

Os três artigos finalistas da 6.ª edição do Prémio AIDFM-CETERA

Nestas páginas, publicam-se os resumos dos artigos selecionados pelo Júri, constituído por Hélder Pereira, Roberto Palma dos Reis, Sérgio Bravo Baptista e Susana Constantino. Os primeiros autores receberão um prémio no valor de 3000 euros, assim distribuído: 1.º - 1750 €, 2.º - 750 €, 3.º - 500 €. Aquele que tiver sido considerado o melhor artigo publicado em 2022 na área cardiovascular será anunciado durante o XIII Congresso Novas Fronteiras.

Desenvolvimento de um modelo de coração embrionário humano que recria a interação miocárdio-epicárdio



MARIANA DE ARAÚJO BRANCO
INVESTIGADORA ASSISTENTE, ACCELBIO –
LABORATÓRIO COLABORATIVO, IBB – INSTITUTO DE
BIOENGENHARIA E BIOCÊNCIAS DO IST-UL

Quando, em 2016, me propus a realizar um doutoramento em bioengenharia, a ideia de conseguir recriar, em laboratório, a fisiologia/função do coração humano parecia ser uma possibilidade distante. Contudo, foi com essa motivação que iniciei a minha carreira na investigação. Passados 7 anos, o que parecia ser quase inalcançável é hoje uma realidade com enorme potencial clínico.

As células estaminais pluripotentes induzidas humanas (CEPIH), pela primeira vez deri-

vadas em 2006, têm sido o ponto central para a progressão desta área de investigação aplicada. Estas células são geradas a partir da reprogramação de células somáticas, como as células da pele, e, através de métodos específicos e direcionados de diferenciação, podem gerar qualquer célula presente no organismo humano. A aplicação destas células derivadas de CEPIH, na geração de modelos que recriam um tecido/órgão, tem sido amplamente explorada nos últimos anos.

Estes modelos têm vindo a ser validados em diferentes áreas, como é o caso da modulação de doenças, recorrendo-se para isso a CEPIH derivadas de pacientes. Isto tem permitido não só ter mais informação sobre a génese da patologia como também testar possíveis terapias de reversão ou mitigação da mesma. Por outro lado, têm também já uma forte e promissora aplicação na previsão da toxicidade de novos fármacos durante a fase pré-clínica.

A mais recente, e não menos promissora, área de investigação utilizando as CEPIH contempla a recriação do desenvolvimento embrionário humano de diferentes órgãos em laboratório. Estes modelos, intitulados de organoides, visam recapitular parcialmente a organização estrutural e funcional de um órgão ou parte de órgão, durante as várias fases do desenvolvimento.

É neste contexto que surge o trabalho que recentemente publiquei na revista *Nature Communications*, desenvolvido no Grupo de Engenharia de Células Estaminais (SCERG) do Instituto Superior Técnico.

Concretamente, o trabalho visou recriar parte do desenvolvimento embrionário do coração humano tendo como ponto de partida as CEPIH. Para isso, estabeleci um organoide de coração que recria o desenvolvimento da camada do epicárdio. Através da cultura combinada de cardiomiócitos com células pré-epicardiais, ambas de-

rivadas de CEPIH, desenvolvemos uma estrutura tridimensional organizada, que apresenta uma camada externa de células epicardiais que envolve uma camada interna que recapitula o miocárdio. O envolvimento das células do epicárdio na promoção do crescimento e maturação do miocárdio, durante o desenvolvimento embrionário, foi também observado nestes organoides de coração humano.

A inacessibilidade por motivos éticos de material embrionário/fetal humano faz destes modelos uma porta aberta para a obtenção de informação sem precedentes sobre o desenvolvimento do coração. Para além disso, sabendo que a maioria dos fármacos não apresenta informação sobre o potencial efeito teratogénico em humanos, aliado ao aumento que se tem registado na administração de fármacos a grávidas, estes organoides podem vir a ser o ponto de partida para a criação de plataformas que permitam obter essa informação.

Acredito que a translação destes mini órgãos humanos, que apresentem já relevância fisiológica, para algo com potencial aplicação clínica e com impacto efetivo na qualidade de vida de cada um de nós, só será possível se existir uma colaboração multidisciplinar onde a Bioengenharia terá de andar de braço dado com a Medicina.

