

Como explorar as diferentes dimensões de eventos de *Outreach*: O exemplo dos “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”

Maria Alexandra D’Abreu Pinto Sanfins

**Relatório de Estágio de Mestrado
em Comunicação de Ciência**

Janeiro, 2020

Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Comunicação de Ciência realizado sob a orientação científica da Professora Doutora Ana Sanchez (ITQB-FCSH), orientadora interna, e da Professora Doutora Inês Domingues (iMM), orientadora externa.

A todos aqueles que me permitiram chegar até aqui

AGRADECIMENTOS

A concretização do presente relatório de estágio só foi possível graças ao apoio de pessoas que foram muito importantes durante esta aprendizagem e às quais gostaria de expressar a minha profunda gratidão.

À Professora Doutora Ana Sanchez, minha orientadora interna, gostaria de agradecer a sua disponibilidade que tornou possível a concretização do estágio curricular. Um especial agradecimento por todas as suas sugestões e críticas que permitiram chegar à versão final deste relatório.

Agradeço a disponibilidade incondicional da minha orientadora externa, Doutora Inês Domingues. O seu dinamismo e criatividade, aliados a inteligência e generosidade, foram fundamentais para o meu processo de aprendizagem durante o estágio curricular. Agradeço a sua confiança e todas as sugestões e ideias que tornaram possível a elaboração do presente relatório.

Um especial agradecimento à Cláudia Silva e à Clara Artur, elementos do Gabinete de Comunicação do IMM, pelo cuidado e carinho com que me integraram na equipa, pela partilha de conhecimento e verdadeira parceria com que sempre trabalhamos.

A todos os Professores do Mestrado de Comunicação de Ciência pela formação facultada.

Aos meus amigos, à minha mãe e irmãos, à Jacques e ao meu filho Tomás, por todo o amor, por me permitirem a liberdade para ser feliz e por terem sido sempre um “porto de abrigo” nos momentos mais desafiantes desta aprendizagem.

**COMO EXPLORAR AS DIFERENTES DIMENSÕES DE EVENTOS DE *OUTREACH*
O EXEMPLO DOS “HORIZONTES iMM: UMA PERGUNTA A TRÊS”**

MARIA ALEXANDRA D’ABREU PINTO SANFINS

RESUMO

PALAVRAS-CHAVE: comunicação de ciência, gabinete de comunicação, literacia para a saúde, *outreach*, sociedade

O presente estágio foi realizado no âmbito do Mestrado em Comunicação de Ciência da Faculdade de Ciências Sociais e Humanas e do Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa, tendo como entidade de acolhimento o Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM). Este estágio teve como principais objetivos a aquisição de competências na área da Comunicação de Ciência num instituto de investigação biomédica; a compreensão dos procedimentos inerentes ao funcionamento de um Gabinete de Comunicação, suas implicações, impacto e inter-relações na atividade da instituição; e o conhecimento e domínio dos conceitos de ética e confidencialidade adjacentes à comunicação institucional. Para além da participação em projetos de comunicação e *outreach* promovidos pelo Gabinete de Comunicação do iMM, e da colaboração na produção de um script para vídeo no âmbito da investigação em Neurociências realizada no iMM, foram produzidos conteúdos escritos decorrentes das conferências “Horizontes iMM: uma pergunta a três”. Os três volumes contendo informação científica explicada de forma simples serão posteriormente editados e podem constituir-se como um instrumento inovador no âmbito da divulgação científica e promoção da literacia para a saúde. Em suma, com este estágio foi possível compreender a importância que a comunicação de ciência pode ter na atividade global de um instituto de investigação, fazendo parte de uma equipa dinâmica, criativa e empenhada no desenvolvimento de uma cultura científica que valoriza a aproximação da ciência aos cidadãos.

**EXPLORING THE DIFFERENT OUTREACH EVENT DIMENSIONS – THE EXAMPLE OF
THE “HORIZONTES IMM: UMA PERGUNTA A TRÊS”**

MARIA ALEXANDRA D’ABREU PINTO SANFINS

ABSTRACT

KEYWORDS: science communication, communication office, health literacy, outreach, society

This internship was carried out at the *Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes* (iMM) in Lisbon as part of the Master’s in Science Communication of the NOVA School of Social Sciences and Humanities (FCSH) and *Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier* (ITQB-NOVA). The main goals of the internship were to learn competences in the area of Science Communication in the context of a biomedical research institute; the understanding of the procedures underlying the functioning of a Communication Office – its implications, impact and interrelations within the institution’s activity; and to learn and master concepts of ethics and confidentiality in institutional communication. In addition to participating in communication and outreach projects developed by the iMM Communication Office, it was produced a video script to showcase the iMM research in the field of Neurosciences, as well as, it was produced written content from the “*Horizontes iMM: Uma pergunta a três*”. The three volumes containing scientific concepts and information explained easily will be further edited and can become an innovative tool in the area of science dissemination and to forward health literacy. In short, with this internship it became possible to understand the importance that science communication can have in the overall activity of a research institute and to be part of a dynamic and creative team committed to the development of a scientific culture that values a closer link between science and citizens.

ÍNDICE

CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO	1
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	3
I.1. A evolução da Comunicação de Ciência	3
I.2. Como se define então a comunicação de ciência?	7
I.3. O gabinete de comunicação na instituição científica.....	11
I.4. O Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM)	12
CAPÍTULO II: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	14
II. 1. “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	14
II. 1.1. Envolvimento no Programa “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	16
II. 1.1.1. Avaliação do impacto das sessões.....	17
II.1.1.2. Produção dos volumes escritos “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	23
II. 2. Atividades desenvolvidos no âmbito da Comunicação Institucional	29
II. 2.1 Produção de um script de vídeo	29
II. 2.2. Colaboração com o evento <i>Little iMMers</i>	29
II. 2.3. Acompanhamento de visitas de alunos e professores ao iMM	31
Capítulo III: Conclusão	32
REFERÊNCIAS.....	37
LISTA DE FIGURAS	40
LISTA DE TABELAS	41
ANEXO I: Questionários avaliação de impacto “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”.42	
ANEXO II: Conteúdo dos volumes escritos “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	46
ANEXO III: Script para vídeo sobre as Neurociências no iMM	192
ANEXO IV: Programa Little iMMers	201
ANEXO V: Little iMMers Registo.....	203
ANEXO VI : Tarde Aberta Professores.....	206

LISTA DE ABREVIATURAS

FCSH – Faculdade de Ciências Sociais e Humanas

ITQB – Instituto de Tecnologia Química e Biológica

UNL – Universidade Nova de Lisboa

iMM – Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

AAAS - *American Association for the Advancement of Science*

PUS - *Public Understanding of Science*

PEST - *Public Engagement in Science and Technology*

SciComm - *Science communication*

PAS - *Public Awareness of Science*

RRI - *Responsible Research and Innovation*

CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO

Em que consiste a Comunicação de Ciência num centro de investigação? Como se faz? O que se comunica? Quais os recursos existentes? As limitações? Como se envolvem os investigadores? E os cidadãos? O que é afinal o *Outreach*?

A vontade em responder *in loco* a estas questões levou-me a escolher a modalidade Estágio, e não Projeto ou Dissertação, no âmbito da componente não letiva do Mestrado em Comunicação de Ciência da Faculdade de Ciências Sociais e Humanas (FCSH) e do Instituto de Tecnologia Química e Biológica (ITQB) da Universidade Nova de Lisboa (UNL).

A curiosidade em integrar uma instituição que conheci na sua génese, enquanto Pós-Doutorada na Unidade de Biologia da Reprodução do Instituto de Histologia e Biologia do Desenvolvimento da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), em 2005, foi o principal fator subjacente à escolha do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM) para local de estágio. Por outro lado, fiquei entusiasmada com a possibilidade de integrar uma equipa que teve a ousadia de aproximar os cientistas dos cidadãos, divulgando a ciência que realiza de uma forma inovadora e moderna, através da colocação de cartazes com grandes perguntas espalhadas pela cidade de Lisboa (Botelho, 2018; SICNotícias, 2018): “O que é que o chocolate faz ao nosso cérebro?”, “Como nasce um cancro na mama?”, “Porque é que a nossa medula espinal não regenera?”, entre outras que estavam associadas a um código QR de vídeo com as respostas. A originalidade e criatividade na conceção desta campanha – “Antes de uma grande resposta, há sempre uma grande pergunta” – foram o mote final para a escolha do iMM como local de estágio.

O estágio centrou-se essencialmente na produção de conteúdos escritos no âmbito das conferências “Horizontes iMM: uma pergunta a três”, ciclos de conversas que juntam um cientista, um médico e um doente em torno de uma pergunta. Produzimos três volumes resultantes de três ciclos de conversas que tiveram lugar entre Fevereiro e Junho de 2019. Cada volume consistiu na transcrição da sessão e na explicação, de forma simples e generalista, dos conteúdos científicos alusivos ao tema em discussão.

Para além deste trabalho, participámos em algumas atividades no âmbito da Comunicação Institucional, tendo sido assim possível compreender o funcionamento de um Gabinete de Comunicação de um Instituto de Investigação Biomédica e responder às perguntas com que iniciei o estágio. Neste relatório descrevemos estas atividades com mais detalhe.

De um modo geral, tive oportunidade de explorar as diferentes dimensões dos eventos de *outreach*, integrando a equipa de duas pessoas do Gabinete de Comunicação do IMM. Sem dúvida, a mais-valia deste estágio foi ter acesso à criatividade e às ideias de pessoas incansáveis, apaixonadas pelo que fazem, excelentes na execução do seu trabalho e fundamentais para o desenvolvimento de uma sociedade mais informada com interesse pela investigação científica.

Este relatório está organizado em três capítulos: no primeiro são apresentados alguns conceitos no âmbito da comunicação de ciência, a importância de um gabinete de comunicação na interface ciência-sociedade, sendo feita uma pequena introdução ao IMM, sua missão e iniciativas do seu gabinete de comunicação. O segundo capítulo pretende descrever as atividades desenvolvidas durante o período de estágio com especial ênfase para a produção de conteúdos escritos no âmbito dos “Horizontes IMM: uma pergunta a três”. Finalmente, um terceiro capítulo com as principais conclusões e alusão aos desafios encontrados durante este período.

O estágio foi realizado no IMM durante três meses, entre 3 de Junho e 24 de Setembro de 2019.

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

I.1. A evolução da Comunicação de Ciência

A abordagem à comunicação da ciência tem evoluído com a evolução das sociedades. Atualmente, encaramos a comunicação de ciência (a não cientistas) como uma atividade fundamental na investigação científica e no acesso dos cidadãos ao processo científico, mas nem sempre foi assim. Durante séculos, a ciência era comunicada a um público restrito e a divulgação científica era escassa. No entanto, ao longo dos tempos, esta área de atividade conquistou espaço e reconhecimento. Hoje em dia, existem profissionais exclusivamente dedicados à comunicação de ciência e há formação específica nesta área (Lobo Antunes, Malheiros, Castro, & Mendes, 2019; Mueller & Caribé, 2010)

Ainda que a imprensa criada no séc. XV tivesse sido fundamental para a divulgação científica, apenas reduzidas elites intelectuais tinham acesso ao saber relacionado com o mundo natural durante o período medieval, até ao séc. XVII. Isto porque os tratados (os estudos científicos sistemáticos sobre diferentes áreas do conhecimento) eram maioritariamente escritos em latim erudito, língua dominada predominantemente pela classe eclesiástica, que desta forma detinha o conhecimento. Cientistas da época como Galileu, Francis Bacon e René Descartes foram pioneiros na cultura da divulgação científica (Fiolhais, 2011; Pinto, 2016). Com a Revolução Científica e o Iluminismo, o acesso ao conhecimento é democratizado. Neste período surgem os primeiros museus de ciência e a comunicação do conhecimento científico passa a ser uma exigência para a evolução do saber e dos avanços que crescem de forma acelerada (Gregory & Miller, 1998).

No século XIX assiste-se a uma especialização das ciências: diversas sociedades científicas são constituídas e verifica-se um alargamento do número de revistas científicas, permitindo estreitar a colaboração entre investigadores. A invenção da luz elétrica e da fotografia permitiram impulsionar o crescente interesse quotidiano pela ciência e pelas suas descobertas. No final do século passado, a ciência assume o papel de solucionar os problemas do Homem, multiplicam-se os trabalhos de divulgação, a

intervenção dos jornalistas e os *media*, a transmissão do conhecimento científico progride de forma exponencial. A ciência faz definitivamente parte dos currículos escolares (DeBoer, 2000; Pinto, 2016). Contudo, apesar da crescente evolução do conhecimento científico e conseqüente necessidade de divulgar o que se faz e como se faz ciência, o envolvimento dos cidadãos no processo científico e tecnológico propriamente dito é ainda muito reduzido ou nulo.

No final do século XX e início do séc. XXI, o desenvolvimento tecnológico torna possível a disseminação rápida do conhecimento científico pela internet, rádio, televisão, cinema (graças também a técnicas mais apuradas de fotografia). O mundo entra na Era da informação digital. Na Europa, observa-se a disseminação dos museus de ciência. Nos Estados Unidos da América, surgem os primeiros centros de ciência numa lógica de *Maker Fairs*, um tipo de museu de ciência com carácter multidisciplinar, onde a ciência, a tecnologia e a arte se integram oferecendo técnicas interativas de carácter experimental. As *Maker Fairs* podem ser definidas como eventos/festivais criados para "celebrar projetos de artes, artesanato, engenharia e ciências dentro do contexto "do faça você mesmo"" (Maker-Faire, 2019; Mueller & Caribé, 2010). Estes espaços convidam e seduzem os cidadãos a tomarem contacto com a ciência através de experiências chamadas de "faça você mesmo" (do inglês, *DIY – Do It Yourself*) em que os cidadãos literalmente realizam experiências científicas.

É a partir de meados do séc. XX que são definidos os conceitos importantes atualmente utilizados no domínio da comunicação de ciência.

Em 1951, a *American Association for the Advancement of Science (AAAS)* declara: "AAAS deve tentar explicar mais ativamente a ciência para o público e ajudar a criar e a manter as condições sociais sob as quais a ciência se pode tornar um grande benefício para a sociedade" (Lewenstein, 1992). No final da década de 50, em plena Guerra Fria, é discutido o conceito de **Literacia Científica** nas escolas americanas (Hurd, 1958). O lançamento do satélite Sputnik pela União Soviética em 1957, e a respetiva preocupação com a segurança nacional por parte da população Norte Ameircana, levou a um maior interesse no papel estratégico do conhecimento científico por parte da sociedade. O principal objetivo da educação científica passava assim por suprir um déficite de conhecimento através da Literacia Científica (Bauer et al., 2007; DeBoer,

2000; Granado & Malheiros, 2015), ou seja, “a compreensão das normas da ciência e do conhecimento de grandes construções científicas” (Miller, 1983). No fundo, “a capacidade que qualquer cidadão deve ter para compreender o mundo natural e o mundo científico e tecnológico à sua volta, para saber fazer perguntas e procurar a informação que não tem, para ter uma opinião sobre o mundo e a capacidade de escolher de forma informada entre as opções possíveis” (Granado & Malheiros, 2015).

Nas décadas de 1970 e 1980, os avanços rápidos nas técnicas de Biotecnologia associadas à Engenharia Genética tornaram possível o isolamento de genes e a modificação de organismos animais e vegetais. Este tipo de tecnologias originou desconfiança por parte dos cidadãos: os cientistas podiam modificar a Natureza artificialmente com um potencial desconhecido e assustador. O rápido desenvolvimento destas tecnologias estava associado a um enorme fosso entre aquilo que era veiculado pela comunidade científica em termos de risco / benefício e aquilo que o cidadão comum entendia (European Commission, 2010) e era claro que o modelo de comunicação de ciência teria de ser adequado.

Em 1985, surge no Reino Unido o termo ***Public Understanding of Science (PUS)*** com a publicação do relatório com o mesmo nome pela *Royal Society of London* (Royal Society, 1985). Reconhece-se a necessidade de aumentar o conhecimento científico dos cidadãos para que estes compreendessem a importância da ciência e apoiassem o seu financiamento. Implícito a este conceito é reconhecida a existência de um *déficit* de atitude por parte dos cidadãos. O axioma do PUS é: “quanto mais souber de ciência, mais amarei a ciência” e a falta de conhecimento dos cidadãos em relação a temas científicos pode levar a atitudes negativas e desconfiança com todos os problemas que essa situação acarreta para as instituições científicas e o avanço da tecnologia (Bauer et al., 2007). Ainda que as intenções desta abordagem fossem as de suprir um *déficit* de atitude, inerente ao PUS estava um modelo de comunicação unidirecional, de cima para baixo, em que os cientistas se assumem como detentores do saber e o público como um grupo com dificuldades em entender. O saber científico é valorizado e todos os problemas de atitude face à ciência se deveriam apenas à ignorância. Estes problemas poderiam ser corrigidos através da educação ou da “sedução” dos cidadãos para a ciência, referindo-se já no relatório a necessidade de os cientistas aprenderem a

comunicar com o público (Bauer et al., 2007; Granado & Malheiros, 2015; Miller, 2001).

A partir da década de 90, escândalos como a doença das vacas loucas, o acidente de Chernobyl (Irwin & Wynne, 1996), a clonagem animal, entre outros temas polémicos, suscitaram uma crise de confiança dos cidadãos face à ciência e às instituições científicas que se agravou pela falta de comunicação existente entre os cientistas e a sociedade. Surge então o conceito **Public Engagement in Science and Technology (PEST)**, defendido num relatório da Câmara dos Lordes do Reino Unido, publicado em 2000 e intitulado *Science and Technology – Third Report* (The Committee Office, 2000). A solução apontada para a crise de confiança na ciência e nos cientistas passava por envolver o público na ciência através de um modelo de conversação entre cidadãos iguais, num diálogo equânime entre especialistas e leigos e não numa lição de quem sabe mais para quem não sabe (Bauer et al., 2007; Granado & Malheiros, 2015). Este tipo de modelo reconhece a falta de conhecimento por parte dos especialistas sobre outros temas, admitindo a necessidade de envolver a sociedade nas discussões e decisões que afetam a vida dos cidadãos. Enquanto que o objetivo do PUS é ensinar ciência aos cidadãos, o objetivo do PEST é envolver cidadãos e cientistas numa conversação democrática (Bauer et al., 2011; Granado & Malheiros, 2015).

Em 2002, a Comissão Europeia apresenta o conceito de Ciência e Sociedade **Science & Society** (European Commission, 2002) baseado em três objetivos:

- Promover uma **Cultura Científica** na Europa
- Aproximar as políticas científicas dos cidadãos
- Colocar a ciência responsável no centro da formulação de políticas

O conceito de **Cultura Científica** é muito mais vasto do que o PUS e da Literacia Científica (Miller et al., 2002). Significa que a ciência faz parte da cultura geral da sociedade, atribuindo-lhe a mesma importância que têm a literatura, a música ou as artes – promover uma cultura científica é permitir que os cidadãos possam usufruir da ciência, apropriar-se dela e ter ferramentas para o seu controlo. Não é ensinar ciência, mas promover um olhar crítico sobre o mundo, estimular o diálogo, a capacidade de fascínio pela descoberta, de fazer perguntas, sem uma atitude de servidão ou

inferioridade, mas apenas com “curiosidade, emoção e sentido de responsabilidade” (Granado & Malheiros, 2015).

I.2. Como se define então a comunicação de ciência?

Burns *et al.* (2003), apresentam aquela que é a definição mais consensual e utilizada de **Comunicação de Ciência**:

Science communication (SciComm) is defined as the use of appropriate skills, media, activities, and dialogue to produce one or more of the following personal responses to science (the AEIOU vowel analogy): Awareness, Enjoyment, Interest, Opinion-forming, and Understanding (Burns et al., 2003)

Awareness (Sensibilização) na familiaridade com os novos aspetos da ciência.

Enjoyment (Afetividade) na capacidade de apreciar a ciência como um entretenimento ou arte.

Interest (Interesse) baseado no envolvimento voluntário nas atividades de ciência.

Opinion (Opiniões) na formação, confirmação e reformulação das atitudes relacionadas com ciência.

Understanding (Compreensão) da ciência, seu conteúdo, processos e fatores sociais (Figura 1).



Figura 1 – AEIOU da comunicação de ciência segundo Burns *et al.* (2003) (Marques, 2018)

Estimular este AEIOU de atitudes permite que o público fique sensibilizado para as questões científicas e forme opiniões sustentadas sobre diversos temas ligados à ciência. Esta sensibilização do público para a ciência é designada por Burns *et al.* (2003) como ***Public Awareness of Science (PAS)*** que a considera um pré-requisito para o PUS e, conseqüentemente, para a Literacia Científica (Burns *et al.*, 2003; Gilbert *et al.*, 1999).

Burns *et al.* (2003) criaram um modelo que compara o desenvolvimento da literacia numa área particular da ciência ao escalar de uma montanha. Tal como um alpinista escala uma montanha, também o desenvolvimento da literacia científica corresponde a um processo dinâmico, participativo e que envolve mudanças na perspetiva e atitude do participante sobre o mundo que o rodeia (Burns *et al.*, 2003). Cada montanha corresponde a um domínio científico diferente e a altitude ao conhecimento desse domínio. O processo de escalar a montanha é facilitado pela comunicação de ciência: para que se possa escalar a montanha são necessárias competências, meios para o fazer (neste caso representados pelos *media*) e, considerando que todas as montanhas apresentam grandes desafios, atividades que promovam a comunicação e o diálogo como fonte de motivação. Adicionalmente, a cultura científica é representada como a nuvem que revela o ambiente envolvente, que motiva e sustenta os escaladores. Ainda que tivesse começado a escalar a montanha, se não existir um ambiente favorável o alpinista para de escalar. A cultura científica permite um maior envolvimento no processo e dignifica o esforço do alpinista. Os comunicadores de ciência são considerados os guias que permitem escalar a montanha – ensinam a pessoa a escalar (habilidades/competências), fornecem as escadas (*media*), ajudam na escalada em tempo real (atividades) e mantêm os alpinistas informados sobre o progresso ou possíveis perigos associados à subida (diálogo) (Figura 1).



Figura 2 – Adaptado de Burns *et al.* (2003) evidencia a analogia entre o processo de comunicação de ciência e o escalar de uma montanha (Pires, 2016)

É importante salientar que segundo este modelo, as escadas funcionam nos dois sentidos – ascendente e descendente - sugerindo que a comunicação científica permite o acesso entre pessoas com diferentes níveis de conhecimento. Cientistas, mediadores e outros grupos com níveis mais altos de literacia científica são também capazes de, “descendo as escadas”, aprender com grupos de níveis mais baixos de literacia científica. Esta partilha de conhecimento permite desenvolver as competências dos cientistas enquanto comunicadores e permite-lhes obter novas perspetivas sobre a investigação que realizam (Burns *et al.*, 2003).

A génese do modelo “**Ciência com e para a Sociedade**” (SWAFS), adotado pela Comissão Europeia no atual programa de financiamento de investigação e inovação Horizonte 2020, baseia-se num sistema que engloba diferentes pessoas com diversas experiências e saberes científicos, num verdadeiro diálogo em que cada um pode contribuir com o seu conhecimento, ideias, opiniões e perspetivas para temas relacionados com ciência (Jucan & Jucan, 2014).

O modelo SWAFS estimula um diálogo entre a ciência e os cidadãos para que comecem a trabalhar juntos, “de forma positiva, inclusiva e produtiva”. Implícito a este modelo, surge o conceito de “Investigação e Inovação Responsáveis” ou **Responsible Research and Innovation (RRI)** para descrever os processos de investigação científica e

tecnológica que tomam em consideração os seus efeitos e potenciais impactos no ambiente e na sociedade (von Schomberg, 2013). Esta abordagem permite antecipar e avaliar as implicações potenciais e as expectativas sociais da investigação e desenvolvimento, com o objetivo de promover o delineamento de investigação e inovação inclusiva e sustentável. Este modelo implica que os atores sociais (investigadores, cidadãos, políticos, empresas, partes interessadas, entre outros) trabalhem em conjunto durante todo o processo de investigação e desenvolvimento, a fim de melhor alinhar o processo e seus resultados aos valores, necessidades e expectativas da sociedade (European Commission, 2019a).

A prática da RRI é promovida através de ações em diferentes eixos (como o envolvimento público, o acesso aberto, igualdade de género, ética e educação científica), quer ao nível das pessoas envolvidas, quer ao nível institucional, promovendo mudanças de abordagem por todas as partes. No âmbito do programa de financiamento europeu Horizonte 2020, o RRI é considerado uma “questão transversal” que deve ser promovida e integrada ao longo dos objetivos do próprio programa de financiamento. Em termos práticos, através de ações formais ou informais, o RRI é implementado como um “pacote” que inclui o envolvimento de múltiplos atores na investigação e desenvolvimento, permitindo assim o acesso mais fácil aos resultados científicos, às questões associadas à igualdade de género e ética durante o processo de investigação e desenvolvimento (European Commission, 2019a).

Hoje em dia, a interceção entre ciência e comunicação é feita através de uma multiplicidade de intervenientes. A atividade do comunicador de ciência envolve profissionais de gabinetes de comunicação de laboratórios e universidades; profissionais dos museus, centros de ciência, jardins botânicos, zoológicos e aquários; jornalistas de ciência; autores de software e websites sobre ciência; autores de programas de rádio ou televisão sobre ciência; ilustradores, designers, fotógrafos que trabalham em ciência; autores de livros de divulgação científica; organizadores de congressos, festivais ou feiras de ciência; conferencistas profissionais ou *entertainers* que trabalham na área da ciência; tradutores científicos; professores e formadores (Granado & Malheiros, 2015). Na verdade, a sensibilização do público para a ciência é sustentada por uma multiplicidade de agentes que vão desde a comunidade científica,

aos *media*, governos, sistemas educativos, museus ou centros de ciência, entre outros, todos responsáveis por sustentar e permitir a reciprocidade construtiva de aproximação ciência - sociedade (Carvalho & Pinto, 2011)

I.3. O gabinete de comunicação na instituição científica

Atualmente, as instituições de investigação mais reconhecidas na Europa possuem gabinetes de comunicação que divulgam a investigação científica e as próprias instituições (Scanu, 2006). Apesar das fragilidades inerentes à falta de recursos humanos, financiamento e definição estratégica, em Portugal os gabinetes de comunicação são reconhecidos no seio da comunidade científica e ajudaram a reforçar uma cultura de maior comunicação e transparência com a sociedade (Entradas, 2015; Granado & Malheiros, 2015).

O gabinete de comunicação de uma instituição científica assume, por um lado, uma função de relações públicas, uma vez que é responsável pela promoção da boa imagem da instituição, contribuindo para aumentar o prestígio entre os seus pares e por atrair financiamento para a investigação (Carver, 2014). As atividades mais comuns neste âmbito incluem a emissão de *press releases*, notícias, atualização das redes sociais com notícias e artigos de interesse, vídeos, blogs, apresentações ou podcasts e realização de exposições em museus ou dias abertos (Carver, 2014).

Por outro lado, numa vertente bidirecional, o gabinete de comunicação de uma instituição científica é responsável pela comunicação interna da própria instituição, através de *workshops*, *journal clubs* e reuniões várias, e pela aproximação da sua comunidade ao público em geral, através de atividades que promovam o diálogo com os cidadãos. Aqui incluímos atividades que envolvam o público como sejam os dias abertos, visitas de estudo aos laboratórios, visitas às escolas, cafés de ciência, palestras, ciclos de conversas, exposições, entre outras atividades em que se verifica a participação dos investigadores (Carver, 2014; Clark et al., 2016).

Estas atividades tão diversas, com o objetivo de promover a literacia científica através de contribuições informais para o ensino das ciências, incluem-se no conceito de **Outreach** (Varner, 2014). A definição destas atividades deve ser cuidadosamente

planeada, identificando objetivos e públicos-alvo específicos, desenhando atividades adequadas a objetivos e públicos-alvo e garantindo a avaliação do impacto, por forma a avaliar o cumprimento dos objetivos e identificar aspetos que possam ser melhorados (Dwyer & Makin, 1997)

O gabinete de comunicação, para além de incentivar os seus investigadores a participarem nas atividades de *outreach* e de colaborar com eles na divulgação do seu trabalho, pode promover ainda ações de formação específica para investigadores, quer no âmbito da comunicação para cientistas, quer no âmbito de comunicação para outros públicos, e a vários níveis, desde a escrita, à oralidade, ou elaboração de posters científicos com informação mais perceptível aos cidadãos. Ao “formar” os cientistas que possam comunicar eficazmente a ciência que produzem, o gabinete de comunicação contribui de forma significativa para a aproximação aos cidadãos (Clark et al., 2016; Juncan & Juncan, 2014).

I.4. O Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM)

O Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM) é um dos principais institutos portugueses de investigação biomédica, conduzindo investigação básica, translacional e clínica com a missão de melhorar a vida humana através do estudo de mecanismos de doenças e do desenvolvimento de novos diagnósticos e abordagens terapêuticas. A forte ligação do iMM à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e ao Hospital Universitário de Santa Maria facilita a tradução da investigação para a aplicação clínica, colocando o iMM numa situação privilegiada no âmbito da investigação translacional. Com mais de 500 investigadores o iMM promove descobertas disruptivas em sete linhas de pesquisa amplas: Biologia Molecular e Celular, Desenvolvimento e Envelhecimento, Oncobiologia, Imunologia e Inflamação, Hospedeiro e Micróbio, Fisiologia de Sistemas, e Neurociências. Para além do acesso a uma rede de infraestruturas e tecnologia de ponta, os investigadores do iMM têm ainda acesso a um conjunto de serviços, que complementam e mantêm o ambiente científico de alta qualidade, nomeadamente Bioimagem, Biotérios, Citometria de Fluxo, Histologia e Biobanco. Desde a sua criação em 2002, o iMM conseguiu afirmar-se como um centro de excelência em investigação biomédica, como se verifica pelas

quinze bolsas do *European Research Council* (ERC) atribuídas a investigadores principais.

Nos últimos cinco anos, o IMM apostou consideravelmente na internacionalização, recrutou mais de duzentos cientistas de quarenta e três países, aumentando significativamente o seu impacto científico e estabelecendo uma rede mundial de parceiros que levam a publicações conjuntas com quase cem países e colaborações internacionais bem-sucedidas. A excelência científica e a internacionalização do IMM refletem-se na atribuição de projetos internacionais altamente competitivos e prestigiados destacando-se no panorama nacional como o principal instituto de investigação em termos de financiamento garantido (com 25 bolsas num total de 24,2 milhões de euros de financiamento da União Europeia).

No IMM acredita-se que um diálogo constante entre os cientistas e a sociedade é crucial para uma melhor compreensão do processo científico e promoção do pensamento crítico baseado no método científico. Para apoiar o instituto neste sentido, foi criado o Conselho Societal, um órgão consultivo, formado por personalidades portuguesas de destaque em áreas como a economia, banca, ciências exatas e sociais. O *Communication Office* tem desenvolvido um importante programa de *outreach* com o objetivo de promover os valores da ciência e da investigação científica juntos de diferentes públicos, como escolas locais (programas para estudantes e professores), pacientes (sessões públicas) e do público em geral (atividades práticas na Noite Europeia dos Investigadores e Dias Abertos). Além disso, o IMM executa um vasto programa digital que se propõe a criar um espaço para conversas multidirecionais, alimentado por conteúdo *media* de produção própria (entrevistas com cientistas, animações explicativas de resultados científicos, entre outros).

CAPÍTULO II: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

Neste capítulo será feita a apresentação das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular. O principal enfoque do estágio foi dado ao programa “Horizontes IMM: Uma pergunta a três” e, paralelamente, foram desenvolvidas algumas atividades no âmbito da comunicação institucional que são detalhadas no presente capítulo.

II. 1. “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”

Os “Horizontes IMM: Uma pergunta a três” é uma iniciativa do IMM que inclui um programa anual de conversas públicas que junta um cientista, um médico e um doente em torno de uma pergunta ligada a uma doença e que tem por base uma descoberta científica. Espera-se que estas perspetivas, altamente complementares, permitam promover a literacia científica: a do doente através da partilha da sua experiência pessoal; a do cientista, consciente do seu papel de identificação de causas e de descobertas de novos tratamentos para as doenças, dando a conhecer a pergunta difícil que motivou a sua investigação e na qual reconheceu o potencial para chegar a uma resposta relevante; e a perspetiva do médico que aborda o processo desde o diagnóstico ao tratamento.

Os temas das sessões são enquadrados em diferentes áreas das ciências da vida como: cancro, doenças neuromusculares, vertebro-medulares, neurodegenerativas (doença de Parkinson, Alzheimer), doenças cardiovasculares, entre outras. Cada sessão é moderada por um jornalista, membro do Conselho Societal do IMM, ou personalidade conhecedora dos temas em debate, contribuindo assim para o enriquecimento da sessão.

Os públicos alvo destes ciclos estendem-se a doentes, cuidadores informais e familiares, técnicos de saúde, professores, alunos de áreas das ciências da vida, jornalistas, médicos e cientistas. Pretende-se que o ambiente seja informal e todas as sessões são abertas aos participantes que podem colocar questões ao painel, alimentando assim a discussão.

A divulgação das sessões foi feita via uma *mailing list* que incluía médicos, doentes, associações médicas, associações de doentes, empresas farmacêuticas e outras, professores das escolas que visitam o IMM, estudantes, e pessoas que terão contactado o IMM por outros motivos e foram incluídas na lista. Paralelamente, foi também feita a divulgação das sessões através das redes sociais (Facebook e Instagram), do *website* do IMM e por email enviado internamente aos colaboradores do IMM e da FMUL (*mailing interno*). Para cada sessão, foram identificadas e convidadas associações de pacientes cujo contributo é muito relevante para a discussão e para o estabelecimento futuro de parcerias entre os diferentes atores. Como exemplo, na sessão dedicada à Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), a Associação Portuguesa de ELA esteve representada pelos seus órgãos diretivos e o Presidente da mesma associação, Pedro Souto, foi o doente convidado. Este programa decorreu no Grande Auditório João Lobo Antunes da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (no edifício do IMM) em parceria com a Fundação Belmiro de Azevedo. As sessões podiam ser acompanhadas online via *streaming*, sendo também disponibilizadas online posteriormente, através da plataforma de YouTube.

O programa dos Horizontes “iMM: Uma pergunta a três” para 2019 incluiu quatro conversas dedicadas a quatro temas distintos: cancro, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença de Parkinson e medula espinhal, conforme sistematizado na Figura 3.

<p> 20 de Fevereiro quarta-feira 18h00</p> <p>Conversa sobre cancro Moderação: Graça Franco</p>	<p><u>Porque é que o cancro nos escapa?</u></p> <p>Participantes: Fernando Rosas Luís Costa Bruno Silva-Santos</p>	<p> 20 de Março quarta-feira 18h00</p> <p>Conversa sobre doenças neuromusculares Moderação: Graça Franco</p>	<p><u>Porque é que os músculos deixam de obedecer?</u></p> <p>Participantes: Pedro Souto Mamede de Carvalho Edgar Gomes</p>
<p> 19 de Junho quarta-feira 18h00</p> <p>Conversa sobre Parkinson Moderação: António Barreto</p>	<p><u>Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?</u></p> <p>Participantes: Paulo Teixeira Pinto Joaquim Ferreira Luísa Lopes</p>	<p> 16 de Outubro quarta-feira 18h00</p> <p>Conversa sobre doenças vertebro-medulares Moderação: António Barreto</p>	<p><u>Porque é que a medula espinhal não regenera?</u></p> <p>Participantes: Salvador Mendes de Almeida António Francisco Leonor Saúde</p>

Figura 3 Sessões planeadas para 2019 de "Horizontes IMM: Uma pergunta a três" (Fonte: website do IMM)

O IMM acredita que a promoção destes debates multissetoriais sobre questões médico-científicas fomentam a reflexão e a partilha de conhecimento. Envolvendo cientistas e médicos num diálogo aberto com os cidadãos torna mais clara a utilidade da ciência ao serviço da sociedade. O programa “Horizontes IMM: Uma pergunta a três” constitui-se assim como um importante ciclo no âmbito da promoção da literacia científica uma vez que permite fornecer aos cidadãos ferramentas e competências para que possam tomar decisões informadas em saúde, promovendo o espírito crítico.

II. 1.1. Envolvimento no Programa “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”

O principal enfoque do estágio curricular aqui descrito consistiu na produção de três volumes escritos com base nas três primeiras sessões dos “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”. Estes volumes incluem, por um lado, a transcrição das conversas, mas, por outro, um conjunto de informação mais desenvolvida sobre conceitos que foram identificados na transcrição e que podem ser explicados de forma mais detalhada, mas simples. O principal objetivo destes volumes é a produção de livros que permitam promover a literacia científica, fazendo chegar aos leitores uma visão integrada e mais informativa do que a própria conversa em si, explorando com maior detalhe os temas que foram discutidos nas diferentes sessões.

Quando o estágio curricular começou já tinham ocorrido duas sessões (Cancro e ELA). No entanto, foi possível ter acesso a toda a informação para a elaboração dos volumes escritos das mesmas. Durante o período de estágio estive envolvida na organização da terceira sessão (Parkinson), especificamente na colocação de sinalética no *campus* da Faculdade de Medicina de Lisboa e entrega de panfletos de divulgação, nos testes de som e imagem realizados pela equipa de audiovisuais e nas tarefas inerentes à recepção dos convidados e preparação do Grande Auditório. A quarta sessão decorreu em Outubro, já fora do período de estágio e por essa razão não será desenvolvida no presente relatório.

A Figura 4 sistematiza cronologicamente as tarefas que foram realizadas durante o estágio no âmbito da preparação dos volumes escritos e da avaliação do impacto das três primeiras sessões “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”.

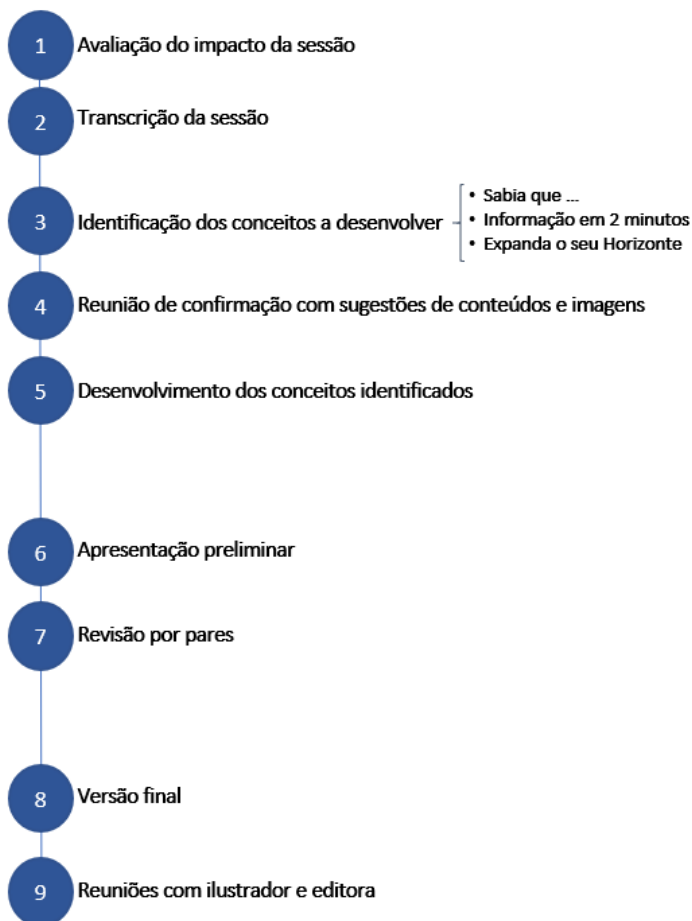


Figura 4 – Tarefas realizadas no âmbito das três primeiras sessões “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”.

II. 1.1.1. Avaliação do impacto das sessões

A avaliação de impacto das sessões foi feita com base na interpretação dos questionários enviados pelo *Communication Office* para a *mailing list* de divulgação e para o *mailing interno* do IMM após cada sessão “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”. Na primeira sessão, os questionários foram também disponibilizados após a sessão através das redes sociais (Facebook). Os questionários foram elaborados através da ferramenta “Formulários Google” e incluíam quatro perguntas (Anexo 1):

- 1 - Participou na sessão?
- 2 - Como soube deste ciclo de conversas?
- 3 - Quais os aspetos que destaca desta sessão?
- 4 - O que pode ser melhorado nas próximas sessões?

