDENTIFICAÇÃO DAS VIAS BIOLÓGICAS E DOS ACTORES MOLECULARES ENVOLVIDOS NA HIPERTENSÃO PULMONAR ASSOCIADOS AO MICRORNA-424

Rui Baptista
Cardiologista. Serviço de Cardiologia, Unidade de Hipertensão Pulmonar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

A hipertensão arterial pulmonar é uma condição devastadora (Quadro II), definida por uma elevação mantida da pressão arterial pulmonar (Quadro I) e caracterizada por remodelagem vascular e vasoconstrição dos vasos pulmonares, conduzindo a insuficiência cardíaca direita e morte. Os MicroRNAs (miR) são pequenos fragmentos de RNA não codificante, que controlam a produção de proteínas através da sua ligação a RNA men-



Rui Baptista

Quadro II - Classificação clínica actualizada da hipertensão pulmonar (Dana Point, 2008).

1 Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática
1.2 Hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK-1, endoglin (associada ou não a telangiectasia hemorrágica hereditária)
1.2.3 Causa desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a (HAPA)
1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
1.4.2 Infecção por VIH
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Cardiopatia congénita
1.4.5 Shistosomiase
1.4.6 Anemia hemolítica crónica
1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
1' Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomas capilar pulmonar
2 Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda
2.1 Disfunção sistólica
2.2 Disfunção diastólica
2.3 Doença valvular
3 Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipóxemia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
3.4 Disfunções respiratórias relacionadas com o sono
3.5 Doenças com hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crónica a altitudes elevadas
3.7 Perturbações do desenvolvimento
4 Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica
5 HP de causa incerta e/ou multifactorial
5.1 Doenças hematológicas: doenças mieloproliferativas, esplenectomia
5.2 Doenças sistémicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
5.3 Doenças metabólicas: doenças de armazenamento do glicogénio, doença de Gaucher, doenças da tiróide
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica em hemodiálise

ALK-1 = gene activin receptor-like kinase 1; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, tipo 2; HAP = hipertensão arterial pulmonar; HAPA = hipertensão arterial pulmonar associada a; VIH = vírus da imunodeficiência humana.

Quadro III - Recomendações sobre a eficácia de tratamentos específicos, atrioseptostomia com balão e transplantação pulmonar para a hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) de acordo com a classe funcional da OMS.

Medida / Tratamento	Classes de recomendação – níveis de evidência		
	CF-OMS II	CF-OMS III	CF-OMS IV
Bloqueadores dos canais de cálcio	I-C*	I-C*	—
Antagonistas dos receptores da endotelina	Ambrisentan	I-A	Ia-C
	Bosentan	I-A	Ia-C
	Sitaxentan†	Ia-C	Ia-C
Inibidores da fosfodiesterase tipo-5	Sildenafil	I-A	Ia-C
	Tadalafil	I-B	Ia-C
Prostanóides	Beraprost	—	Ib-B —
	Epoprostenol (intravenoso)	—	I-A I-A
	Iloprost (inalado)	—	I-A Ia-C
	Iloprost (intravenoso)	—	Ia-C Ia-C
	Treprostinil (subcutâneo)	—	I-B Ia-C
	Treprostinil (intravenoso)	—	Ia-C Ia-C
Treprostinil (inalado)‡	—	I-B Ia-C	
Terapêutica de combinação inicial	—	—	Ia-C
Terapêutica de combinação sequencial	Ia-C	Ia-B	Ia-B
Atriaseptostomia com balão	—	I-C	I-C
Transplantação pulmonar	—	I-C	I-C

CF-OMS = classes funcionais da Organização Mundial de Saúde.

* Apenas em doentes que respondam a testes de vaso-reactividade aguda, I para HAPI, HAP hereditária e HAP devida a anorexígenos; Ia para HAPA.

† Retirado do mercado.

‡ Sob revisão regulamentar na União Europeia.

sageiros (mRNA) alvo. Recentemente, o miR424 foi associado à hipertensão arterial pulmonar (HAP). Os mecanismos moleculares e celulares que associam o miR424 à hipertensão arterial pulmonar não são conhecidos. Todavia, com base num recente estudo que implica o miR424 na regulação da estabilidade do HIF1a através da culina 2 (um membro do complexo ubiquitina ligase que tem como alvo o HIF1 para degradação proteossómica) é possível sugerir que a estabilização do HIF1, e o correspondente aumento de actividade de transcrição, é responsável, pelo menos em parte, pelo fenótipo associado à HAP. Por exemplo, o aumento da endotelina1 dependente do HIF1 associa-se à progressão da HAP. Por outro lado, a HAP está associada a uma desregulação da via de sinalização mediada pelo

