

Projetos de investigação selecionados no concurso "la Caixa" 2018, iniciativa i4b

Título do Projeto: *A Transdisciplinary Approach to the Identification of Personalized Biomarkers and Therapeutic Targets for Chronic Pulmonary Aspergillosis*

Como evitar e melhorar o tratamento das complicações pulmonares por reações alérgicas.

Investigador principal: Agostinho Carvalho. Universidade do Minho.

Área temática: Doenças infecciosas

As pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica (EPOC) têm um elevado risco de desenvolver aspergilose crónica pulmonar, uma reação alérgica ao fungo *aspergillus*, que se encontra no ar que respiramos. As pessoas sãs não são afetadas, mas a população com patologias prévias está em risco.

Anualmente são diagnosticados em Espanha 4.000 novos casos de aspergilose crónica pulmonar, uma doença com consequências devastadoras para os pulmões. A redução da qualidade de vida e a mortalidade é muito elevada.

O projeto investiga, através de técnicas de sequenciação genética, os mecanismos patogénicos da doença e como varia a resposta do sistema imunitário dos pacientes a esta infeção.

O objetivo é identificar novos biomarcadores que indiquem a suscetibilidade a esta infeção dos pacientes com doenças pulmonares anteriores para melhorar a prevenção e o diagnóstico, e o desenvolvimento de terapias personalizadas.

Título do Projeto: *Adenosine A2A receptors as a new opportunity to manage and detail the neurobiology of emotional distress*

Entender a base neurológica da depressão para obter novas terapias. Investigador Principal: Rodrigo A. Cunha. Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra.

Área temática: Neurociências

Um terço das doenças que afetam os europeus são distúrbios psiquiátricos, dos quais se desconhece a causa e para os quais não existem tratamentos eficazes.

O estilo de vida poderá contribuir para o aumento destes problemas de saúde mental. Em concreto, a exposição reiterada ao *stress* pode precipitar o surgimento de depressão. Este distúrbio do estado de ânimo reduz a qualidade de vida consideravelmente.

O projeto aborda a neurobiologia da depressão com novas hipóteses, que se centram num tipo de conexões disfuncionais dos neurónios, envolvidos nos sistemas de recompensa e aversão do cérebro. O seu incorreto funcionamento alteraria o estado emocional e explicaria a depressão.

O objetivo é entender melhor as bases neuronais deste distúrbio mental para desenvolver novos tratamentos.

Título do Projeto: *Exosomal fat-liver axis in non-alcoholic fatty liver disease: function and targeting*

Combater a obesidade para tratar a doença do fígado gorduroso.

Investigador Principal: Rui Eduardo Mota Castro. Universidade de Lisboa.

Área Temática: Outras áreas biomédicas

A obesidade é um problema de saúde pública, ao qual está associado um maior risco de desenvolvimento de doenças hepáticas crónicas. A acumulação de gordura na zona do fígado desempenha um papel fundamental no surgimento da doença do fígado gordo não alcoólico (FGNA), uma disfunção que compromete a saúde das pessoas ao causar insuficiência hepática ou cancro.

Um mal funcionamento do tecido adiposo, devido à acumulação de células que forma o tecido gorduroso, é uma das causas desta doença, fortemente associada à obesidade.

Este projeto centra-se na investigação de novas proteínas que desempenham um papel central no tecido adiposo ao controlar a metabolização da glucose no organismo, que tem efeitos prejudiciais no fígado.

O objetivo é entender os mecanismos moleculares que subjazem ao metabolismo do organismo para prevenir e desenvolver novos tratamentos para combater a obesidade e problemas de saúde associados, como doença do fígado gordo não alcoólico (FGNA).

Título do Projeto: *Identifying and testing the metabolites generated by two psychoactive gut bacteria to alter brain function and behavior*

As bactérias intestinais decidem pelo cérebro o que comer.

Investigador Principal: Carlos Vidal Ribeiro. Fundação Champalimaud. Portugal.

Área Temática: Neurociências

A microbiota intestinal tem muito impacto em muitas funções do corpo humano. Inclusive já há alguns indícios que sugerem que um desequilíbrio nas bactérias intestinais poderá afetar o funcionamento do nosso cérebro e contribuir para distúrbios psiquiátricos como o autismo e a depressão.

Recentemente, um grupo de cientistas constatou que as moscas têm necessidade de ingerir proteínas se fossem privadas na sua dieta de um aminoácido essencial. Por trás desse desejo pelas proteínas encontram-se duas espécies concretas de bactérias intestinais, que exercem pressão para mudar as preferências alimentares.

Este projeto aprofunda os mecanismos moleculares que subjazem a este impulso. O objetivo é compreender a interação das bactérias intestinais com a ingestão de nutrientes, já que se trata de um fator determinante da saúde e da doença, incluindo a obesidade.