As perguntas 1, 2 e 3, de escolha múltipla, permitiam várias possibilidades de resposta a partir de uma lista. A pergunta 4 permitia uma resposta aberta. A análise dos inquéritos foi feita com base no programa Excel.

O número de respostas aos questionários variou muito (n=23 a n=57) entre as diferentes sessões (Tabela 1), sendo proporcional ao número de participantes nas mesmas. O número máximo de respostas foi obtido para a 1ª sessão (“porque é que o cancro nos escapa?”) e o mínimo para a 3ª sessão (“porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?”). O cancro, como tema atual que está sempre associado a muito interesse, pode ter explicado o maior número de participações nos inquéritos, assim como o facto de ter sido a primeira sessão e, como tal, o fator novidade pode ter atraído mais pessoas (N=280). Por outro lado, o facto da 3ª sessão ter acontecido durante o período de Junho, entre feriados, poderá justificar o número mais reduzido de participantes e, conseqüentemente, de respostas.

Tabela 1 – Participantes nas sessões e respostas aos questionários de avaliação em cada sessão Horizonte iMM.

Horizonte iMM: Uma pergunta a três	Participantes nas sessões* (N)	Respostas aos inquéritos (n)	% de respostas aos inquéritos
Porque é que o cancro nos escapa?	280	57	20%
Porque é que os músculos deixam de obedecer?	278	40	14%
Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?	190	23	12%

*O número de “participantes” inclui as pessoas que estiveram presentes no Grande Auditório no dia da sessão

A maioria dos inquiridos assistiu ao evento no Grande Auditório no dia da sessão. A gravação das sessões foi disponibilizada via YouTube, sendo que um pequeno número de inquiridos declara ter visualizado as sessões por esta via (Figura 5).

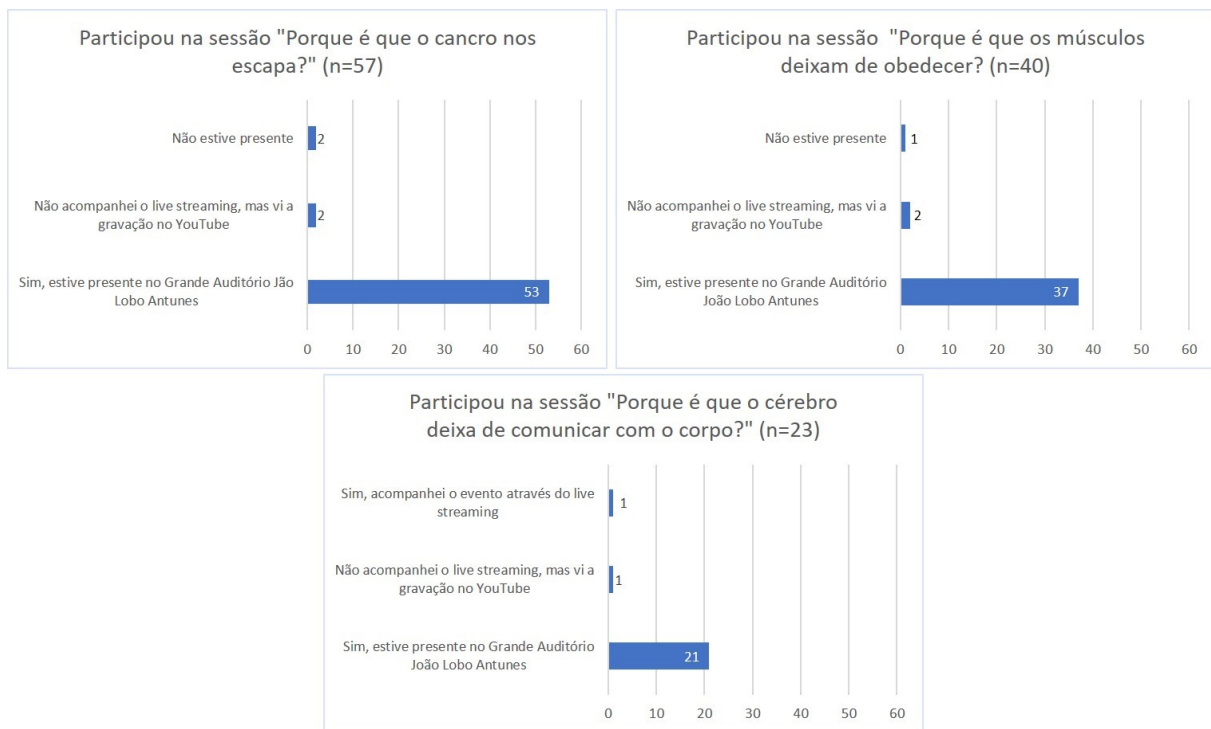


Figura 5 – Respostas à pergunta “Participou na sessão” relativa às três primeiras sessões “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”.

A maior parte dos inquiridos soube do ciclo de conversas através do convite enviado pelo *Communication Office* via email e através das redes sociais, com destaque para a página de Facebook do iMM, ou através do site institucional (Figura 6).

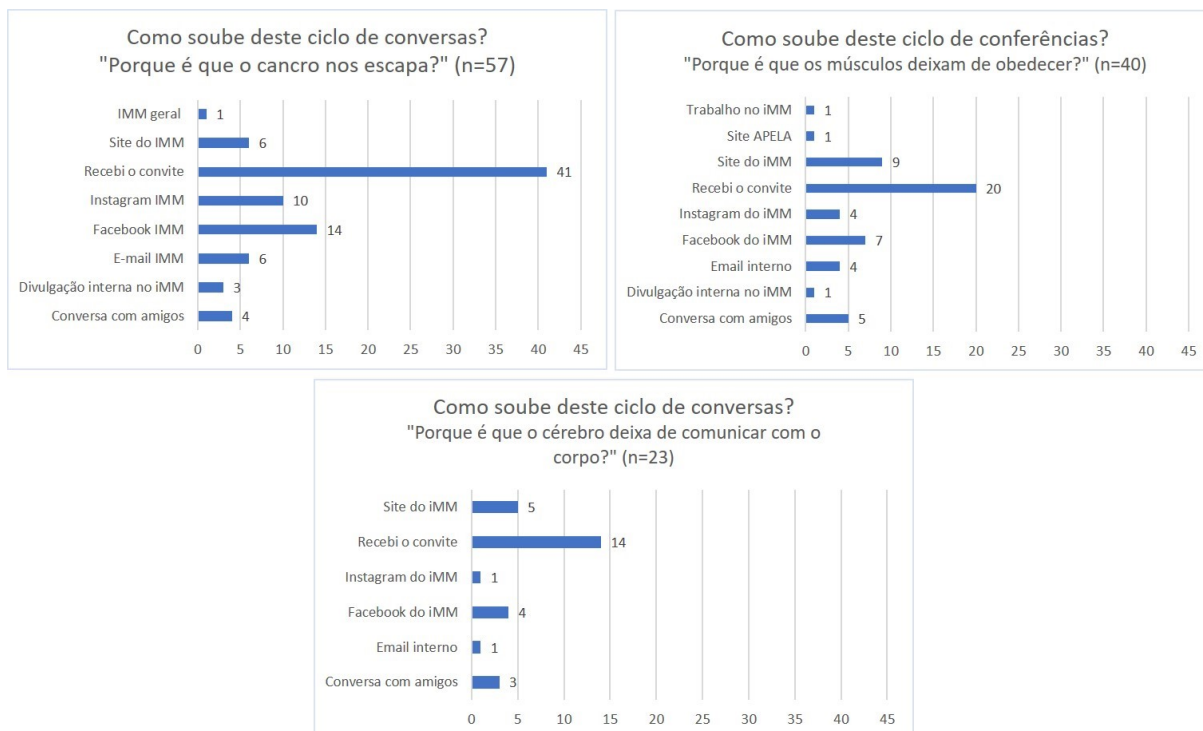


Figura 6 – Respostas à pergunta “Como soube deste ciclo de conversas?” relativas às três primeiras sessões “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”

Relativamente aos aspetos de destaque na sessão, o questionário incluía quatro opções - painel de convidados, formato da sessão, conteúdo científico/clínico, horário e local - e uma opção adicional de campo aberto. A maioria dos inquiridos escolheu opções pré-definidas: painel de convidados (Cancro: 77%, ELA: 68%, Parkinson: 90%), formato da sessão (Cancro: 83%, ELA: 60%, Parkinson: 50%) e conteúdo científico/clínico (Cancro: 58%, ELA: 50%, Parkinson: 65%). Um menor número de inquiridos selecionou o horário e local (em todas as sessões) ou optaram por inserir uma resposta diferente, apontando por exemplo a informalidade da sessão, a ideia e o fato da sessão ter sido divertida (no caso da sessão sobre o “Porque é que o cancro nos escapa?”) ou a acessibilidade da temática ao cidadão comum (“Porque é que os músculos deixam de obedecer?”) (Figura 7).

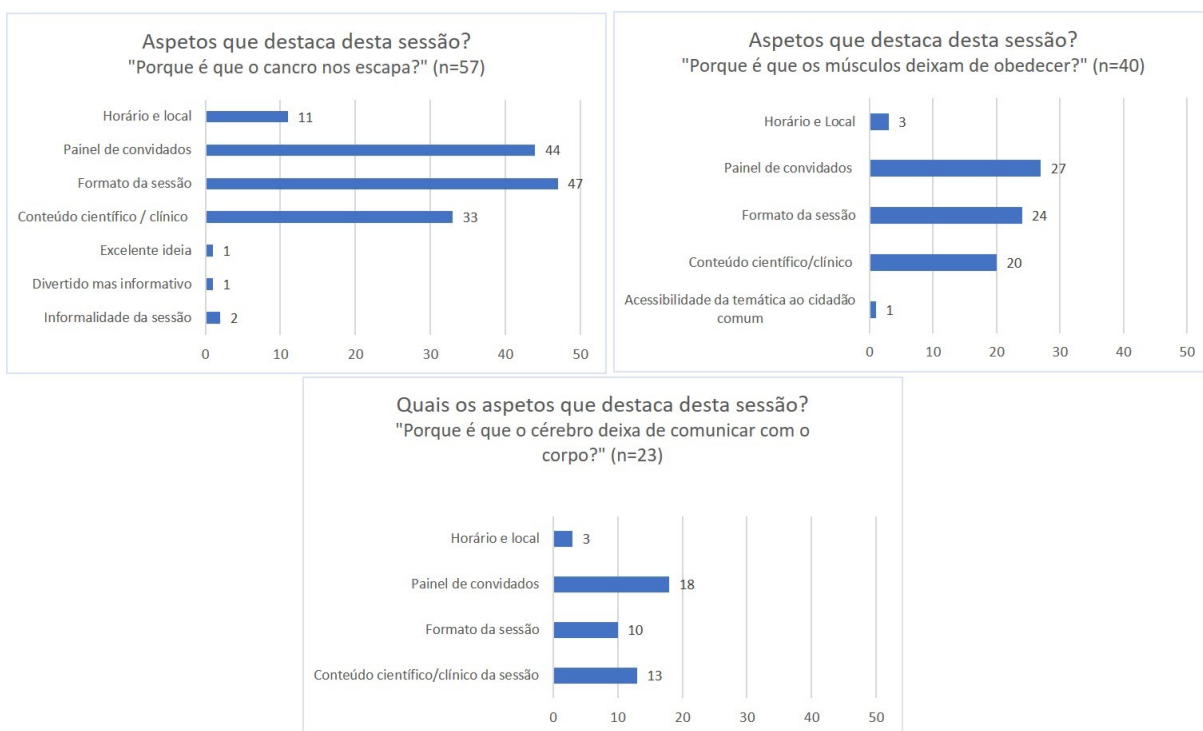


Figura 7 – Respostas à pergunta “Quais os aspetos que destaca desta sessão?” relativas às três primeiras sessões “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”.

Na pergunta de campo aberto sobre os aspetos que poderiam ser melhorados nas sessões, as respostas refletiram a dinâmica das próprias sessões. A análise desta questão consistiu numa sistematização onde foram agrupadas as respostas que refletiam os aspetos mais referidos pelos participantes (Tabela 2):

- Na primeira sessão (“Porque é que o cancro nos escapa?”), o diálogo entre os participantes foi muito notado, tendo sido uma conversa animada em que os três intervenientes realmente conversaram entre si.

- Na segunda sessão (ELA) alguns problemas técnicos com o som tornaram a conversa menos fluida e tal foi referido por 53% dos inquiridos.

- A moderação das duas primeiras sessões foi um dos aspetos referidos, quer por não permitir a intervenção do público (na primeira sessão), quer pela condução da própria conversa (na segunda sessão).

- O facto de não existir rampa de acesso ao local do “*wine and cheese*” e de alguns convidados da segunda sessão serem doentes de ELA tornou-se uma limitação.

- A terceira sessão teve uma moderação diferente e, nesta, o principal aspeto destacado foi a falta de diálogo entre os três intervenientes e o perfil pouco interventivo da cientista convidada.

Tabela 2 – Sistematização das principais respostas à pergunta dos inquiridos: “O que pode ser melhorado nas próximas sessões?”.

Horizonte iMM: Uma pergunta a três	Aspetos a melhorar
Porque é que o cancro nos escapa?	<ul style="list-style-type: none"> • Maior participação do público • Mais tempo para o investigador • Moderação
Porque é que os músculos deixam de obedecer?	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de som • Moderação • Acessibilidade
Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?	<ul style="list-style-type: none"> • Mais diálogo entre os participantes • Capacidade de comunicação do cientista

Uma das limitações desta forma de avaliação de impacto é a dificuldade em obter respostas de todos os que participaram nas sessões. Por um lado, porque os inquiridos apenas foram enviados internamente aos colaboradores iMM e *mailing lists* institucionais, deixando de parte todo o universo de participantes espontâneos que possam ter sabido do evento por outras vias. Por outro lado, porque nem todos os convidados e os colaboradores iMM que assistiram às sessões responderam. Uma proposta de melhoria para as próximas sessões será o registo do email de todos os participantes à entrada do Auditório para que os inquiridos possam ser enviados a todos os participantes - iniciativa que tenha em conta a salvaguarda do Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD). Poderá ainda, ou alternativamente, ser feito um inquirido à saída da sessão com o objetivo de se conseguir uma avaliação real por parte dos participantes.

II.1.1.2. Produção dos volumes escritos “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”

A produção dos volumes escritos foi feita na perspetiva de que será criado um livro para cada sessão com o objetivo de serem concebidos quatro livros relativos às quatro sessões “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”. Neste relatório irei abordar o processo de produção dos volumes escritos relativos às três primeiras sessões. À data de entrega do presente relatório, estou a concluir a produção do volume escrito relativo à quarta sessão, mas não irei incluir este documento uma vez que a quarta sessão se realizou em Outubro, já fora do período de estágio.

O processo subjacente à produção dos volumes escritos teve por base as seguintes tarefas (Figura 4):

- 1- Transcrição da sessão;
- 2- Identificação dos conceitos a desenvolver com o apoio do *Communication Office*;
- 3- Reunião de confirmação dos conceitos identificados com sugestão de conteúdos e imagens;
- 4- Desenvolvimento escrito dos conceitos identificados;
- 5- Apresentação preliminar dos volumes escritos ao *Communication Office* para uma primeira revisão;
- 6- Revisão dos volumes escritos por parte dos intervenientes nas sessões (investigador, médico e doente) seguida da revisão por parte de um investigador do iMM que não participou nas sessões;
- 7- Reunião com ilustrador e gráfica

Após a transcrição de cada sessão, e com o apoio do *Communication Office*, foram identificados os conceitos médicos e científicos que mereciam ser desenvolvidos, dando informação adicional, a título de curiosidade ou de forma mais detalhada cientificamente, para leitores interessados. Com base na extensão da informação a desenvolver foram criadas três categorias de conceitos:

- “Sabia que...” - onde são incluídos pequenos comentários ou curiosidades. Por exemplo: “Sabia que Zeca Afonso morreu com ELA?”

- “Informação em 2 minutos” - onde se destacam alguns conceitos associados a infografias e informação escrita que “não demoram mais de dois minutos a ler”. Por exemplo: “O que é o cancro e como surge?”

- “Expanda o seu Horizonte” - onde se inclui informação mais detalhada, para leitores interessados e que, à partida, não ficará incluída no livro físico, mas poderá ser acedida a partir deste, através de um *QR code* que remete para o website do IMM.

Sempre que possível, e justificável, os conceitos foram associados a imagens ou infografias explicativas para tornar a leitura mais acessível e apelativa. Os conceitos “Sabia que” e “Informação em 2 minutos” serão disponibilizados no livro físico. O conceito “Expanda o seu Horizonte” irá constar no livro sob a forma de um *QR code* que direciona o leitor para o website do IMM. A Figura 8 simula a forma como se espera que a transcrição da conversa e as diferentes categorias de conceitos estejam organizadas no livro.

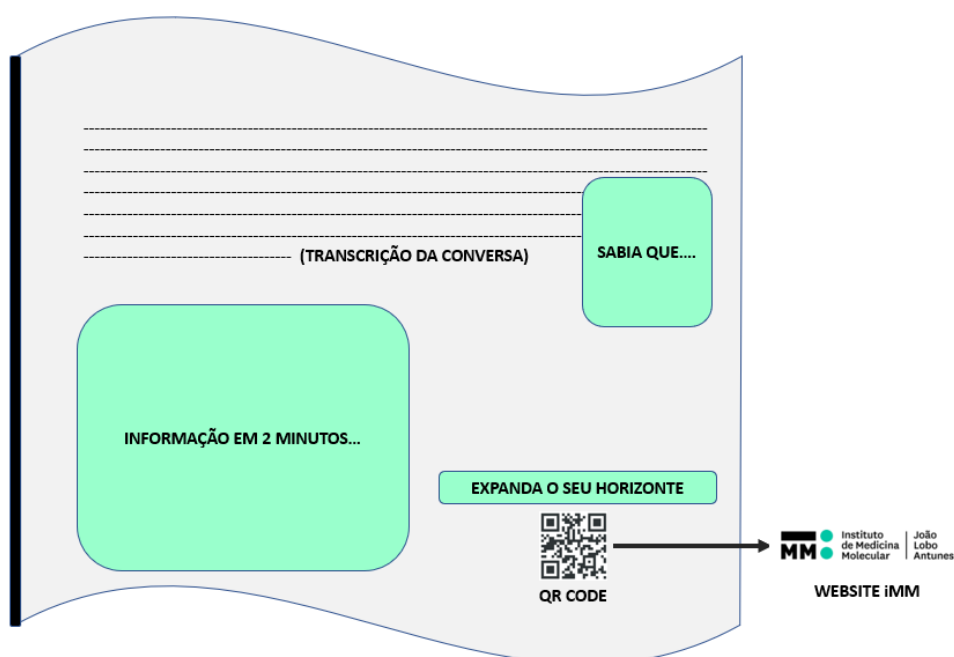


Figura 8 – Simulação do esquema possível para uma página do livro “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”.

Foram assim identificados os seguintes conceitos para cada uma das sessões:

SESSÃO 1: Porque é que o cancro nos escapa?

SABIA QUE:

- Apresentação dos convidados
- Curiosidade Google versus Realidade
- O que é a TAC? Em que difere da Ressonância Magnética?
- O que faz o laboratório do Bruno Silva-Santos?
- O que são metástases?
- Anatomia Patológica
- Dados da OMS sobre os fatores ou comportamentos de risco associados ao cancro
- O que é uma comissão de ética?
- O que é um melanoma?
- O aumento da esperança média de vida e o cancro
- O que é a p53?
- O que são células dendríticas?
- O que é um *patient advocate*?

INFORMAÇÃO EM 2 MINUTOS:

- O que é o cancro e como surge?
- Onde fica e para que serve o pâncreas? O que é um tumor neuro-endócrino?
- O que estuda a Imunologia?
- O que é a imunoterapia?
- Expressão génica
- Que tipo de análises moleculares são realizadas para detetar tumores?
- O que é diabetes? Tipos de diabetes que existem
- O que são ensaios clínicos? Quantas fases existem? Quanto tempo demora até um medicamento ser “comercializado”?
- Relação hospedeiro-parasita e cancro
- O que são controladores do ciclo celular?
- Hereditariedade

EXPANDA O SEU HORIZONTE:

- Tipos de tumores neuroendócrinos pancreáticos e sintomas
- Importância da vacinação

SESSÃO 2: Porque é que os músculos deixam de funcionar?

SABIA QUE

- Quem é Pedro Souto?
- Zeca Afonso e a ELA
- O que é a APELA – Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica?
- Quem é Edgar Gomes?
- Quem é Mamede Carvalho?
- Quem foi Stephen Hawking?
- O que é o Riluzol?
- Diagnóstico precoce e testes genéticos
- Quem foi Lou Gehrig?
- Angelina Jolie e a mutação BRCA
- O que é um Centro de Referência?

INFORMAÇÃO EM 2 MINUTOS:

- O que é a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)?
- O que estuda o laboratório de Edgar Gomes?
- Importância da ciência fundamental ou básica
- Estudos que evidenciam a importância da sinalização muscular sobre as células nervosas
- O gene C9orf72
- O que é a Medicina de Precisão?
- Os quatro grandes centros de investigação na área de Lisboa
- Financiamento da ciência em Portugal
- Hereditariedade associada à doença
- Estudo que evidencia que futebolistas profissionais têm risco acrescido de desenvolverem ELA
- Imagem que evidencia o mecanismo de reparação muscular
- O que é a Doença de Duchenne?
- O que são células estaminais?
- O que é a esclerose múltipla?
- O que é o CRISPR?
- Testes genéticos e “screening” genético
- O que é o gene BRCA?

EXPANDA O SEU HORIZONTE

- Fatores de risco potenciais e informação adicional

SESSÃO 3: Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?

SABIA QUE

- Quem é Luisa Lopes?
- Quem é Joaquim Ferreira?
- Quem é Paulo Teixeira Pinto?
- Michael J. Fox
- Quem é António Damásio?
- O que é a Levodopa?
- O que é o líquido cefalorraquidiano?
- Imunoterapia na doença de Parkinson
- As células estaminais em Parkinson
- Benefícios da cafeína na doença de Parkinson
- Doar o corpo para a ciência
- O Biobanco do IMM
- A importância da farmacovigilância
- O que é um hematoma subdural?

INFORMAÇÃO EM 2 MINUTOS

- Como funcionam os neurónios?
- O que é a doença de Parkinson?
- O que é o envelhecimento?
- O que são ensaios clínicos?
- O que é o microbioma? Qual o efeito do microbioma na doença de Parkinson?
- O que é a doença de Alzheimer?
- A mutação LRRK2 na doença de Parkinson
- O que é a doença de Gaucher?

No Anexo II apresentam-se os conceitos desenvolvidos por sessão, ainda numa fase preliminar.

A informação utilizada para a escrita dos conceitos foi recolhida com base em referências bibliográficas credíveis do ponto de vista científico – revistas científicas com revisão por pares, websites de instituições associadas a centros de investigação ou a organizações governamentais, associações de doentes, indústria farmacêutica, entre outros. O motor de busca privilegiado para recolha de informação foi a PubMed.

A origem de todas as imagens ou infografias foi referenciada e algumas notas incluídas de forma a que, posteriormente, possam vir a ser adaptadas por um ilustrador.

O envolvimento do investigador e do médico na disponibilização de algum material foi fundamental. A título de exemplo: na sessão “Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?” o médico mostrou alguns vídeos durante a sessão que foram posteriormente disponibilizados ao *Communication Office* para que pudessem ser inseridos no livro. Estudos referenciados durante as sessões pelo investigador ou pelo médico eram por nós identificados e, regra geral, a informação era enviada para o *Communication Office* pelos intervenientes para que pudesse ser incluída nos volumes escritos.

Entre o início da transcrição e a primeira revisão pelo *Communication Office*, cada volume escrito demorou sensivelmente 15 dias a ser produzido. Estes volumes passaram por um verdadeiro escrutínio de revisão por pares. Assim, após uma primeira revisão pelo *Communication Office*, os volumes foram revistos pelos intervenientes nas sessões e, finalmente, por um revisor independente que não participou nas sessões e que é investigador no iMM. Em todas estas etapas, as versões revistas eram enviadas para o *Communication Office* via email e atualizadas para passarem à etapa seguinte. Somente depois de todas estas revisões estarem asseguradas, os volumes serão enviados para a Editora.

O design do livro, paginação e ilustração será definido com a colaboração de um ilustrador (Filipe Goulão). Durante o período de estágio estive presente numa reunião entre o *Communication Office* e este para definir a imagem gráfica associada às infografias e, posteriormente, com a editora Gradiva, responsável pela edição, produção e distribuição dos livros.

À data de entrega do presente relatório, o volume escrito relativo à sessão “Porque é que os músculos deixam de funcionar?” já se encontra na Editora. A sessão “Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?” já foi revista pelos intervenientes da sessão, estando atualmente a ser revista pelo investigador do iMM. Relativamente à sessão “Porque é que o cancro nos escapa?”, um dos intervenientes não autorizou a produção do livro, pelo que foi realizada outra sessão no Porto, a 8 de

Janeiro 2020, com outros intervenientes, e será com base nesta que o volume escrito (final) será produzido, tentando ao máximo aproveitar os conceitos já escritos.

II. 2. Atividades desenvolvidos no âmbito da Comunicação Institucional

II. 2.1 Produção de um script de vídeo

O *Communication office* foi responsável pela produção de um vídeo de divulgação sobre a investigação em Neurociências do IMM. Com base numa apresentação institucional que fora realizada sobre os grupos de investigação em Neurociências do IMM e da FMUL, elaborei um guião que, posteriormente, foi ajustado entre o *Communication Office* e a Professora Ana Sebastião (investigadora principal da Unidade de Investigação de Comunicação Neuronal & Sinaptopatias). Este guião serviu de base para a elaboração de um vídeo cujo principal objetivo será divulgar o trabalho que se tem feito no IMM no âmbito das Neurociências, dando algumas noções introdutórias sobre o que é o cérebro e como funciona (Anexo 3). O vídeo está a ser realizado pela empresa *ShortFuse* e as filmagens decorreram em Outubro de 2019.

II. 2.2. Colaboração com o evento *Little IMMers*

No âmbito da aproximação dos cidadãos à ciência, o IMM realiza diversos eventos com o objetivo comum de partilhar experiências e descobertas e assim contribuir para uma sociedade mais informada e com interesse pela investigação científica. Ao longo de 2018 e 2019, a equipa do *Communication Office* do IMM organizou eventos de *outreach* especialmente dedicados ao público em idade escolar (6-18 anos) para os quais foram criadas, em conjunto com os investigadores do IMM, diferentes atividades “mãos na massa” respeitantes a diferentes temas (ex: imunologia, neurociências, parasitologia, microbiologia). De forma a expor as crianças às experiências/jogos/atividades propostos pelos investigadores, e a conseguir a adaptação necessária às diferentes faixas etárias, foi desenvolvido um evento que pudesse envolver crianças e adolescentes. Pelo acesso mais fácil a crianças em

diferentes faixas etárias que permitisse realizar este teste, foram convidados os filhos e familiares de colaboradores do IMM. A iniciativa *Little iMMers* que decorreu na tarde de 5 de Julho de 2019 entre as 16h e as 19h juntou investigadores, filhos e familiares de colaboradores do IMM num pequeno “dia aberto” com a possibilidade de experimentarem diferentes atividades “mãos na massa”, entre outras opções. O evento contou com a participação de 50 visitantes (38 crianças e 12 adultos), (Anexo 4).

O programa incluía iniciativas desenhadas especificamente para crianças entre os 4 e os 6 anos de idade (“*Clean Hands*”), uma visita guiada ao instituto para crianças com idade superior a 10 anos, uma atividade de “*Speed Dating*” (conversa com um cientista) para crianças com idade superior a 14 anos e atividades diversas, disponíveis na Entrada do Instituto, para todas as idades.

Colaborei com o *Communication Office* na elaboração do formulário de inscrição (Anexo 5) e no envio de emails de divulgação interna. No dia do evento participei na organização das salas e na logística inerente a um evento desta natureza (Figura 9).



Figura 9 – Fotografias do evento *Little iMMers*.

II. 2.3. Acompanhamento de visitas de alunos e professores ao IMM

Ainda no âmbito da promoção da comunicação entre ciência e sociedade, o IMM organiza visitas de estudo de escolas, dando prioridade aos alunos do ensino secundário. Estas visitas têm sido organizadas pelo *Communication Office* e estruturadas de forma a que os alunos e professores possam visitar dois laboratórios e uma *facility* ou duas *facilities* e um laboratório. O objetivo é que os alunos possam conhecer o percurso dos investigadores, a ciência que é feita no instituto, e compreender a importância das *facilities* como estruturas de apoio fundamentais ao trabalho dos cientistas. Durante o período de estágio pude acompanhar uma visita de alunos do ensino secundário ao IMM organizada desta forma. A visita realizou-se a 5 de Junho e compreendia 12 alunos da Escola Básica e Secundária Ibn Mucana, Alcabideche, acompanhados por 2 professores. Os alunos e professores visitaram dois laboratórios (João Barata e Nuno Santos) e o Biobanco.

Tendo em vista o planeamento das visitas para o ano letivo 2019/2020, o *Communication Office* reorganizou o desenho das visitas, propondo que estas se baseiem numa pergunta de investigação inicial. Desta forma, durante a visita espera-se que os alunos tenham a possibilidade de perceber como se chegou à resposta a essa pergunta e possam acompanhar de perto a forma como os problemas em ciência são resolvidos. O *Communication Office* irá constituir uma lista de perguntas, sendo que cada pergunta terá por base uma visita pré-programada. A escolha da pergunta será feita pelos professores e alunos antes da visita se realizar. De modo a permitir que este novo modelo de visita possa ir também ao encontro dos objetivos de professores e alunos, o *Communication Office* organizou uma reunião com professores do ensino secundário e investigadores do IMM para discutir o formato destas visitas. Este evento designado de “Tarde Aberta” realizou-se a 3 de Julho e contou com a participação de 15 professores de diferentes escolas da região da Grande Lisboa e de outras zonas do país. Para além da visita institucional (Anexo VI), foi realizada uma reunião para discussão do formato das visitas futuras, onde participaram, para além dos professores, os elementos do *Communication Office* e duas investigadoras do IMM.

CAPÍTULO III: CONCLUSÃO

Apesar do reconhecido impacto no desenvolvimento das sociedades que é atribuído à ciência, nem todos os países apresentam o mesmo entendimento sobre a ciência ou sobre os métodos científicos. Os resultados do Eurobarómetro *Responsible Research and Innovation (RRI) – Science and Technology* realizado em 2013, traduzem esta realidade:

- a) Cerca de metade da população portuguesa inquirida não está nem interessada nem informada acerca de assuntos sobre Ciência e Tecnologia;
- b) Quase paradoxalmente, também metade dos portugueses inquiridos considera necessário o diálogo com os cidadãos no que diz respeito à tomada de decisões políticas que envolvam Ciência e Tecnologia;
- c) No conjunto, os portugueses consideram que as melhores pessoas para explicarem o impacto dos avanços científicos e tecnológicos devem ser os cientistas (European Commission, 2013).

Os resultados sugerem que as instituições científicas em Portugal devem assumir a sua responsabilidade no envolvimento dos cidadãos com a ciência e na promoção do diálogo entre cientistas e cidadãos. As atividades de *Outreach* promovidas pelos Gabinetes de Comunicação das diferentes instituições científicas são assim fundamentais para estimular o interesse do público num diálogo interventivo ciência-cidadãos. As estratégias para promover esta interação, algumas comuns, incluem iniciativas como “dias abertos”, “noite dos Investigadores”, programas diversos que envolvem escolas e professores, conversas com cientistas, feiras, projetos que associam arte e ciência, entre outros. Estas iniciativas pretendem envolver pessoas com diferentes idades e com diferente condição sociocultural numa lógica que valoriza o modelo RRI e permite uma ligação próxima com a ciência realizada nas instituições. Adicionalmente, através destas atividades, os cidadãos tomam contacto com a própria instituição científica. Verifica-se assim um benefício duplo com estas iniciativas: a aproximação dos cidadãos à ciência e a aproximação dos cidadãos às instituições que se dedicam à ciência.

O tipo de abordagens participativas aqui descrito pode contribuir para a construção de uma sociedade civil, capaz de discutir temas sobre ciência de forma substanciada e rigorosa e cumpre, sem dúvida, um dos fundamentos da política de RRI inserida no quadro europeu sobre “Ciência de e para a Sociedade” (European Commission, 2019b). As instituições que se dedicam à Ciência e ao conhecimento têm um papel fundamental ao tornar os cidadãos parte integrante do processo científico, fornecendo pistas e respostas que lhes permitam pensar melhor sobre o seu dia-a-dia e como ambicionam o seu futuro.

No caso das instituições científicas que realizam investigação médica ou biomédica, este tipo de iniciativas pode ser dinamizado através do envolvimento de doentes, médicos e partes interessadas. A Saúde e o Bem-Estar apresentam-se como temas sociais de interesse que suscitam o envolvimento de vários sectores da sociedade. Em Portugal, dados recentes do *European Health Literacy Survey* indicam que 61% da população inquirida apresenta um nível de literacia em saúde problemático ou inadequado (Espanha & Ávila, 2016). Estes dados são preocupantes numa era em que a Medicina Baseada em Evidências pressupõe que o doente tenha um papel decisivo na tomada de decisões clínicas (as “escolhas informadas”), o que torna implícito que quanto maior for o conhecimento do doente sobre o seu estado de saúde, melhor serão as decisões que poderá tomar (Greenhalgh et al., 2015; Pereira & Veiga, 2014). Por outro lado, apesar dos inúmeros avanços realizados no âmbito da investigação biomédica, nem sempre médicos e investigadores conciliam as suas áreas de atuação (Freed, 2004; Restifo & Phelan, 2011), o que salienta e reforça a importância da Comunicação em Ciência entre estes intervenientes.

Através das suas atividades de *Outreach*, o IMM espera contribuir ativamente para o debate público sobre a investigação biomédica em Portugal e para uma disseminação científica informada no âmbito da investigação em saúde. Os “Horizontes IMM: uma pergunta a três” apresentam-se aqui como uma iniciativa inovadora. Ao juntar um cientista, um médico e um doente, não só se divulga a ciência que é feita na instituição como também se envolve o doente com o médico, o médico com o cientista, o doente com o cientista, e todos estes com os cidadãos. Acresce ainda que a partilha de histórias concretas de pessoas reais torna mais fácil a

identificação com o tema e, conseqüentemente, a comunicação. Esta iniciativa cria assim um contexto privilegiado para uma conversa que assegura uma visão integrada tendo em vista a promoção da literacia para a saúde. Conversa esta que não se esgota no evento em si, mas que continua e se explora nos livros produzidos.

A avaliação de impacto realizada no âmbito das três primeiras sessões dos Horizontes IMM permitiu compreender o interesse manifestado pelos participantes nos temas discutidos. O formato das sessões e a escolha do painel de convidados foram dos aspetos mais valorizados pelos inquiridos e deverão ser mantidos. A forma como os inquiridos souberam das conferências (via redes sociais ou através do e-mail institucional) constitui uma informação importante que poderá ser utilizada na organização de futuros eventos deste género. Ainda assim, a avaliação tem limitações: o número limitado de respostas e a forma de envio dos questionários (internamente e para *mailing lists* institucionais) poderá ter deixado de fora participantes relevantes, como doentes e cidadãos comuns que souberam do evento por outras vias. Por outro lado, será que a avaliação realizada se poderá considerar uma verdadeira avaliação de impacto? Ou apenas avaliou a forma como decorreu a sessão? Seria interessante questionar os participantes sobre temas científicos concretos que foram discutidos, eventualmente pedir a opinião dos participantes sobre a forma como se está a desenrolar a investigação, sobre a abordagem do médico, sobre a perspetiva do doente. Um planeamento cuidado da avaliação de impacto que integre as perspetivas dos participantes, e até mesmo dos intervenientes (investigador, médico e doente), sobre os temas abordados será importante em próximas sessões dos Horizontes IMM. A Comissão Europeia publicou em 2015 um *kit* para avaliação das atividades de comunicação que contém ideias e sugestões que podem ser postas em prática na avaliação deste tipo de eventos (European Commission, 2015).

Em próximas iniciativas será importante, salvaguardando o RGPD, recolher os endereços de email dos participantes no início da sessão de forma a que possam ser enviados os questionários ao maior número possível de participantes ou realizar curtas entrevistas aos participantes logo após a sessão.

O impacto das conversas vai provavelmente para lá do dia sessão. O facto destas sessões serem gravadas e poderem ser visualizadas via YouTube permite aumentar o

número de pessoas com acesso à sessão. Será importante pensar em formas de divulgar estes vídeos o mais amplamente possível e monitorizar o número de visualizações e comentários. Poderia ser interessante explorar formas de continuar a conversa por esta via.

O processo de escrita dos volumes só foi possível graças à estreita colaboração do *Communication Office* com os intervenientes das sessões (médicos, investigadores e doentes), e com o investigador do IMM responsável pela revisão final.

Espera-se que os volumes escritos resultantes deste estágio curricular se constituam como uma forma de atingir novos públicos e sejam um valioso instrumento no âmbito da divulgação científica e promoção da literacia para a saúde. O número de livros produzidos e distribuídos será um bom indicador do sucesso desta iniciativa. O facto de nestes livros a transcrição das sessões estar associada à explicação de conceitos científicos com infografias e *QR codes* que remetem para um website dinâmico e público permitirá ir para além da sessão, clarificando conceitos e despertando a curiosidade para saber mais. No futuro, o website associado aos livros poderá servir também como ferramenta de diálogo (as pessoas poderiam colocar algumas perguntas para serem respondidas pelos cientistas) e de medição do impacto desta iniciativa. Para além do número de livros vendidos, o número de cliques e interações associados ao website permitirão aceder ao número de pessoas envolvidas na leitura dos livros. Eventualmente, através do website poder-se-á constituir uma base de dados de emails para divulgação de futuras sessões e assim criar uma comunidade de pessoas interessadas, que participem (e mobilizem outros a participar) em futuros “Horizontes IMM”. Por fim, o próprio website servirá também para captar novas audiências através da sua divulgação pelas redes sociais junto de associações de doentes, hospitais, outros institutos de investigação, os *media*, entre outros.

No conjunto, espera-se que os livros “Horizontes IMM”, para além de se constituírem como importante ferramenta para a literacia científica e da saúde, permitam alargar o leque de participantes nos próximos ciclos de conversas no mesmo formato e também aumentar a visibilidade do IMM enquanto reconhecida instituição de referência no âmbito da investigação biomédica.

Para além dos “Horizontes IMM: Uma pergunta a três”, o presente estágio permitiu-me explorar outras dimensões de eventos de *Outreach* descritas no Capítulo II. Todas as atividades descritas me permitiram compreender o potencial do *Outreach* como instrumento fundamental no diálogo entre a instituição, os cientistas, a ciência e os cidadãos. A colaboração em diversas iniciativas organizadas pelo *Communication Office* do IMM permitiram-me compreender o funcionamento de um Gabinete de Comunicação, assim como as suas limitações e potencialidades. Permitiram-me compreender a importância de envolver os investigadores para o sucesso de qualquer evento ou iniciativa de comunicação de ciência que pretenda aproximar a ciência dos cidadãos. Ainda que nem sempre fosse fácil, as dificuldades existentes no envolvimento da comunidade científica do IMM nas iniciativas de *Outreach* foram sempre ultrapassadas pela criatividade, capacidade de trabalho e dinamismo da equipa do *Communication Office* do IMM.

Em suma, com o estágio curricular no *Communication Office* do IMM no âmbito do Mestrado em Comunicação de Ciência da FCSH e do ITQB da Universidade Nova de Lisboa, tive o privilégio de fazer parte de uma equipa de mentes inquietas e inspiradoras, num cenário fervilhante de ideias e criatividade. Este estágio transformou-se numa aprendizagem inesquecível e enriquecedora com impacto muito positivo tanto a nível profissional como pessoal.