COAUTORES:

TIAGO P. DIAS^[1,2], JOAQUIM M. S. CABRAL^[1,2], PERPÉTUA PINTO-DO-Ó^[3,4], MARIA

MARGARIDA DIAGO^[1,2]

[1] IBB – INSTITUTO DE BIOENGENHARIA E BIOCÊNCIAS E DEPARTAMENTO DE BIOENGENHARIA, INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO, UNIVERSIDADE DE LISBOA. [2] I4HB – INSTITUTO PARA A SAÚDE E A BIOECONOMIA, INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO, UNIVERSIDADE DE LISBOA. [3] GRUPO DE PRESERVAÇÃO DE CÉLULAS ESTAMINAIS EM BIOLOGIA REGENERATIVA, INSTITUTO NACIONAL DE ENGENHARIA BIOMÉDICA (INEB), I3S – INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE, UNIV. PORTO. [4] INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIV. PORTO.

Descodificando o perfil radiômico e proteômico do tecido adiposo epicárdico associado ao remodelling adverso da aurícula esquerda e à fibrilação auricular no pós-operatório de substituição valvular aórtica por estenose aórtica⁽¹⁾



JENNIFER MÂNCIO SILVA
CARDIOLOGISTA E FELLOW EM IMAGEM CARDÍACA
AVANÇADA NO GUY'S AND ST THOMAS NHS TRUST
FOUNDATION (ROYAL BROMPTON HOSPITAL),
LONDRES. INVESTIG. CENTRO DE DESENV. &
INVESTIGAÇÃO CARDIOVASCULAR (RISE & UNIC), FMUP

O tecido adiposo epicárdico (ou gordura epicárdica) é a gordura visceral cardíaca que se localiza em íntima relação com o miocárdio e as artérias coronárias. Esta proximidade anatómica favorece uma comunicação recíproca que, em condições de desequilíbrio metabólico, pode levar a patologia cardíaca. O facto da gordura epicárdica ser visualizável na ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética cardíaca (RMC) reforçou o interesse neste depósito de gordura visceral.

Como investigadora do Centro de Desenvolvimento & Investigação Cardiovascular (RISE & UnIC) da FMUP & CH de Vila Nova de Gaia/Espinho, implementei o estudo EPICHEART (Influence of EPICardial adipose tissue in HEART diseases) (NCT03280433) como parte do trabalho que conduziu à minha tese de doutoramen-

to, em 2018. Esta investigação de translação é um estudo de coorte prospetivo desenhado para investigar as características de proteómica e radiômica da gordura epicárdica que estão associadas à doença coronária, *remodelling* cardíaco e fibrilação auricular (FA) em doentes com estenose aórtica grave.

No pré-operatório, os doentes realizaram (i) TC para caracterização não-invasiva da gordura epicárdica, (ii) ecocardiograma & RMC para avaliação da morfologia/função cardíaca, (iii) angiografia coronária invasiva para deteção de doença coronária e (iv) avaliação nutricional por bioimpedância elétrica. Durante a cirurgia, efetuaram-se colheitas de gorduras epicárdica, mediastínica e subcutânea para caracterização do seu perfil proteómico único, e de líquido pericárdico e sangue do seio venoso coronário para identificação de biomarcadores locais derivados da gordura epicárdica. No pós-operatório, os doentes foram seguidos até à data de alta para monitorização da incidência de FA e aos 6 meses para avaliação do *remodelling* pós-cirúrgico.

Na edição de agosto de 2022 do *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging (EHJ-CI)*: doi.org/10.1093/ehjci/jeac092, publicámos uma análise inovadora de radioproteómica da gordura epicárdica incluindo 132 doentes do estudo EPICHEART, entre os quais 36 desenvolveram FA no pós-operatório. Análise de radiômica (ou *radiomics*) refere-se à extração de milhares de características da imagem que, não sendo visíveis a olho nu, permitem uma caracterização quantitativa do fenótipo do tecido e têm o potencial de captar as suas propriedades biológicas.