Título do Projeto: *Optical dissection of cortical circuits for sensory expectations*

A grande incógnita em neurociência ainda é como percebemos o mundo.

Investigador Principal: Leopoldo Petreanu, Fundação Champalimaud. Portugal.

Área Temática: Neurociências

O cérebro humano interpreta constantemente o ambiente para planear e guiar as suas ações. As perceções surgem da combinação de estímulos sensoriais externos, por vezes incompletos, com expectativas e experiências prévias.

Os cientistas desconhecem a rede neural do cérebro onde se armazenam as previsões aprendidas anteriormente e como estas se combinam no momento de perceber novos estímulos sensoriais do mundo externo. A incógnita do funcionamento das conexões neurais da perceção sensorial é uma das grandes questões da neurociência.

O projeto analisa como este processo emerge de redes neurais do cérebro, em concreto do neocórtex, a parte mais externa do cérebro onde residem as capacidades cognitivas mais sofisticadas.

O objetivo é entender melhor esta estrutura e a suas redes neurais para compreender melhor as disfunções do cérebro, como por que razão pessoas com esquizofrenia ou distúrbio do espectro autista apresentam deficientes capacidades preditivas.

Título do Projeto: *Organismal role of the ER membrane complex: a conserved machinery required for membrane protein biogenesis.*

Como as células guardam a informação genética.

Investigador Principal: Colin Adrain. Fundação Calouste Gulbenkian. Portugal

Área Temática: Outras áreas biomédicas

Os erros no enovelamento de proteínas, que contêm informação genética, podem provocar doenças como arritmias cardíacas, diabetes neonatal, retinite pigmentosa e outros problemas neurodegenerativos.

Mais de metade dos fármacos para tratar os sintomas destas doenças está direcionada para as membranas das proteínas, que logo de seguida os libertam para fora da célula. Não obstante, o tráfego de muitas destas proteínas de sinalização não se compreende muito bem.

O projeto procura compreender melhor como se enovelam as proteínas no retículo endoplasmático, um complexo sistema de membranas distribuído por todo o citoplasma. O objetivo é conhecer a fundo os processos biológicos através dos quais se enovelam as proteínas na sua membrana celular.

Título do Projeto: *Plasmodium Exploitation of Liver-specific Methionine Metabolism*

O fígado poderá revelar o tendão de Aquiles da malária.

Investigadora Principal: Maria M. Mota. Instituto de Medicina Molecular (iMM) de Lisboa.

Área Temática: Doenças Infecciosas

A malária é uma doença infecciosa que se transmite mediante picadas de mosquito fêmea do género *Anopheles*, infetadas por *Plasmodium*. Este parasita é um problema de saúde global para o qual não há cura. A cada dois minutos morre uma criança por malária, a maioria em África, e os com menos de cinco anos representam dois terços das vítimas mortais.

No caso dos mamíferos, em comparação com outras espécies, o parasita é muito eficaz a instalar-se no fígado, onde se replica a um ritmo acelerado. Os cientistas não compreendem bem porque isto sucede, mas suspeitam que se deve ao metabolismo das células hepáticas.

O projeto de investigação propõe um novo paradigma de estudo da malária para compreender como o ambiente e os recursos que o parasita encontra no fígado dos mamíferos influenciou o ciclo de vida do *Plasmodium* e a sua evolução. O objetivo é encontrar novos tratamentos que travem a replicação do patógeno e eliminem a malária.

Título do Projeto: *Sequential Cardiac Resynchronization Therapy*

Uma nova terapia para a insuficiência cardíaca.

Investigador Principal: Joaquim Adelino Correia. Universidade do Porto.

Área Temática: Doenças cardiovasculares

A insuficiência cardíaca e a hipertensão pulmonar são doenças crónicas frequentes que podem provocar arritmias. As alterações do ritmo cardíaco contribuem para a redução da esperança e qualidade de vida destes pacientes.

Cerca de 2% da população adulta sofre de insuficiência cardíaca, dos quais entre 5% e 10% recebem a terapia de ressincronização cardíaca, uma espécie de *pacemaker* que deteta e corrige os impulsos elétricos dos ventrículos. Não obstante, cerca de um terço dos pacientes não responde bem a esta terapia.

Este projeto investiga os benefícios de um novo tratamento, a ressincronização sequencial cardíaca (SECRET, a sigla em inglês), que já foi desenvolvida.

Agora o dispositivo será colocado num animal, que também permitirá ensaiar um novo método de implantação pouco invasivo.

O objetivo é oferecer um tratamento aos pacientes que carecem de uma solução terapêutica, sobretudo para corrigir a dessincronização do ventrículo esquerdo do coração.