os sinais são transduzidos para o núcleo via as proteínas SMAD. A ligase da ubiquitina SMURF1 atenua essa via, alvejando as SMADS para degradação pelo proteossoma 26S. No nosso projecto sugerimos que a SMURF1 constitui um alvo directo do miR424 e colocamos a hipótese de que, através do alvejamento da SMURF1 o miR424 pode promover a sinalização BMPR-II através das SMAD. Para avaliar esta hipótese utilizaremos modelos de cultura celular e modelos animais da doença. Em última análise, esperamos resgatar o fenótipo da HAP em modelos animais, através da injeção de um antagonista do miRNA424. O nosso projecto compreende uma abordagem consistente e coerente, dos mecanismos moleculares da HAP, aos modelos animais da doença e, finalmente, à caracterização clínica de doentes.

■ MICROPÁRTÍCULAS ENDOTELIAIS CIRCULANTES COMO BIOMARCADOR NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Jéssica Garcia

Doutoranda. Departamento de Medicina Pulmonar da Universidade de Barcelona, Espanha

O nosso projecto de investigação tem como objectivo principal determinar se as micropartículas endoteliais circulantes (EMPs) reflectem as lesões endoteliais que ocorrem em diferentes subtipos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) (Quadro II) e avaliar a sua relação com marcadores convencionais da doença. Para além disso, iremos avaliar as alterações das EMPs em resposta às terapêuticas actualmente disponíveis (Quadro III). Num estudo transversal avaliaremos, em doentes com HAP e voluntários saudáveis, o número e a activação/origem apoptótica das EMPs circulantes, bem como marcadores convencionais da



Jéssica Garcia

doença - classe funcional OMS (Quadro IV), T6MM (teste de 6 minutos de marcha), níveis do péptido natriurético cerebral (BNP). Serão analisadas as diferenças entre os doentes com HAP e os voluntários saudáveis, bem como as diferenças entre os subtipos de HAP.

Um segundo estudo, longitudinal, que incluirá doentes com HAP ainda não tratados, quantificará as suas EMPs circulantes e outros marcadores convencionais da doença, na linha de base e após 4 meses de tratamento.

Em resumo, queremos aumentar a nossa compreensão do papel das células endoteliais na patogénese da HAP e avaliar se as EMPs circulantes poderão vir a constituir um biomarcador eficaz da função endotelial dos doentes com HAP que possa ser usado para o diagnóstico e para a avaliação dos efeitos da terapêutica.

■ **ESTABELECIMENTO DE VALORES DE REFERÊNCIA DAS DIMENSÕES DA AURÍCULA DIREITA E IDENTIFICAÇÃO DE FACTORES DE CONFUSÃO NA SUA DETERMINAÇÃO EM ADULTOS SAUDÁVEIS – UTILIDADE PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ESCLEROSE SISTÊMICA?**

Ekkehard Gruenig

Cardiologista. Director do Centro de Hipertensão Pulmonar da Clínica do Tórax, Hospital Universitário de Heidelberg, Alemanha

Na primeira parte de um projecto de investigação, já concluída, utilizámos os valores de corte relativos à área normal da aurícula direita

Quadro IV - Classificação funcional da hipertensão pulmonar, baseada na classificação funcional da NYHA, modificada de acordo com a OMS 1998.

Classe I	Doentes com hipertensão pulmonar mas sem limitação da actividade física daí resultante. A actividade física normal não causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
Classe II	Doentes com hipertensão pulmonar com limitação ligeira da actividade física. Sem sintomas em repouso. A actividade física normal causa dispneia ou cansaço, dor torácica ou síncope.
Classe III	Doentes com hipertensão pulmonar que causa uma marcada limitação da actividade física. Sem sintomas em repouso. Uma actividade física inferior à normal causa dispneia, cansaço, dor torácica ou síncope desproporcionados.
Classe IV	Doentes com hipertensão pulmonar incapazes de efectuar qualquer actividade física sem sintomas. Estes doentes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. A dispneia e/ou cansaço podem estar presentes em repouso. Os sintomas são agravados com qualquer actividade física.

(AD) obtidos, por ecocardiografia, em 880 voluntários saudáveis, e os resultados de uma meta-análise de todos os estudos publicados entre 1976 e 2011, que descrevem a área da AD em voluntários saudáveis (n = 624), para determinar os valores de referência das dimensões da área da AD e identificar factores de confusão na sua determinação em adultos saudáveis. Os valores de corte obtidos foram significativamente diferentes nos homens (16 cm²) e nas mulheres (15 cm²) e apurou-se que a idade, sexo, superfície corporal e treino de resistência física de nível elevado constituem todos factores de confusão na determinação da área da AD.