Esta técnica envolve a aplicação de fórmulas matemáticas complexas que derivam a distribuição do sinal na imagem (características de primeira ordem), a relação espacial entre o sinal dos voxels vizinhos (características de segunda ordem ou textura) e as suas propriedades geométricas (tamanho e forma). Na medicina, *radiomics* foi inicialmente aplicada à Oncologia para caracterização não-invasiva de tumores, tendo-se mostrado útil na identificação de biomarcadores que preveem o prognóstico e a resposta ao tratamento.

Neste artigo da EHJ-CI, mostrámos que o perfil proteómico da gordura epicárdica dos doentes com disfunção da aurícula esquerda e que desenvolveram FA no pós-operatório se caracteriza por *upregulation* de proteínas inflamatórias e *downregulation* de proteínas anti-inflamatórias (como a gelsolina) e de proteínas responsáveis por proteger a célula contra lipotoxicidade (como a perilipina-4 e a caeolina-1).

Este fenótipo funcional adverso traduz-se em alterações na microestrutura da gordura que foram detetadas por *radiomics* da TC pré-operatória – em comparação com os doentes que se mantiveram em ritmo sinusal, a gordura epicárdica daqueles que desenvolveram FA exibiu maior volume e uma textura heterogénea com predomínio de intensidade de sinal elevada (i.e. valores de atenuação menos negativa devido a abundância de edema e redução do conteúdo lipídico). Esta assinatura de TC *radiomics* da gordura epicárdica permitiu distinguir corretamente doentes que desenvolveram FA no pós-operatório *versus* ritmo sinusal com uma acuidade de 73% e uma AUC (*area under the curve*) de 0.80 (IC 95%: 0.68-0.92).

Estes resultados sugerem que a modulação da inflamação e lipotoxicidade da gordura epicárdica pode prevenir as alterações morfológicas e funcionais da aurícula esquerda subjacentes ao desenvolvimento de FA e que a TC *radiomics* pode servir para detetar e monitorizar as propriedades biológicas da gordura epicárdica e, assim, prever o risco individual de desenvolver FA.

Gostaria de agradecer publicamente aos doentes que aceitaram fazer parte do estudo EPI-CHEART e aos funcionários do CH de Vila Nova de Gaia/Espinho que contribuíram para este projeto, em particular, à equipa de Cirurgia Cardíaca que gentilmente colaborou na colheita intraoperatória de material biológico.

Referência:

1. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug 22;23(9):1248-1259. doi: 10.1093/ehjci/jeac092

COAUTORES:

FÁBIO SOUSA-NUNES^[1,2], RAFAEL MARTINS^[1,3], MARIANA FRAGÃO-MARQUES^[1], GLÓRIA CONCEIÇÃO^[1], GUILHERME PESSOA-AMORIM^[1], ANTÓNIO S BARROS^[1], CÁTIA SANTA^[4,5], WILSON FERREIRA^[6], MÓNICA CARVALHO^[6], ISABEL M MIRANDA^[1], RUI VITORINO^[1,7], INÊS FALCÃO-PIRES^[1], BRUNO MANADAS^[4], VASCO GAMA RIBEIRO^[6], ADELINO LEITE-MOREIRA^[1,3], NUNO BETTENCOURT^[1], RICARDO FONTES-CARVALHO^[1,6]

[1] DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E FISIOLÓGIA, CENTRO CARDIOVASCULAR R&D (UNIC & RISE), FMUP. [2] DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA, CHVNG/E. [3] DEPARTAMENTO DE CIRURGIA CARDIOTORÁCICA, CHUSJ. [4] CNC – CENTRO DE NEUROCIÊNCIA E BIOLOGIA CELULAR, UNIVERSIDADE DE COIMBRA. [5] III: INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO INTERDISCIPLINAR, UNIVERSIDADE DE COIMBRA (IIIUC). [6] DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA, CHVNG/E. [7] DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS, INSTITUTO DE BIOMEDICINA-IBIMED, UNIVERSIDADE DE AVEIRO.



Avaliação da insuficiência mitral funcional proporcional e desproporcional com limiares individualizados



PEDRO LOPES

INTERNO DO 5.º ANO DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL DE SANTA CRUZ (CHLO)

O nosso trabalho “*Assessing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation with individualized thresholds*” aborda o tema da insuficiência mitral (IM) funcional, um tópico de grande relevo na área da Imagiologia Cardíaca e Intervenção Estrutural.