REFERÊNCIAS

- Bauer, M. W., Allum, N., & Miller, S. (2007). What can we learn from 25 years of public survey research? Liberating and expanding the agenda. *Public Understanding of Science*, 16, 79-95.
- Bauer, M. W., & Jensen, P. (2011). The mobilization of scientists for public engagement. <http://dx.doi.org/10.1177/0963662510394457>. doi:10.1177_0963662510394457
- Botelho, M. (2018, 2018-11-05). Há grandes perguntas espalhadas por Lisboa. Quer a resposta? (Cited July 30th, 2019) Retrieved from <https://www.noticiasominuto.com/lifestyle/1112335/ha-grandes-perguntas-espalhadas-por-lisboa-quer-a-resposta>
- Burns, T. W., O'Connor, D. J., & Stockmayer, S. M. (2003). Science communication: A contemporary definition. *Public Understanding of Science*, 12, 183-202. doi:10.1177_09636625030122004
- Carvalho, A., & Pinto, S. (2011). Cientistas, jornalistas e profissionais de comunicação: Agentes na comunicação de ciência e tecnologia. *Observatorio (OBS)*, 5(3), 65-100.
- Carver, R. B. (2014). Public communication from research institutes: Is it science communication or public relations? *Journal of Science Communication*, 13(3).
- Clark, G., Russell, J., Enyeart, P., Gracia, B., Wessel, A., Jarmoskaite, I., Roux, S. (2016). Science educational outreach programs that benefit students and scientists. In *Plos Biol* (Vol. 14).
- DeBoer, G. (2000). Scientific literacy: Another look at its historical and contemporary meanings and its relationship to science education reform. *Journal of Research Science Teaching*, 37(6), 582-601.
- Dwyer, J. J., & Makin, S. (1997). Using a program logic model that focuses on performance measurement to develop a program. *Can J Public Health*, 88(6), 421-425.
- Entradas, M. (2015). Envolvimento societal pelos Centros I&D em Portugal. In Almedina (Ed.), *40 anos de políticas de ciência e de ensino superior de Maria de Lurdes Rodrigues e Manuel Heitor*. Lisboa.
- Espanha, R., & Ávila, P. (2016). Health literacy survey Portugal: A contribution for the knowledge on health and communications. *Procedia Computer Science*, 100, 1033-1041.
- European Commission (2002). *Science and society action plan*. Retrieved from https://ec.europa.eu/research/swafs/pdf/pub_gender_equality/ss_ap_en.pdf
- European Commission. (2010). Special Eurobarometer - biotechnology report.
- European Commission. (2013). Responsible research and innovation (RRI), science and technology. (Cited September 10th, 2019) Retrieved from

https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_401_en.pdf

European Commission (2015). Toolkit for the evaluation of the communication activities. (Cited September 10th, 2019) Retrieved from https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-evaluation-toolkit_en.pdf

European Commission (2019a). Horizon 2020 - Responsible Research & Innovation (RRI). (Cited September 5th, 2019) Retrieved from <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/responsible-research-innovation>

European Commission (2019b). Implementing RRI in Horizon 2020. work programme 2018 – 2020. (Cited September 10th, 2019) Retrieved from http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-swfs_en.pdf

Fiolhais, C. (2011). *A ciência em portugal*. Fundação Francisco Manuel dos Santos

Freed, D. L. J. (2004). Doctors are not scientists but we still need science. *BMJ*, 329(7460), 294.

Gilbert, J. K., Stocklmayer, S., & Garnett, R. (1999). *Mental modeling in science and technology centres: What are visitors really doing?* Paper presented at the International Conference on Learning Science in Informal Contexts, Canberra.

Granado, A., & Malheiros, J. V. (2015). *Cultura científica em portugal: Ferramentas para perceber o mundo e aprender a mudá-lo*. Fundação Francisco Manuel dos Santos

Greenhalgh, T., Snow, R., Ryan, S., Rees, S., & Salisbury, H. (2015). Six 'biases' against patients and carers in evidence-based medicine. *BMC Med*, 13, 200. doi:10.1186/s12916-015-0437-x

Gregory, J., & Miller, S. (1998). *The public understanding of science*. Bristol: Institute of Physics.

Hurd, P. (1958). Science literacy: Its meaning for american schools. *Educational Leadership*, 16, 13-16.

Irwin, A., & Wynne, B. (1996). *Misunderstanding science? The public reconstruction of science and technology*. Cambridge University Press.

Jucan, M. S., & Jucan, C. N. (2014). The power of science communication. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 149, 461 – 466. doi:10.1016/j.sbspro.2014.08.288

Lewenstein, B. (1992). The meaning of “public understanding of science” in the united states after the world war ii. *Public Understanding of Science*, 1, 45-68.

Lobo Antunes, J., Malheiros, J. V., Castro, S., & Mendes, S. (2019). Comunicação de ciência: A mudança de fase. *Jornal Público* 25 Maio.

Maker-Faire. (2019). Maker faire | about maker faires. (Cited July 30th, 2019) Retrieved from <https://makerfaire.com/makerfairehistory/>

- Marques, A. C. O. (2018). Estratégias e desafios de um gabinete de comunicação numa escola médica. FCSH e ITQB - Universidade Nova de Lisboa.
- Miller, J. D. (1983). Scientific literacy: A conceptual and empirical review. *Daedalus*, 112(2), 29-48.
- Miller, S. (2001). Public understanding of science at the crossroads. *Public Understanding of Science*, 10, 115-120. doi:10.3109_a036859
- Miller, S., Caro, P., Koulaidis, V., Semir, V., Staveloz, W., & Vargas, R. (2002). *Report from the expert group-benchmarking the promotion of rtd culture and public understanding of science*. (Cited September 10th, 2019) Retrieved from http://www.bcn.cat/plaestrategicdecultura/pdf/Taula_Ciencia_EXpertReport.pdf
- Mueller, S. P. M., & Caribé, R. C. d. V. (2010). Comunicação científica para o público leigo: Breve histórico. *Inf. Inf., Londrina*, 15, 13-30. doi:DOI: 10.5433/1981-8920.2010v15nesp.p13
- Pereira, C., & Veiga, N. (2014). Educação para a saúde baseada em evidências. *Millenium*, 46 (Janeiro/Junho), 107-136.
- Pinto, L. (2016). *Iluminando as mentes: Da observação à disseminação dos fenómenos científicos*. Paper presented at the Atas do Congresso Internacional Comunicação e Luz, Braga.
- Pires, P. M. M. (2016). *Avaliação de eventos de divulgação de ciência num centro de investigação científica*. FCSH e ITQB - Universidade Nova de Lisboa.
- Restifo, L. L., & Phelan, G. R. (2011). The cultural divide: Exploring communication barriers between scientists and clinicians. In *Dis model mech* (Vol. 4, pp. 423-426). England.
- Scanu, M. (2006). The role of institutional science communication (comment). *Journal of Science Communication*, 5(3).
- SICNotícias. (2018). Instituto de medicina molecular quer aproximar cientistas do cidadão comum. (Cited July 30th, 2019) Retrieved from <https://sicnoticias.pt/pais/2018-11-02-Instituto-de-Medicina-Molecular-quer-aproximar-cientistas-do-cidadao-comum>
- The Committee Office (2000) House of Lords - Science and Technology - Third Report. (UK Parliament)
- Royal Society (1985). *The public understanding of science*. (London: Royal Society)
- Varner, J. (2014). Scientific outreach: Toward effective public engagement with biological science. *BioScience*, 64(4), 333–340.
- von Schomberg, R. (2013). A vision of responsible research and innovation. In J. W. Sons (Ed.), *Responsible innovation: Managing the responsible emergence of science and innovation in society* (pp. 51-74).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – AEIOU da comunicação de ciência segundo Burns et al. (2003)	7
Figura 2 – Analogia entre o processo de comunicação de ciência e o escalar de uma montanha	9
Figura 3 - Sessões planeadas para 2019 de "Horizontes iMM: Uma pergunta a três" ..	15
Figura 4 – Tarefas realizadas no âmbito de cada sessão “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	17
Figura 5 – Respostas à pergunta “Participou na sessão” relativas às três primeiras sessões “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	19
Figura 6 – Respostas à pergunta “Como soube deste ciclo de conversas?” relativas às três primeiras sessões “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	20
Figura 7 – Respostas à pergunta “Quais os aspetos que destaca desta sessão?” relativas às três primeiras sessões “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	21
Figura 8 – Simulação do esquema possível para uma página do livro “Horizontes iMM: Uma pergunta a três”	244
Figura 9 – Fotografias do evento <i>Little iMMers</i>	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de respostas associadas aos questionários de avaliação por Horizonte IMM.	18
Tabela 2 – Sistematização das principais respostas à pergunta dos inquiridos: “O que pode ser melhorado nas próximas sessões?”	22

**ANEXO I: QUESTIONÁRIOS AVALIAÇÃO DE IMPACTO “HORIZONTES
IMM: UMA PERGUNTA A TRÊS”**

Horizontes iMM: Uma pergunta a três | Porque é que o cancro nos escapa?

Porque é que o cancro nos escapa? foi a primeira conversa dos Horizontes iMM: Uma pergunta a três, iniciativa organizada pelo Instituto de Medicina Molecular em parceria com a Fundação Belmiro de Azevedo.

Por favor, deixe-nos o seu feedback.

***Obrigatório**

1. Participou na sessão "Porque é que o cancro nos escapa?" *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Sim, estive presente no Grande Auditório João Lobo Antunes
- Sim, acompanhei o evento através do live streaming
- Não estive presente
- Não acompanhei o live streaming, mas vi a gravação no YouTube

2. Como soube deste ciclo de conversas? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Recebi o convite
- Site do iMM
- Facebook do iMM
- Instagram do iMM
- Conversa com amigos
- Outra: _____

3. Quais os aspetos que destaca desta sessão? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Painel de convidados
- Formato da sessão
- Conteúdo científico/clínico da sessão
- Horário e local
- Outra: _____

4. O que pode ser melhorado nas próximas sessões?

Horizontes IMM: Uma pergunta a três | Porque é que os músculos deixam de obedecer?

Porque é que os músculos deixam de obedecer foi a segunda conversa dos Horizontes IMM: Uma pergunta a três, iniciativa organizada pelo Instituto de Medicina Molecular em parceria com a Fundação Belmiro de Azevedo.

Por favor, deixe-nos o seu feedback.

***Obrigatório**

1. Participou na sessão "Porque é que os músculos deixam de obedecer?" *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Sim, estive presente no Grande Auditório João Lobo Antunes
- Sim, acompanhei o evento através do live streaming
- Não estive presente
- Não acompanhei o live streaming, mas vi a gravação no YouTube

2. Como soube deste ciclo de conversas? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Recebi o convite
- Site do IMM
- Facebook do IMM
- Instagram do IMM
- Conversa com amigos
- Outra: _____

3. Quais os aspetos que destaca desta sessão? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Pannel de convidados
- Formato da sessão
- Conteúdo científico/clínico da sessão
- Horário e local
- Outra: _____

4. O que pode ser melhorado nas próximas sessões?

Horizontes iMM: Uma pergunta a três | Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo?

Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo? foi a terceira conversa dos Horizontes iMM: Uma pergunta a três, iniciativa organizada pelo Instituto de Medicina Molecular em parceria com a Fundação Belmiro de Azevedo.

Por favor, deixe-nos o seu feedback.

***Obrigatório**

1. Participou na sessão "Porque é que o cérebro deixa de comunicar com o corpo"? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Sim, estive presente no Grande Auditório João Lobo Antunes
- Sim, acompanhei o evento através do live streaming
- Não estive presente
- Não acompanhei o live streaming, mas vi a gravação no YouTube

2. Como soube deste ciclo de conversas? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Recebi o convite
- Site do iMM
- Facebook do iMM
- Instagram do iMM
- Conversa com amigos
- Outra: _____

3. Quais os aspetos que destaca desta sessão? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- Paineis de convidados
- Formato da sessão
- Conteúdo científico/clínico da sessão
- Horário e local
- Outra: _____

4. O que pode ser melhorado nas próximas sessões?

**ANEXO II: CONTEÚDO DOS VOLUMES ESCRITOS “HORIZONTES IMM:
UMA PERGUNTA A TRÊS”**

**PORQUE É QUE O CANCRO NOS ESCAPA?
[CONCEITOS]**

SABIA QUE

- **APRESENTAÇÃO DOS CONVIDADOS**

Doente: Fernando Rosas é Professor catedrático jubilado de História Contemporânea pela FCSH da Universidade Nova de Lisboa e investigador do Instituto de História Contemporânea. Autor de larga bibliografia referente à História dos séculos XIX e XX de Portugal e da Europa. Autor e apresentador das séries televisivas (RTP2 e RTP África) História a História 2015 e História a História África (2017-2018). Deputado à Assembleia da República eleito pelo Bloco de Esquerda em 2000/2001 e entre 2005/2010. Prémio Pen Clube para ensaio 2013; Medalha da Ciência da Fundação para a Ciência e Tecnologia (2017). Foi condecorado em 2006 com a Ordem da Liberdade. Recebeu a Medalha de Honra da Sociedade Portuguesa de Autores (SPA) em 2018.

Médico: Luís Costa é Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e investigador principal do IMM. É Diretor do Centro de Investigação Clínica no Hospital de Santa Maria e Presidente da Associação Portuguesa de Investigação em Cancro. Desde 2005 é também Diretor do Departamento de Oncologia do Hospital de Santa Maria. Está envolvido em vários ensaios clínicos na área do cancro da mama e outros tumores sólidos. O seu trabalho de investigação tem-se focado na compreensão dos mecanismos moleculares na progressão do tumor metastático usando como paradigma as metástases de osso.

Cientista: Bruno Silva-Santos é investigador principal e Vice-Diretor do IMM e também Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Doutorou-se em Imunologia pelo University College London em 2002. Regressou a Portugal em 2006 e formou o próprio grupo de investigação no IMM que estuda os mecanismos moleculares de reconhecimento de células tumorais. Em 2013, co-fundou a empresa Lymphact, especializada no desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas para o cancro, que foi adquirida pela empresa britânica GammaDelta Therapeutics em 2018, com vista ao desenvolvimento clínico da tecnologia.

- **CURIOSIDADE GOOGLE VERSUS REALIDADE**

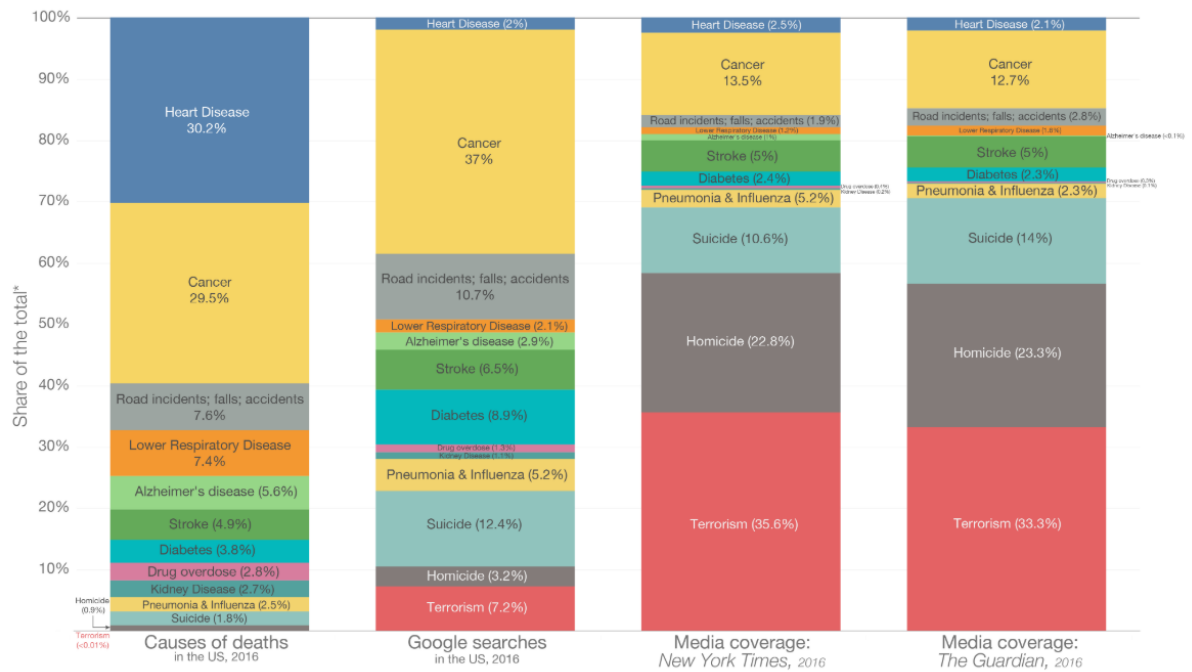
Nem sempre aquilo que se procura no Google reflete a realidade. Um estudo americano analisou esta situação relativamente às causas de morte verificando as pesquisas que são feitas no Google sobre este tema comparativamente aquilo que acontece na realidade e aquilo que os órgãos de comunicação social noticiam.

Does the news reflect what we die from? [1]

Causes of death in the US

Our World in Data

What Americans die from, what they search on Google, and what the media reports on



*This represents each causes's share of the top ten causes of death in the US plus homicides, drug overdoses and terrorism. Collectively these 13 causes accounted for approximately 88% of deaths in the US in 2016. Full breakdown of causes of death can be found at the CDC's WONDER public health database: <https://wonder.cdc.gov/>

Based on data from Shen et al (2018) - Death: reality vs. reported. All data available at: <https://owenshen24.github.io/charting-death>

All data refers to 2016.

Not all causes of death are shown: Shown is the data on the ten leading causes of death in the United States plus drug overdoses, homicides and terrorism.

All values are normalized to 100% so they represent their relative share of the top causes, rather than absolute counts (e.g. 'deaths' represents each causes' share of deaths within the 13 categories shown rather than total deaths). The causes of death shown here account for approximately 88% of total deaths in the United States in 2016.

This is a visualization from [OurWorldinData.org](https://ourworldindata.org), where you find data and research on how the world is changing.

Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

- **O QUE É A TAC? EM QUE DIFERE DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA?**

A Tomografia Computorizada (TAC ou TC) é uma tecnologia de imagem que cria uma imagem tridimensional do interior do corpo através de radiografias tiradas de diferentes ângulos. Esta tecnologia pode ser usada para medir o tamanho do tumor, assim como a presença ou ausência de metástases em outros órgãos que podem ser afetados pela disseminação da doença. Muitas vezes um corante especial, que pode ser injetado na via do paciente ou

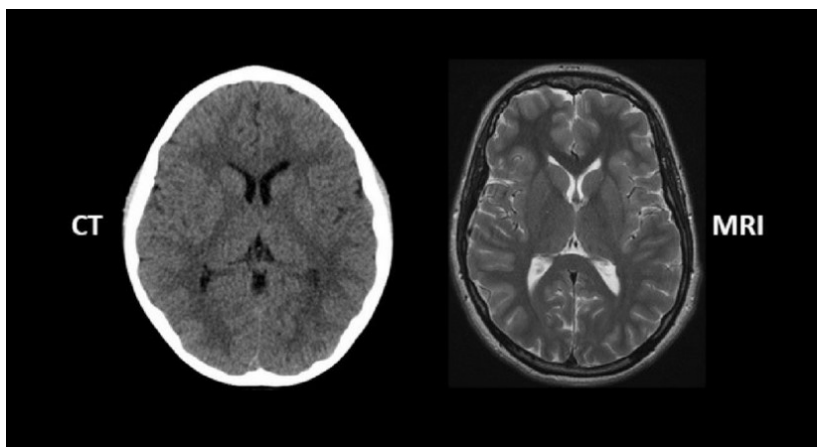
administrado como líquido de engolir, denominado de “meio de contraste” é fornecido antes da digitalização para fornecer melhores detalhes sobre a imagem.

A Ressonância Magnética também é utilizada para captar imagens do interior do corpo. No entanto, existem diferenças entre esta tecnologia e a TAC.

	Tomografia Computorizada (TAC)	Ressonância Magnética
Técnica	Utiliza tecnologia à base de radiação, Raios-X, em diferentes ângulos. Um computador examina estas “fatias” e depois reconstrói as imagens para formar um modelo tridimensional dos órgãos internos.	Não usa radiação. Utiliza tecnologia à base de ondas de radiofrequência num forte campo magnético que através de um computador produz imagens detalhadas dos tecidos moles e dos ossos do corpo.
Indicações	Mais utilizado para visualizar lesões ósseas, imagens do cérebro em patologias mais agudas (traumatismos e acidentes vasculares cerebrais AVC), fraturas complexas, diagnosticar problemas pulmonares e torácicos ou para deteção de tumores após biópsias.	Permite obter imagens mais detalhadas dos órgãos internos como o cérebro, o sistema esquelético, o sistema reprodutor e outros sistemas de órgãos, comparativamente à TAC.
Vantagens	Exame rápido e indolor. Exame menos sensível à movimentação do paciente, não apresentando riscos para pacientes com dispositivos médicos implantáveis. Aparelho é maior e mais aberto. Exame de menor custo.	Não utiliza radiação, não havendo efeitos colaterais pela exposição ao campo magnético ou às ondas rádio. Há maior diferenciação na imagem dos tecidos moles e mais técnicas que permitem o estudo de doenças e tumores.
Desvantagens	Exposição a radiação. Menos resolução na diferenciação dos tecidos. Se houver contraste não deve ser utilizado em pessoas alérgicas ao iodo.	Paciente precisa de ficar imóvel durante muito tempo e não pode ser utilizado em pessoas com dispositivos médicos implantáveis. Não pode ser utilizado em pessoas que possuam qualquer tipo de objeto metálico uma vez que o forte campo magnético pode causar lesões graves ao paciente (ex: pacientes que possuem cliques/stents vasculares metálicos ou outras próteses ortopédicas). Aparelho “barulhento”. Aparelho mais fechado podendo causar claustrofobia a pacientes mais

		suscetíveis. Mais dispendioso
Duração do exame	Pode demorar cerca de 5 minutos (o tempo do “scan” pode ser de apenas 30 segundos).	Pode demorar entre 15 minutos a 2 horas dependendo do tipo de exame.

[2, 3]



[2] Diferença entre uma imagem produzida por Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

- **O QUE FAZ O LABORATÓRIO DO BRUNO SILVA-SANTOS?**

O Professor Doutor Bruno Silva-Santos dirige desde 2005 um laboratório no IMM onde estuda a interação entre o sistema imunitário e tumores malignos; e desenvolve estratégias de imunoterapia contra o cancro que têm por base um subtipo específico de glóbulos brancos – os linfócitos T gama-delta.

“Os linfócitos T desempenham um papel crucial na imunidade celular contra patógenos e tumores. No entanto, também podem ser uma das principais causas de auto-imunidade e alergia. Este papel (pat)ofisiológico dos linfócitos T, depende das suas actividades celulares e moleculares, nomeadamente da produção de moléculas citotóxicas e das citocinas pró- versus anti-inflamatórias. No nosso laboratório, usamos modelos in vitro e in vivo para estudar a diferenciação, activação e expansão (em resposta a infecções ou tumores) dos linfócitos T de murino e de humano.

Anteriormente, demonstrámos que o desenvolvimento de importantes subpopulações de linfócitos T, em particular as células T gama-delta ($\gamma\delta$) e as células T reguladoras, é orquestrado por eventos moleculares que ocorrem no timo e são fortemente dependentes das interações entre o receptor CD27 e o seu ligando CD70. A via de sinalização de CD27/CD70 também é crítica na expansão de células T $\gamma\delta$ na periferia, e pode ser explorada no desenvolvimento de futuros protocolos de imunoterapia contra o cancro. Também identificámos novos

determinantes moleculares de reconhecimento de células tumorais pelas células T $\gamma\delta$ humanas, que, inesperadamente, são receptores "natural killer" (NK), como o NKG2D ou o NKp30. No futuro, pretendemos dissecar mais as vias moleculares que controlam a ativação das células T $\gamma\delta$ e o seu reconhecimento de células tumorais. Mais importante ainda, o nosso objectivo é aplicar o nosso conhecimento das células T $\gamma\delta$ na aplicação pré-clínica e clínica no tratamento de leucemias agudas e crónicas. Tendo em conta que o maior obstáculo terapêutico após a quimioterapia convencional consiste na recidiva, iremos explorar a possibilidade de fazer uma intervenção imune (com células T $\gamma\delta$) direccionada para as variantes tumorais resistentes ao tratamento e, assim, evitar a reincidência do cancro.”

Ver mais em:

<https://imm.medicina.ulisboa.pt/pt/investigacao/laboratorios/silva-santos-bruno-lab/>

- **O QUE SÃO METÁSTASES?**

Metástases correspondem à formação de tumor(es) a partir de outro, significando que as células tumorais se espalharam para uma parte do corpo diferente daquela onde o tumor teve início. Esta capacidade de as células não respeitarem as fronteiras do órgão, invadindo os tecidos circundantes e disseminando-se a outras partes do organismo é característica das células cancerígenas. Os tumores benignos não formam metástases.

Os tumores malignos podem formar metástases quando algumas das suas células se separam do tumor principal e entram na corrente sanguínea ou linfática invadindo outras partes do corpo para aí iniciarem a formação de um novo tumor. As metástases também se podem desenvolver quando as células cancerígenas do tumor principal se desprendem e crescem em áreas próximas, situação comum nos tumores da cavidade abdominal ou pode haver formação de metástases no fígado, pulmões ou nos ossos.

Regra geral, a formação de metástases é um processo multifatorial que envolve interações complexas entre as células tumorais, os vasos linfáticos e sanguíneos, as membranas que rodeiam esses vasos e a matriz extracelular constituída por colagénio e outras proteínas [4, 5]

Para saber mais sobre a formação de metástases veja o vídeo (EN): <https://www.youtube.com/watch?v=bdWRZd19swg>

- **ANATOMIA PATOLÓGICA**

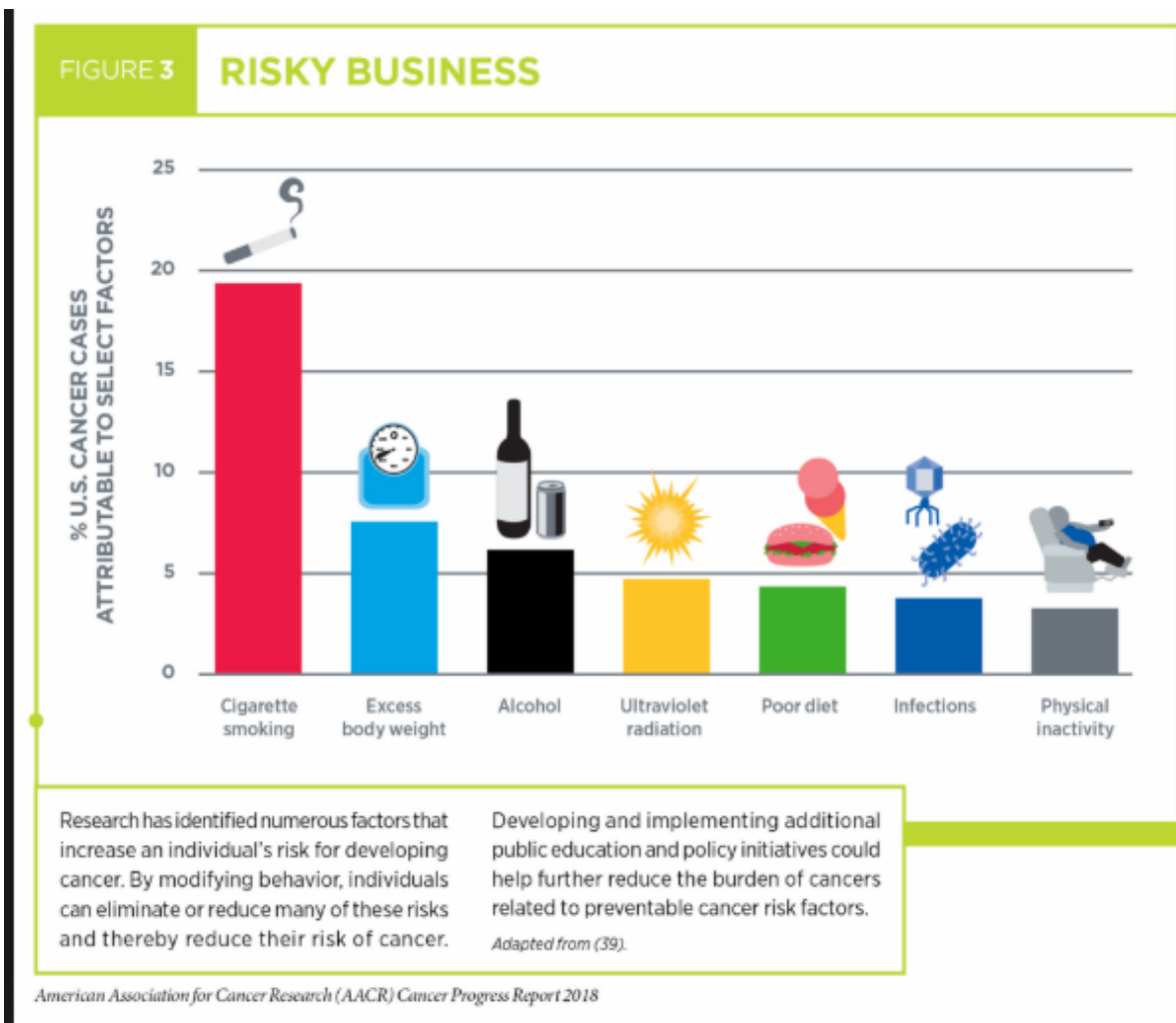
A anatomia patológica é um ramo da medicina que estuda as causas e efeitos das doenças através do estudo dos órgãos e dos tecidos. Pode ser realizada através de um exame macroscópico de peças cirúrgicas ou do exame microscópico de células e tecidos de acordo com os seguintes procedimentos [6]:

Existem diferentes procedimentos na Anatomia Patológica que permitem obter resultados específicos:

Técnica	Caracterização
Biópsia	Procedimento que consiste na remoção de fragmentos de tecidos/orgãos para exame microscópico. Dependendo do tipo de biópsia, poderão ser realizadas num ambiente de consultório ou em ambiente hospitalar, com anestésico local, sedação ou até mesmo anestesia geral. As biópsias regra geral são feitas para determinar se um tumor é benigno ou cancerígeno ou para encontrar a causa de determinada lesão inexplicável. Exemplo: biópsia de pele para avaliar um sinal, fragmento de cólon retirado por colonoscopia.
Peça cirúrgica	Estudo dos fragmentos de órgãos de grandes dimensões ou órgãos inteiros retirados ao paciente durante uma cirurgia que tem como objetivo determinar a causa de uma doença e consequente terapêutica. Os patologistas cirúrgicos fornecem informações diagnósticas que podem ser muito importantes. Por exemplo, durante uma cirurgia ao cancro da mama o exame de um patologista cirúrgico aos tecidos removidos pode determinar se será necessário remover também os gânglios linfáticos e avaliar as margens. Exemplo: Remoção do útero com mioma.
Citologia	Estudo das células que podem colhidas de várias formas: por raspagem ou exfoliação da superfície de um tecido (Papanicolau), aspiração por agulha fina (amniocentese, colheita de líquidos corporais como urina, líquido cefalorraquidiano, etc) ou ainda por punção de lesões sólidas palpáveis (ex: tumores). É um método menos invasivo, rápido e mais barato.
Autópsia	Exame de um corpo após a morte.

- **DADOS DA OMS SOBRE OS FATORES OU COMPORTAMENTOS DE RISCO ASSOCIADOS AO CANCRO**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) entre 30 a 50% de todos os cânceros podem ser evitados, através da conscientização para a redução da exposição a fatores ou comportamentos de risco [7].



TRADUZIR ESTA IMAGEM

Para saber mais consulte <https://www.who.int/cancer/prevention/en/>

Conheça os principais fatores de risco associados ao cancro segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS):

Fator de risco	Caracterização
Tabaco	<p>De acordo com a OMS, o consumo de tabaco é o maior fator de risco evitável associado à mortalidade por cancro, sendo responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes por ano, não só de cancro, mas de outras doenças associadas. Dos cerca de 7000 produtos químicos associados ao fumo do tabaco, pelo menos 250 são prejudiciais e mais de 50 são considerados cancerígenos.</p> <p>Está provado que o fumo passivo é responsável por causar cancro de pulmão em adultos não fumadores. O tabaco de mascar causa cancro da boca, esófago e pâncreas.</p> <p>Tabagismo: causa cancro de pulmão, esôfago, laringe (boca), boca, garganta, rim, bexiga, pâncreas, estômago e colo do útero.</p>
Inatividade física, dieta alimentar, obesidade e excesso de peso	<p>A alteração da dieta alimentar é considerada uma importante abordagem no controlo do cancro. Existe uma ligação entre o excesso de peso e obesidade a vários tipos de cancro, como sejam cancro do esófago, colorectal, mama, endométrio e rim.</p> <p>Dietas ricas em frutas e vegetais poderão ter um efeito protetor independente contra muitos tipos de cancro.</p> <p>A atividade física regular associada à manutenção de um peso corporal saudável, juntamente com uma dieta saudável, reduzem consideravelmente o risco de cancro e de outras doenças.</p>
Consumo de álcool	<p>O consumo de álcool é um fator de risco para muitos tipos de cancro, incluindo o cancro da cavidade oral, faringe, laringe, esófago, fígado, colorectal e mama. O risco de cancro aumenta com a quantidade de álcool consumida. O consumo de álcool associado ao consumo de tabaco aumenta consideravelmente o risco de vários tipos de cancro.</p>
Infeções	<p>De acordo com a OMS, aproximadamente 15% de todos os cancros podem ser atribuídos a agentes infecciosos como <i>Helicobacter pylori</i>, vírus do papiloma humano (HPV), hepatites B e C, e vírus Epstein-Barr. Dois terços dos casos de cancro atribuíveis a infeções (1,4 milhões de casos) ocorrem em países menos desenvolvidos. Existem vacinas disponíveis para os vírus da hepatite B e alguns tipos de HPV que podem reduzir o risco de cancro de fígado e colo do útero, respetivamente.</p>
Poluição	<p>A poluição do ar, da água e do solo com substâncias químicas carcinogénicas contribui para o desenvolvimento de cancro em diferentes graus. Estima-se que a poluição do ar exterior terá contribuído para 3,2 milhões de mortes prematuras em termos</p>

	<p>mundiais em 2012, incluindo mais de 200.000 mortes por cancro de pulmão. Adicionalmente, mais de 4 milhões de pessoas morrem prematuramente devido a doenças atribuídas à poluição do ar em casa resultante da utilização de combustíveis fósseis na cozinha, 6% destas mortes são de cancro no pulmão. A poluição do ar em ambientes fechados provocada pela queima do carvão duplica o risco de cancro de pulmão, particularmente entre mulheres não fumadoras. A exposição a carcinogénicos ocorre também pela contaminação dos alimentos por aflatoxinas ou dioxinas.</p>
Fatores de risco no ambiente de trabalho	<p>A OMS preconiza a existência de cancros concentrados em grupos específicos da população ativa para quem o risco pode ser muito maior do que para a população em geral. Exemplos são o cancro do pulmão, mesotelioma (cancro do revestimento externo do pulmão ou da cavidade torácica) e cancro de bexiga que são em grande parte causados por trabalhos onde se verifica a exposição regular a amianto.</p>
Radiação	<p>A exposição a todos os tipos de radiação ionizante aumenta o risco de vários tipos de malignidade, incluindo leucemia e vários tumores sólidos. Os riscos aumentam quando a exposição ocorre em idade jovem e quando a quantidade de exposição é maior.</p> <p>A radiação ultravioleta (UV) e, em particular, a radiação solar é carcinogénica para os humanos causando a maior parte dos principais tipos de cancro de pele, como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma. Evitar a exposição excessiva, utilizar protetor solar e roupas de proteção são medidas preventivas eficazes.</p> <p>Dispositivos emissores de radiação UV, como solário, também são classificados como carcinogénicos para humanos com base na sua associação com cancro da pele e cancro do melanoma ocular.</p> <p>A radiação é utilizada em medicina em dispositivos de imagem, no entanto o uso inadequado pode causar danos devido a doses de radiação desnecessárias e não intencionais para os pacientes. Os testes e procedimentos radiológicos devem ser adequadamente prescritos e realizados para reduzir as doses de radiação desnecessárias, particularmente em crianças.</p> <p>De acordo com a OMS a exposição residencial também pode surgir do rádon, um gás radioativo presente nos solos e materiais de construção aumentando o risco de cancro no pulmão. Os níveis de radiação dos lares podem ser reduzidos melhorando a ventilação e vedando pisos e paredes.</p>

• O QUE É UMA COMISSÃO DE ÉTICA?

Os princípios e regras aplicáveis às comissões de ética que funcionam nas instituições de saúde, nas instituições de ensino superior e em centros de investigação biomédica que desenvolvam investigação clínica está consagrado na lei (Decreto-Lei nº 80/2018 de 15 novembro 2018).

As comissões de ética para a saúde têm vindo a desempenhar um papel fulcral na salvaguarda dos padrões de ética no âmbito das ciências da vida, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas. No quadro de referência da lei é reforçado o papel da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e das comissões de ética para a saúde, tendo-se criado a Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde (RNCEs). [8]

As comissões de ética são obrigatórias em Instituições de saúde do setor público, privado e social; Instituições de ensino superior que realizem investigação clínica; e em Centros de investigação biomédica que desenvolvam investigação clínica.

As comissões de ética têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por um número ímpar de membros, determinado em função das características da instituição em que se integram, que não pode ser inferior a cinco, nem superior a onze elementos, e inclui um presidente e vice-presidente. Das comissões de ética deverão fazer parte membros de áreas profissionais distintas, desde a medicina, ao direito, à filosofia/ética, à teologia, à enfermagem, farmácia, entre outras que garantam os valores culturais e morais da comunidade, de acordo com os objetivos da instituição.

De um modo geral, as comissões de ética devem respeitar a seguinte composição multidisciplinar:

- a) **Profissionais de reconhecido mérito**, nas áreas adequadas ao desempenho das suas competências, oriundos da instituição em que a comissão de ética se integra;
- b) Pelo menos **2 elementos externos à instituição** em que a comissão de ética se integra, sendo 1 destes membros recrutado da comunidade, de forma a garantir os valores culturais e morais da comunidade.

Sempre que o considerem necessário, face à natureza das matérias a abordar, podem solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos [8].

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é um organismo independente constituído por individualidades ligadas à saúde e a outras áreas de atividade, cuja principal missão é garantir a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos, através da emissão de um parecer ético sobre os protocolos de investigação que lhe são submetidos. A CEIC faz a avaliação prévia e a monitorização de todos os ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano.

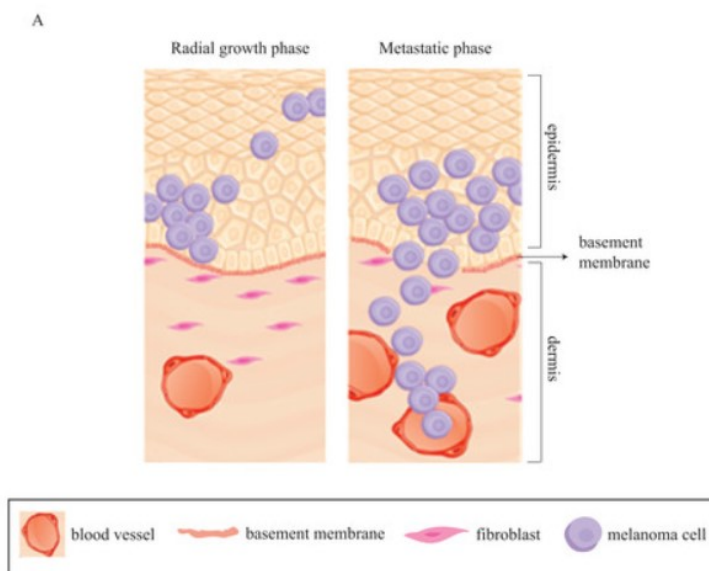
“No âmbito desta missão a CEIC avalia: a pertinência e a conceção do protocolo ou plano de investigação, o perfil de benefício-risco da intervenção proposta, a aptidão da equipa de investigação, os recursos humanos e materiais disponíveis nos centros de investigação, as disposições sobre indemnização e compensação por danos, os seguros, os montantes e as modalidades de retribuição dos investigadores e participantes, as modalidades de recrutamento, o modo como é garantida a autonomia dos voluntários - nomeadamente no que concerne ao carácter e à adequação da informação a prestar e ao procedimento para a obtenção do consentimento informado - e, ainda, o circuito e acessibilidade do medicamento experimental.”[9]

Saiba mais sobre a CEIC em <https://www.ceic.pt/pagina-inicial>

- **O QUE É UM MELANOMA?**

O melanoma é um tipo de cancro que se desenvolve a partir dos melanócitos, células produtoras de melanina que tem como principal função a pigmentação e proteção contra a radiação solar. Ocorre geralmente na pele, mas pode manifestar-se na boca, intestinos ou olhos [10].