Ekkehard Gruenig

Numa segunda parte do projecto, que constitui a nossa candidatura a estes prémios de investigação, propomos analisar os dados relativos a 75 doentes com esclerose sistémica - uma doença do tecido conjuntivo causadora de hipertensão arterial pulmonar (HAP) (Quadro II) - que foram submetidos a um programa de rastreio em Heidelberg (que incluiu ecocardiografia e cateterização do coração direito) para avaliar se os valores da área da AD determinados por ecocardiografia podem ser utilizados como ferramenta para o

diagnóstico e seguimento de doentes com HAP associada a esclerose sistémica.

A nossa investigação poderá providenciar uma base lógica para a condução de mais estudos aleatorizados da área da AD, obtida por ecocardiografia, como

possível parâmetro utilizável para o diagnóstico precoce, a estratificação de risco e o seguimento dos doentes com HAP.

■ **AVALIAÇÃO DO RECRUTAMENTO DA ÁREA DE SUPERFÍCIE MICROVASCULAR PULMONAR FUNCIONAL NA DETERMINAÇÃO DAS LIMITAÇÕES AO EXERCÍCIO NOS DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

David Langleben

Professor de Medicina na Universidade de McGill. Director do Centro de Doença Vascular Pulmonar do "Jewish General Hospital", Montreal, Canadá

O objectivo do nosso projecto de investigação é determinar se as limitações a nível da capacidade de exercício físico que ocorrem nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) resultam de uma incapacidade para recrutar a área de superfície microvascular pulmonar funcional durante o exercício físico e se o grau dessa limitação de recrutamento se relaciona com a gravidade das anomalias hemodinâmicas em repouso.



David Langleben

Pretendemos avaliar, sob cateterização, a área de superfície microvascular pulmonar funcional, antes e após exercício físico em supinação, em doentes com HAP recém-diagnosticada, através da medição do metabolismo pulmonar, na primeira passagem, de um substrato hemodinamicamente inactivo radiomarcado que interage com a enzima de conversão da angiotensina endotelial. Avaliaremos também a hemodinâmica e a classe funcional NYHA, na sua versão modificada de acordo com a OMS (Quadro IV).

O nosso trabalho permitirá compreender melhor as anomalias fisiológicas associadas à HAP, caracterizando primeiro o recrutamento microvascular em resposta ao exercício físico, com o objectivo futuro de determinar os efeitos da terapêutica sobre o recrutamento microvascular induzido pelo exercício físico.

■ EM DOENTES COM HAP HEREDITÁRIA, A METILAÇÃO DO PROMOTOR DO BMPR2 CONSTITUI UM IMPORTANTE MECANISMO DE PENETRAÇÃO?

Dong Liu

Jovem Investigadora. Departamento de Circulação Cardiopulmonar do Hospital Pulmonar de Shanghai, Faculdade de Medicina da Universidade de Tongji, Shanghai, China

O objectivo do nosso trabalho é determinar se a metilação do promotor do receptor 2 da proteína morfogenética do osso (BMPR2) constitui um factor importante na regulação do nível de transcrição do alelo selvagem e influencia a pene-



Dong Liu

tração da hipertensão arterial pulmonar (HAP) hereditária (Quadro II).

Será coletado DNA e RNA genómico de doentes com HAP hereditária, com mutações "nonsense" – mediadas e declínio + do BMPR2, e dos seus parentes não afectados pela doença. Será utilizada a reacção em cadeia da polimerase (PCR), em tempo real, para analisar os níveis de expressão da BMPR2. Os sítios de metilação do promotor da BMPR2 serão identificados por sequenciação bis-sulfito do DNA. Uma PCR metilação-específica e um inibidor da metil-transferase serão usados para avaliar os efeitos da desmetilação do promotor da BMPR2 sobre a actividade de transcrição "in vivo".

Esperamos conseguir demonstrar que a metilação constitui um importante mecanismo de penetração da HAP hereditária, o que poderá sugerir que os inibidores da metilase poderão vir a constituir uma nova opção terapêutica, que actuará por inibição do estado de hipermetilação do alelo selvagem, com consequente restauração dos níveis normais de BMPR2.

■ DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO ANIMAL ESPECÍFICO E ESTÁVEL DA HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

David Meerkin

Cardiologista de Intervenção. Director da Unidade de Doenças Cardíacas Congénitas e Estruturais e Director de Cardiologia Experimental, Centro Médico Shaare Zedek, Jerusalém, Israel

Propomo-nos desenvolver um modelo animal estável, de longo prazo e de tórax fechado, que reproduza os aspectos fulcrais da hipertensão tromboembólica crónica (HPTEC) (Quadro II), em particular no que diz respeito a organização do trombo, pressões pulmonares elevadas, resistência pulmonar elevada e vasculopatia pulmonar pós-obstrutiva e não obstrutiva.

Mini-porcós sexualmente maduros serão utilizados e submetidos, em sequência, a enfarte esplénico, oclusão da artéria pulmonar esquerda e estenoses e oclusões, selectivas e reversíveis, das



David Meerkin

artérias pulmonares segmentares direitas. Esses procedimentos serão acompanhados de ecocardiografia e cateterização cardíaca direita.

O desenvolvimento deste modelo animal poderá melhorar o nosso conhecimento da fisiopatologia da HPTEC e avaliar futuras terapêuticas farmacológicas e mecânicas (Quadro III) para esta patologia, permitindo que elas sejam mais rapidamente alvo de estudos em seres humanos. O modelo será também parcialmente reversível, o que permitirá a sua aplicação no estudo de tratamentos dirigidos quer aos doentes inoperáveis, quer aos pós-cirurgia.

■ RESPOSTAS CEREBROVASCULARES E VENTILATÓRIAS AO DIÓXIDO DE CARBONO E APNEIA DO SONO EM DOENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Erika Treptow

Doutoranda. Unidade de Função Respiratória e Fisiologia Clínica do Exercício, Universidade Federal de S. Paulo, Brasil

Pretendemos determinar se a resposta cerebrovascular à hipercapnia e à hipocapnia se encontra alterada nos doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP), conduzindo a instabilidade ventilatória e apneia do sono.

Num grupo de doentes com HAP e num grupo comparável de voluntários saudáveis será induzida hipercapnia e hipocapnia, com avaliação da reactividade cerebrovascular (por espectroscopia perto dos infravermelhos; índice de fluxo sanguíneo cerebral após injeção de verde de indocia-

nina) e da PCO₂ (por medições transcutâneas). A presença de apneia do sono será avaliada por polissonografia, efectuada num Laboratório do Sono.

Esperamos estabelecer um método para investigar as alterações do fluxo sanguíneo cerebral em resposta às alterações fisiológicas da HAP, que providencie novos conhecimentos sobre a apneia



Erika Treptow

do sono relacionada com a HAP. Os dados obtidos poderão também fornecer-nos uma base lógica para delinear estratégias de ventilação não invasiva tendo como objectivo estabilizar a PCO₂ durante o sono, para melhorar esta importante co-morbilidade. ■

Reportagem e fotografia de Carlos Pina e Brito



■ **ENTREVISTA – DR. RUI BAPTISTA** (Cardiologista, Serviço de Cardiologia, Unidade de Hipertensão Pulmonar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra).

Anamnesis - Pode fazer-nos um balanço da sua participação na primeira edição do "Bayer Pulmonary Hypertension Awards Program", ao qual candidatou o projecto de investigação "Identification of the biological pathways and molecular players involved in PH associated with microRNA-424", que tem como co-investigadores os Drs. Graça Castro, Prof. Dr. Paulo Pereira, Prof. Dr. Filipe Pereira e Prof. Dr. Pedro Monteiro?

Dr. Rui Baptista - No início de 2012, a Bayer resolveu criar um programa de prémios de investigação científica na área da Hipertensão Pulmonar (o "Bayer Hypertension Awards Program"), para apoiar projectos de investigação que resultem num aumento do conhecimento científico sobre esta doença. A Bayer neste momento comercializa o iloprost (um prostanóide inalado) e tem um programa de investigação no riociguat (primeiro inibidor da guanilato-ciclase solúvel), no qual aliás o nosso serviço participou através da inclusão de doentes nos estudos PATENT e CHEST, pelo que tem demonstrado muito interesse nesta área, e estes prémios são disso exemplo. A investigação na Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é crítica, pois apesar das terapêuticas farmacológicas correntemente disponíveis (prostanóides, antagonistas dos receptores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase 5) nós ainda temos percentagens de sobrevivência a 5 anos dos doentes com HAP que andam por volta dos 60 a 70%, o que é muito melhor das que tínhamos há 20 anos atrás mas, mesmo assim, ainda deixa uma grande margem para melhorias.

Portanto, a Bayer decidiu formar este programa de prémios e nós na altura (Janeiro de 2012) concorremos com o meu projecto de doutoramento, que já estava construído e aprovado pela Direcção do Programa Doutoral da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, programa que eu frequentei, e que decidimos ser uma boa opção para submeter ao júri da primeira edição do "Bayer Hypertension Awards Program".