Esta é uma entidade complexa, que resulta a maior parte das vezes de disfunção e remodelagem do ventrículo esquerdo (VE), na ausência de doença do aparelho valvular mitral. Enquanto a terapêutica médica, nestes casos, mostrou induzir remodelagem reversa, reduzir a gravidade da IM e melhorar os *outcomes* clínicos, as terapêuticas dirigidas à válvula mitral têm produzido resultados inconsistentes. Dois estudos randomizados recentes (MITRA-FR e COAPT), comparando terapêutica médica otimizada *versus* intervenção mitral percutânea (*MitraClip*), mostraram resultados contraditórios. Este dilema promoveu a pesquisa das características distintivas do subgrupo de doentes que poderia beneficiar da intervenção valvular.

Neste contexto, foram introduzidos os conceitos teóricos de IM Proporcional e Desproporcional, que sugeriam que os doentes cujo grau de IM fosse maior do que o esperado para o grau de dilatação e disfunção do VE (IM desproporcional) derivassem maior benefício da intervenção valvular. No entanto, apesar do apelo teórico, a aplicabilidade clínica deste conceito tem sido limitada pela inexistência de uma forma simples de o avaliar e pela escassez de dados que demonstrem a sua superioridade prognóstica em relação às formas atualmente estabelecidas para a classificação da IM funcional.

Desta forma, o nosso trabalho procurou transportar, de uma forma original e pioneira, estes conceitos teóricos para a prática clínica, comparando ainda o seu impacto prognóstico com o das diferentes classificações de IM funcional em vigor à data do estudo (ie. americana e europeia).

Deste modo, foram identificados retrospectivamente todos os doentes com IM funcional pelo menos ligeira e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida (< 50%) sob terapêutica médica otimizada que realizaram ecocardiografia transtorácica no nosso centro. Para determinar o *status* de proporcionalidade da IM, usámos uma nova abordagem, em que uma simples equação determinaria o limiar de volume regurgitante teórico individualizado (ou área efetiva do orifício regurgitante) associado a IM funcional hemodinamicamente significativa. Em seguida, comparámos o valor medido pelo método de PISA com

Foram identificados retrospectivamente todos os doentes com IM funcional pelo menos ligeira e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida (< 50%).

o valor teórico, categorizando a população em 3 grupos: IM funcional não grave, proporcional e desproporcional.

Num total de 572 doentes, seguidos por um

período médio de cerca de 4 anos, verificámos que os doentes com IM desproporcional tinham um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, que o conceito de IM proporcional/desproporcional apresentava maior poder dis-

Num total de 572 doentes, seguidos por um período médio de cerca de 4 anos, verificámos que os doentes com IM desproporcional tinham um risco aumentado de mortalidade por todas as causas.

crimativo do que as *guidelines* estabelecidas à data, superando-as na identificação de doentes em maior risco de mortalidade, e ainda que o uso deste conceito, quando adicionado a qualquer uma das *guidelines* mencionadas, reclassificava uma proporção significativa de doentes em subgrupos de menor e maior risco.

As principais implicações clínicas destes resultados são o facto de ser uma ferramenta prática e integradora que pode ser valiosa para selecionar doentes para intervenção valvular mitral e de, apesar das devidas limitações, sustentar a hipótese de que os doentes com IM desproporcional poderão ser aqueles que terão maior benefício destes procedimentos. No entanto, em última análise, apenas um ensaio clínico randomizado direcionado a estes doentes poderá fornecer uma resposta final.

Em conclusão, o nosso estudo demonstrou que IM desproporcional avaliada por um método individualizado está independentemente associada a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e quando adicionada às classificações americanas e europeias esta abordagem parece melhorar a estratificação de risco, reclassificando os doentes em subgrupos de maior e menor risco.

COAUTORES:

FRANCISCO ALBUQUERQUE, PEDRO FREITAS, FRANCISCO GAMA, EDUARDA HORTA, CARLA REIS, JOÃO ABECASIS, MARISA TRABULO, ANTÓNIO M. FERREIRA, CARLOS AGUIAR, MANUEL CANADA, REGINA RIBEIRAS, MIGUEL MENDES, MARIA JOÃO ANDRADE.
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL DE SANTA CRUZ, CHLO.