Os melanomas tendem a apresentar grande capacidade de formar metástases precoces devido à perda de adesão celular no tumor primário, resultando em altas taxas de mortalidade. A incidência de melanoma está a crescer a nível mundial não existindo um tipo de tratamento eficaz à exceção da cirurgia [11].



Poderíamos adaptar para ilustrar a metastização

<https://peerj.com/articles/3754/> [12]

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a incidência de cancro de pele tem aumentado nas últimas décadas. Atualmente, entre 2 e 3 milhões de cancro de pele não-melanoma e 132.000 melanomas ocorrem globalmente, por ano [13].

À medida que os níveis de ozono diminuem, a atmosfera perde cada vez mais a sua função de filtro protetor das radiações solares ultravioleta que atingem a superfície da Terra. A OMS estima que uma redução de 10% nos níveis de ozono na atmosfera resultará em mais 300.000 casos de cancro na pele não-melanoma e 4.500 de melanoma.

• O AUMENTO DA ESPERANÇA MÉDIA DE VIDA E O CANCRO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde a esperança média de vida de uma criança nascida em 2015 era de 72 anos (74,2 para as mulheres e 69,8 para os homens), mais cinco anos do que em 2000, o que representa o crescimento mais rápido desde 1960. Apesar das desigualdades geográficas existentes (o Japão tem a mais alta esperança média de vida, a Serra Leoa a mais baixa), o aumento da esperança média de vida deve-se sobretudo à melhoria das condições no continente africano, onde o aumento da sobrevivência infantil, os progressos no controlo da malária e o acesso aos anti-retrovirais permitiram esticar a esperança média de vida em 5,5 anos entre 2000 e 2016. Portugal encontra-se no grupo dos 29 países do mundo com uma esperança média de vida de 80 anos ou mais [14, 15].

O envelhecimento da população, associado ao aumento da esperança média de vida, está relacionado com uma perda progressiva das funções dos órgãos e é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de cancro [16]. Mais de metade dos cancros acontece em indivíduos com idade superior a 70 anos [17]. A população na maioria dos países desenvolvidos apresenta assim uma proporção crescente de pessoas em idade de risco.

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento de cancro e ao envelhecimento corresponde ao acumular de danos celulares que ocorrem com o tempo. O cancro e o envelhecimento podem parecer processos opostos – as células cancerígenas apresentam um “ganho de função e adequação” enquanto que as células do envelhecimento são caracterizadas por “uma perda de função e adequação”. No entanto, estas duas características partilham de mecanismos comuns [16]:

Table 1

Hallmarks that are either shared or divergent in aging and cancer.

Feature	Aging	Cancer
Genomic instability	Increased	Increased
Telomere attrition	Shortened telomeres	Shortened telomeres but telomerase activation
Epigenetic alteration:		
DNA methylation	Global hypomethylation	Hyper- of tumor suppressors and hypo- of oncogenes
Histone modification Non-coding DNA	Complex miRNA deregulation; for example, miR17-92 downregulation	Complex miRNA deregulation, for example, miR-17-92 upregulation
Proteostasis:		
Chaperoning	Impaired	Augmented
Proteasome activity	Impaired	Augmented
Autophagy-lysosome activity	Impaired	Augmented
Deregulated nutrient sensing	Inhibition of insulin and mTOR signaling increase lifespan	Inhibition of insulin and mTOR signaling is antineoplastic
Cellular senescence	Increased	Prevalent in premalignant tumors but evaded in fully malignant tumors
Stem cell	Exhausted	Potential nidus for tumorigenesis

[16] – fará sentido ou é demasiado complexo esta tabela?

• **O QUE É A P53?**

A p53 é uma das proteínas supressoras de tumores mais estudadas. Mutações no gene que codifica a p53 são frequentemente detetadas em muitos tipos diferentes de cancro. Evidências terapêuticas sugerem que a restauração ou reativação da função da p53 apresenta benefícios terapêuticos significativos [18].

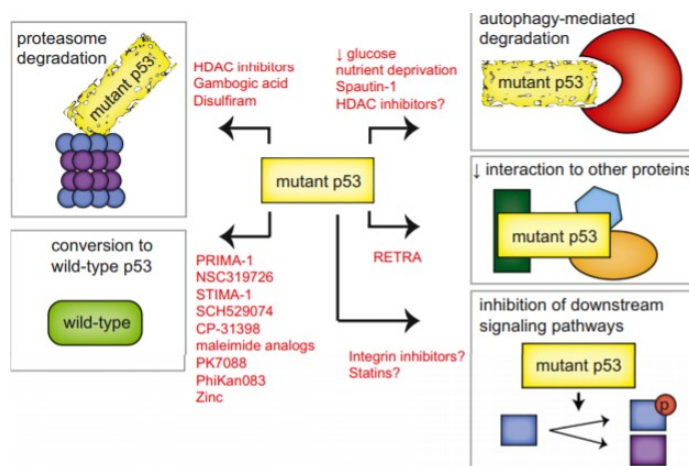


Figure 1. Strategies that Are Currently Being Explored to Target Mutant p53
 Depicted in red are schematics of the strategies that are currently being explored to target p53 mutant-expressing cancers. These strategies include promotion of mutant p53 degradation through the proteasome and autophagy pathways, restoration of wild-type p53 activity, interference with the interaction between mutant p53 and other proteins, and interference in signaling pathways downstream of mutant p53.

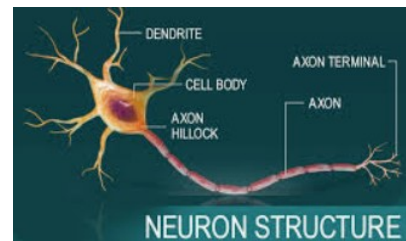
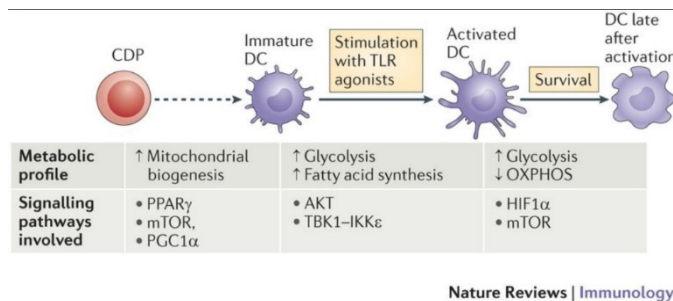
Fará sentido adaptar esta imagem ou é muito complexa? [19]

• O QUE SÃO CÉLULAS DENDRÍTICAS?

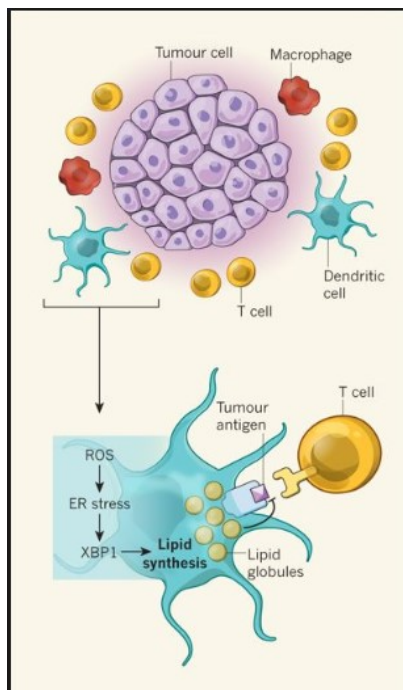
As células dendríticas são um tipo de glóbulos brancos que possuem recetores na sua superfície e podem detetar patógenos, como bactérias, entre outros.

As células dendríticas têm como principal função processarem os antigénios e apresentá-los aos linfócitos T para promover a imunidade a antigénios estranhos ou tolerância a antigénios próprios. Estas células também libertam substâncias que servem para regular as respostas imunológicas[20].

As células dendríticas existem em tecidos que estão em contacto com o meio exterior, nomeadamente a pele, a mucosa nasal, tecidos linfoides, entre outros. O seu nome faz referência às projeções ramificadas, semelhantes às dendrites dos neurónios, que se desenvolvem ao longo do seu processo de maturação.



Podémos adaptar esta imagem (talvez só a parte de cima) para mostrar a forma dendrítica destas células



Podemos utilizar também esta imagem, para mostrar que na presença de um tumor, as células dendríticas processam e apresentam antigénios associados às células tumorais, induzindo respostas dos linfócitos T para que possam eliminar as células tumorais alvo[21] (imagem retirada do artigo da Nature).

- **O QUE É UM *PATIENT ADVOCATE*?**

Na última década, a prestação de cuidados de saúde tem evoluído para os cuidados centrados no doente em contraste com uma visão mais tradicional centrada na doença e onde o médico representava a figura-chave do processo. Colocar o doente no centro dos cuidados de saúde significa respeitar as suas pREFERÊNCIAS, necessidades e autonomia, bem como envolvê-lo nos processos e tomadas de decisão respeitantes às suas escolhas [22, 23]. Este conceito tem sido reforçado pela personalização crescente dos cuidados de saúde e envolvimento do doente nos processos clínicos, o doente tem acesso à sua informação clínica, reduzindo-se assim as assimetrias de informação entre médico e doente.

Os “patient advocates” também considerados “defensores dos doentes” são profissionais que ajudam o doente e o guiam através do sistema de saúde. Os “patient advocates” têm como objetivo melhorar a qualidade e o acesso aos cuidados de saúde, especialmente nos cuidados centrados no doente, intervêm nas decisões relativas à sua saúde e protegem o doente em relação ao erro em saúde. Isso inclui ajuda durante a triagem, diagnóstico, tratamento e acompanhamento do doente ao longo do processo de doença [24].

Fará sentido desenvolver mais? Falar da EUPATI por exemplo?

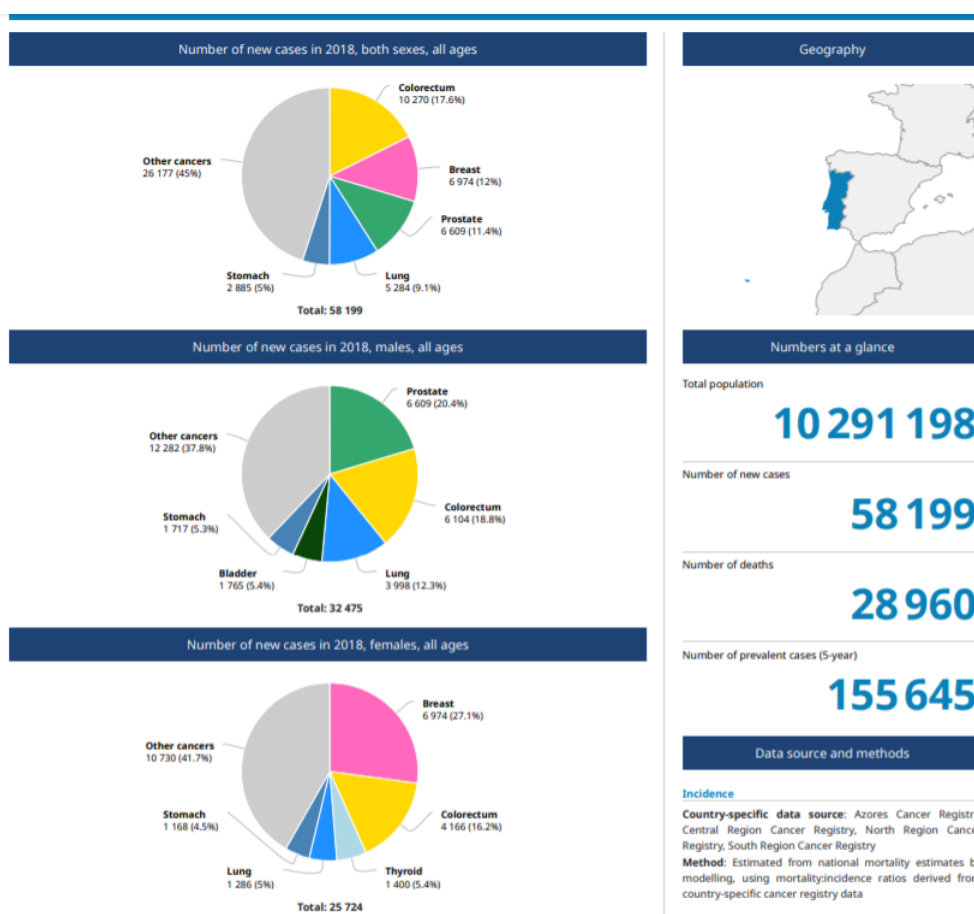
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00270/full>

INFORMAÇÃO EM 2 MINUTOS:

- O QUE É O CANCRO E COMO SURGE?

O cancro não é uma simples doença, mas um conjunto de doenças que têm como pilar o facto das células se comportarem de forma anormal, crescendo descontroladamente e interferindo com as funções vitais do organismo. O cancro tem uma natureza multifatorial, dependendo de uma multiplicidade de fatores genéticos (hereditários) e ambientais [25, 26].

Seria interessante colocar estes dados da OMS (Global Cancer Observatory) para Portugal disponível em <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>

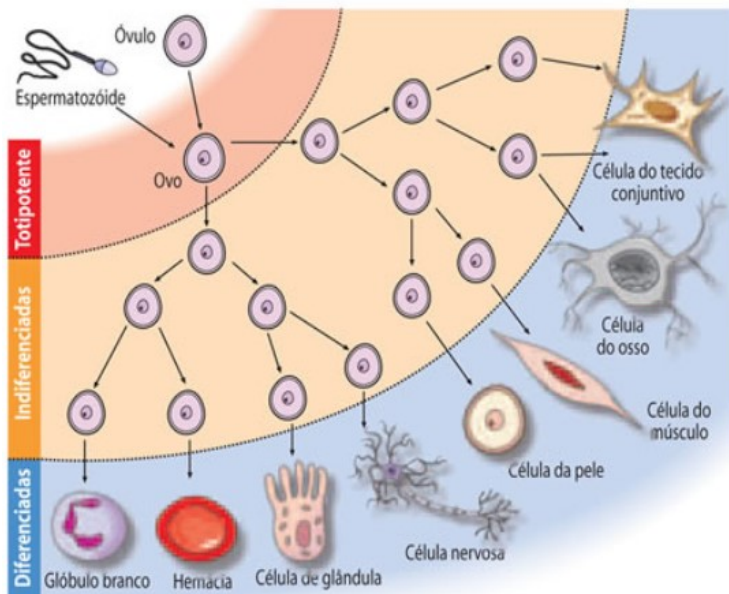


Para compreender como o cancro surge é necessário compreender alguns conceitos biológicos sobre o desenvolvimento dos organismos multicelulares (constituídos por múltiplas células), nomeadamente o desenvolvimento humano.

Em termos biológicos o desenvolvimento humano resulta da multiplicação e subsequente diferenciação de uma só célula em várias etapas que decorrem ao longo dos nove meses de gestação. Este processo tem início com a fecundação, onde um gâmeta masculino

(espermatozoide) se funde com o gâmeta feminino (ovócito) e o material genético de ambas as células se combina numa única célula, o zigoto. Todo o desenvolvimento que decorre durante a gravidez tem início nesta célula que se fixa nas paredes do útero e que, através de uma série de divisões e diferenciações celulares, origina um embrião, um feto e finalmente um novo indivíduo.

Deste modo, todas as células que existem no corpo humano possuem o mesmo património genético de uma única célula que deu origem ao indivíduo, o zigoto [27]



(adaptar esta imagem que está num manual de Biologia do 11º ano mas que consegui retirar do site: <https://www.sobiologia.com.br/conteudos/embriologia/reproducao7.php>)

Saiba mais sobre o processo de fecundação aqui:

Recurso vídeo (EN) fecundação: <https://www.youtube.com/watch?v=5OvgQW6FG4>

(disponível em <http://catalog.nucleusmedicalmedia.com/fertilization/view-item?ItemID=75011>)

Saiba mais sobre o processo de desenvolvimento pré-natal aqui:

Recursos vídeos (EN) sobre o desenvolvimento embrionário no humano: <https://www.facebook.com/ScienceNaturePage/videos/2720509141310488/?v=2720509141310488>

(é o mais generalista - de uma página de Facebook Science Nature Page de um comunicador de ciência Hashem Al-Ghaili)

<https://www.youtube.com/watch?v=dgPCDXmcQjM> (mostra os milestones do desenvolvimento embrionário de forma mais detalhada)

Curiosidade: Pequeno filme que mostra o desenvolvimento do anfíbio *Ichthyosaura alpestris* (tritão-alpino) no interior do seu ovo transparente desde a primeira célula até à eclosão. Uma única célula é transformada num organismo vivo complexo e completo. Vídeo produzido por Jan van IJken intitulado *Becoming* e disponível em <https://vimeo.com/263315255>

As células funcionam através de **proteínas** com propriedades e funções específicas. Aliás, a vida como a conhecemos só existe graças ao funcionamento coordenado de um conjunto de proteínas nas células. As proteínas são produzidas através da informação contida nos genes – um gene possui a informação (código) que permite à célula produzir uma determinada proteína.

Apesar de todas as células possuírem o mesmo património genético, durante o desenvolvimento embrionário existem genes que são “ativados” numa célula e que noutras são “desactivados” permitindo que as células produzam proteínas diferentes e, consequentemente, se diferenciem em tipos celulares específicos que originarão tecidos e órgãos diferentes. Por exemplo uma célula de pele produz proteínas de revestimento, mas uma célula nervosa irá produzir neurotransmissores, apesar de ambas as células possuírem os mesmos genes. A única diferença é que em células de pele existem alguns genes ativos que não são ativados nas células nervosas, e vice-versa. Deste modo, as alterações de célula para célula não dependem da quantidade de DNA, mas sim da forma como o DNA se expressa em diferentes células. Este processo designa-se de **expressão génica** e será explicado mais à frente (**VER PONTO 10 “Expressão génica e controlo do ciclo celular”**).

Todos os organismos multicelulares são caracterizados pela cooperação entre as suas células, tecidos e sistemas de órgãos. As células que constituem um determinado tecido produzem proteínas semelhantes, complementares a outras proteínas produzidas por células de outro tipo de tecido. Esta cooperação celular é necessária ao desenvolvimento, manutenção e reprodução destes organismos e é considerada a vários níveis [28].

Ao contrário da maior parte das doenças em que existe uma falta ou redução de função, o cancro, no entanto, surge devido a uma alteração de um processo biológico normal – a **divisão celular** [29].

Um tumor tem início quando o DNA de células saudáveis é danificado fazendo com que estas se dividam de forma descontrolada formando uma massa de células.

Um tumor pode ser cancerígeno ou benigno. No tumor cancerígeno, ou cancro, as células começam a dividir-se sem parar e espalham-se pelos tecidos adjacentes, podendo viajar para lugares distantes do corpo através do sangue ou do sistema linfático formando novos tumores longe do tumor original, dando origem a metástases [25] (no ponto 11 é detalhado o processo de formação destas metástases). No tumor benigno as células dividem-se formando uma massa, mas esta não se espalha, podendo ser removida cirurgicamente.

As células cancerígenas apresentam assim alterações que põem em causa os pilares fundamentais da cooperação celular dos organismos multicelulares e que aqui detalhamos[28, 30].

Pilar da cooperação celular	Caracterização
Inibição da proliferação celular	O controlo sobre a proliferação (divisão celular) é necessário para a multicelularidade funcional, permitindo o desenvolvimento, a manutenção dos tecidos e muitas outras funções. A capacidade de proliferação das células é controlada através de mecanismos que automaticamente desencadeiam a morte celular das células quando estas começam a proliferar indevidamente. A falta de inibição da proliferação celular é uma das características centrais do cancro que engloba outras particularidades como sejam: a supressão do crescimento, a falta de regulação da sinalização proliferativa e a imortalidade.
Controlo da morte celular	A morte celular programada é uma característica fundamental para a organização e manutenção dos organismos multicelulares, e ocorre desde o desenvolvimento embrionário aos processos de manutenção dos tecidos. A morte celular programada é um mecanismo fundamental na supressão tumoral e a resistência a este mecanismo é reconhecida como uma das características do cancro.
Divisão do trabalho e diversidade de funções	Uma das características dos organismos multicelulares complexos é a diversidade de tecidos e tipos de células existentes num único corpo, fundamentais para que diferentes funções possam ser realizadas simultaneamente, o que envolve divisão do trabalho das células. O processo de diferenciação que gera estas células tem de ser controlado durante o desenvolvimento multicelular e regulado de forma a garantir a manutenção destes tecidos. A inapropriada diferenciação dos tecidos está normalmente associada a neoplasias (ou seja, proliferação descontrolada de células, que pode ser benigna ou maligna) ou cancro (proliferação de celular maligna).
Alocação de recursos e transporte	As células necessitam de recursos para realizarem as suas funções. Os organismos multicelulares requerem sistemas de transporte adequados uma vez que as células que se encontram na parte mais interna do corpo não conseguem obter oxigénio e nutrientes necessários por difusão simples. Os sistemas de transporte de recursos são fundamentais para a manutenção dos organismos multicelulares. A interrupção ou manipulação

	<p>destes sistemas de transporte de recursos, como a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e o metabolismo desregulado, são características centrais do cancro. A supressão eficaz do cancro requer a regulação da monopolização destes recursos.</p>
<p>Manutenção do ambiente exterior das células</p>	<p>A multicelularidade exige não só a alocação equitativa de recursos e desempenho do trabalho das células, mas também a criação e manutenção de um ambiente partilhado. Os resíduos produzidos pelas células num organismo multicelular precisam de ser eliminados, as células mortas precisam de ser identificadas e corretamente recicladas. Além disso, as células precisam de manter uma matriz extra-celular constituída por redes de proteínas que formam estruturas de suporte como membranas. As células cancerígenas destroem esta matriz extracelular facilitando assim a invasão celular. Estas células também destroem a matriz extracelular como resultado de subprodutos do seu metabolismo. Em suma, a destruição do meio extracelular é uma característica central do cancro. Finalmente, no cancro, a resposta imune que normalmente identifica e remove invasores é frequentemente incorporada no sentido de aumentar o crescimento do tumor através de um processo inflamatório.</p>

(imagens que podemos adaptar)

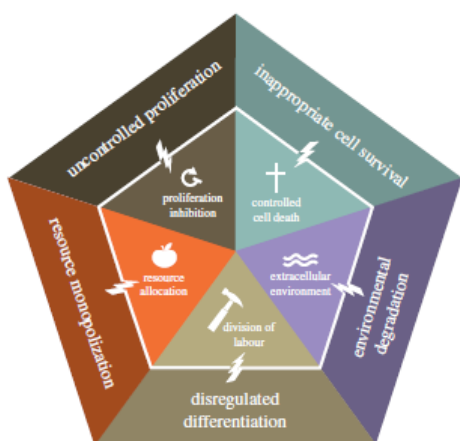
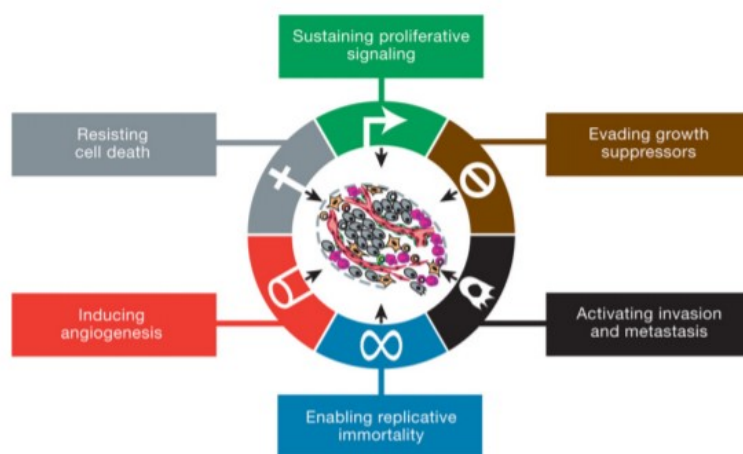


Figure 1. The five foundations of multicellularity. Effective multicellularity requires several types of cooperation: proliferation inhibition, controlled cell death, resource allocation, division of labour, and creation and maintenance of the extracellular environment. These cooperative cell behaviours were selected during the evolution of multicellularity and enable higher level function of the multicellular body. When the traits that make up the foundation of multicellular cooperation break down, this leads to uncontrolled proliferation, inappropriate cell survival, resource monopolization, deregulated differentiation and degradation of the environment. These cheating phenotypes are characteristic of cancer.



[28]

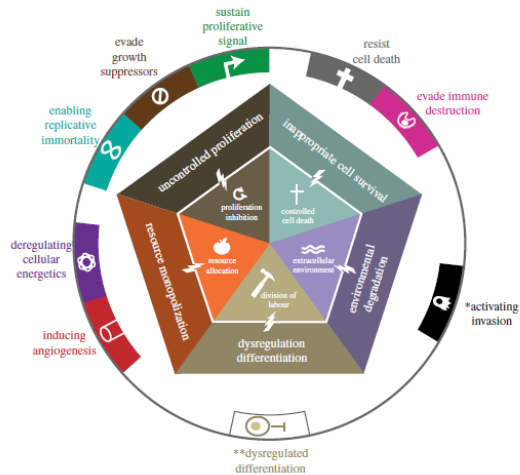


Figure 9. Foundations of multicellularity and cancer hallmarks. The hallmarks of cancer correspond closely to cheating in the foundations of multicellular cooperation. However, there are no currently recognized hallmarks that correspond to the breakdown of the division of labour in a multicellular body, suggesting that dysregulation of differentiation (***) may be a missing hallmark. Also, the hallmark of invasion/metastasis maps incompletely onto this framework (*). Invasion is partly a result of degradation of the extracellular environment, but metastasis is a more complex process that may require cheating in many of the foundations of multicellularity.

[30]

Já foram identificados mais de 120 tipos diferentes de cancro. Poderá consultar informações sobre cada tipo em <https://www.cancer.net/cancer-types>

- **ONDE FICA E PARA QUE SERVE O PÂNCREAS? O QUE É UM TUMOR NEURO-ENDÓCRINO?**

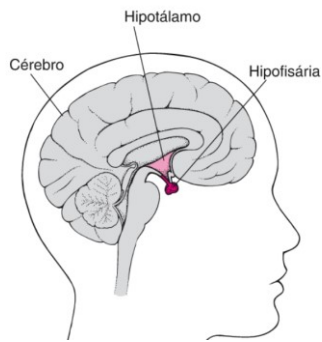
O sistema neuro-endócrino

O sistema neuro-endócrino é composto por células designadas de neuroendócrinas. Estas células são, por um lado, células nervosas (neuro-) mas também possuem função endócrina, produzindo hormonas específicas. Estas células recebem sinais específicos do sistema nervoso e respondem produzindo e libertando hormonas que controlam muitas funções do corpo.

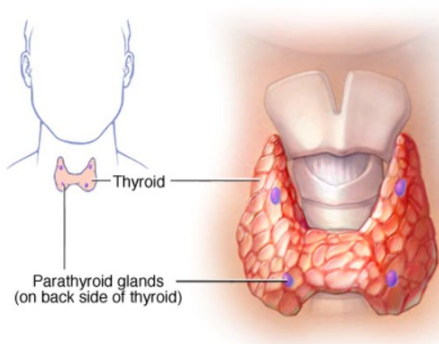
As células neuro-endócrinas encontram-se em quase todos os órgãos do corpo, estando dispersas no trato gastrointestinal (intestino delgado, reto, estômago, colon, esófago e apêndice), na vesícula biliar, no pâncreas e na tiróide. Também são vulgarmente encontradas nas vias aéreas como nos brônquios e pulmões, assim como no trato respiratório da cabeça e pescoço. A glândula pituitária (hipófise¹), as glândulas paratiroides² e a camada interna das glândulas adrenais³ (medula supra-renal) são constituídas por células neuro-endócrinas.

Outros locais onde se podem encontrar células neuroendócrinas incluem o timo⁴, os rins, o fígado, a próstata, a pele, o colo do útero, os ovários e os testículos [31].

¹A Hipófise é uma glândula do tamanho de uma ervilha que está localizada no interior de uma estrutura óssea (sela turca) localizada na base do cérebro. A hipófise é muitas vezes designada de glândula mestra porque controla a maioria das outras glândulas endócrinas e é responsável por diversas funções no organismo, desde o crescimento, metabolismo, produção de óvulos, produção de espermatozoides, entre outras [32].

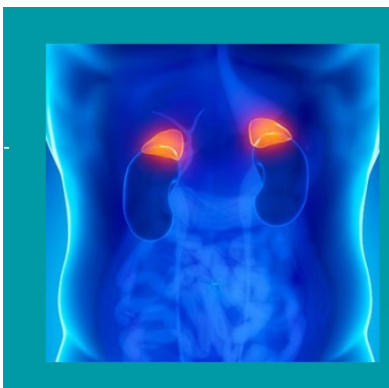


²As glândulas paratiroides são quatro pequenas glândulas endócrinas, localizadas posteriormente à glândula tiróide, e produzem a hormona, o paratormônio, responsável por manter o nível de cálcio no sangue dentro de limites fisiológicos apropriados ao funcionamento do sistema nervoso e muscular [33, 34].



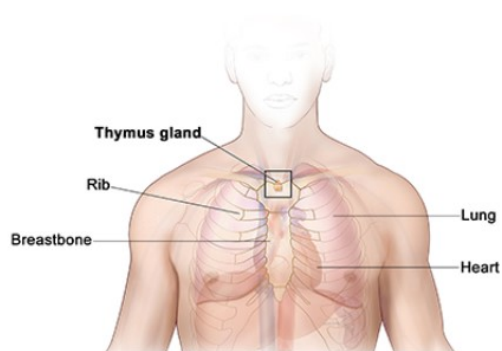
© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

³As glândulas adrenais estão localizadas acima dos rins e são principalmente responsáveis pela produção de hormonas esteroides, como o cortisol, epinefrina, noradrenalina, essenciais para regular o metabolismo, sistema imunológico, pressão arterial e o funcionamento dos tecidos e órgãos do corpo em resposta a situações de stress [35].

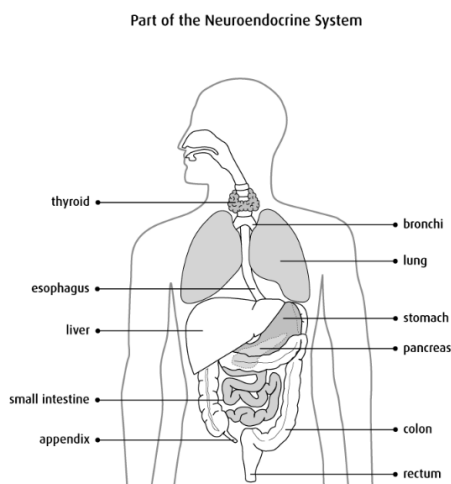


⁴ O Timo localiza-se no tórax, entre os pulmões e a frente do coração, e participa da regulação da defesa imunológica do organismo. A principal função do timo é a maturação dos linfócitos T, um grupo de glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo contra agentes desconhecidos. Os linfócitos imaturos são produzidos na medula óssea e migram até ao timo, onde amadurecem e se

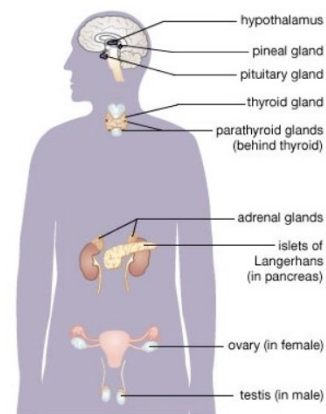
transformam em linfócitos T. Do timo, eles entram na corrente sanguínea e chegam aos tecidos linfoides. O timo é um órgão diminui de tamanho ao longo da vida. É relativamente grande em recém-nascidos e cresce até à puberdade. Na idade adulta começa a diminuir lentamente e a ser substituído por gordura. Apesar da sua diminuição de tamanho as suas funções não são perdidas [36, 37].



[37]



Evidencia parte do sistema neuroendócrino [31]



[38]

As células neuroendócrinas produzem e libertam hormonas e substâncias similares em resposta a sinais químicos e neurológicos. As hormonas entram na corrente sanguínea e viajam ao longo do corpo até atingirem células-alvo. As hormonas ligam-se a recetores específicos nestas células-alvo causando alterações na sua função. As células neuroendócrinas têm inúmeras funções de controlo nas células-alvo, nomeadamente a libertação de enzimas digestivas, a rapidez de movimento dos alimentos do trato gastrointestinal, o fluxo de entrada e saída de ar dos pulmões, alterações na pressão arterial, a quantidade de açúcar no sangue, o crescimento e desenvolvimento ósseo e muscular, entre outras [31].

O Pâncreas

O pâncreas é uma glândula achatada, em forma de pera, com aproximadamente 15 cm de extensão que se localiza entre o estômago e a coluna, constituindo uma parte vital do sistema digestivo e endócrino dos seres humanos [39].

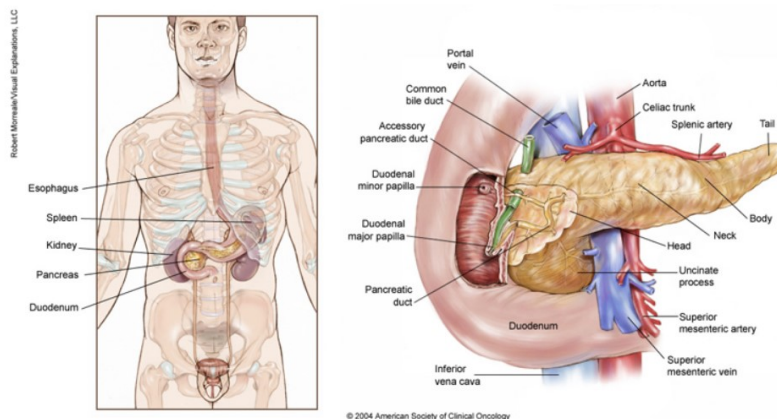
O pâncreas tem uma função exócrina, responsável pela produção de suco gástrico, que contém enzimas digestivas, e uma função endócrina, sendo responsável pela produção de hormonas importantes como sejam insulina, glucagon e somatostatina.

Constituído por três regiões: o corpo, a cabeça e a cauda; está em contacto íntimo com o fígado e o duodeno, a primeira porção do intestino delgado.

O componente exócrino do pâncreas é composto por ductos e pequenos sacos designados de ácinos pancreáticos que estão interligados através de finos ductos que levam a ao ducto pancreático que percorre todo o pâncreas e desemboca no duodeno. Esta parte do pâncreas é responsável pela produção de proteínas especializadas, enzimas, que são liberadas para o intestino delgado ajudando o corpo a digerir e decompor os alimentos, principalmente as gorduras.

O componente endócrino do pâncreas é constituído por células agrupadas em diferentes locais, as chamadas ilhotas de Langerhans. Estas células são responsáveis pela produção de hormonas específicas, principalmente a insulina que ajuda a controlar a quantidade de açúcar no sangue. Esta porção do pâncreas também produz outras hormonas como sejam o glucagon, a somatostatina, o polipeptídeo pancreático (PP) e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) com funções importantes na regulação do metabolismo do corpo.

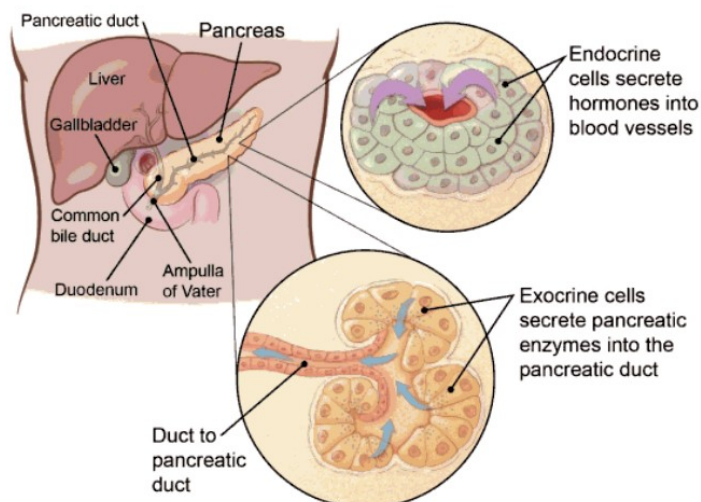
Devido à sua localização profunda, os tumores do pâncreas raramente são palpáveis por pressão no abdómen. Isto explica por que a maioria dos sintomas de cancro de pâncreas não aparece até que o tumor tenha crescido o suficiente para interferir na função deste órgão ou de outros órgãos adjacentes, como sejam o duodeno, estômago, fígado ou vesícula biliar.



[40]

The pancreas is made up of the head, body, and tail. Pancreatic cancers most commonly arise from the head of the pancreas.

[41]



O que são tumores neuroendócrinos?

Um tumor neuro-endócrino tem início nas células especializadas do sistema neuro-endócrino. Estas células têm características tanto de células endócrinas (produtoras de hormonas) quanto de células nervosas. Estes tumores representam um grupo heterogéneo, difícil de diagnosticar e tratar, podendo estar localizados numa variedade de sítios característicos do sistema neuro-endócrino [42].

Todos os tumores neuro-endócrinos são considerados malignos. A maioria destes tumores demora anos a desenvolver-se e cresce lentamente. No entanto, outros podem crescer rapidamente (poderá consultar o grau de crescimento e caracterização deste tipo de cancro em <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumors/grades>).

Estes tumores podem começar em qualquer parte do corpo. O pulmão é o segundo local mais comum destes tumores, cerca de 30% ocorrem no sistema brônquico que transporta o ar para os pulmões [43]. A grande maioria dos tumores neuro-endócrinos desenvolvem-se no trato gastrointestinal, nomeadamente no intestino delgado (19%), apêndice (4%) e intestino grosso (20%). Aproximadamente 7% [43] dos tumores neuro-endócrinos podem-se desenvolver no pâncreas [43].

O tumor neuro-endócrino pancreático

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são tumores localizados nas ilhotas de Langerhan.

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos podem ser benignos ou cancerígenos, funcionante ou não-funcionante. As células de um tumor neuroendócrino pancreático funcionante produzem hormonas que causam sintomas específicos. Nos tumores neuroendócrinos não funcionantes não existem sintomas hormonais. A maioria dos tumores neuroendócrinos

pancreáticos são não-funcionantes [8]. Regra geral, devido à falta de sintomas, estes tumores geralmente são diagnosticados em estágios mais avançados.

Normalmente as pessoas são diagnosticadas com cancro pancreático neuroendócrino entre os 30 e os 60 anos. No entanto, estes tumores podem resultar de uma condição hereditária designada de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) e aí o diagnóstico é realizado mais cedo.

A taxa de sobrevivência em 5 anos indica a percentagem de pessoas que vivem pelo menos 5 anos após o tumor ter sido encontrado. Em geral a taxa de sobrevivência em 5 anos para pessoas com um cancro pancreático neuroendócrino é de cerca de 42%. No entanto, esta taxa depende de vários fatores nomeadamente se o tumor pode ser removido com cirurgia. Se o tumor é localizado e pode ser removido, a taxa de sobrevivência em 5 anos é de cerca de 55%, se o tumor não poder ser removido a taxa de sobrevivência em 5 anos é de aproximadamente 15%.

- **O QUE ESTUDA A IMUNOLOGIA?**

A imunologia é o ramo da biologia que estuda o sistema imunitário de todos organismos.

Todos os seres vivos estão sujeitos a ataques de agentes causadores de doença (antígenos) e possuem sistemas para se defenderem contra infeções de vírus, por exemplo. Este tipo de proteção é tanto mais sofisticado à medida que os organismos vivos se tornam mais complexos. Os animais multicelulares, e especificamente o Homem, possuem células e tecidos dedicados especificamente a lidar com ameaças de infeção. Algumas destas respostas acontecem imediatamente outras são mais lentas, mas adaptadas ao agente infeccioso. Este tipo de proteção é assegurado pelo sistema imunitário ou imunológico.

O sistema imunitário refere-se a um conjunto complexo de células, substâncias químicas e processos que protegem o organismo de antígenos estranhos como vírus, bactérias, fungos, parasitas, células cancerígenas e toxinas. O sistema imunitário é assim essencial para a sobrevivência num mundo repleto de antígenos fortemente perigosos. Para além das barreiras estruturais e químicas que protegem o organismo da infeção, o sistema imunitário de uma forma simplista pode ser considerado como tendo duas linhas de defesa [44]:

- **Imunidade não específica ou inata** – Todos os animais possuem defesas imunológicas inatas contra patógenos comuns. As primeiras linhas de defesa externa contra estes agentes incluem a pele e as membranas mucosas. A imunidade inata é o primeiro mecanismo imunológico que acontece quando os patógenos violam estas barreiras externas, através de um corte na pele ou quando são inalados para os pulmões. Os fagócitos (um tipo de glóbulos brancos) são o tipo de células que coordena as respostas inatas. Esta é uma resposta imune rápida, não dependente do antígeno (não específica) que se inicia em poucos minutos ou horas após a agressão, e que não confere memória imunológica [45].