Submetemos então o projecto nessa altura e ele foi seleccionado, com outros 15, de entre 60 projectos, para ser apresentado perante o júri em Roma, num Simpósio Internacional que decorreu em Março de 2012. Nesse Simpósio foi seleccionado como um dos 8 melhores projectos para a fase final decisão de atribuição de 4 prémios a 4 desses projectos, que iria decorrer no Congresso Anual da "European Respiratory Society", em Setembro de 2012, em Viena. Em Roma, foi feita apenas uma curta apresentação, de 4 minutos, pela coordenadora da Unidade de Hipertensão Pulmonar do meu serviço, Dra. Graça Castro e, na altura, o júri deu algumas sugestões de como melhorar o projecto e foi o que nós tentámos fazer até à apresentação do projecto, em Viena. O facto de o projecto ter sido seleccionado como um dos 8 melhores projectos para a fase final de decisão, de entre os 60 iniciais, deu-nos motivação para continuar a trabalhar. Por outro lado, o facto de não ter sido um dos 4 finalistas premiados e portanto não ir ser financiado pelo "Bayer Hypertension Awards Program", não significa que não prossiga, embora talvez com uma calendarização um pouco mais extensa. Todavia, esperamos ter o trabalho já com um bom andamento em 2013, e concluí-lo até meados de 2014, até porque, pessoalmente tenho objectivos a cumprir em termos de calendarização do projecto de doutoramento.

Anamnesis - Pode resumir-nos o vosso projecto de investigação? Poderá ter futuras implicações clínicas e/ou terapêuticas?

Dr. Rui Baptista - O meu projecto de doutoramento visa tentar estabelecer o papel de um microRNA (os microRNAs são pequenos fragmentos de RNA com cerca de 20 a 22 nucleótidos que interagem e interferem na expressão proteica; actualmente conhecem-se mais de 1000), o microRNA-424, que é o que se chama, hoje em dia, um hipoxia-microRNA, ou seja um microRNA cuja expressão é induzida pela hipóxia. Os microRNAs, sendo pequenos segmentos de RNA, podem ligar-se a fragmentos complementares de RNA mensageiro (RNAm) de proteínas; através de "softwares" adequados é possível ter uma ideia, se bem que com alguma taxa de falsos positivos, de quais são as proteínas-alvo dos microRNAs. Nós conseguimos ver que o microRNA-424 consegue fazer o "targeting" de uma proteína, a SMURF1, que é uma ubiquitina-ligase. Esta proteína SMURF1 faz um complexo com outras proteínas e liga-se a uma outra proteína, que é a SMAD, que é a principal proteína efectora da receptor transmembranar BMPR-2, que é a proteína onde se dão as mutações das formas familiares da HAP. Em suma, a nossa hipótese é de que se o microRNA-424, que se detectou estar aumentado nos pulmões de dois modelos animais de HAP (o modelo da hipóxia crónica e o modelo da monocrotalina), consegue interagir com a SMURF1, esta vai ser menos produzida e dessa forma, diminuir a degradação da SMAD, proteína que é o mediador fundamental da via do BMPR2, portanto, se modularmos a SMURF1 então conseguimos modular a via de tráfego intracelular da proteína que está mutada na HAP. Este projecto é interessante porque associa a hipóxia, que é um dos mecanismos clássicos de indução de HAP, com a via do BMPR-2, isto é, da proteína que está mutada nas formas familiares da doença e é por isso que a nível mecanístico o projecto é tão aliciante, porque consegue associar duas das principais vias patogénicas da HAP. A ideia, e foi daí que se estabeleceu a colaboração com o Prof. R. Schermuly, da Universidade de Giessen, é que aparentemente nós conseguimos modular estes microRNAs, conseguimos injectá-los em modelos animais e também injectar os seus antagonistas, portanto conseguimos ter efeitos terapêuticos nos animais. Por exemplo, foi publicado em 2012 um artigo pelo grupo do Prof. Schermuly em que ele antagoniza um determinado microRNA, o microRNA-17, e consegue que os animais fiquem com menos hipertrofia ventricular direita, com pressões pulmonares mais baixas. Tudo indica que, manejando estes microRNAs, conseguimos mesmo ter um efeito terapêutico.

Para o projecto vou continuar a ter o apoio do Prof. Schermuly e também de um dos membros do júri, o Prof. Raymond Benza, da Universidade de Filadélfia, que vai fazer-me novas sugestões. Esses apoios são bem vindos, porque, como se sabe, na investigação científica é muito difícil de avançar sozinho.