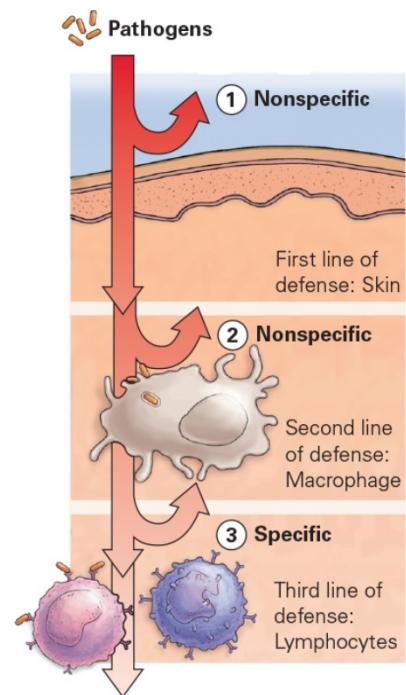
- **Imunidade específica** – A imunidade específica é assim um complemento da função dos fagócitos e outros elementos do sistema imune inato. Em contraste com a imunidade inata, a

imunidade específica permite uma resposta direcionada contra um patógeno específico envolvendo a produção de anticorpos e a resposta mediada por células em que células específicas reconhecem e destroem patógenos estranhos. É assim dependente e específica para cada antígeno. Este tipo de imunidade confere memória, permitindo assim ao organismo montar uma resposta imunológica mais rápida e eficiente após a exposição subsequente ao antígeno [45]. A imunidade específica é assegurada por glóbulos brancos chamados linfócitos e constitui a base para a imunidade contra as doenças infecciosas.

Os mais comuns são os linfócitos T e os linfócitos B, também designados, respetivamente, por células T e células B. Os linfócitos B são produzidos nas células estaminais hematopoiéticas da medula óssea, enquanto que precursores das células T têm origem nas células estaminais hematopoiéticas da medula óssea, mas migram para o timo onde se diferenciam em linfócitos T. Os linfócitos circulam pelo corpo movendo-se através dos espaços entre as células e os tecidos ou através do transporte via corrente sanguínea e sistema linfático [46].

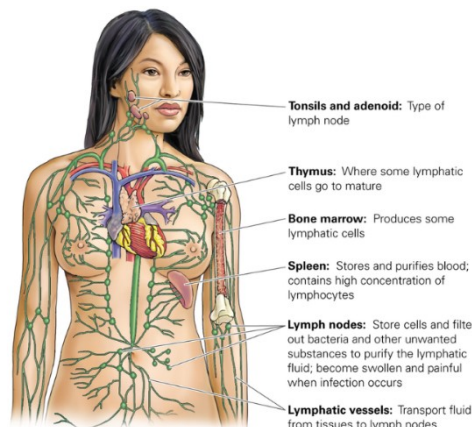
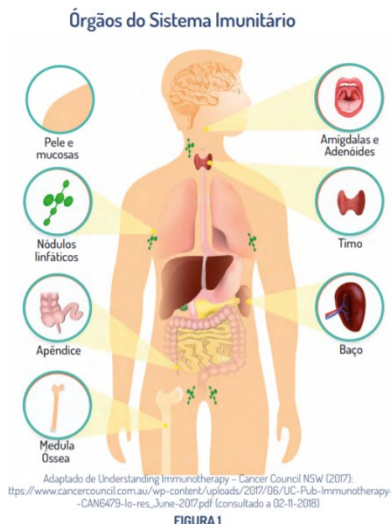
Linhas de defesa do sistema imunitário:

- 1) A pele e as membranas mucosas servem como barreiras não específicas para a infeção.
- 2) Fagócitos que atacam os patógenos que têm acesso ao interior do corpo e causam uma resposta imune
- 3) Linfócitos iniciam uma resposta direcionada para patógenos específicos



https://content.openclass.com/eps/pearson-reader/api/item/83866ca0-eb3a-4bde-8857-8f74329bac0a/1/file/belk5_0714_jh/OPS/s9ml/chapter20/filep7000495777000000000000000000004594.xhtml

(adaptar a imagem, traduzir)

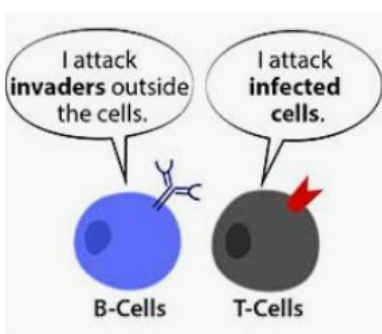


Combinação entre estas duas imagens?[47]

https://content.openclass.com/eps/pearson-reader/api/item/83866ca0-eb3a-4bde-8857-8f74329bac0a/1/file/belk5_0714_jh/OPS/s9ml/chapter20/filep70004957770000000000000000004594.xhtml

(adaptar a imagem, traduzir)

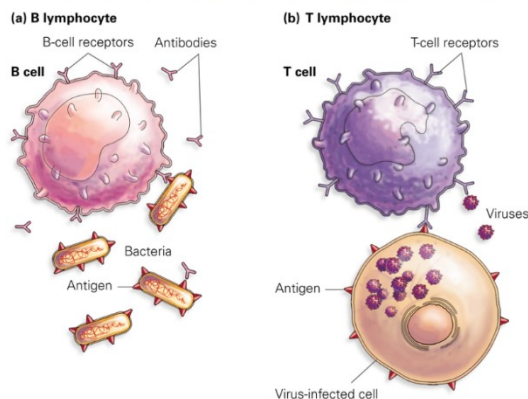
O corpo humano tem linfócitos B e T específicos para milhões de antígenos específicos diferentes. Esta especificidade é assegurada por proteínas que existem na superfície dos linfócitos designadas de recetores de antígenos cuja forma “encaixa” / reconhece especificamente um antígeno. De um modo geral, enquanto que os linfócitos B reconhecem e reagem a microorganismos de vida livre, como as bactérias, e produzem anticorpos especificamente direcionados para estes agentes específicos numa resposta designada de imunidade humoral; os linfócitos T reconhecem e respondem a células infetadas - células que foram invadidas por vírus, células de tecidos transplantados ou ainda células de organismos maiores como sejam os fungos e vermes parasitas – e são responsáveis pela designada imunidade celular.



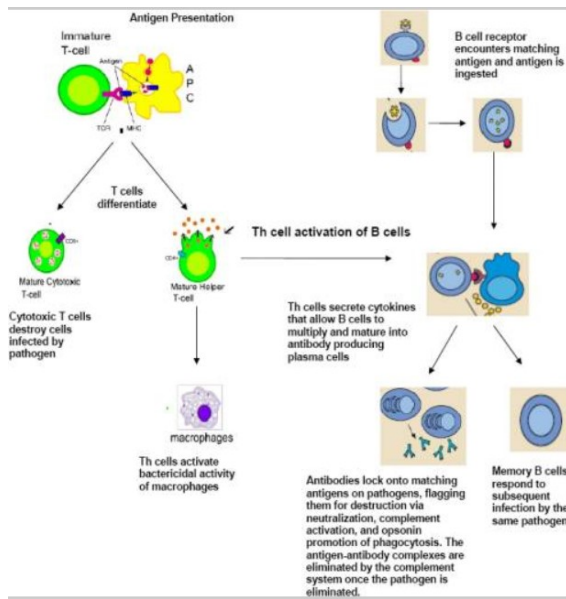
B-Cells | Ask A Biologist
askabiologist.asu.edu

Figure 20.11 B cells and T cells

(a) The receptors produced by B cells function as cell-surface antigen receptors or as secreted antibodies that are present in bodily fluids. (b) T cells have surface antigen receptors only. They do not secrete antibodies. B cells and T cells differ with respect to the types of cells and organisms they respond to.



https://content.openclass.com/eps/pearson-reader/api/item/83866ca0-eb3a-4bde-8857-8f74329bac0a/1/file/belk5_0714_jh/OPS/s9ml/chapter20/filep70004957770000000000000000004594.xhtml



[45] (traduzir imagem)

Os linfócitos T expressam uma série de recetores de ligação ao antígeno conhecidos como recetores de células T (TCR). Cada linfócito T expressa um tipo de TCR e tem a capacidade de proliferar rapidamente e se diferenciar se receber os sinais apropriados na presença de células apresentadores de antígeno (APC), como sejam os fagócitos, linfócitos B, entre outros. A superfície das APCs expressam um grupo de proteínas designadas de Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) – este completo apresenta fragmentos de antígenios quando uma célula é infetada com um patógeno. Os linfócitos T apresentam uma grande variedade de TCRs que se podem ligar a um fragmento específico [45].

- **O QUE É A IMUNOTERAPIA?**



[47] (adaptar imagem?)

Contrariamente à quimioterapia tradicional que destrói células cancerígenas, mas também células saudáveis de forma indiscriminada, a imunoterapia é mais seletiva e direcionada para a eliminação do cancro.

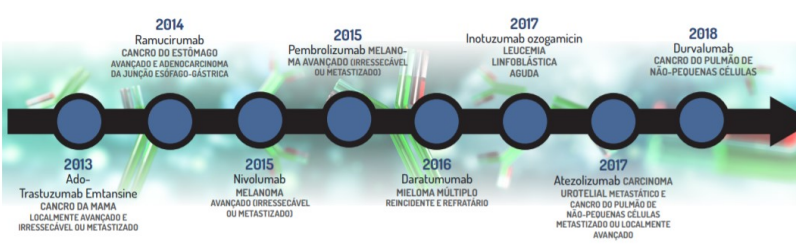
A imunoterapia é o campo da imunologia que visa identificar tratamentos para doenças através da indução, aumento ou supressão de uma resposta imunitária. A imunoterapia tem tido um interesse acrescido nos últimos anos e muito provavelmente irá transformar o tratamento de muitas doenças humanas nos próximos 20 anos [48].

Nos últimos anos tem existido um grande corpo de evidencias no campo da imunoterapia do cancro que tem demonstrado que o sistema imunológico pode ser “re-treinado” não apenas para reconhecer células tumorais, mas também para as eliminar. A imunologia do cancro aumentou significativamente com o advento de novas ferramentas de imunologia molecular e identificação de biomarcadores associados aos tumores [49].

Os tratamentos de imunoterapia mais utilizados para o tratamento do cancro são [47, 50-52]:

Tipo de imunoterapia	Caracterização
<p>Anticorpos monoclonais</p>	<p>Utiliza versões produzidas em laboratório dos anticorpos que existem no sistema imunitário. Estes anticorpos podem ser muito úteis no tratamento do cancro porque podem ser desenhados para atacar uma parte muito específica das células cancerígenas com o objetivo de as destruir evitando a sua proliferação. Cada anticorpo é concebido para o reconhecimento e neutralização de um antígeno específico que surge exclusivamente à superfície de células cancerígenas, levando à sua destruição por parte do sistema imunitário. Uma vez ligado à célula cancerígena, o anticorpo atrai células do sistema imunitário para o microambiente do tumor, facilitando, assim, a sua eliminação.</p> <div data-bbox="598 1473 997 1892" style="text-align: center;"> <p>Anticorpo monoclonal Antígenos à superfície da célula Célula Cancerígena Anticorpo monoclonal adere ao antígeno sinais recrutam células do sistema imunitário</p> </div> <p>[53] adaptar imagem?</p>

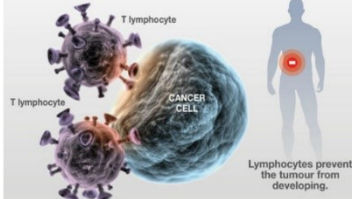
Adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_showing_a_monoclonal_antibody_attached_to_a_cancer_cell_CRUK_070.svg (consultado a 14-II-2018)
FIGURA 7

	<p>Desde 2013 foram já aprovados mais de 10 anticorpos</p>  <p>monoclonais pela EMA (European Medicines Agency) que estão hoje disponíveis para o tratamento de vários tipos de cancro. Vários tratamentos encontram-se atualmente em fase de ensaio clínico. [53]</p> <p><i>Faz sentido falar aqui da Fotoimunoterapia ou deve ser algo à parte?? Ver este vídeo</i> https://www.youtube.com/watch?v=3yuVw90AEhs</p>
<p>Imunomodulares/Inibidores dos “checkpoints” imunológicos</p>	<p>Checkpoint imunológico corresponde ao conjunto de moléculas que estimulam ou inibem o sistema imunitário permitindo o início de uma resposta imune ou o bloqueio a uma resposta imune, respetivamente. Uma função importante do sistema imunitário é a sua capacidade em distinguir aquilo que são células normais do corpo daquelas que reconhece como sendo “estranhas”. As células tumorais contêm proteínas à sua superfície que as ajudam a evadir-se do sistema imunitário (PD1). Linfócitos T modificados em laboratório podem ajudar o sistema imunitário a reconhecer estas células tumorais destruindo-as.</p>

This is how the new immunotherapy for cancer works

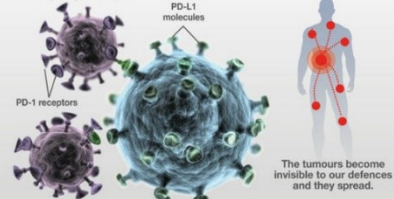
1. Normal work of the immune system

T lymphocytes are the cells of the immune system that identify tumour cells and destroy them.



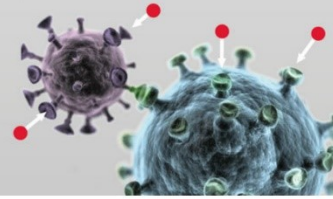
2. Camouflage of tumour cells

Some tumour cells arm themselves with a shield of molecules called PD-L1. Lymphocytes possess PD-1 receptors which, by bonding to these traps, destroy their capacity to attack.



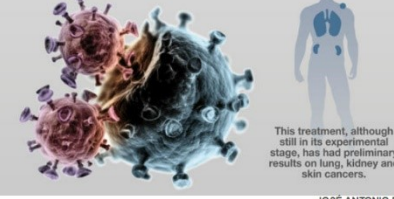
3. Action of the new inhibitor drugs

The new drugs based on antibodies block PD-1 from the cells of the immune system and PD-L1 from tumour cells to prevent their fatal action.



4. Result of immunotherapy

Lymphocytes, once freed from their blindness by the drug, regain their defence potential. They recognise cancer and reduce it.



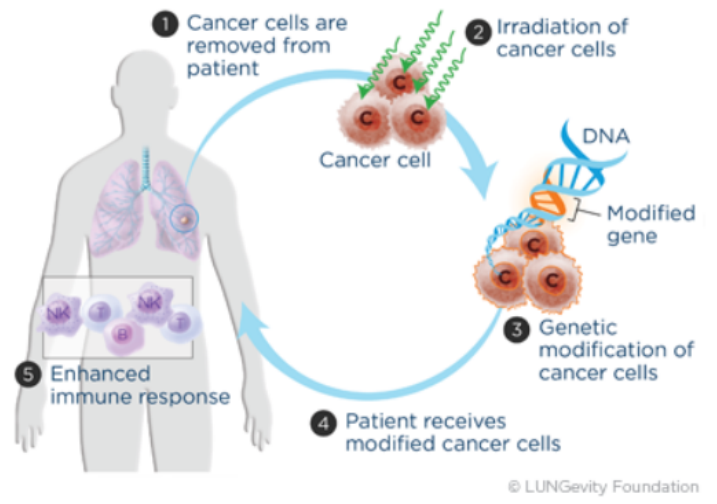
JOSE ANTONIO PENAS

(adaptar imagem) [54]

Vacinas contra o cancro

Existem vacinas que podem prevenir o aparecimento do cancro (quando este tipo de cancro está relacionado com um vírus) e vacinas terapêuticas que são utilizadas para o tratamento do cancro. Nestas últimas, componentes das células tumorais podem ser modificadas em laboratório diminuindo a sua agressividade e devolvidas ao paciente para estimular o sistema

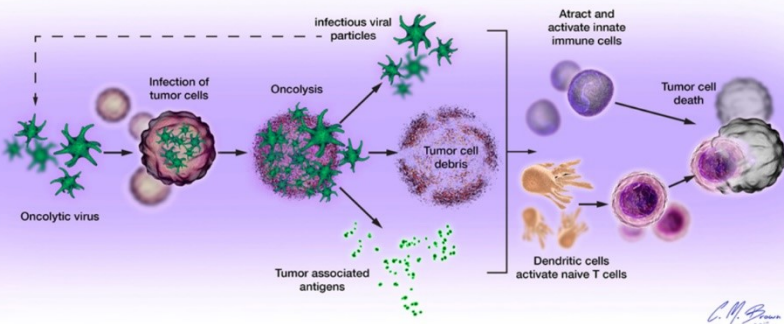
Cancer Vaccine



© LUNGeivity Foundation

imunitário no combate a esse cancro.

(adaptar imagem) [53]

<p>Vírus oncolítico (“onco” significa cancro, “lítico” significa destruir)</p>	<p>Utiliza vírus que são modificados por engenharia genética para eliminar tumores e também podem ativar células do sistema imunitário, como os linfócitos T, para atacar e eliminar as células cancerígenas. Este tipo de terapia é muitas vezes combinado</p>  <p>com outro tipo de imunoterapias para o cancro como sejam as vacinas terapêuticas.</p> <p>(adaptar imagem) [55]</p>
<p>Imunoterapias não específicas</p>	<p>Tratamentos que estimulam o sistema imunitário para combater as células cancerígenas.</p>

A imunoterapia também causa efeitos colaterais. Estes efeitos dependem de doente para doente e do tipo de imunoterapia administrada. Existem doentes que não apresentam queixas. Os efeitos colaterais mais frequentes são a fadiga, erupções cutâneas e diarreia, com

intensidade e duração variáveis. Uma vez que o sistema imunitário é responsável pela defesa de todo o organismo, a imunoterapia pode causar inflamação em vários órgãos (ver imagem)



Adaptado de ASCO Answers Fact Sheet: Understanding Immunotherapy: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf (consultado a 05-11-2018)

FIGURA 9

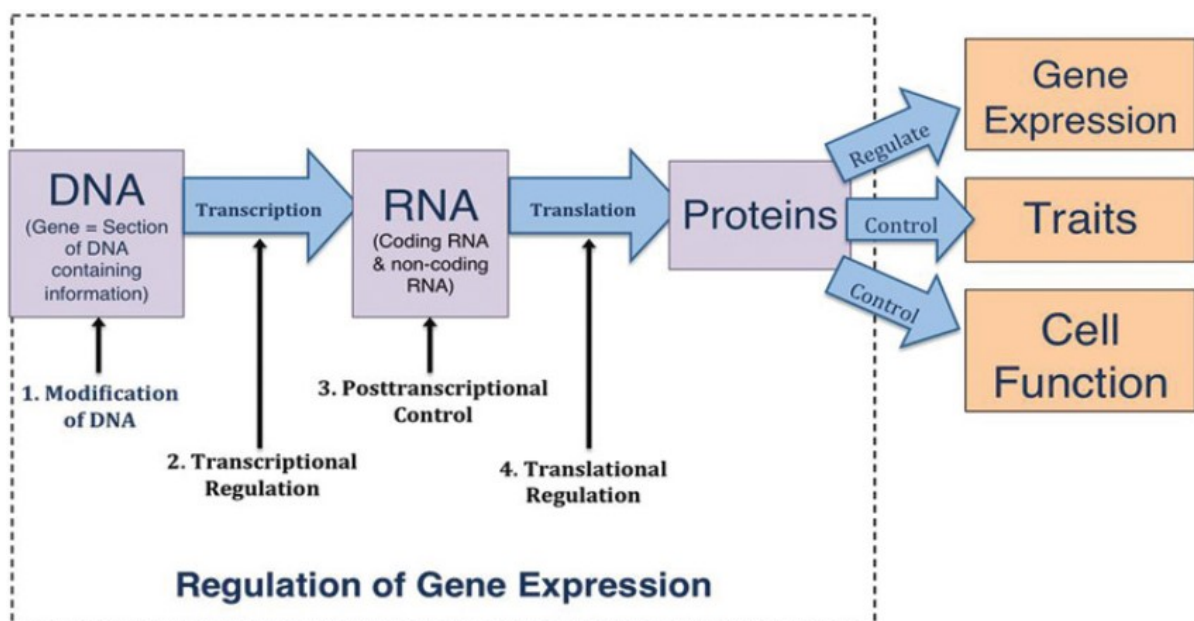
[47]

• EXPRESSÃO GÉNICA

O processo pelo qual a informação do gene é utilizada para sintetizar uma proteína designa-se de expressão génica e este processo é altamente regulado em todas as células do organismo. Envolve uma série de processos complexos nos quais a informação codificada no gene é utilizada e “traduzida” para produzir uma proteína funcional.

De um modo geral envolve dois processos fundamentais:

- Transcrição – produção de uma molécula de RNA mensageiro, assim designado porque funciona como uma molécula “mensageira” que contém a informação que constava no gene.
- Tradução – a utilização desta molécula de RNA mensageiro para a produção da proteína propriamente dita.



(adaptar esta imagem que retirei do site <https://microbenotes.com/gene-expression/>)

Todo este processo é altamente regulado, por sua vez, por proteínas que são produzidas especificamente com essa finalidade e são fundamentais para manterem as células em funcionamento normal e estável. Um conjunto de proteínas que regulam a expressão génica são designadas de fatores de transcrição e estão envolvidas no processo regulação da transcrição do DNA para RNA mensageiro. [56]

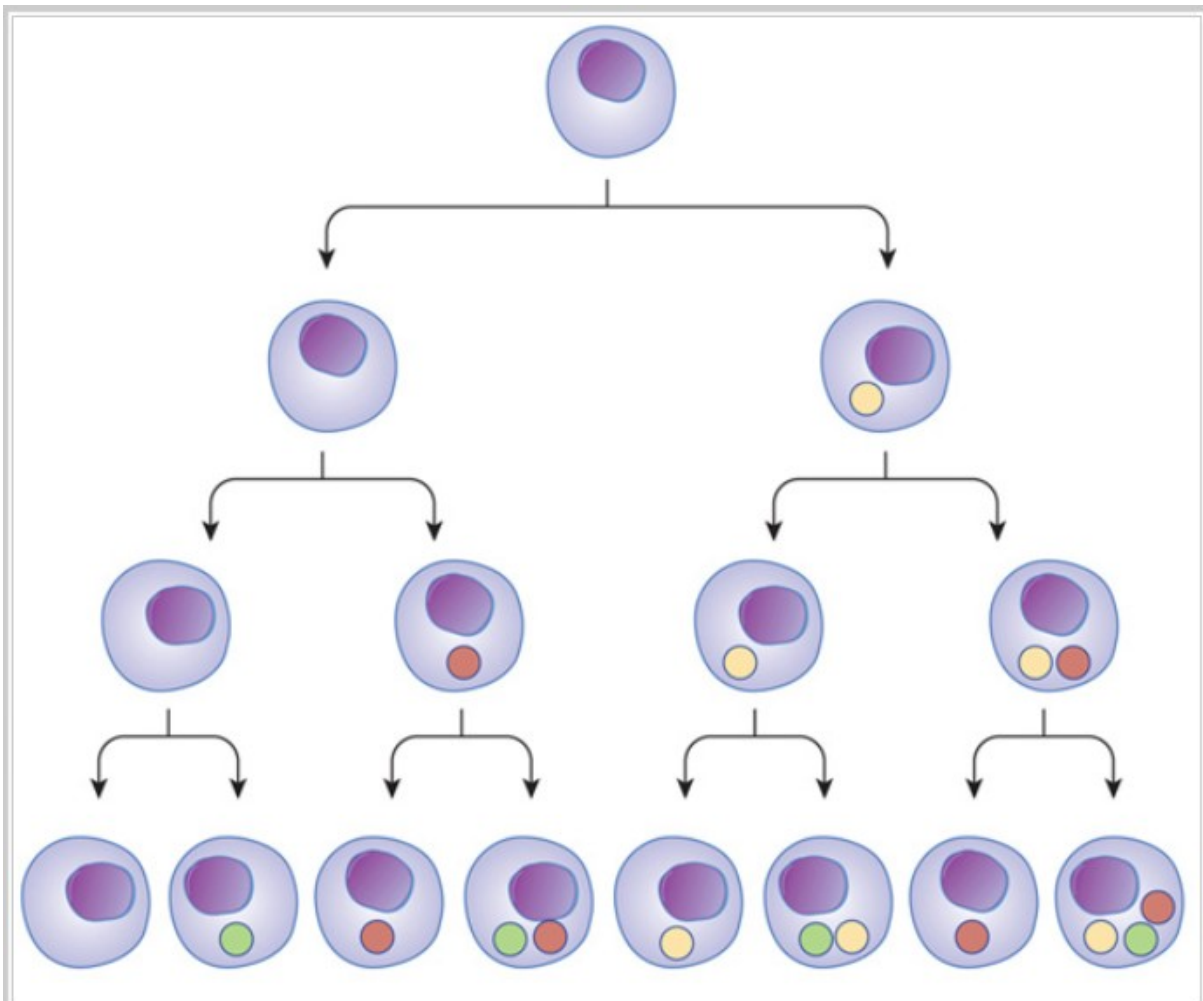


Figure 5: Transcriptional regulators can determine cell types

The wide variety of cell types in a single organism can depend on different transcription factor activity in each cell type. Different transcription factors can turn on at different times during successive generations of cells. As cells mature and go through different stages (arrows), transcription factors (colored balls) can act on gene expression and change the cell in different ways. This change affects the next generation of cells derived from that cell. In subsequent generations, it is the combination of different transcription factors that can ultimately determine cell type.

© 2010 Nature Education All rights reserved. 

Figure Detail

(adaptar a imagem – explica como os factores de transcrição podem determinar o tipo de célula em função das proteínas que são produzidas)

Vídeo interessante que explica como se dá a transcrição e papel dos fatores de transcrição:

<https://courses.lumenlearning.com/wm-biology1/chapter/reading-eukaryotic-transcription-gene-regulation/>

- **QUE TIPO DE ANÁLISES MOLECULARES SÃO REALIZADAS PARA DETETAR TUMORES?**

O desenvolvimento das metodologias associadas à Genética Molecular a partir da década de 70 tiveram enorme impacto no diagnóstico de cancro, permitido clonar e sequenciar genes e a possibilidade de identificar o tipo de proteínas que estes codificam [26]. Hoje em dia, existem múltiplas aplicações de testes moleculares na clínica oncológica.

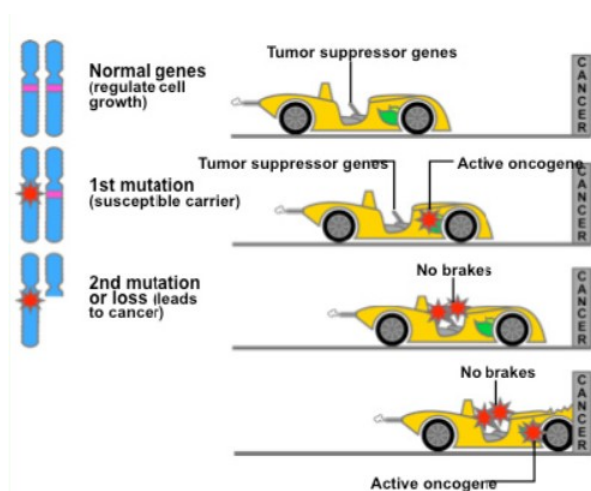
As nossas células possuem genes que codificam proteínas que regulam os processos de divisão e diferenciação celular. Estes genes são essenciais para o normal funcionamento das células e sua proliferação e são críticos para a sobrevivência do organismo. Os genes que codificam estas proteínas envolvidas no controlo do ciclo celular designam-se de **proto-oncogenes** e podem ser comparados aos aceleradores de um carro. Em situações normais as proteínas que os **proto-oncogenes** codificam vão alternando entre estados ativos ou inativos e, consequentemente, as células dividem-se ou não se dividem.

No entanto, podem ocorrer erros (mutações) nos proto-oncogenes que os transformam em oncogenes. Quando isto acontece, as proteínas que os oncogenes codificam apresentam uma atividade aumentada fazendo com que as células se comecem a dividir sem parar, descontroladamente [29].

Por outro lado, em contraste com a função estimuladora da proliferação celular dos proto-oncogenes, existem no código genético os chamados **genes supressores tumorais**. Estes codificam proteínas que normalmente restringem o crescimento e divisão celular, por exemplo, promovendo a morte celular programada. Podem ser comparados com os travões de um carro.

Alterações genéticas nos genes supressores tumorais impedem as proteínas que estes genes codificam de inibir a proliferação celular. Por outras palavras, quando os travões do carro não funcionam o carro não consegue parar.

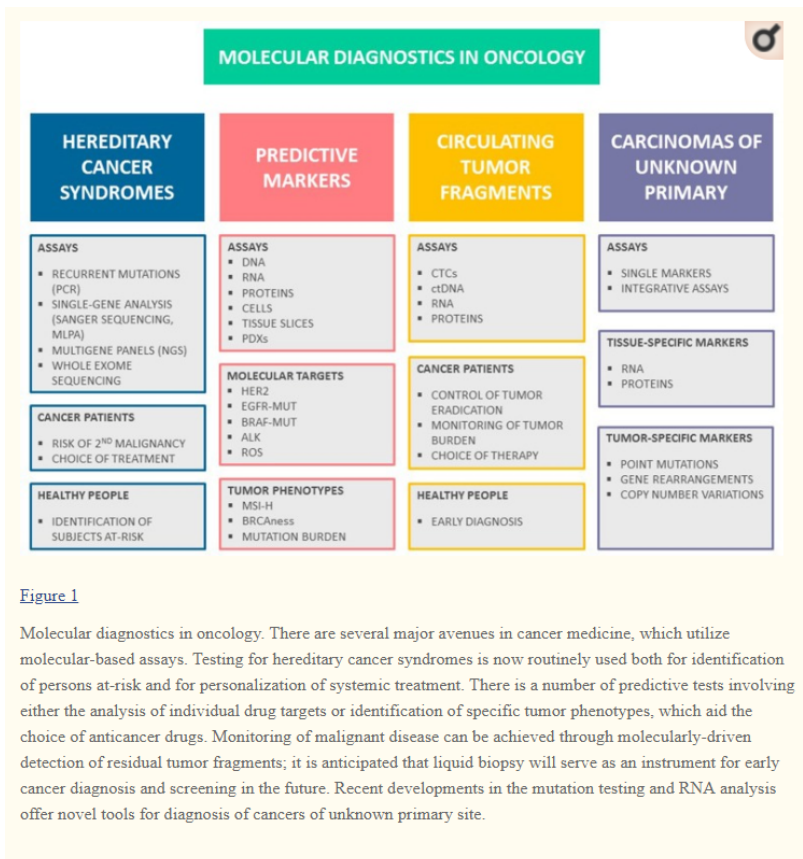
As mutações não resultam de um evento pontual, mas acumulam-se ao longo do tempo como resultado de eventos independentes.



Algumas mutações específicas dos tumores podem ser eficientemente utilizadas para o diagnóstico de cancro.

A análise de mutações é utilizada de forma rotineira no diagnóstico de cancro quando existe predisposição hereditária. Por outro lado, a maior parte dos tumores malignos perdem fragmentos, através da perda de células ou componentes celulares (DNA, RNA, proteínas) que ficam presentes nos fluídos corporais. A análise de DNA circulante ou outros componentes provenientes das células tumorais, através da biópsia líquida, constitui uma forma de monitorização não invasiva de cancro [57].

A figura sistematiza o diagnóstico molecular em oncologia. Existem vários caminhos principais na medicina do cancro que utilizam ensaios baseados na biologia molecular. Para saber mais consulte a referência [57].



(traduzir [57]) – adaptar ao nível de complexidade?

(talvez este esteja mais claro)[58]

Figure 1

Molecular diagnostics in oncology. There are several major avenues in cancer medicine, which utilize molecular-based assays. Testing for hereditary cancer syndromes is now routinely used both for identification of persons at-risk and for personalization of systemic treatment. There is a number of predictive tests involving either the analysis of individual drug targets or identification of specific tumor phenotypes, which aid the choice of anticancer drugs. Monitoring of malignant disease can be achieved through molecularly-driven detection of residual tumor fragments; it is anticipated that liquid biopsy will serve as an instrument for early cancer diagnosis and screening in the future. Recent developments in the mutation testing and RNA analysis offer novel tools for diagnosis of cancers of unknown primary site.

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/17/5317>

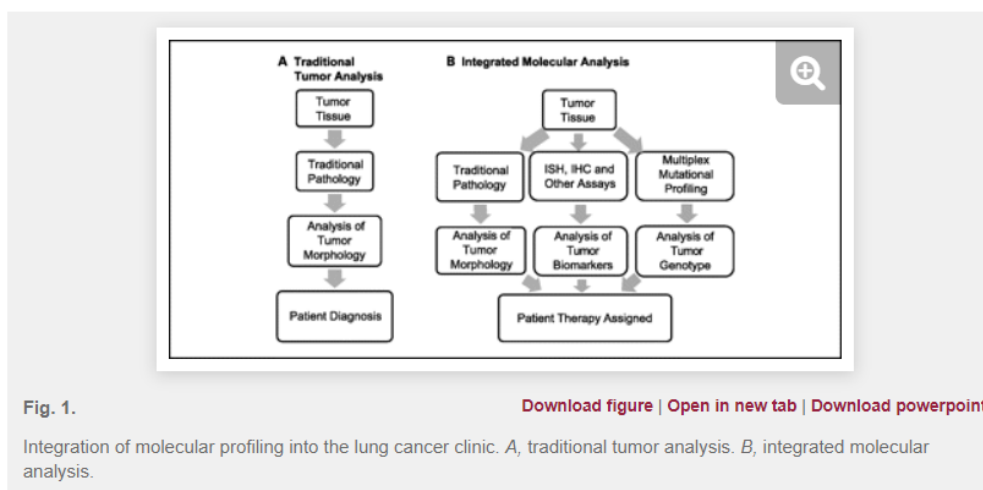


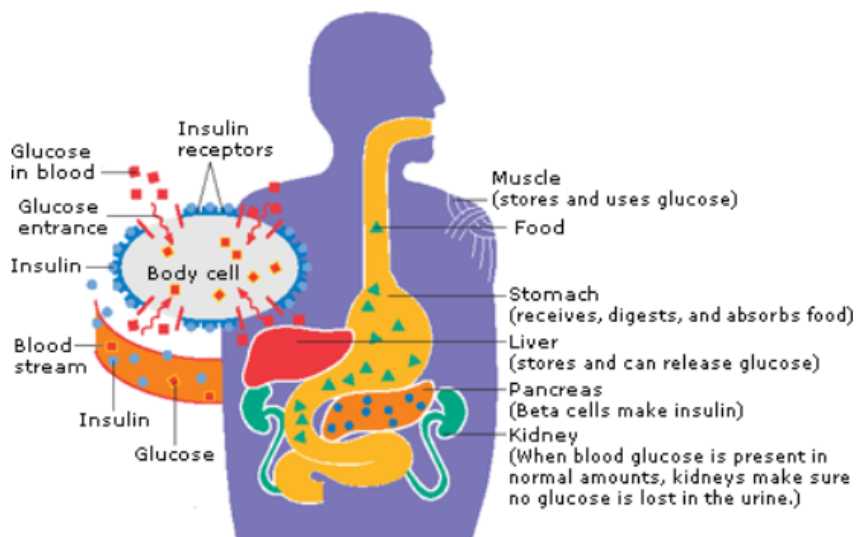
Fig. 1.

Download figure | Open in new tab | Download powerpoint

Integration of molecular profiling into the lung cancer clinic. A, traditional tumor analysis. B, integrated molecular analysis.

- **O QUE É DIABETES? TIPOS DE DIABETES QUE EXISTEM**

A diabetes é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia, ou seja, concentrações elevadas de glicose (açúcar) no sangue. De um modo geral ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não consegue efetivamente usar a insulina que produz. [59]



A insulina é a hormona que regular a quantidade de glicose no sangue.

Como funciona a insulina? (seria interessante termos uma imagem semelhante a esta que retirei do site <https://wa.kaiserpermanente.org/healthAndWellness/index.jhtml?item=%2Fcommon%2FhealthAndWellness%2Fconditions%2Fdiabetes%2FinsulinProcess.html>)

A hiperglicemia é um efeito comum provocado pela diabetes e com o tempo provoca sérios danos a muitos dos sistemas de órgãos, nomeadamente sistema nervoso e vasos sanguíneos.

Dados da Organização Mundial de Saúde indicam que em 2014, 8,5% dos adultos com mais de 18 anos possuíam diabetes. Em 2016, a diabetes era a causa direta de 1,6 milhões de mortes e em 2012 o excesso de açúcar no sangue foi a causa de 2,2 milhões de mortes [59]

Tipos de diabetes

Diabetes tipo 1

A diabetes tipo 1 é geralmente diagnosticada em idade jovem, é caracterizada pela produção deficiente de insulina e requer administração diária de insulina. A causa desta doença ainda não é conhecida e não é possível prevenir o seu aparecimento à luz do conhecimento atual.

A esperança de vida de pacientes com diabetes tipo 1 aumentou substancialmente nas três últimas décadas devido à disponibilidade de insulina exógena, embora ainda seja menor do que a de pessoas saudáveis [60].

Diabetes tipo 2

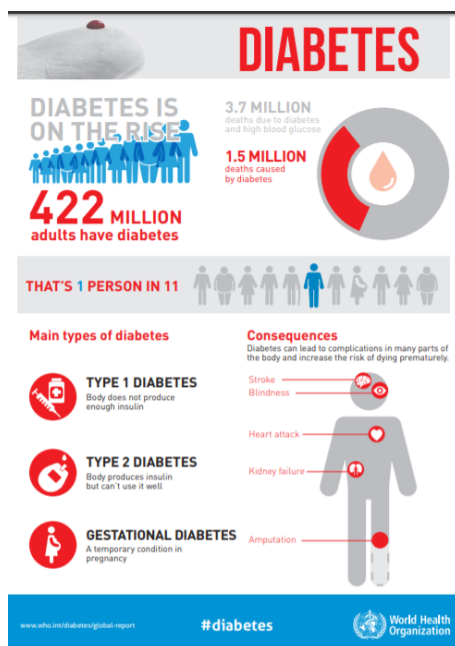
Resulta da utilização ineficaz de insulina pelo organismo. A maioria das pessoas com diabetes em todo o mundo têm Diabetes tipo 2 e resulta, em grande parte, do excesso de peso corporal e inatividade física.

Os sintomas podem ser semelhantes aos da Diabetes tipo 1 mas geralmente são menos intensos. A doença poderá assim ser diagnosticada vários anos após o seu início à medida que as complicações vão surgindo.

Até há bem pouco tempo este tipo de diabetes era restrito a adultos, mas atualmente também ocorre com frequência crescente em crianças.

Diabetes gestacional

A diabetes gestacional é um tipo de diabetes, ou hiperglicemia, detetada durante a gravidez. Grávidas com diabetes gestacional estão em maior risco de complicações durante a gravidez ou parto. De um modo geral, se a alteração dos hábitos alimentares e introdução de exercício físico não assegurar o controlo dos níveis de glicose no sangue, o médico poderá recomendar medicação para a diabetes durante a gravidez, nomeadamente injeções de insulina se necessário.



(imagens retiradas do site da WHO adaptar)

• 0

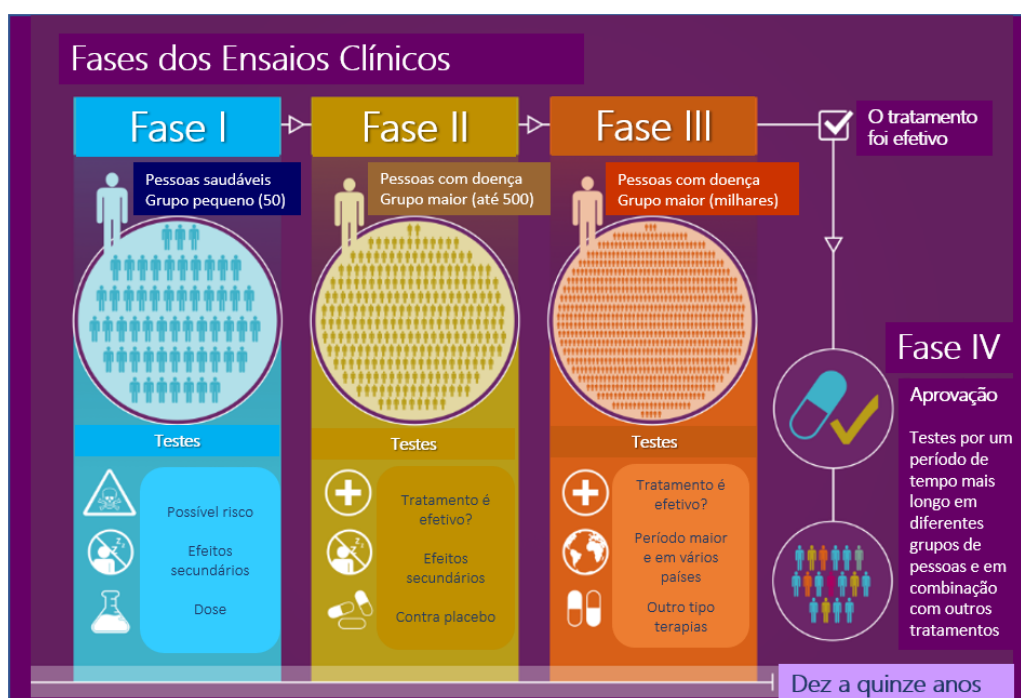
QUE SÃO ENSAIOS CLÍNICOS? QUANTAS FASES EXISTEM? QUANTO TEMPO DEMORA ATÉ UM MEDICAMENTO SER “COMERCIALIZADO”?

Qualquer medicamento ou novo procedimento clínico precisa de ser estudado em seres humanos antes de poder ser comercializado. Depois de uma fase experimental, em laboratório, com modelos animais (os chamados testes pré-clínicos), os medicamentos experimentais ou procedimentos clínicos passam por um minucioso processo que estuda a sua segurança e utilidade em seres humanos e passível de aprovação pelas autoridades competentes, os chamados ensaios clínicos [61, 62].

Os ensaios clínicos pressupõem quatro fases sucessivas:

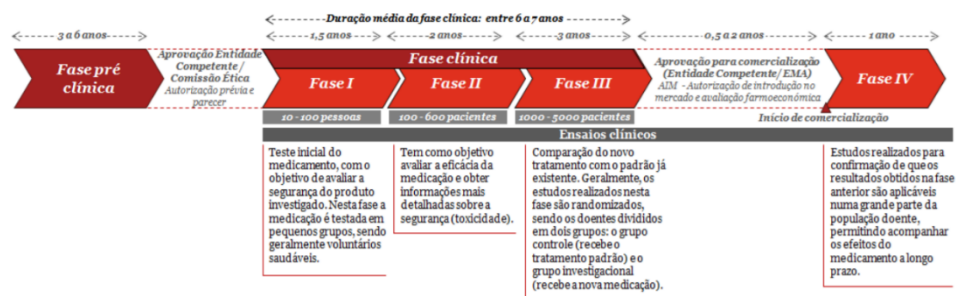
Na **fase I** os medicamentos experimentais ou procedimentos clínicos são testados num pequeno grupo de voluntários saudáveis e o objetivo é testar a segurança do medicamento ou dispositivo. O objetivo da **fase II** é a avaliação da eficácia terapêutica, sendo realizados testes em indivíduos doentes, a um número reduzido de pessoas (25 a 100), é avaliada a toxicidade e definido o regime terapêutico para a **fase III** onde participam um maior número de pessoas (de centenas até 10.000 doentes). A segurança, efeitos secundários, eficácia e benefício terapêutico do novo medicamento ou procedimento experimental são avaliados comparativamente a um medicamento placebo. Na **fase IV** o medicamento é comercializado e são avaliadas possíveis interações medicamentosas, efeitos adversos adicionais, entre outros, que permitem determinar os riscos e benefícios da utilização do medicamento ou procedimento.

Em todas as fases do ensaio clínico, os efeitos adversos estão constantemente a ser registados e avaliados e podem levar ao cancelamento do ensaio.



Adaptado de <http://dementialab.org>

Ilustração 2 - Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos



Fonte: Drug Discovery and Development, innovation.org

Ensaio Clínicos em Portugal

Todas as fases dos ensaios clínicos são cuidadosamente projetadas, revistas e controladas, envolvendo vários intervenientes no âmbito de uma colaboração entre médicos, investigadores, doentes e promotores (laboratórios farmacêuticos). Para assegurar a boa conduta todo este processo é rigorosamente monitorizado por uma comissão de ética.

A realização de ensaios clínicos é regulada a nível nacional e comunitário. A nível nacional pelas Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei de Investigação Clínica) alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, e que, relativamente aos Ensaio Clínicos com Medicamentos de uso humano, revogou a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, passando a transpor a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. Ao nível comunitário, foi aprovado o Regulamento (UE) N.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE [62].

Qualquer ensaio clínico precisa da aprovação de uma Comissão de Ética constituída por individualidades ligadas à saúde e a outras áreas de atividade, que garante a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos estudos clínicos. Esta Comissão de Ética é responsável pela avaliação prévia e monitorização de todos os ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano [9].

Intervenientes no processo

Os ensaios clínicos envolvem vários intervenientes [63]: **(devo incluir isto?)**

Interveniente	Caracterização
Promotores	Os promotores são regra geral empresas farmacêuticas ou instituições académicas que são responsáveis pelo planeamento, realização, gestão dos ensaios clínicos.
Centros de ensaio	São organizações de saúde públicas ou privadas, laboratórios ou outras entidades que reúnam os meios técnicos e humanos necessários para a realização eficaz dos ensaios clínicos. A maioria

	dos centros de ensaio são hospitais.
Contract Research Organizations (CROs)	Com um papel diversificado podem assegurar todas as atividades de desenvolvimento ou apenas uma parte, incluindo as atividades regulamentares, monitorização dos centros / investigadores, gestão de dados ou atividades de farmacovigilância ao longo do processo.
Equipa de investigação	Médico ou investigador reconhecido para o exercício da atividade de investigação. É o responsável pela realização dos ensaios clínicos no centro de ensaio e pela coordenação da equipa técnica envolvida. A equipa de investigação é ainda constituída por enfermeiros, farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental, assim como outros colaboradores responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas.
Autoridades regulamentares	Para além do Estado que define a política do setor e o quadro regulamentar, inclui as entidades responsáveis pela regulação do setor, designadamente o Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e a Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). Importa igualmente referir a existência de CES que desempenham um papel ativo no circuito de aprovação ao nível das instituições e que, por delegação explícita, poderiam mesmo assumir o papel da CEIC. No entanto, até à data, esta delegação prevista na legislação nunca se verificou
Doentes	Doentes cujo diagnóstico se adequa ao medicamento em estudo e que, de forma voluntária, aceitam participar nos ensaios clínicos. Em alguns casos poderão existir associações representativas dos doentes com determinadas patologias. De referir que os ensaios de fase 1, nomeadamente 1a, são realizados em voluntários saudáveis.

Ilustração 3 – Principais stakeholders



Devo incluir esta informação também? Retirei do site da APIFARMA, faz sentido? Não encontro outro que explique melhor...
<https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica em Portugal jun2013vf.pdf>

Vídeo (EN) explica o que são ensaios clínicos e o envolvimento dos doentes
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>

• **RELAÇÃO HOSPEDEIRO-PARASITA E CANCRO**

A relação parasita-hospedeiro é em biologia designada de parasitismo. Parasitismo é um tipo de relação entre duas espécies onde uma espécie, o parasita, beneficia do hospedeiro [64].

Existem várias características na interface parasita-hospedeiro semelhantes às observadas na interface célula cancerígena-hospedeiro. As células cancerígenas, assim como os parasitas, usam mecanismos moleculares semelhantes para a sobrevivência nos seus hospedeiros. Na verdade, as células cancerígenas podem ser consideradas como células normais que perderam os seus mecanismos de controlo e adquiriram características semelhantes aos parasitas, estabelecendo um microambiente que lhes permite a evasão imunológica devido a alterações funcionais a nível celular [49, 65].

Durante o processo de formação de metástases, as células cancerígenas primeiramente têm de se destacar do local do tumor primário e atravessar a matriz extracelular e as paredes dos vasos sanguíneos e/ou linfáticos. Subsequentemente terão de sobreviver a quaisquer barreiras físico-químicas e imunológicas que existam no ambiente sanguíneo ou linfático. De seguida, terão de transpor novamente as paredes dos vasos e a matriz extracelular do tecido secundário onde se irá formar a metástase e aí proliferarem. Muitas destas barreiras que as células cancerígenas encontram durante este processo são semelhantes às barreiras por que passam os parasitas após a sua entrada no organismo. A nível molecular muitos parasitas apresentam mecanismos semelhantes àqueles encontrados nas células cancerígenas. Estes mecanismos já foram descritos e envolvem alterações a nível celular que lhes permitem escapar ao sistema imunitário [65].

Uma das características das células cancerígenas é que estas células utilizam formas menos eficientes de produção de energia que as células normais. Este processo foi descoberto por Otto Warburg, cientista alemão, galardoado com o prémio Nobel em 1931, e é por isso designado de Efeito Warburg [66]. Em células normais a obtenção de energia através de uma molécula de glicose (açúcar) é feita em três etapas sucessivas: glicólise, ciclo de krebs e fosforilação oxidativa, estando as duas últimas etapas dependentes de oxigénio e sendo responsáveis pela maior produção de energia. O que Warburg descobriu é que as células cancerígenas apenas realizam a glicólise e, como tal, não precisam de oxigénio durante este processo, produzindo por isso, também, menos energia a partir de uma molécula de glicose comparativamente a células normais.

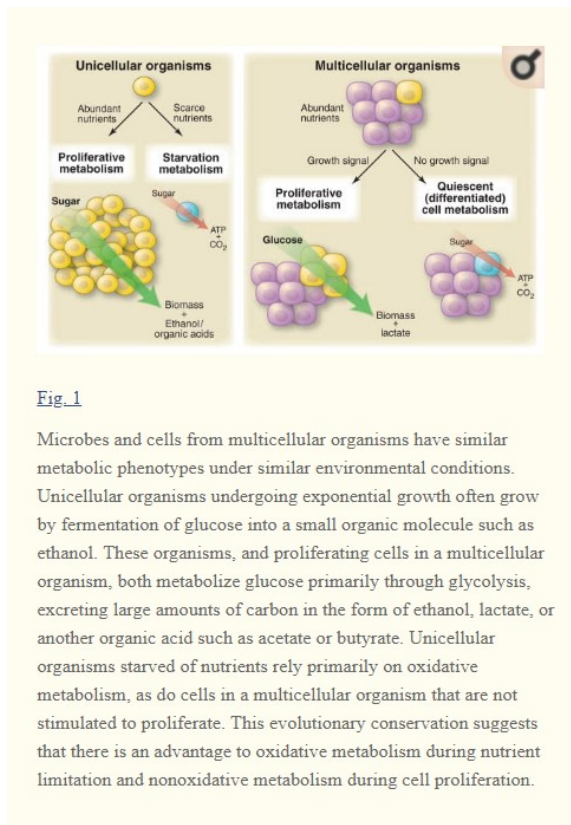


Fig. 1

Microbes and cells from multicellular organisms have similar metabolic phenotypes under similar environmental conditions. Unicellular organisms undergoing exponential growth often grow by fermentation of glucose into a small organic molecule such as ethanol. These organisms, and proliferating cells in a multicellular organism, both metabolize glucose primarily through glycolysis, excreting large amounts of carbon in the form of ethanol, lactate, or another organic acid such as acetate or butyrate. Unicellular organisms starved of nutrients rely primarily on oxidative metabolism, as do cells in a multicellular organism that are not stimulated to proliferate. This evolutionary conservation suggests that there is an advantage to oxidative metabolism during nutrient limitation and nonoxidative metabolism during cell proliferation.

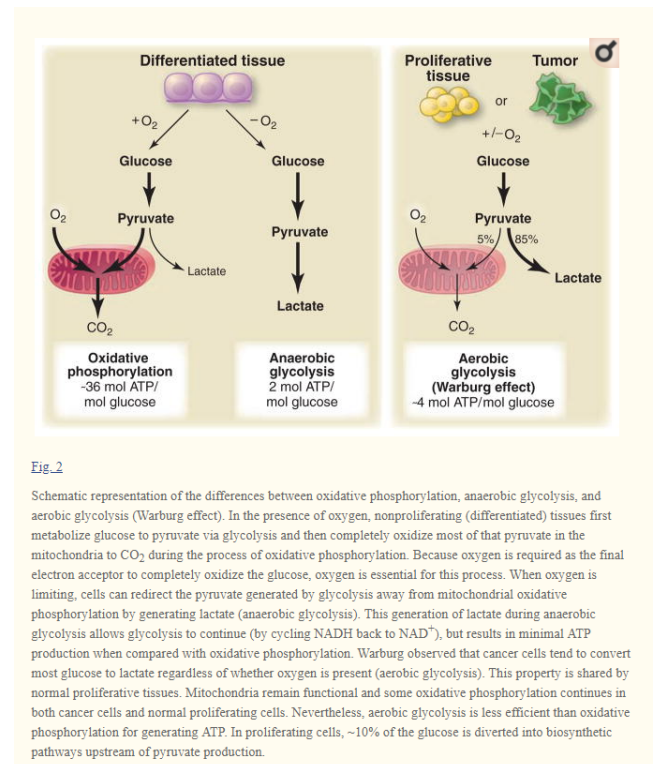


Fig. 2

Schematic representation of the differences between oxidative phosphorylation, anaerobic glycolysis, and aerobic glycolysis (Warburg effect). In the presence of oxygen, nonproliferating (differentiated) tissues first metabolize glucose to pyruvate via glycolysis and then completely oxidize most of that pyruvate in the mitochondria to CO₂ during the process of oxidative phosphorylation. Because oxygen is required as the final electron acceptor to completely oxidize the glucose, oxygen is essential for this process. When oxygen is limiting, cells can redirect the pyruvate generated by glycolysis away from mitochondrial oxidative phosphorylation by generating lactate (anaerobic glycolysis). This generation of lactate during anaerobic glycolysis allows glycolysis to continue (by cycling NADH back to NAD⁺), but results in minimal ATP production when compared with oxidative phosphorylation. Warburg observed that cancer cells tend to convert most glucose to lactate regardless of whether oxygen is present (aerobic glycolysis). This property is shared by normal proliferative tissues. Mitochondria remain functional and some oxidative phosphorylation continues in both cancer cells and normal proliferating cells. Nevertheless, aerobic glycolysis is less efficient than oxidative phosphorylation for generating ATP. In proliferating cells, ~10% of the glucose is diverted into biosynthetic pathways upstream of pyruvate production.

Poderíamos adaptar estas duas imagens

combinando-as (retirado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849637/>) [67]

O que se descobriu posteriormente é que células cancerígenas podem usar esta diferença metabólica para se tornarem parasitas que extraem nutrientes e energia das células não cancerígenas circundantes. De facto, parece que as células cancerígenas utilizam os mesmos truques bioquímicos que permitem que os parasitas infecciosos proliferem no corpo. Os cientistas verificaram que quando células cancerígenas são colocadas em cultura juntamente com células conhecidas como fibroblastos estromais, células que estão associadas aos tumores cancerígenos, as células cancerígenas utilizam o efeito Warburg para induzir stress oxidativo nos fibroblastos. Como resultado, os fibroblastos começam a digerir as suas próprias mitocôndrias (partes da célula responsáveis pela produção de energia). Este processo, conhecido como autofagia, faz com que as células estromais produzam uma abundância de nutrientes ricos em energia que são absorvidos e utilizados pelas células cancerígenas para proliferarem. Este mecanismo é semelhante àquele utilizado pelos parasitas como os que causam malária, toxoplasmose e a doença de Chagas, entre outros, para obter nutrientes do hospedeiro [68].

Por outro lado, os investigadores observaram que estas alterações metabólicas nos fibroblastos provocadas pelo stress oxidativo poderiam levar à formação de mutações aleatórias nas células cancerígenas, outra característica do cancro. Observaram que este mecanismo, semelhante aos parasitas, poderia permitir que células metastásicas crescessem rapidamente no seu novo ambiente antes que os tumores pudessem desencadear o crescimento dos novos vasos sanguíneos (angiogênese) necessários para sustentar o seu crescimento a longo prazo [68].

- **O QUE SÃO CONTROLADORES DO CICLO CELULAR?**

O ciclo de vida de uma célula, também designado de ciclo celular, inclui uma série de processos necessários para normal funcionamento da célula. Para além das tarefas de rotina associadas ao metabolismo celular, a célula precisa de duplicar os seus componentes – e muito importante, o seu material genético – para que possa fisicamente separar-se em duas células idênticas e, assim, proliferar.

O ciclo celular das células animais compreende quatro fases distintas:

Fase do ciclo celular	Caracterização	
G₁	Fase “gap”, de intervalo, em que a célula verifica alguns processos antes de iniciar a replicação do seu DNA	Interfase
S	Fase de síntese de DNA, quando o DNA da célula se	

	replica (divide)	
G₂	Fase “gap”, de intervalo, em que a célula verifica se pode proceder para a divisão celular propriamente dita (fase mitótica)	
M	Fase mitótica é quando a célula efetivamente se divide	Mitose

Coletivamente as fases G₁, S e G₂ compreende o período designado de Interfase, enquanto que a divisão celular propriamente dita acontece na fase M (mitose). As células passam a maior parte da sua vida em interfase. Das quatro fases do ciclo celular, a fase G₁ é a mais variável em termos de duração, correspondendo normalmente à fase mais longa do ciclo celular.

A cell is shown changing its morphology and the arrangement of its chromosomes through four sequential phases of the cell cycle. In the G₁ phase, a cell containing a single pair of chromosomes appears to grow larger. The chromosome pair looks like two sticks aligned in parallel. In the S phase, the cell is shown with two chromosome pairs. In the G₂ phase, a chromosome in each pair separates from its partner chromosome. The separated partners migrate to opposite ends of the cell. In the M phase, the cell has begun to divide into two separate entities; two cells are shown. The shared nucleus has begun to degenerate. Each developing cell contains two chromosomes that were not originally paired together. A continuation of the M phase shows a single cell containing a fully-formed nucleus and a single chromosome pair. An arrow indicates the cell can either reenter the G₁ phase to continue the cycle, or stop dividing and remain in its present form.

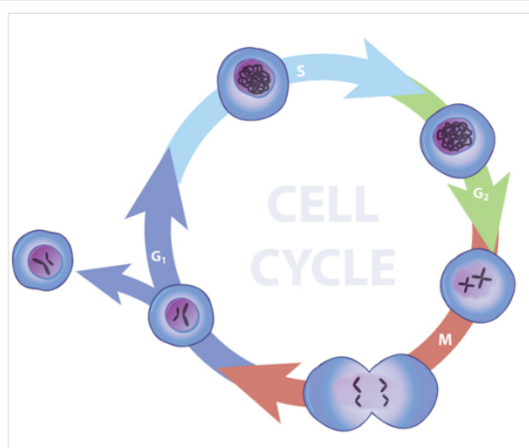


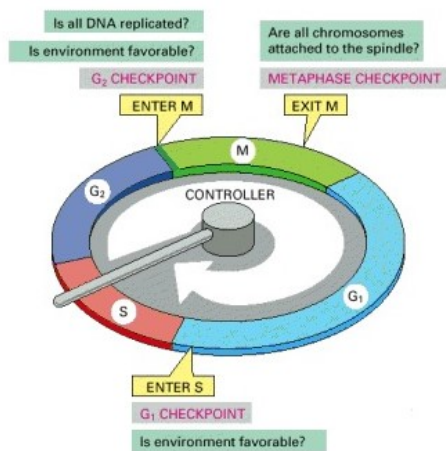
Imagem retirada

<https://www.nature.com/scitable/topicpage/eukaryotes-and-cell-cycle-14046014> [69]

Para que a célula possa progredir de uma fase para outra existem pontos de **controlo do ciclo celular** designados por “checkpoints”. Se os mecanismos de controlo do ciclo celular detetarem eventos do ciclo celular que sejam aberrantes ou incompletos, as vias de “checkpoint” levam o sinal a proteínas que param o ciclo celular até que o problema seja resolvido [70]. Existem três “checkpoints” específicos que podem ser sistematizados da seguinte forma:

Fase do ciclo celular	Caracterização do Checkpoint
G₁	A célula passa por um checkpoint crítico onde se verifica se as condições do ambiente celular (incluindo sinais de outras células) são adequadas e favoráveis à replicação do DNA. Se as condições não forem adequadas à divisão celular, a célula poderá entrar numa fase de “repouso” designada

	como G_0 . Algumas células permanecem em G_0 durante todo o período de vida do organismo. Exemplo destas células são os neurónios e as células da musculatura esquelética que estão tipicamente em G_0 .
G₂	Antes da célula entrar na divisão celular propriamente dita (fase M, mitose), um conjunto de proteínas verifica se o DNA celular foi corretamente replicado e está estruturalmente intacto. A célula poderá parar por um tempo para garantir que o DNA é reparado, se necessário.
M	Outro ponto crítico de controlo do ciclo celular ocorre a meio do processo de mitose. Este ponto determina se os cromossomas da célula estão corretamente alinhados. Este alinhamento correto é fundamental para que os cromossomas se possam separar em igual número para cada uma das células que se vai formar. Este “checkpoint” reduz a possibilidade de ocorrerem situações em que as duas células apresentam número desigual de cromossomas, uma condição conhecida como aneuploidia.



Adaptar esta imagem do Alberts

Figure 17-14 Checkpoints in the cell-cycle control system

Information about the completion of cell-cycle events, as well as signals for checkpoints occur at locations marked with yellow boxes.

From: [Components of the Cell-Cycle Control System](#)



Molecular Biology of the Cell. 4th edition.
Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al.
New York: Garland Science; 2002.

Em cada “checkpoint”, proteínas específicas determinam se as condições celulares necessárias para a progressão para a fase seguinte existem ou não. Se estas condições existirem, a célula entra na fase subsequente. Caso não estejam reunidas as condições

necessárias, a progressão é interrompida. Erros na verificação destes “checkpoints” podem ter consequências catastróficas para a célula incluindo a proliferação celular descontrolada e a formação de tumores cancerígenos.

Durante as duas últimas décadas a genética do cancro mostrou que mutações associadas à perda de função de proteínas que controlam o ciclo celular impulsionam a proliferação oncogénica e podem ser usadas para deteção e prognóstico de cancro.

- **HEREDITARIEDADE**

A hereditariedade é o conjunto de processos biológicos pelos quais as características são transmitidas de pais para filhos. O conceito de hereditariedade engloba duas particularidades: cada espécie mantém as suas características e uniformidade de geração para geração, mas existe variação entre indivíduos dentro de uma espécie.

A informação genética é transmitida através de **genes**, as unidades funcionais do material hereditário, o **ácido desoxirribonucleico (ADN)**, que se organiza no interior da célula sob a forma de cromossomas. O DNA é constituído por moléculas designadas de nucleótidos e um gene é um conjunto de nucleótidos que contém informação específica [71].

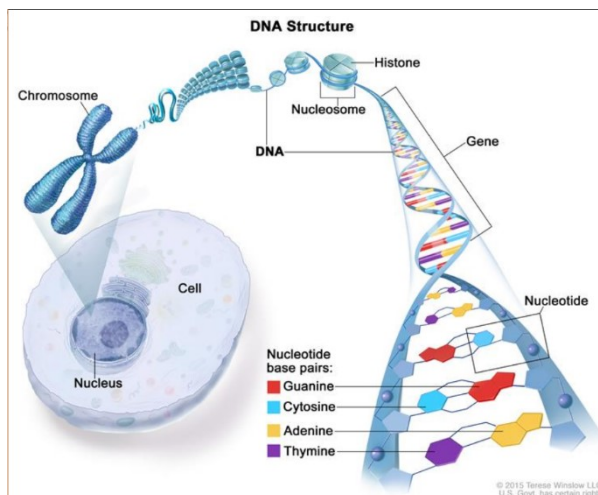


Imagem retirada de

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/nucleotide>

Cada membro de uma espécie possui um conjunto de genes específicos para essa espécie. Este conjunto de genes garante a uniformidade da espécie. No entanto, entre indivíduos dentro de uma espécie podem ocorrer variações na forma que cada gene assume.

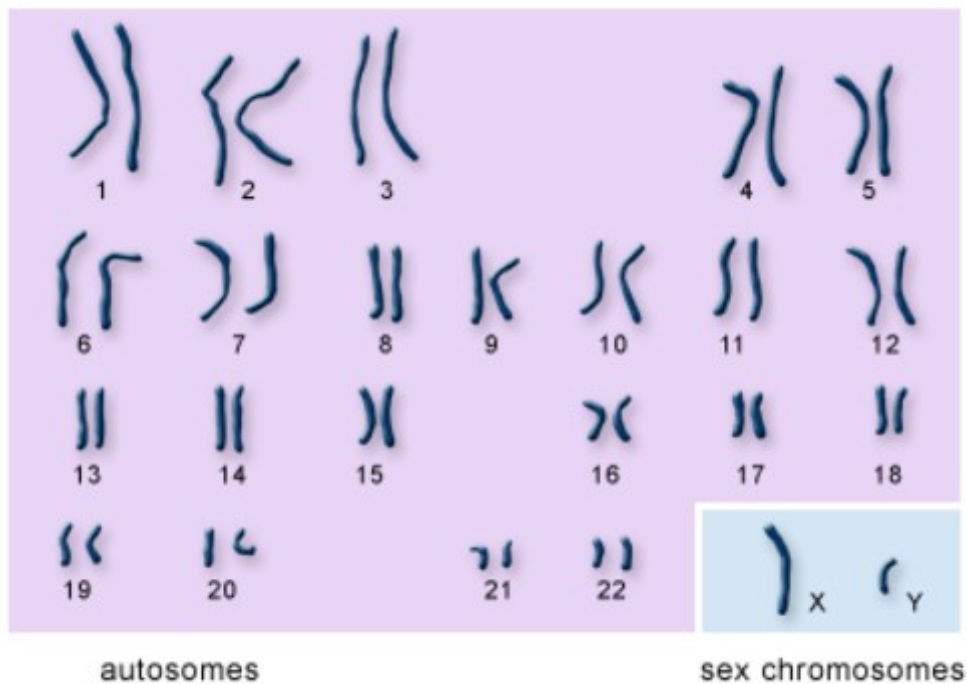
O conjunto de genes que um indivíduo herda de ambos os pais é chamado de **genótipo**. A aparência do indivíduo, resultado da expressão do genótipo, designa-se de **fenótipo**. O fenótipo inclui as estruturas morfológicas, os processos fisiológicos e comportamentos de um indivíduo.

Apesar do genótipo determinar os limites das características de um indivíduo, as características que realmente são expressas através do fenótipo dependem das interações

entre os genes e o ambiente. O genótipo permanece constante ao longo da vida de um indivíduo. No entanto, como os ambientes interno e externo do organismo mudam continuamente, assim muda o fenótipo. Daí a importância de, em estudos genéticos, se determinar em que medida determinada característica pode ser influenciada pelo meio ambiente.

Os cromossomas estão organizados nas células em pares, um par proveniente de cada progenitor. No caso do humano, as células possuem um total de 46 cromossomas, 23 da mãe e outros 23 do pai. Com dois conjuntos de cromossomas os indivíduos herdam duas cópias de cada gene, uma cópia proveniente do pai e outra cópia proveniente da mãe.

Dos 23 pares de cromossomas, os dois únicos cromossomas que nem sempre vêm em pares são os **cromossomas sexuais** X e Y. No caso dos seres humanos, as mulheres apresentam dois cromossomas X e os homens têm um cromossoma X e apenas um Y. Os restantes 22 cromossomas são designados de **autossomas**. Cada ser humano tem 2 cópias de cada gene nos 22 autossomas. Adicionalmente, as mulheres têm duas cópias de todos os genes no cromossoma X, enquanto os homens apresentam uma cópia dos genes do cromossoma X e uma cópia dos genes do cromossoma Y [72].



U.S. National Library of Medicine

Credit: U.S. National Library of Medicine

Imagem retirada de <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/howmanychromosomes>

Os distúrbios genéticos são tipicamente herdados de maneira dominante ou recessiva: Dominante quando erros apenas em uma cópia do gene provocam o distúrbio. Isso significa que, se um progenitor possuir a alteração do gene, haverá 50% de probabilidade de este passar para a descendência. Nos distúrbios recessivos, é necessária a ocorrência de erros em

ambas as cópias do gene para que o distúrbio ocorra. Isto significa que ambos os progenitores devem ter, pelo menos, uma cópia da alteração no gene para produzir uma criança com a doença.

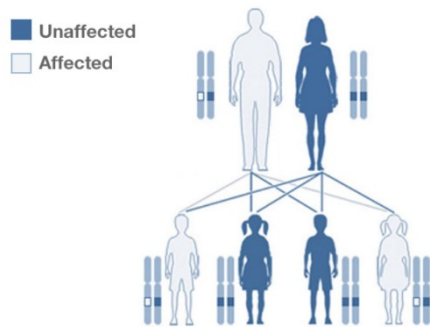


Imagem retirada do site <https://www.illumina.com/science/education/genomics-101/genes-inherited-diseases.html> poderíamos adaptar

EXPANDA O SEU HORIZONTE:

- **Tipos de tumores neuroendócrinos pancreáticos e sintomas**

Recurso muito interessante em vídeo (EN): <http://hlp.nucleushealth.com/pancreatic-cancer/view-item?ItemID=74464> [73]

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos podem ser classificados em 5 tipos diferentes, de acordo com as hormonas que as células produzem, sendo que em alguns casos alguns tumores podem produzir duas ou mais hormonas ao mesmo tempo [43].

Tipo de cancro	Caracterização
Gastrinoma	Tumor neuroendócrino do pâncreas que produz gastrina em excesso. Esta hormona causa a produção de ácido no estômago podendo causar úlceras graves neste órgão. Cerca de 50% são malignos.
Insulinoma	Tumor caracterizado pela produção excessiva de insulina, causando hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue). Este tipo de tumor tem maior probabilidade de ser não cancerígeno. Apenas 10% se tornam malignos. Os sintomas deste tumor incluem hipoglicemia, que causa fadiga, nervosismo e tremores, tontura ou tontura, convulsões e desmaios.
Glucagonoma	Caracterizado pela produção da hormona glucagon, responsável pela hiperglicemia (açúcar elevado no sangue). 80% dos glucagonomas são malignos [74]. A hiperglicemia causa micção frequente, aumento da sede e fome. Este tumor também está associado a erupção cutânea que se espalha no rosto, abdómen ou nas extremidades inferiores.
Vipoma	Caracterizado pela produção do peptídeo intestinal vasoativo (VIP), hormona que estimula a secreção de água. Destes tumores, cerca de 50 a 75% são malignos [74]. Os sintomas incluem diarreia crónica e aquosa, pouco potássio no sangue o que pode causar batimento cardíaco irregular, câibras e fraqueza muscular assim como diminuição dos reflexos e fadiga. Este tumor também está associado a pouco ácido no estômago, podendo causar problemas digestivos e má absorção de vitaminas e nutrientes. Também se evidencia rubor ou vermelhidão do

	rosto, pescoço ou peito.
Somatostatina	Geralmente desenvolve-se na cabeça do pâncreas e caracteriza-se pela produção da hormona somatostatina. Elevados níveis de somatostatina inibem a produção de várias outras hormonas pancreáticas e gastrointestinais. Este tipo de tumores está assim associado a diabetes (devido à inibição na produção de insulina), esteatorreia (uma condição em que o corpo não consegue absorver gordura, causando fezes volumosas e oleosas, acinzentadas ou claras) e cálculos biliares (devido à inibição na produção de colecistocinina, hormona responsável por estimular a vesícula biliar a libertar bile e estimula a secreção de suco pancreático), e acloridria (ausência de ácido clorídrico no estômago, devido à inibição da libertação de gastrina, causando problemas digestivo e baixa absorção de vitaminas e nutrientes).

Diagnóstico

Para além dos exames físicos, podem ser realizados os seguintes testes para diagnosticar um tumor neuroendócrino pancreático:

Tipo de teste	Caracterização
Testes laboratoriais	O médico pode colher amostras de sangue, urina e/ou fezes para verificar se já níveis anormais de hormonas, glicose e outras substâncias.
Biópsia	Consiste na remoção de uma pequena quantidade de tecido para exame sob um microscópio. Outros testes podem sugerir que um tumor está presente, mas apenas uma biópsia permite fazer um diagnóstico definitivo. O patologista é o médico especializado em interpretar testes de laboratório e avaliar células, tecidos e órgãos para diagnosticar doenças e é ele que analisa a amostra removida durante a biópsia.
Testes moleculares	Os testes moleculares permitem identificar genes específicos, proteínas e outros fatores exclusivos do tumor. Os resultados obtidos nestes testes permitirão decidir se será necessário incluir um tipo de tratamento direcionado que tem como alvo genes específicos do tumor, proteínas ou o ambiente tecidual que contribui para o seu crescimento e sobrevivência.

Ultrassom	<p>Usa as ondas sonoras para produzir imagens em tempo real dos órgãos internos. Os tumores geram ecos diferentes das ondas sonoras comparativamente ao tecido saudável. Assim, quando as ondas retornam a um computador e são transformadas em imagem, o médico pode encontrar massas dentro do corpo. Existem diferentes tipos de ultrasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultrassonografia transabdominal padrão – a sonda é colocada na parte externa do abdomen e, geralmente, as imagens obtidas não são suficientemente claras para diagnosticar pequenas alterações no pâncreas e outros órgãos. - Ultrassonografia endoscópica – a sonda está conectada a um endoscópio, um tubo fino e flexível que possui uma luz e uma câmara no final. Este tubo é cuidadosamente colocado de forma a deslizar pelo esôfago até ao estômago e duodeno. Este tipo de ultrassom permite obter uma imagem mais clara do pâncreas e outros órgãos.
Raios-X	<p>Uma das técnicas mais utilizadas em imagiologia. Os raios-X são ondas de radiação eletromagnética utilizadas para formar imagens das estruturas internas do corpo.</p>
Tomografia computadorizada (TAC ou TC)	<p>Tecnologia de imagem que cria uma imagem tridimensional do interior do corpo através de radiografias tiradas de diferentes ângulos. Um computador combina essas imagens numa visão detalhada e transversal que mostra a existência de quaisquer anormalidades ou tumores. Uma TAC pode ser usada para medir o tamanho do tumor, assim como a presença ou ausência de metástases em outros órgãos que podem ser afetados pela disseminação da doença. Muitas vezes um corante especial chamado meio de contraste é fornecido antes da digitalização para fornecer melhores detalhes sobre a imagem. Este corante pode ser injetado na veia do paciente ou administrado como líquido para engolir.</p>
Ressonância magnética	<p>Utiliza ondas de radiofrequência num forte campo magnético, não Raios-X, para produzir imagens detalhadas do corpo. Pode ser usada para medir o tamanho do tumor. Pode ser utilizado um</p>

		corante especial, designado de meio de contraste, antes da digitalização, para criar uma imagem mais nítida. Este corante pode ser injetado na veia do paciente ou administrado como líquido para engolir. A ressonância magnética permite, muitas vezes, detectar os tumores neuroendócrinos do pâncreas, especialmente se estes se espalharam para o fígado.
Cintilografia de receptores de somatostatina	de de	Conhecida como varredura de octreotide ou Octreoscan, é um tipo especial de exame de Medicina Nuclear ¹ usado para encontrar um tumor neuroendócrino pancreático. É administrada uma pequena quantidade da octreotide, um análogo da hormona somatostatina, que tem uma substância radioativa anexada (radiofármaco). Como os tumores neuroendócrinos do pâncreas têm receptores na sua superfície que identificam esta substância, esta liga-se ao tumor. Passadas 24, 48 ou 72h, ou quando o oncologista e o radiologista considerarem, é realizado um scan (“varredura”) ao corpo do paciente. Uma vez que o radiofármaco se liga especificamente ao tumor, este aparecerá em fotos tiradas por uma câmara gama [75].
Medicina Nuclear¹		Exames de Medicina Nuclear estão a ser usados com diferentes isótopos radioativos que são cada vez mais usados como formas alternativas de diagnosticar tumores pancreáticos.

¹Medicina Nuclear é um ramo da imagiologia médica que utiliza pequenas quantidades de material radioativo para diagnosticar e determinar a gravidade ou tratar uma variedade de doenças, incluindo muitos tipos de cancro, doenças do coração, distúrbios gastrointestinais, endócrinos, neurológicos e outras anomalias. Aplicam-se pequenas fontes de radiação ligadas a moléculas específicas (radiofármacos) que são tipicamente injetados no paciente, inalados ou deglutidos. Estes radiofármacos são absorvidos pelas células e liberam energia na forma de raios-gama que são detetados por uma câmara especial e um computador para criar imagens do interior do corpo. As imagens obtidas desta forma fornecem informações exclusivas que muitas vezes não podem ser obtidas usando outros procedimentos de imagem e oferecem o potencial para identificar doenças nos seus estágios iniciais[76].

Tipos de tratamento

Várias opções de tratamento poderão ser utilizadas para tratar um cancro, dependendo de vários fatores, que incluem o tipo e estadió do cancro, possíveis efeitos secundários associados

ao tratamento, o tipo de doente e o seu estado geral de saúde. Desta forma poderemos considerar assim vários tipos de tratamento:

Tipo de tratamento	Caracterização
Vigilância ativa	Abordagem é utilizada com mais frequência em tumores neuroendócrinos pancreáticos de baixo grau que podem crescer lentamente, não se espalhando ou causando problemas por muitos meses ou anos. Com esta abordagem o tumor é monitorizado através de testes regulares que incluem exames de imagem (geralmente TAC ou, por vezes, ressonância magnética), exames de sangue e exames físicos. O tratamento ativo propriamente dito só começa se o tumor mostrar sinais de crescimento ou disseminação.
Cirurgia	A cirurgia é o tratamento mais comum para um tumor neuroendócrino pancreático localizado, ou seja, que não se espalhou para fora do pâncreas. A cirurgia consiste na remoção do tumor e alguns tecidos saudáveis circundantes. Durante a cirurgia o médico pode precisar de remover a maioria ou parte do pâncreas, dependendo da localização e tamanho do tumor.
Análogos da somatostatina¹	São drogas similares em estrutura e função à hormona somatostatina. A somatostatina inibe as secreções endócrinas e exócrinas, a motilidade gástrica e intestinal e a contração da vesícula biliar. Também inibe o crescimento do tumor através da inibição da proliferação celular e da angiogénese ^a e pela indução da morte celular programada ^b . Muitos tumores neuroendócrinos pancreáticos têm receptores para a somatostatina localizados na superfície das suas células. Quando um análogo da somatostatina se liga a esses receptores pode ajudar a impedir o crescimento do tumor e a libertação de hormonas, permitindo aliviar os sintomas causados pelo tumor. Os dois análogos de somatostatina mais utilizados incluem o Octreotide (Sandostatin) administrado através de injeções diárias subcutâneas ou injeções mensais intramusculares. Outro análogo é o Lanreotide (Somatuline) que é dado como injeção mensal. Os efeitos colaterais incluem cálculos biliares e problemas gastrointestinais como diarreia e desconforto abdominal.

<p>Terapia dirigida</p>	<p>Terapia molecular dirigida é um tratamento que tem como alvo os genes e proteínas específicos do tumor responsáveis pelo seu crescimento e sobrevivência. Este tipo de tratamento tem como objetivo bloquear o crescimento e disseminação das células tumorais, limitando os danos causados às células saudáveis. As terapias dirigidas também apresentam vários efeitos colaterais mas estes são diferentes dos causados pela tradicional quimioterapia. A investigação mostra que nem todos os tumores possuem os mesmos alvos, sendo necessário identificar o tipo de genes e proteínas afetados em cada tipo de tumor para ser possível definir o tratamento mais eficaz.</p>
<p>Quimioterapia</p>	<p>Consiste no uso de drogas para destruir as células tumorais, parando ou retardando o crescimento das células cancerígenas que se dividem rapidamente. Estas células, quando expostas à medicação quimioterápica, têm menor probabilidade de voltar a crescer do que as células cancerígenas não tratadas. Ao contrário da radioterapia ou cirurgia que tem como alvos células específicas, a quimioterapia atua sobre todas as células que crescem e se dividem rapidamente. Uma vez que existem células normais e saudáveis do corpo que crescem rapidamente, estas são também susceptíveis à quimioterapia originando efeitos colaterais (<i>ver imagem</i>).</p> <p>Geralmente a quimioterapia é usada para tumores neuroendócrinos pancreáticos de grau intermédio ou alto grau, tumores neuroendócrinos pancreáticos grandes ou se terapias hormonais ou direccionadas não estão a funcionar. A quimioterapia sistémica entra na corrente sanguínea para alcançar as células cancerígenas por todo o corpo. As formas comuns de administrar a quimioterapia incluem a administração intravenosa ou oral. Um regime de quimioterapia consiste num número específico de ciclos administrados durante um determinado período de tempo. O paciente pode receber uma droga de cada vez ou combinações de diferentes drogas administradas ao mesmo tempo. Os efeitos colaterais da quimioterapia dependem do indivíduo e da dose usada, mas podem incluir fadiga, risco de infeção, náusea e vômito, perda de cabelo, perda de apetite e diarreia. Estes efeitos colaterais desaparecem após término do tratamento.</p>

<p>Imunoterapia</p>	<p>Imunoterapia ou terapia biológica, tem como objetivo aumentar as defesas naturais do corpo para combater o tumor. A imunoterapia essencialmente usa as células do corpo do paciente para combater o cancro. Estes materiais produzidos pelo corpo, ou em laboratório, têm como função melhorar, direccionar ou restaurar o sistema imunológico. O sistema imunológico é uma rede de células, tecidos e órgãos que trabalham juntos para proteger o corpo de infeção. Certos tipos de imunoterapia atacam o cancro ou retardam a sua propagação para outras partes do corpo. Outros fazem com que seja mais fácil para o sistema imunitário destruir o cancro. A imunoterapia pode ser utilizada de forma isolada ou em combinação com outros tratamentos.</p> <p>(será que o Bruno Silva Santos nos poderia ceder uma imagem?)</p>
<p>Embolização da artéria hepática</p>	<p>É geralmente usada para pacientes quando o cancro se espalhou para o fígado. Este tipo de tratamento ajuda a parar o crescimento do cancro isolando temporariamente os vasos sanguíneos que fornecem oxigénio e nutrientes ao tumor e é recomendado para pacientes em função do tamanho, número e localização do(s) tumor(es) no fígado.</p>

Existem efeitos colaterais associados a quase todos os tipos de tratamento dos cancros neuro-endócrinos. Para além dos tratamentos destinados a retardar, interromper ou eliminar o cancro, uma parte significativa dos cuidados de saúde será a de aliviar os sintomas e os efeitos colaterais associados ao cancro e seu tratamento. Esta abordagem é designada de cuidados paliativos e inclui o apoio ao paciente no âmbito das suas necessidades físicas, emocionais e sociais, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida.

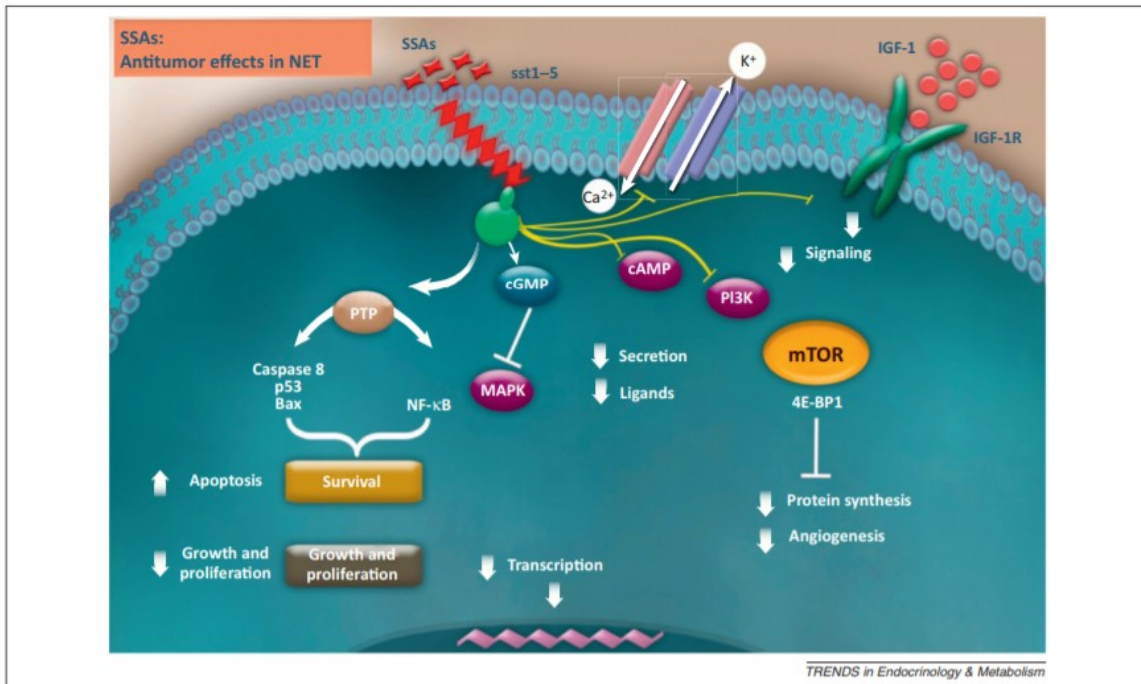


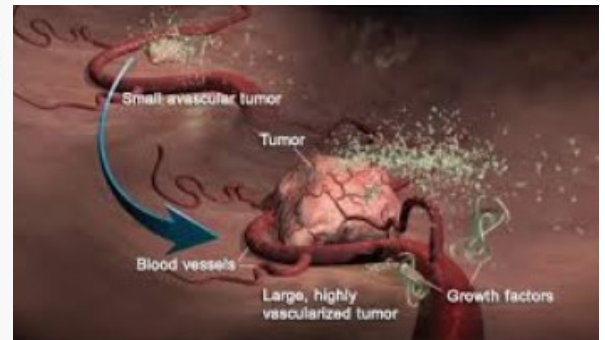
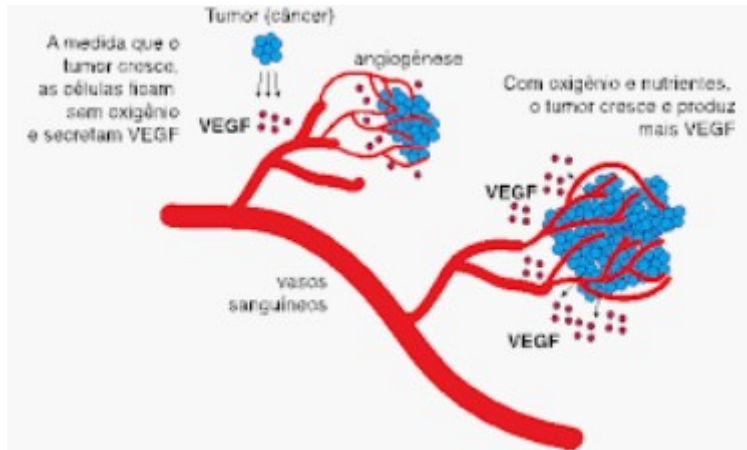
Figure 2. Mechanisms of antitumor activity of synthetic somatostatin agonists (SSAs) in neuroendocrine tumors (NET). SSAs bind to somatostatin receptors (sst1–sst5) on the cell surface, leading to reduced hormone secretion by inhibiting cyclic adenosine monophosphate and intracellular calcium (sst1–sst5), to increased apoptosis (sst2–sst3) and/or to reduced cell proliferation (sst1–sst5) by activating PTPs (SHP-1, SHP-2, PTP-η) and subsequent regulation of different intracellular second messengers and pathways including cGMP (sst2 and sst5), MAPK (sst1, sst2, sst4, sst5) and/or PI3K-mTOR or PI3K-NF-κB (sst2). It results in both reduced transcription and/or translation, inhibiting the expression of genes involved in cell survival (apoptosis is subsequently increased), in cell proliferation and tumor growth, and/or in angiogenesis. Activation of PTPs also results in inhibition of IGF-1 receptor signaling (sst1–sst5) (and probably also of other receptors such as insulin receptor) through post-translational regulations involving dephosphorylation of receptors and/or their intracellular effectors. Abbreviations: IGF, insulin-like growth factor; IGF-1R, IGF receptor 1; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NET, neuroendocrine tumor; NF-κB, nuclear factor-κB; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PTP, protein tyrosine phosphatase; SHP, src homology domain-containing phosphatase.

¹ Mecanismo antitumoral de análogos sintéticos da somatostatina [77]

(poderíamos adaptar) – com caixas a dizer- reduz secreção hormonal, aumenta apoptose, reduzi proliferação celular, redução ou inibição da expressão de genes envolvidos na sobrevivência celular.

^a O que é a angiogênese?

A angiogênese refere-se ao crescimento de novos vasos sanguíneos. Este é um processo complexo com múltiplas etapas que envolvem invasão de células endoteliais (o tipo de células achatadas que recobrem o interior dos vasos sanguíneos), adesão, migração, proliferação e diferenciação em estruturas semelhantes a tubos e a produção de uma membrana basal em redor do vaso [78]. Num corpo saudável adulto, a vasculatura encontra-se numa fase de crescimento quiescente, ou seja, a renovação do revestimento das células endoteliais dos vasos sanguíneos leva anos. No entanto, quando surge um tumor este envia sinais que estimulam o crescimento de novos vasos sanguíneos, estimulando a angiogênese. Desta forma o fornecimento de nutrientes ao tumor é garantido. Por outro lado, a angiogênese é um requisito necessário para a formação de metástases. Sem vascularização, as células tumorais não se podem disseminar para outros locais do organismo.

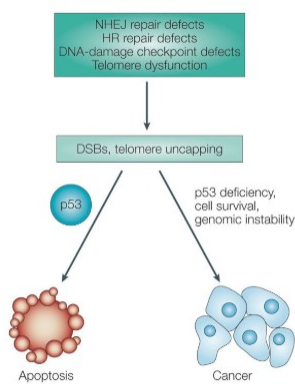


(podéramos adaptar)

Para saber mais visualizar o vídeo EN (por exemplo) https://www.youtube.com/watch?v=Ep_nCSEDeAE

^b O que é a morte celular programada?

A morte celular programada, também designada de apoptose, é um processo celular extremamente regulado que leva à morte da célula. A apoptose desempenha funções fundamentais durante o desenvolvimento dos tecidos, incluindo a renovação celular, desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico, desenvolvimento embrionário, entre outros, e é vital para o normal funcionamento do organismo. Este mecanismo tem de ser altamente regulado em todos os organismos, sendo evidente que “muito pouca” ou “muita” morte celular programada pode levar a patologias, incluindo defeitos no desenvolvimento, doenças auto-imunes, doenças neurodegenerativas e cancro. Neste os mecanismos normais de regulação do ciclo celular estão disfuncionais, havendo uma supressão da morte celular programada [79].



(podéramos adaptar)

Nature Reviews | Cancer

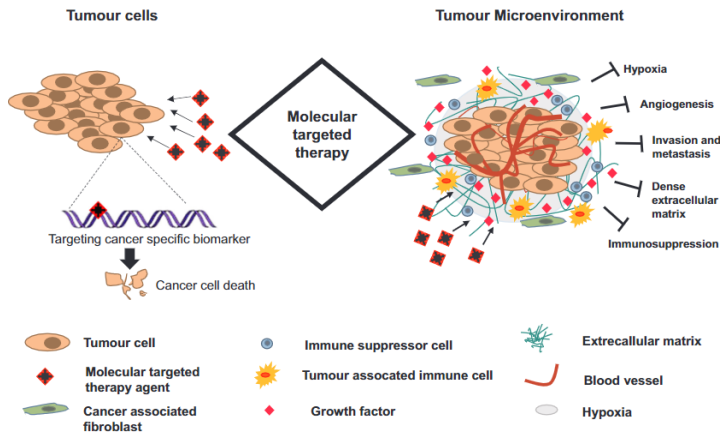
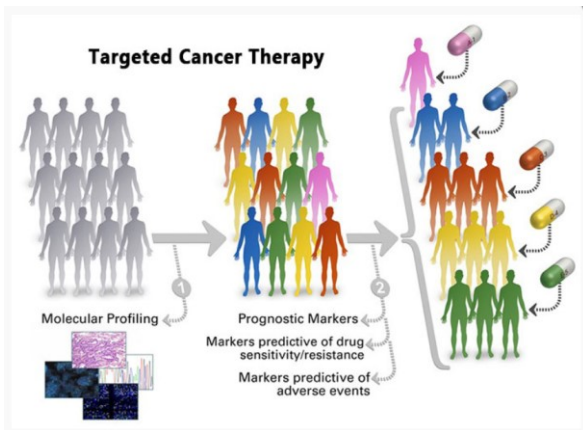


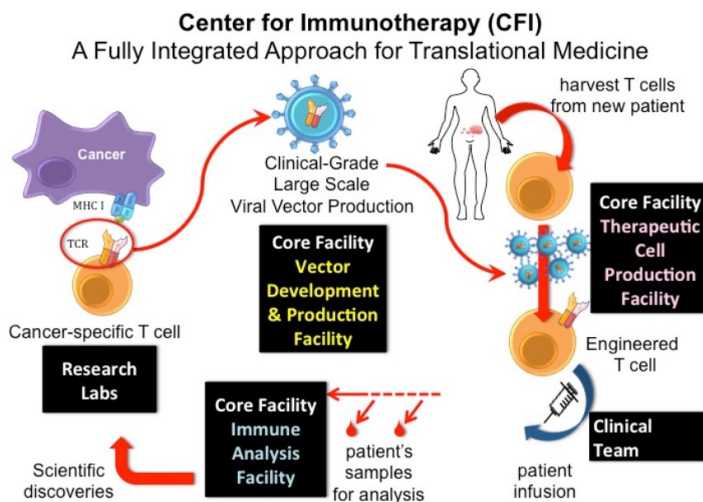
Fig. 1. Overview of molecular targeted therapy mechanism. Molecular targeted therapy on cancer focuses on targeting specific cancer associated molecules that are highly expressed in cancer cells or by modulating the tumour microenvironment related to tumour vasculature, metastasis or hypoxia.

Exemplos de imagens que poderemos adaptar para a terapia dirigida.

[80]



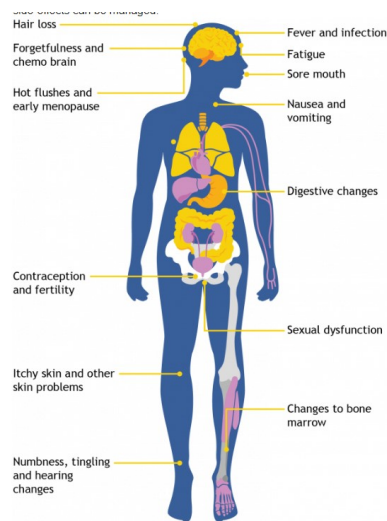
[81]



(poderíamos adaptar esta imagem)

A closer look at how immunotherapy works.

<https://www.roswellpark.org/immunotherapy/about-immunotherapy/how-does-immunotherapy-work>

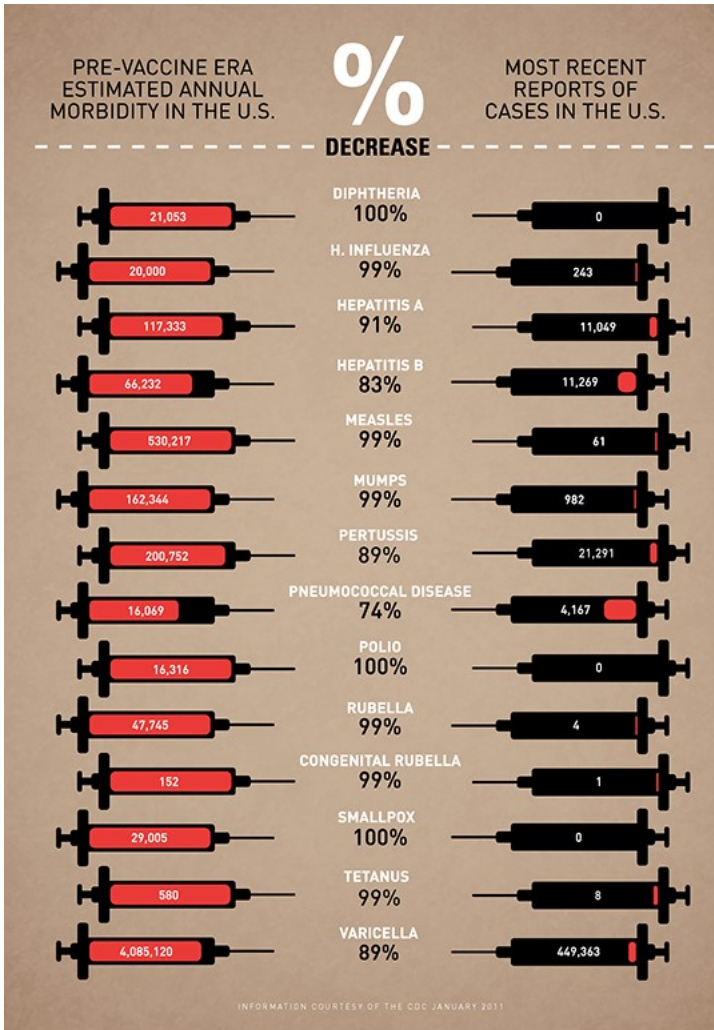


Efeitos colaterais da quimioterapia [82]

• IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO

As vacinas são preparações biológicas que fornecem imunidade a uma doença específica. Uma vacina tipicamente inclui um agente que se assemelha a um microorganismo causador de doença e é habitualmente feita de formas enfraquecidas ou mortas desse microorganismo, das suas toxinas ou de uma ou mais proteínas da sua superfície. Este agente estimula o sistema imunitário a reconhecê-lo como estranho, destruindo-o e “lembrando-se” dele de forma a que o corpo possa produzir uma resposta imune se for posteriormente exposto a qualquer um desses microorganismos [83].

A administração de vacinas designa-se de vacinação e a sua eficácia é reconhecida amplamente como o método mais eficaz de prevenção de doenças infecciosas, como por exemplo a gripe, o HPV e a varicela. A varíola, doença infecciosa que causou entre 300 a 500 milhões de mortes ao longo do século XX, foi declarada em 1980 pela Organização Mundial de Saúde como erradicada graças à vacinação. Outras doenças estão amplamente restritas mundialmente como sejam o sarampo, a rubéola, o tétano e a poliomielite, doença infecciosa viral, muito contagiosa, responsável por paralisias e que causou deficiências físicas em milhares de pessoas, especialmente crianças [83-86].



(adaptamos para português) [87]

Podemos adaptar estas imagens: rubéola, sarampo, poliomielite

[88]

Impact of Vaccines in the 20th & 21st Centuries

Comparison of 20th Century Annual Morbidity & Current Morbidity

Disease	20 th Century Annual Morbidity*	2010 Reported Cases†	% Decrease
Smallpox	29,005	0	100%
Diphtheria	21,053	0	100%
Pertussis	200,752	21,291	89%
Tetanus	580	8	99%
Polio (paralytic)	16,316	0	100%
Measles	530,217	61	>99%
Mumps	162,344	2,528	98%
Rubella	47,745	6	>99%
CRS	152	0	100%
<i>Haemophilus influenzae</i> (<5 years of age)	20,000 (est.)	270 (16 serotype b and 254 unknown serotype)	99%

Sources:

* JAMA. 2007;298(18):2155-2163

† CDC. MMWR January 7, 2011;59(52):1704-1716. (Provisional MMWR week 52 data)

Comparison of Pre-Vaccine Era Estimated Annual Morbidity with Current Estimate

Disease	Pre-Vaccine Era Annual Estimate	2008 Estimate	% Decrease
Hepatitis A	117,333*	11,049	91%
Hepatitis B (acute)	66,232*	11,269	83%
Pneumococcus (invasive)			
All ages	63,067*	44,000 [†]	30%
<5 years of age	16,069*	4,167 [‡]	74%
Rotavirus (hospitalizations <5 years of age)	62,500 [§]	7,500 [‡]	88%
Varicella	4,085,120*	449,363	89%

Sources:

* JAMA. 2007;298(18):2155-2163

† CDC. Active Bacterial Core surveillance Report; *S. pneumoniae* 2008. (www.cdc.gov/abcs/survreports/spnew08.pdf)

‡ 2008 Active Bacterial Core surveillance

§ CDC. MMWR. February 6, 2009 / 58(RR02): 1-25

¶ New Vaccine Surveillance Network

Unsung Heroes of Polio Eradication

As long as polio exists anywhere, it is a threat to children everywhere.

Facts about the polio vaccine

In 1955, the polio vaccine is licensed for use, and the first vaccination campaigns begin.



In 1988, polio cases worldwide
125 countries = 350,000 cases



Today, polio cases worldwide
3 countries < 15 cases



Thanks to the work of unsung heroes

more than 500,000 deaths and more than 10 million cases of paralysis have been prevented since 1988.

POLIO ERADICATION IS WITHIN OUR REACH

Children still need to be vaccinated against polio. Without these heroes, within a decade we risk a resurgence of polio that could paralyze more than 200,000 children worldwide every year.



Polio eradication will prevent disability and save lives!

FOR MORE INFO ON POLIO ERADICATION:
www.cdc.gov/globalhealth/

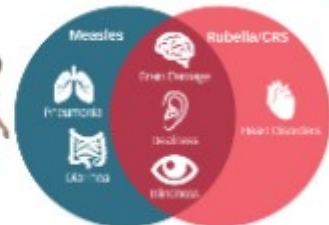
CS283418-A



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

MEASLES & RUBELLA MOVE FAST

Failure to vaccinate children against measles & rubella puts them at risk of severe health complications, such as



100,000 babies are born with CRS each year globally



A pregnant woman unvaccinated against rubella who is infected during her first trimester has up to a 90% chance of giving birth to a baby with congenital rubella syndrome (CRS) -that is if the baby survives.

Vaccination prevents mothers from giving birth to babies with CRS

#VACCINESWORK TO LEAVE NO ONE BEHIND

About 116.5 million children worldwide receive basic vaccines every year.

But 19.5 million children still miss out. About 60% of these children live in 10 countries:



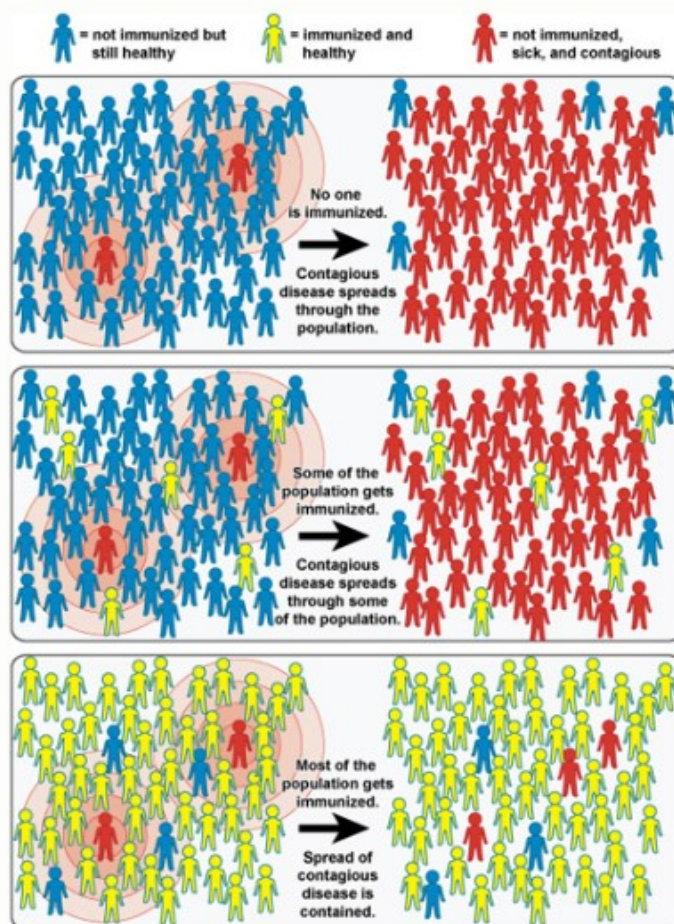
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a vacinação permite prevenir, anualmente, 2 a 3 milhões de mortes. As vacinas protegem a população de 26 doenças infeto-contagiosas, ajudando a limitar o aumento das resistências a antibióticos porque previnem a doença em primeira instância.

De acordo com a OMS, cerca de 116 milhões de crianças recebem as vacinas essenciais diariamente, correspondendo a 86% das crianças a nível mundial, mas cerca de 19,5 milhões de crianças não recebem vacinação básica. Cerca de 60% destas crianças vivem em 10 países: Nigéria (1,4 milhões), Índia (2,9 milhões), Paquistão (1,4 milhões), Indonésia (1 milhão), Etiópia (720 000), República Democrática do Congo (650 000), Iraque (440 000), Angola (410 000), Brasil (410 000), África do Sul (369 000)



Global and regional immunization profile									
2018: Provisional data as of 29-May-2019					Global				
Next overall update 15 July Next WHO UNICEF estimates 15 July									
Population data in thousands ¹									
	2018	2017	2016	2015	2014	2000	1990	1980	
Total population	7587569	7505330	7422347	7338698	7254440	6105188	5295629	4428145	
Live births	140317	140382	140389	140318	140151	130372	144127	131272	
Surviving infants	136044	136006	135905	135721	135436	123406	128837	114691	
Pop. less than 5 years	676134	675225	673593	671048	668069	606308	641785	544869	
Pop. less than 15 years	1960614	1949119	1936442	1922754	1909498	1839832	1742250	1564122	
Female 15-49 years	1886615	1875947	1864976	1853511	1841866	1568563	1313381	1055642	
Number of reported cases									
Diphtheria	16616	8819	7101	4535	7774	11625	23864	97511	
Japanese encephalitis	4402	4668	5399	4086	4810	-	-	-	
Measles	341092	173457	132413	214816	282078	853479	1374083	4211431	
Mumps	496534	560622	591684	385736	311599	544093	-	-	
Pertussis	129472	162938	174177	149089	177083	190475	476374	1982355	
Polio	-	96	42	106	415	2971	23390	52795	
Rubella	25442	16393	23418	23760	33514	670894	-	-	
Rubella (CRS)	441	835	369	282	142	156	-	-	
Tetanus (neonatal)	1883	2266	1997	3580	2238	17935	25293	13005	
Tetanus (total)	-	12509	13813	10337	12531	23711	64983	114251	
Yellow fever	354	876	1154	72	54	699	4339	144	
Percentage of target population vaccinated, by antigen									
<i>based on WHO-UNICEF estimates</i>									
<i>TT2plus is based on reported coverage</i>									
BCG	-	88	88	87	88	80	81	15	
DTP1	-	90	90	90	89	83	88	31	
DTP3	-	85	85	85	84	72	75	21	
HepB_BD	-	43	38	38	37	6	-	-	
HepB3	-	84	84	83	81	29	1	-	
Hib3	-	72	70	63	55	14	0	-	
IPV1	-	50	45	23	-	-	-	-	
MCV1	-	85	85	85	84	72	73	17	
MCV2	-	67	66	59	56	15	-	-	
PCV3	-	44	42	38	32	-	-	-	
Pol3	-	85	84	85	84	73	75	22	
RCV1	-	52	47	47	44	21	8	3	
RotaC	-	28	25	23	19	-	-	-	
TT2plus	72	73	72	70	67	62	55	9	
YFV	-	43	41	41	41	11	-	-	

Para que a população possa atingir um nível de imunidade adequado é necessário que exista um número mínimo de pessoas vacinadas. Só assim será possível evitar que determinada doença se propague por aqueles que não foram vacinados. Se uma parte da população não for vacinada, doenças que estão controladas (graças à vacinação) rapidamente vão reaparecer. Este efeito é designado de “imunidade de grupo” ou “efeito rebanho” e é uma forma de proteger toda uma comunidade contra doenças infeto-contagiosas através da vacinação de uma massa crítica dessa população. A vacinação protege mais do que a própria pessoa que está vacinada. Na verdade, por quebrar a cadeia de transmissão de uma doença, a vacinação protege indiretamente pessoas que não foram imunizadas. Isto significa que, quando muitos de nós são vacinados contra uma doença contagiosa, a maioria das pessoas que não estão imunizadas também está protegida. Este fenómeno ajuda bebés, recém-nascidos, mulheres grávidas, pacientes submetidos a quimioterapia ou pessoas com um sistema imunológico comprometido. Mas para tal acontecer será necessário que uma certa percentagem da população esteja vacinada. Daí a razão para as campanhas de sensibilização para a vacinação [89].



(adaptar esta imagem) [90]

REFERÊNCIAS:

[1] @OurWorldInData. Does the news reflect what we die from? 2019.

[2] Ct Scan Vs MRI, Important things to know for a patient, <https://www.regencymedicalcentre.com/ct-scan-vs-mri/>; 2018.

[3] Quais as principais diferenças entre ressonância magnética e tomografia computadorizada, <http://ecomax-cdi.com.br/blog/quais-as-principais-diferencas-entre-ressonancia-magnetica-e-tomografia-computadorizada/>; 2019.

[4] Mechanisms in Medicine - Interacted Animated Medical Education, <https://www.youtube.com/channel/UCvI8mk9dKfhidf8oVhYkaOg>; 2019.

[5] What is Metastasis? Cancer.net, <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/what-metastasis>; 2016.

[6] Anatomical Pathology, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/anatomical-pathology>; 2019.

[7] WHO | Cancer prevention, <https://www.who.int/cancer/prevention/en/>; 2017.

[8] Decreto-Lei 80/2018, 2018-10-15. In: República Dd, ed.; 2018.

[9] CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica | Missão, <https://www.ceic.pt/missao>; 2019.

[10] Melanoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>; 1980.

- [11] Rodríguez-Cerdeira C, Carnero Gregorio M, López-Barcenas A, Sánchez-Blanco E, Sánchez-Blanco B, Fabbrocini G, et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. *Mediators Inflamm* 2017;2017.
- [12] Haridas P, Institute of Health and Biomedical Innovation QUoT, Brisbane, Queensland, Australia, School of Mathematical Sciences QUoT, Brisbane, Queensland, Australia, McGovern JA, Institute of Health and Biomedical Innovation QUoT, Brisbane, Queensland, Australia, McElwain SDL, et al. Quantitative comparison of the spreading and invasion of radial growth phase and metastatic melanoma cells in a three-dimensional human skin equivalent model. *PeerJ* 2017;5.
- [13] WHO | Skin cancers, <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>; 2017.
- [14] WHO | Life expectancy. WHO 2018.
- [15] Jorge INdSDR. ESPERANÇA MÉDIA DE VIDA AUMENTOU CINCO ANOS ENTRE 2000 E 2015, 2016.
- [16] Aunan JR, Cho WC, Sørreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging Dis.* 2017, p. 628-42.
- [17] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
- [18] Chiang TW, le Sage C, Larrieu D, Demir M, Jackson SP. CRISPR-Cas9(D10A) nickase-based genotypic and phenotypic screening to enhance genome editing. *Sci Rep* 2016;6:24356.
- [19] Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell* 2014;25(3):304-17.
- [20] Dendritic cells - Latest research and news | Nature, <https://www.nature.com/subjects/dendritic-cells>; 2019.
- [21] Merad M, Salmon H. Cancer: A dendritic-cell brake on antitumour immunity. *Nature* 2015;523(7560):294.
- [22] Laranjo L. Cuidados de saúde centrados na pessoa e tecnologias de informação e comunicação: perspetivas atuais e futuras. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar* 2015;31(6).
- [23] Tralongo P, Ferraù F, Borsellino N, Verderame F, Caruso M, Giuffrida D, et al. Cancer patient-centered home care: a new model for health care in oncology. *Ther Clin Risk Manag.* 2011, p. 387-92.
- [24] Definition of patient advocate - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute. 2011.
- [25] What Is Cancer? - National Cancer Institute. 2007.
- [26] Parreira L. Importância da Genética Molecular em Oncologia. *Acta Médica Portuguesa* 1991;4(1):28-34.
- [27] Werner A, Mueller MH, Maura Grealy. *Development and Reproduction in Humans and Animal Model Species.* Springer; 2015.
- [28] Aktipis CA, Boddy AM, Jansen G, Hibner U, Hochberg ME, Maley CC, et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370(1673).
- [29] Chow AY. Cell Cycle Control, Oncogenes, Tumor Suppressors. *Nature Education* 2010.
- [30] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
- [31] The neuroendocrine system - Canadian Cancer Society, <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/cancer-type/neuroendocrine/neuroendocrine-tumours/the-neuroendocrine-system/?region=on>; 2019.
- [32] Considerações gerais sobre a hipófise - Distúrbios hormonais e metabólicos - Manual MSD Versão Saúde para a Família. 2019.
- [33] @mayoclinic. Hyperparathyroidism - Symptoms and causes. 2019.
- [34] Paratireoides - Função, Localização e Importância - Para que serve a Glândula? 2019.

- [35] Adrenal Glands, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/adrenal-glands>; 2019.
- [36] @LiveScience. Thymus: Facts, Function & Diseases. 2019.
- [37] Advanced and recurring thymic carcinoma is target of new clinical trial. 2018.
- [38] Action PC. Pancreatic Neuroendocrine Tumours · Pancreatic Cancer Action, <https://pancreaticcanceraction.org/about-pancreatic-cancer/what-is-pancreatic-cancer/pancreatic-neuroendocrine-tumours/>; 2019.
- [39] What Is The Pancreas?, <https://pathology.jhu.edu/pancreas/BasicOverview1.php?area=ba>; 2019.
- [40] Pancreatic Cancer - Medical Illustrations. 2012.
- [41] What Is Pancreatic Cancer?, <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/what-is-pancreatic-cancer.html>; 2019.
- [42] Lee A, Chan DL, Wong MH, Li BT, Lumba S, Clarke SJ, et al. Systematic Review of the Role of Targeted Therapy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;104(3):209-22.
- [43] Neuroendocrine Tumors - Introduction. 2012.
- [44] The Human Immune System and Infectious Disease | History of Vaccines. 2019.
- [45] Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018.
- [46] Microbiology and Immunology online - University of South Carolina School of Medicine, <http://www.microbiologybook.org/book/immunol-sta.htm>; 2019.
- [47] Manual da Imunoterapia | Cancro Online, <https://www.cancro-online.pt/imuno-oncologia/>; 2019.
- [48] Wraith DC. The Future of Immunotherapy: A 20-Year Perspective. *Front Immunol* 2017;8.
- [49] Narasimhan PB, Akabas L, Tariq S, Huda N, Bennuru S, Sabzevari H, et al. Similarities and differences between helminth parasites and cancer cell lines in shaping human monocytes: Insights into parallel mechanisms of immune evasion. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(4).
- [50] Immunotherapy by Cancer Type, <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/cancer-types>; 2019.
- [51] What Is Cancer Immunotherapy? | American Cancer Society, <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>; 2019.
- [52] Immunotherapy Treatment Types, <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types>; 2019.
- [53] Immunotherapy - Lungevity, <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/treatment-options/immunotherapy>; 2014.
- [54] Service SSNaI. The immune system's army is released to fight cancer with all its artillery, <https://www.agenciasinc.es/en/Multimedia/Infographics/The-immune-system-s-army-is-released-to-fight-cancer-with-all-its-artillery>; 2019.
- [55] Frontiers | Immune System, Friend or Foe of Oncolytic Virotherapy? | Oncology, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00106/full>; 2019.
- [56] Nature. Gene Expression, <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gene-expression-14121669>; 2019.
- [57] Sokolenko AP, Imyanitov EN. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. *Front Mol Biosci* 2018;5.
- [58] Pao W, Kris MG, Iafrate AJ, Ladanyi M, Janne PA, Wistuba, II, et al. Integration of molecular profiling into the lung cancer clinic. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5317-22.
- [59] WHO | Diabetes, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>; 2019.
- [60] Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2017;57(1):29-36.

- [61] What clinical trials are, <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>; 2014.
- [62] INFARMED. INFARMED | Ensaios Clínicos, 2019.
- [63] (PWC) P. Ensaios clínicos em Portugal. In: Apifarma, ed. *Estudo da Investigação Clínica em Portugal*. 2013.
- [64] Parasitism - Latest research and news | Nature, <https://www.nature.com/subjects/parasitism>; 2019.
- [65] Ashall F. Cancer cells and parasites: two of a kind. *Trends in Biochemical Sciences* 1986;11(12):518-20.
- [66] Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. 1956.
- [67] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029-33.
- [68] Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, Pestell RG, Tanowitz HB, Sotgia F, et al. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43(7):1045-51.
- [69] Eukaryotes, Cell Cycle | Nature, <https://www.nature.com/scitable/topicpage/eukaryotes-and-cell-cycle-14046014>; 2019.
- [70] Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. *J Pathol* 2012;226(2):352-64.
- [71] Definition of gene - NCI Dictionary of Genetics Terms - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/gene>; 2012.
- [72] Reference GH. How many chromosomes do people have?, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [73] Pancreatic Cancer - Nucleushealth.com, <http://hlp.nucleushealth.com/pancreatic-cancer/view-item?ItemID=74464>; 2019.
- [74] Vipoma - Distúrbios gastrointestinais - Manuais MSD edição para profissionais. 2019.
- [75] @CarcinoidNETs. What is an OctreoScan? - Carcinoid Cancer Foundation. 2019.
- [76] (ACR) RSoNARaACoR. Nuclear Medicine, General. 2019.
- [77] Chalabi M, Duluc C, Caron P, Vezzosi D, Guillermet-Guibert J, Pyronnet S, et al. Somatostatin analogs: does pharmacology impact antitumor efficacy? *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(3):115-27.
- [78] Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;3(7):643-51.
- [79] Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol* 2007;35(4):495-516.
- [80] Molecular targeted therapy_ Treating cancer with specificity | Elsevier Enhanced Reader. 2019.
- [81] Targeted Therapy - Beihing Puhua International Hospital, <http://puhuahospital.com/treatments/cancer/targeted>; 2019.
- [82] Side effects of chemotherapy, <https://waikato-bop.cancernz.org.nz/cancer-information/treatment/chemotherapy/side-effects/>; 2019.
- [83] WHO | Vaccines, <https://www.who.int/topics/vaccines/en/>; 2017.
- [84] Seasonal Influenza Vaccines | SpringerLink. 2009.
- [85] Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153741.
- [86] Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:42-58.
- [87] Farrant L. Vaccine Infographic, <https://www.behance.net/gallery/2878481/Vaccine-Infographic>; 2019.

- [88] Global Health Infographics - Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/default.html#Immunization-Anchor>; 2019.
- [89] The amazing power of vaccines, explained in 6 seconds, <https://www.weforum.org/agenda/2017/04/herd-immunity-explained/>; 2019.
- [90] @novapbs. What is Herd Immunity?, <https://www.pbs.org/wgbh/nova/article/herd-immunity/>; 2019.

PORQUE É QUE OS MÚSCULOS DEIXAM DE OBEDECER?

[CONCEITOS]

SABIA QUE

- **Quem é Pedro Souto?**

Pedro Souto, natural de Lisboa, filho da Nazaré, irmão do Nuno, companheiro da Margarida, pai de duas meninas: a Raquel e a Rita. Ouvinte fiel e espectador convicto. Encontra em Madonna a voz que o move rumo à primeira fila dos concertos que não se repetem da mesma forma. Corre o mundo com o olhar e perde-se nele para se permitir encontrar nos tempos e nos espaços da memória livre, em que desenvolvia funções como consultor informático.

Aos 39 anos é diagnosticado com ELA. Dois anos depois abraça uma nova missão e assume a Direção da Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica (APELA).

- **Zeca Afonso e a ELA**



Zeca Afonso (1929-1987), cantor e compositor português de música de intervenção, morreu aos 58 anos de idade, cinco anos depois de ter sido diagnosticado com Esclerose Lateral Amiotrófica.

- **O que é a APELA - Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica**

A APELA é uma organização não governamental, sem fins lucrativos, com estatuto de IPSS atribuído em 2009 e inscrita no livro da saúde. Foi fundada em 1997 por iniciativa do Professor Doutor Mamede de Carvalho, com o apoio da Professora Doutora Sales Luís, e envolveu um pequeno grupo de doentes que manifestaram interesse em pertencer a esta Associação.

A APELA tem como objetivos promover a divulgação da natureza da doença junto da sociedade civil, doentes, famílias, médicos e todo o pessoal técnico ligado à área da saúde, para além de apoiar os doentes com ELA e seus familiares no sentido de melhorar a informação sobre a doença e os ajudar na resolução dos mais variados problemas.

Contactos:

Lisboa: Rua Al Berto Lote 18, Lojas A e B, Olaias (Entrada pela Rua Wanda Ramos) 1900-918

Lisboa | Telf: 218 491 756; 968 356 350

Porto: Centro Hospitalar Conde de Ferreira, Rua de Costa Cabral 1659, 4200-227 Porto | Telf:

225 491 122; 924 398 050

Email: geral@apela.pt

Saiba mais em <https://www.apela.pt/>

- **Quem é Edgar Gomes?**

Edgar Gomes é investigador principal do IMM e também Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Fez o seu doutoramento em Portugal, mudando-se depois para Nova Iorque onde estudou os mecanismos moleculares envolvidos na movimentação das células num pós-doutoramento na Columbia University. Em 2007, ficou responsável por um grupo de investigação na Université Pierre et Marie Curie, Paris 6. O seu laboratório no IMM, estabelecido em 2014, estuda como é que a ligação entre o núcleo e o esqueleto das células contribui para as funções da célula e na fisiologia do organismo, usando o músculo como caso de estudo e combinando diferentes ferramentas de microscopia.

- **Quem é Mamede de Carvalho?**

Mamede de Carvalho é Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Diretor do Instituto de Fisiologia da mesma Faculdade e investigador principal do IMM. Licenciou-se em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, tendo-se doutorado na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa onde também obteve a Agregação. Nos últimos 25 anos, tem-se dedicado à investigação em Esclerose Lateral Amiotrófica, colaborando em diversos projetos e protocolos nacionais e internacionais. Foi um dos fundadores da Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica (APELA) em 1997, com o objetivo de divulgar a doença na sociedade civil e esclarecer doentes, famílias, médicos e pessoal técnico da área da saúde

- **Quem foi Stephen Hawking**

Stephen William Hawking nasceu em 1942 em Oxford, Inglaterra. Formou-se em Física na Universidade de Oxford, obteve o seu doutoramento em Cosmologia em 1965 e foi professor emérito na Universidade de Cambridge. Foi ainda Diretor de investigação do Departamento de Matemática Aplicada e Física Teórica e fundador do Centro de Cosmologia Teórica da Universidade de Cambridge.

Aos 21 anos, após uma queda de patins, Stephen Hawking foi diagnosticado com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e com uma esperança de vida de 2 anos. Apesar do diagnóstico devastador, em 1965, Stephen casa-se com Jane Wilde.

Em 1970, Stephen deixou de andar e começou a usar cadeira de rodas. Na altura já tinha três filhos e era um físico reconhecido. Em 1985, e como resultado de uma pneumonia, foi submetido a uma traqueostomia e nunca mais falou sem apoio de meios técnicos. Começou a comunicar com o mundo através de um sistema informático complexo. Possuía um *tablet* no braço da sua cadeira de rodas e um programa que fornecia um teclado inteligente cujo cursor poderia ser movido através de pequenos movimentos que realizava com a face. O movimento da sua bochecha era detetado por um interruptor infravermelho localizado nos seus óculos. As frases que construía desta forma eram enviadas para um sintetizador que simulava a sua voz.

Stephen Hawking faleceu em Inglaterra no dia 14 de março de 2018, aos 76 anos de idade, 55 anos depois de ter sido diagnosticado com ELA.

Vários documentários foram produzidos sobre a vida de Stephen Hawking. Em 2004 a BBC produziu o filme "Hawking" que retrata a vida do cientista enquanto estudante de doutoramento e durante o período em que foi diagnosticada a doença. O filme "The Theory of Everything" (2014) retrata a história da vida de Stephen Hawking e Jane Wilde, explorando a relação de ambos e a crescente incapacidade física de Stephen Hawking.



Stephen Hawking a 5 de maio de 2006
(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stephen_Hawking_050506.jpg)

- **O QUE É O RILUZOL?**

O Riluzol é o único medicamento aprovado pela “Food and Drug Administration” (FDA) para a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Este medicamento foi aprovado em 1995 na sequência dos ensaios clínicos realizados. Apesar de estar associado a um curto benefício de sobrevivência de 2 a 3 meses, a adoção subsequente do Riluzol no tratamento para ELA foi reflexo de uma necessidade desesperada de opções terapêuticas face a esta doença devastadoramente progressiva. Mais de duas décadas após a aprovação de Riluzol, ainda não foi descoberto um tratamento mais eficaz para a ELA [1, 2]

- **Diagnóstico precoce e testes genéticos**

Estudos de famílias com ELA permitiram identificar mais de 30 genes associados à doença, responsáveis por cerca de 2/3 dos casos de ELA familiar e aproximadamente 10% dos casos de ELA esporádica.

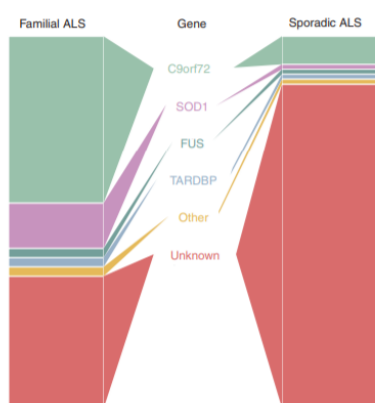


Figure 1 The proportion of amyotrophic lateral sclerosis cases attributable to each gene in populations of European descent.

O desenvolvimento da tecnologia de análise genética tem permitido aos clínicos aumentarem a gama de opções para deteção precoce da ELA. Há relativamente pouco tempo, o teste genético para ELA limitava-se ao sequenciamento do gene SOD1. Atualmente, uma variedade de testes genéticos pode ser realizada para identificar alterações no gene C9orf72, entre outros genes. A avaliação dos parâmetros clínicos, do histórico familiar e a análise genealógica, são fundamentais para a avaliação de risco e aconselhamento genético dos doentes.

Os testes genéticos podem ajudar os doentes com ELA a compreenderem a razão da sua condição, permitindo uma correta avaliação do risco genético e indicação de testes genéticos a membros da família. Os resultados dos testes genéticos poderão ainda ser utilizados na

Medicina de Precisão para que sejam feitos tratamentos específicos adaptados ao perfil genético de cada indivíduo

- **Quem foi Lou Gehrig?**

Henry Louis (“Lou”) Gehrig (1903 a 1941) foi um jogador de baseball, norte-americano, popularmente apelidado de “Cavalo de Ferro” pela sua força e pelos vários recordes que estabeleceu. Ao longo da sua carreira, Gehrig era um símbolo de indestrutibilidade. Realizou 2130 jogos pelos *New York Yankees* durante 17 anos consecutivos e venceu seis títulos. Em meados de 1938 os números de Gehrig, que se mantém ainda hoje como um dos melhores jogadores de sempre, começaram a baixar drasticamente. Por decisão sua, sai da equipa porque sabia que fisicamente algo estava errado. Foi diagnosticado com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) em 1939 e morreu dois anos depois, com 37 anos, a 2 de Junho de 1941. Até hoje a ELA ainda é conhecida nos Estados Unidos como a “Doença de Lou Gehrig”.



Aceda ao vídeo da despedida de Lou Gehrig’s – QR code para o link https://www.youtube.com/watch?v=Jl8R_9pCaDE

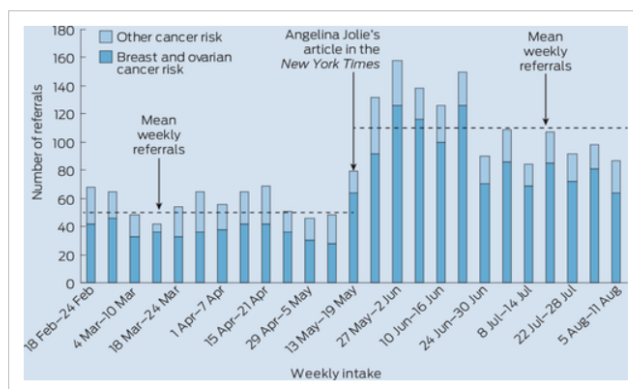
- **Angelina Jolie e a mutação BRCA**



A 14 de Maio de 2013 através de um testemunho publicado no jornal *The New York Times*, a atriz Angelina Jolie anunciou ao mundo que possuía uma mutação no gene BRCA1 que aumentava significativamente o risco de cancro na mama (87%) e nos ovários (50%). Como resultado desta condição, decidira fazer uma mastectomia bilateral (remoção completa das duas mamas) seguida de reconstrução cirúrgica. Angelina confessa que a sua mãe, durante quase uma década, combateu o cancro, sem sucesso, e morreu aos 56 anos. Escreve sobre como esta decisão pode ajudar outras

mulheres em situação semelhante e que vivem “na sombra do cancro”. Aceda à notícia do *The New York Times* – QR code para o link: <https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>

Nas semanas após o anúncio feito no *The New York Times*, verificou-se o chamado “Efeito Angelina Jolie” associado a um aumento de procura de testes genéticos por parte de mulheres com história familiar de cancro.



Weekly referrals to the FCCs at Royal Melbourne Hospital and Peter MacCallum Cancer Centre over 3 months before and after Angelina Jolie's article in the *New York Times* on 14 May 2013

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja13.11218?sid=nlm%3Apubmed>

O que é um Centro de Referência?

“Um Centro de Referência é qualquer serviço, departamento ou unidade de saúde que é reconhecido como o expoente máximo de competências na prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade em situações clínicas que exigem uma concentração de recursos técnicos e tecnológicos altamente diferenciados, de conhecimento e experiência, devido à baixa prevalência da doença, à complexidade no seu diagnóstico ou tratamento e/ou aos custos elevados da mesma, sendo capaz de conduzir formação pós-graduada e investigação científica nas respetivas áreas médicas”[48].

Em Portugal não existe estabelecido um centro de referência para a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Consulte a lista e contactos dos coordenadores dos centros de referência aqui (QR Code)

<https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/i023518.pdf>

INFORMAÇÃO EM 2 MINUTOS

- **O que é a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)?**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) foi descrita pela primeira vez em 1869 pelo Dr. Jean-Martin Charcot em França, e caracteriza-se por ser uma doença neurológica pouco frequente, progressiva, que afeta adultos, resultando da degeneração das células nervosas responsáveis por controlar os movimentos musculares voluntários. Estes movimentos incluem a fala, o caminhar, a respiração, a deglutição e outros movimentos gerais do corpo. Atualmente não há cura para a ELA, nem nenhum tratamento efetivo para interromper ou reverter a progressão da doença. A causa de ELA é desconhecida, no entanto já foram identificados genes e estilos de vida ou fatores ambientais que podem estar associados à doença [3-6].

Estima-se que a incidência mundial de ELA seja de cerca de 1,9 por cada 100.000 indivíduos [7].

Para melhor compreender a origem desta doença é importante reter que nos seres humanos, e em todos os vertebrados, o sistema nervoso pode ser dividido em duas secções:

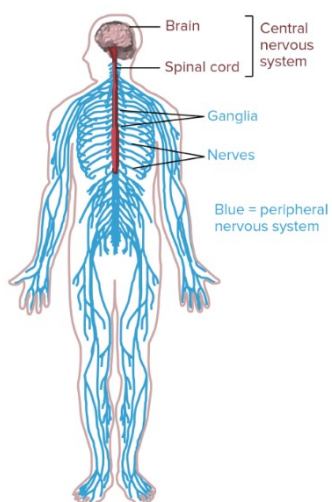


Image modified from "Nervous system diagram" by Mediun9 (CC BY-SA 4.0).

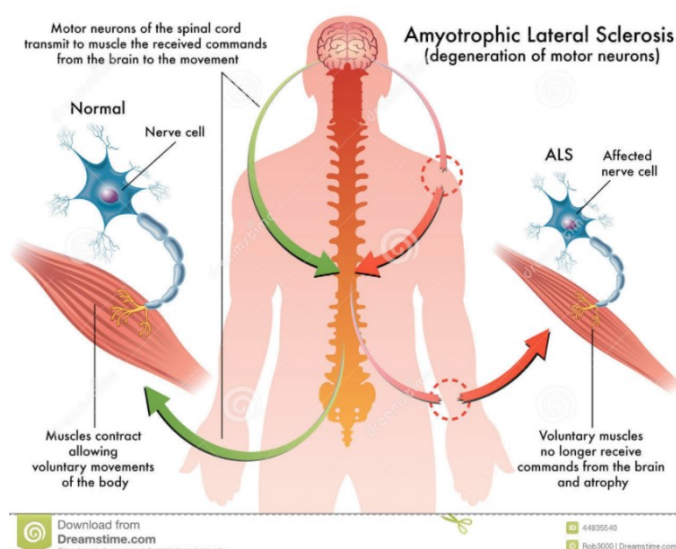
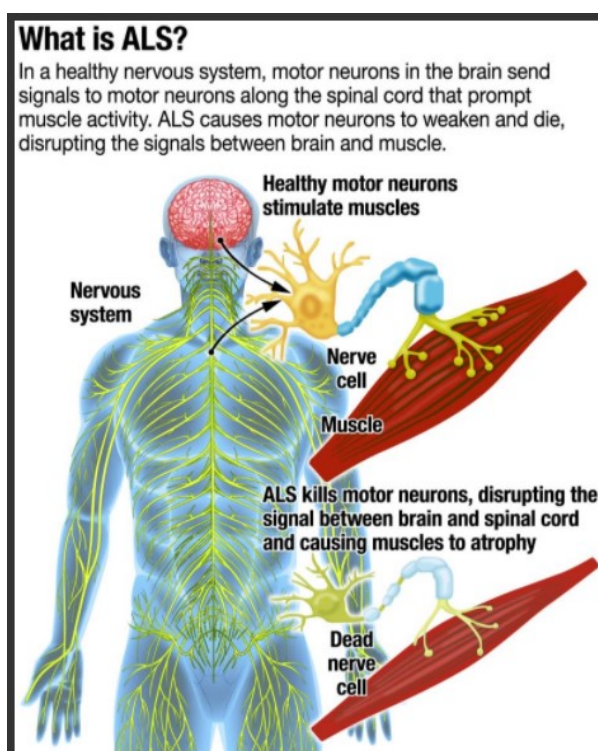
- **O sistema nervoso central (SNC)** – constituído pelo **cérebro, tronco cerebral** e pela **medula espinhal**. O SNC é responsável pela análise de toda a informação e organização de uma resposta integrada.

- **O sistema nervoso periférico (SNP)** – constituído pelos neurónios e seus prolongamentos (axónios). Inclui **axónios sensitivos** localizados fora do SNC (que trazem sinais para o SNC) e **axónios motores** (que levam sinais para fora do SNC). Estes pertencem aos neurónios motores, localizados dentro do SNC.

<https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>

A ELA pertence a um grupo mais amplo de doenças conhecidas como doenças do neurónio motor, causadas por degeneração gradual e morte dos neurónios motores. Os neurónios motores são células nervosas que se localizam no cérebro, no tronco cerebral e na medula espinhal, innervando os músculos voluntários de todo o corpo, estando pois envolvidos na comunicação entre o cérebro e os músculos associados ao movimento.

No sistema nervoso saudável, os neurónios motores ao longo da medula espinhal enviam sinais para a periferia, visando controlar a atividade muscular. Nos doentes com ELA, os neurónios motores degeneram ou morrem e deixam de enviar sinais para os músculos. Gradualmente os músculos enfraquecem, contraem de forma involuntária (as chamadas fasciculações) e perdem volume, atrofiando. A consequência é que os músculos que nos permitem realizar os mais variados movimentos desde andar, falar, mastigar, engolir,



respirar, vão perdendo a sua função.

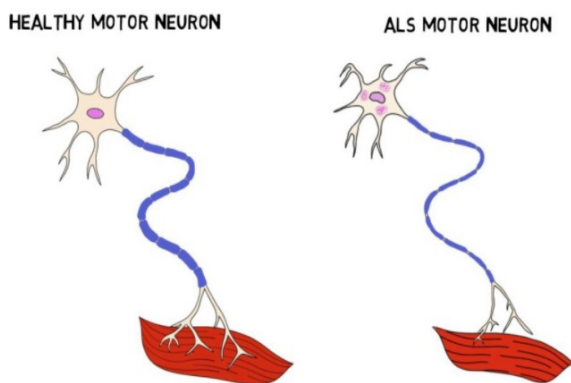
Juntamente com esta também

<https://nl.dreamstime.com/stock-illustratie->

[als-amyotrophic-zijdsclerose-image44835540](https://nl.dreamstime.com/stock-illustratie-als-amyotrophic-zijdsclerose-image44835540)

Adaptar esta imagem: retirada do site <https://www.pnrdfeldman.org/neurological-diseases/amyotrophic-lateral-sclerosis/>

<https://www.pnrdfeldman.org/neurological-diseases/amyotrophic-lateral-sclerosis/>

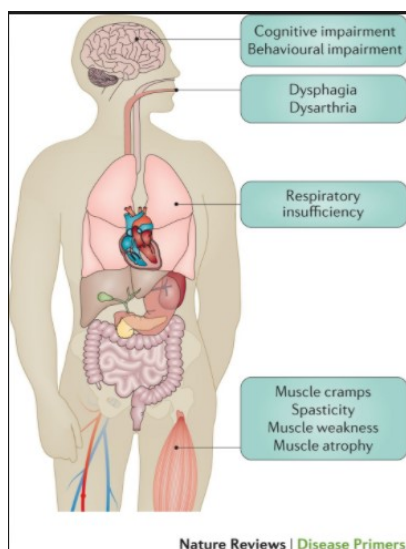


Adaptar esta imagem - provém de um site generalista

<http://onlineresize.club/pictures-club.html>

Sintomas

Os primeiros sintomas de ELA quase sempre incluem fraqueza muscular. Para muitos doentes, o primeiro sinal de ELA pode aparecer a nível das mãos ou braços, quando experimentam dificuldades com tarefas simples como abotoar a camisa, escrever ou abrir uma porta com chave. Noutros casos, os sintomas afetam uma das pernas e as pessoas experimentam perturbação funcional ao caminhar ou a correr. Outros indivíduos podem notar problemas na fala ou na deglutição. Independentemente do tipo de sintomas iniciais, gradualmente, todos os músculos sob controlo voluntário são afetados e os indivíduos perdem força, e a capacidade de falar, comer, mover-se e respirar.



Apesar da sequência de sintomas e do ritmo de progressão da doença variar de pessoa para pessoa, os doentes acabam por perder a capacidade de marcha, o uso dos membros superiores e a articulação verbal, assim como desenvolvem fadiga respiratória.

A maioria das pessoas morre de insuficiência respiratória, geralmente no intervalo de 3 a 5 anos, a partir do momento em que os sintomas aparecem pela primeira vez. No entanto, cerca de 10% de doentes com ELA sobrevivem por 10 ou mais anos [3, 8] .

Adaptar esta imagem com os principais sintomas de ELA[9]

- **O que estuda o laboratório de Edgar Gomes?**

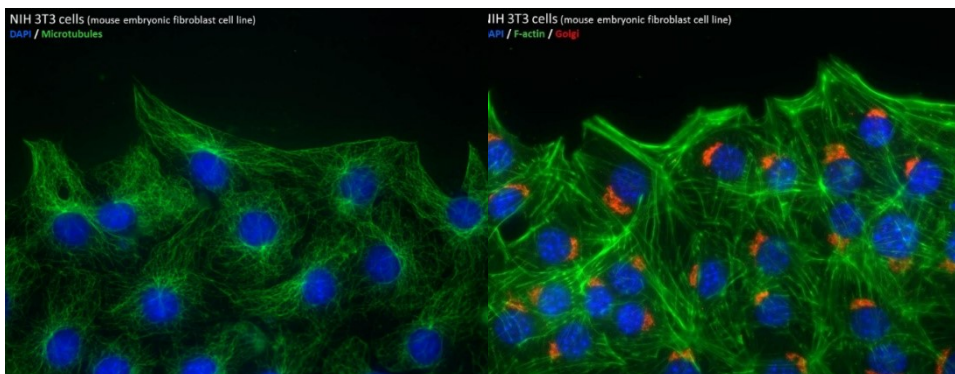
O laboratório de Edgar Gomes no IMM estuda a arquitetura celular.

Todas as células possuem um esqueleto interno, designado de citoesqueleto, e um núcleo. A ligação do núcleo ao citoesqueleto é relevante para vários processos celulares, entre os quais o posicionamento do núcleo no citoplasma. Perturbações destas ligações e do posicionamento nuclear podem resultar em várias patologias.

O laboratório de Edgar Gomes interessa-se por compreender os processos envolvidos nestas ligações e o papel do posicionamento do núcleo na função da célula.

O seu laboratório estuda os mecanismos de migração celular e formação de células musculares esqueléticas, processos em que a ligação entre o núcleo e o citoesqueleto e o correcto posicionamento do núcleo são importantes.

No laboratório são usadas diferentes abordagens moleculares e celulares em combinação com a análise em vídeo[10] .



Imagens de células de ratinho com marcação para o núcleo (azul), citoesqueleto (verde) e complexo de Golgi (uma estrutura celular, marcada a vermelho). Ambas as imagens evidenciam as células a moverem-se ou a migrarem para o espaço a “preto” (imagens cedidas pelo laboratório de Edgar Gomes).

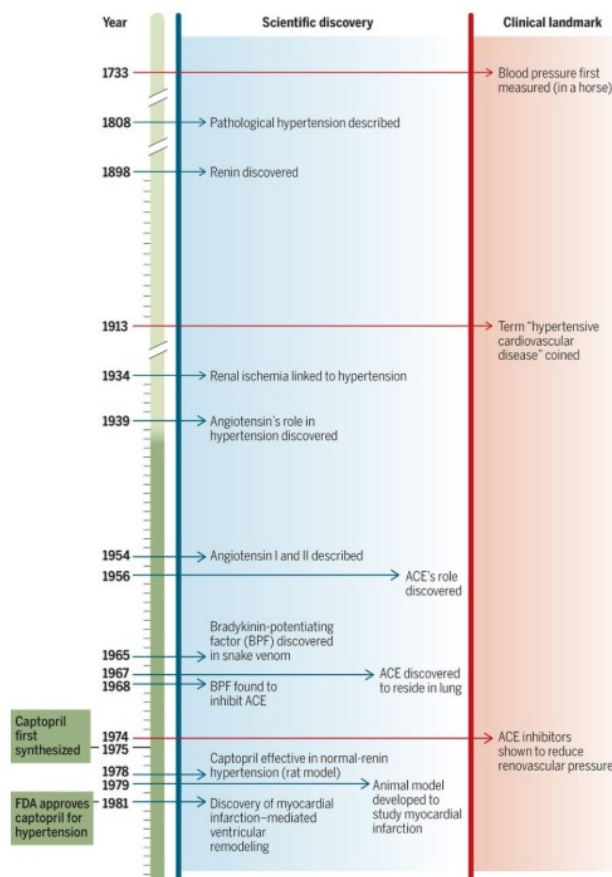
Publicações de Edgar Gomes: *aceder por QR code ao link*
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gomes%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=29241690

- **A importância da Ciência fundamental ou básica**

A importância da ciência fundamental ou básica

A investigação fundamental ou básica fornece a base do conhecimento para a ciência aplicada. Este tipo de investigação abrange disciplinas científicas como a biologia celular e molecular, bioquímica, microbiologia, fisiologia, farmacologia, entre outras. Envolve estudos em laboratório com culturas de células e experiências que incluem modelos animais.

Alguns dos medicamentos e terapias mais transformadoras existem devido a descobertas que foram feitas pela ciência fundamental sem antecipar o seu resultado prático. Em muitos dos casos, a sua relevância terapêutica só surge décadas depois [11] .



Exemplo da linha do tempo que evidencia as descobertas no âmbito da investigação fundamental que tiveram lugar para a aprovação do medicamento Captopril utilizado para o tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca [11] .

Outro exemplo de como a Investigação básica é importante e tem impacto na saúde humana será evidenciado mais à frente aquando da explicação da tecnologia CRISPR.

A investigação fundamental pode abordar questões clínicas numa perspectiva reducionista que inclui a descoberta e análise de genes únicos ou marcadores genéticos de doenças, a sequenciação e manipulação dos genes, ou focar-se nos mecanismos subjacentes ao funcionamento das células e dos seus constituintes [12] .

Discussões sobre o valor para a sociedade da investigação fundamental têm estado na ordem do dia. Num tempo em que os recursos financeiros são restritos, será que este trabalho precisa de uma justificação de valor em termos de resultados práticos para ser realizado? Será que o financiamento para a ciência deveria preocupar-se com a descoberta por si só ou com projetos mais ligados à descoberta de novos fármacos? Será que esta mudança aumentaria o número de terapias a longo prazo?

A investigação fundamental expande o nosso conhecimento levando à inovação. Para além de permitir compreender o mundo em que vivemos, esta investigação fornece *respostas* para vários campos científicos e conduz a descobertas que seriam impossíveis de conseguir sem esta compreensão. A investigação fundamental, na realidade, abre caminho para as grandes descobertas com impacto na saúde e na vida das pessoas. [13]

- **Estudos que evidenciam a importância da sinalização muscular sobre as células nervosas**

Em 2012, investigadores do *Skirball Institute of Biomolecular Medicine* em Nova Iorque investigaram uma nova abordagem para a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) visando a via de sinalização retrógrada ^{a)} com origem no músculo e que estimula a ligação dos terminais nervosos a esse músculo.

Nesta investigação foram utilizados dois tipos de ratinhos transgénicos (que possuem um ou mais genes de outra espécie) e que servem de modelo experimental para o estudo da ELA:

- ratinhos SOD1-G93A que expressam quantidades elevadas da proteína mutante SOD1 e como tal desenvolvem degeneração dos neurónios motores da espinal medula no início da idade adulta, e defeito motor progressivo com conseqüente paralisia.

- ratinhos MuSK que expressam um recetor necessário para a sinalização retrógrada.

Estes ratinhos foram cruzados entre si e utilizados testes histológicos e comportamentais para avaliar o comportamento motor.

Foi verificado que um aumento de MuSK (o recetor para a sinalização retrógrada) atrasou o início e reduziu a extensão da denervação muscular, melhorando a função motora por mais de um mês, sem alterar a sobrevida. Os investigadores sugeriram assim que o aumento da atividade de MuSK tem o potencial de melhorar a função motora em pacientes de ELA [14].

a) Uma via de sinalização corresponde a todo o processo que envolve a comunicação coordenada entre células, ou entre as células e o meio envolvente. Vias de sinalização retrógrada são todas as vias de sinalização que são feitas em sentido inverso. Neste caso específico, a via de sinalização normal é do nervo motor para o músculo. A via de sinalização retrógrada corresponde à sinalização feita do músculo para o nervo motor.

Em 2016, os investigadores trataram os ratinhos SOD1-G93A com um anticorpo que se liga ao recetor MuSK e estimula a sinalização retrógrada (do músculo para o nervo motor). Este trabalho tinha como objetivo comprovar se o aumento da sinalização retrógrada muscular retardaria a degenerescência das terminações nervosas motoras terminais que inervam o músculo.

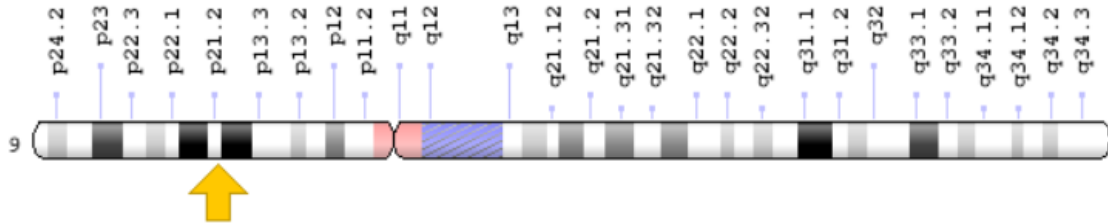
As experiências mostraram que o anticorpo administrado após o início da doença levou a uma redução da degenerescência das terminações nervosas motoras terminais, preservando os neurónios motores, resultando em melhoria da função muscular. Como resultado, os ratinhos que receberam o tratamento com o anticorpo tiveram uma esperança de vida superior comparativamente com aqueles que não receberam esse tratamento.

Estas evidências sugerem uma nova estratégia terapêutica possível para os doentes com ELA que eventualmente pode vir a ser utilizada em combinação com outros tipos de terapias [15].

- **O gene C9orf72**

O gene C9orf72 está localizado no cromossoma 9 e é responsável pela produção de uma proteína encontrada em vários tecidos. Esta proteína é abundante em neurónios do córtex cerebral (camada exterior do cérebro) e em neurónios que controlam o movimento (neurónios

motores) e que estão localizados na medula espinhal. Acredita-se que a proteína C9orf72 esteja localizada na região terminal do neurónio numa área designada de terminal pré-sináptico. Esta área é importante para enviar e receber sinais entre os neurónios.



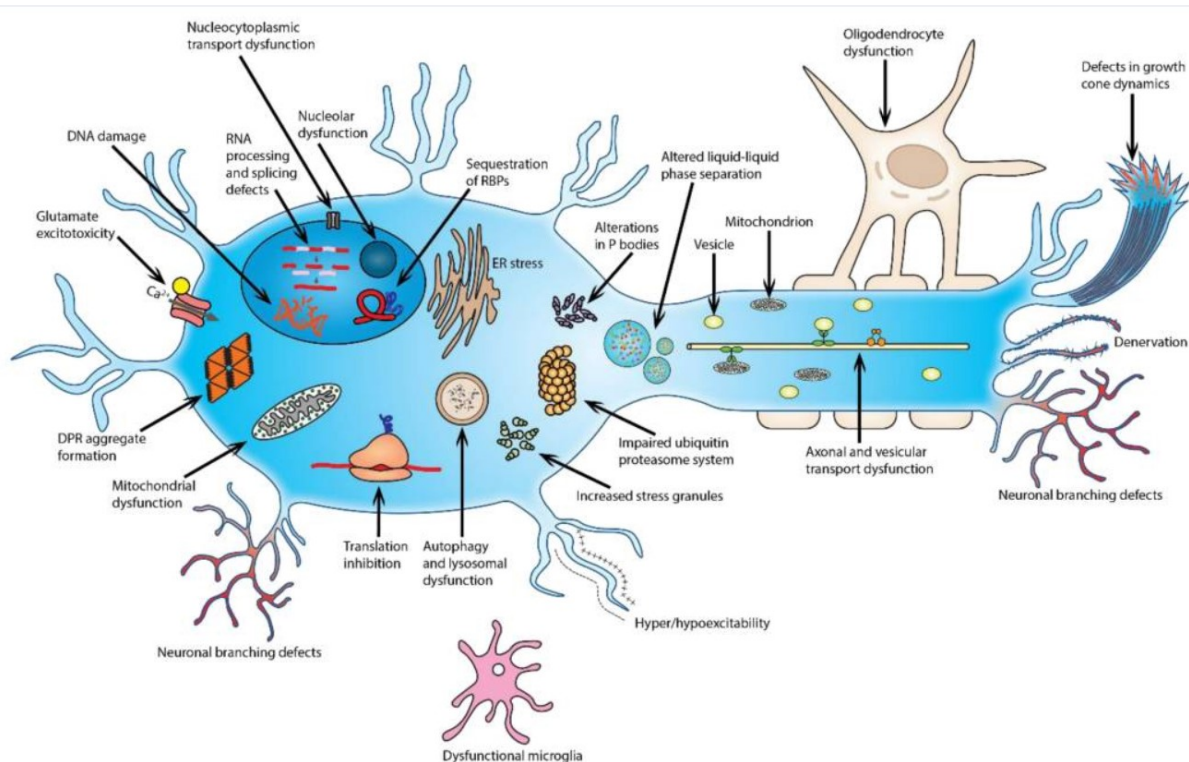
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/C9orf72#location>

Pensa-se que a proteína C9orf72 influencia a produção de mRNA ^{a)}, o transporte de mRNA no interior da célula, e a produção de proteínas a partir desse mRNA.

Mutações no gene C9orf72 causam Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Ainda não é claro se estas mutações reduzem a função da proteína C9orf72 ou levam à produção de uma proteína com função anormal que resulta na formação de agregados proteicos. A falta de função desta proteína pode levar à morte prematura dos neurónios motores, através de uma série de disfunções celulares que resultam em ELA[16].

Alguns indivíduos com mutações neste gene também desenvolvem uma condição designada de demência frontotemporal, uma doença que afeta a personalidade, o comportamento e a linguagem. Não foi ainda identificada a razão porque alguns indivíduos com mutações neste gene desenvolvem demência e outros não[17].

^{a)} mRNA é o acrónimo de “*messenger Ribonucleic Acid*”, molécula sintetizada a partir do DNA e que está envolvida em vários processos relacionados com a produção de proteínas na célula.



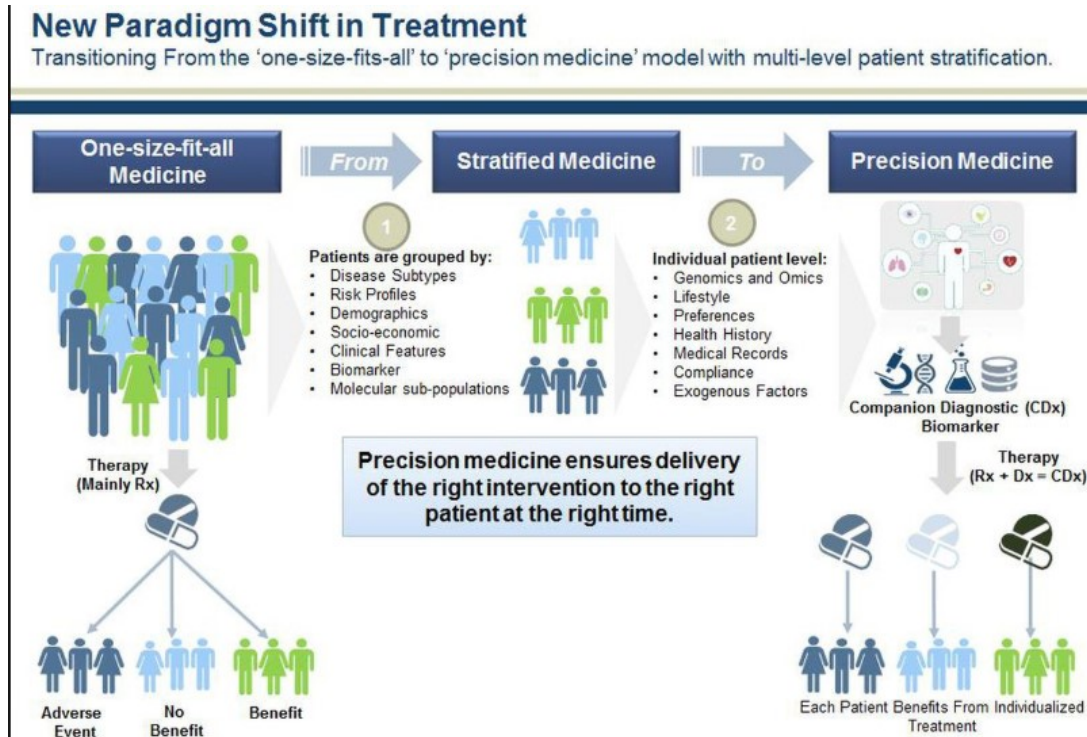
Uma variedade de funções celulares são afetadas pela disfunção do gene C9orf72, algumas destas funções estão relacionadas com a ELA e a demência frontotemporal – Adaptar esta imagem Nature[16]

- **O que é a Medicina de Precisão?**

A Medicina de Precisão pode ser definida como “uma abordagem emergente para o tratamento e prevenção de doenças que leva em conta a variabilidade individual de genes, ambiente e estilo de vida para cada pessoa”[18]. Este tipo de abordagem permite prever de forma mais precisa qual o tipo de tratamento e quais as estratégias de prevenção para dada doença em cada grupo de pacientes. A Medicina de Precisão contrasta com uma abordagem única e generalista na qual as estratégias de tratamento e prevenção da doença são as mesmas para todos os doentes.

A Medicina de Precisão foca-se assim em estratégias de tratamento personalizadas, os tratamentos são direcionados às necessidades de cada paciente individualmente, ou seja, aos aspetos que distinguem um indivíduo de outros indivíduos com apresentações clínicas semelhantes. Estes aspetos incluem características genéticas, presença de certos biomarcadores, características fenotípicas (observáveis) ou psicossociais, entre outras.

O objetivo é que as soluções terapêuticas sejam mais eficientes porque são adaptadas especificamente a determinado indivíduo ou grupo específico de pacientes[19].



Adaptar esta imagem: retirada de

<https://www.forbes.com/sites/reenitadas/2017/03/08/drug-development-industry-bets-big-on-precision-medicine-5-top-trends-shaping-future-care-delivery/#4e18786f5d3a>

- **Os quatro grandes centros de investigação na área de Lisboa**

Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM)

O iMM - Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes é considerado um dos principais institutos de investigação científica em Portugal. Privado e sem fins lucrativos, oferece um ambiente científico dinâmico e vibrante, onde o objetivo é promover a investigação biomédica básica, clínica, e de translação.

Fundado em 2002, o iMM estabeleceu-se como um instituto de investigação biomédica competitivo em termos nacionais e internacionais.

A estratégia tem sido definida por um aumento constante centrado na excelência, e na investigação de alto impacto, apoiada sempre por recursos humanos de alta qualidade, numa

atmosfera onde todos - investigador, pessoal técnico e administrativo - contribuem para o sucesso da instituição, e criação de conhecimentos que terão impacto na saúde humana.

O IMM constitui-se como um Pólo de excelência na investigação biomédica pela interação única e privilegiada que mantém com o Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte-Hospital de Santa Maria e a Faculdade de Medicina de Lisboa (Universidade de Lisboa), permitindo aliar as componentes de investigação com a clínica e o ensino.

QR Code para o vídeo IMM <https://imm.medicina.ulisboa.pt/pt/servicos/servicos-administrativos/comunicacao/>

QR Code para Site: <https://Imm.medicina.ulisboa.pt>

Instituto Gulbenkian Ciência (IGC)

O Instituto Gulbenkian Ciência (IGC) é um instituto dedicado à investigação biomédica, ao ensino e à transformação da sociedade através da ciência. A sua origem remonta a 1967.

Os valores que o IGC pretende disseminar são a excelência científica, originalidade, comunicação, tolerância e cooperação. Estes valores estão totalmente alinhados com os princípios da Fundação Calouste Gulbenkian, da qual o IGC faz parte.

O IGC tem como missão atender aos desafios globais da Ciência, inovando nas descobertas e no ensino, e colocando a Ciência no centro da Sociedade, através do ambiente multidisciplinar e multicultural que promove.

Integrado numa rede de investigação a nível nacional e internacional, o IGC faz parte do *Campus* de Oeiras, e de outros centros de investigação básica e aplicada em biologia, biotecnologia, química e medicina, entre eles o Instituto de Tecnologia Química e Aplicada (ITQB) da Universidade Nova de Lisboa e o Instituto de Biologia Experimental e Tecnológica (iBET)

QR code para um dos vídeos disponíveis em (ou todos os vídeos):

http://www.igc.gulbenkian.pt/pages/facilities.php/A=325_collection=article

QR Code para Site: <http://www.igc.gulbenkian.pt/pages/homepage.php>

Fundação Champalimaud

A Fundação Champalimaud faz investigação em áreas de ponta e tem como prioridade estimular descobertas que beneficiem as pessoas, bem como patrocinar novos padrões de conhecimento. Desenvolve a sua atividade no Centro Champalimaud, em Lisboa, nas áreas das neurociências e do cancro através de programas de investigação e da prestação de serviços clínicos de excelência, levando também a cabo, fora de portas, um programa de luta contra a cegueira.

Com independência, rigor, dedicação e criatividade, e obedecendo aos mais elevados padrões éticos e científicos, pretende criar um ambiente propício ao desenvolvimento de programas avançados de investigação biomédica e à prestação interdisciplinar de cuidados clínicos, numa perspetiva translacional, que resultem em descobertas pioneiras na área da saúde com um reflexo direto na qualidade de vida das pessoas.

Através da sua atuação, a Fundação pretende ser líder mundial na inovação científica e tecnológica com o objetivo último de prevenir, diagnosticar e tratar a doença, orientada por uma postura de desafio constante e contribuindo para uma sociedade mais desperta para os problemas de saúde que atingem a humanidade.

QR Code para Site <https://www.fchampalimaud.org/>

Centro de Investigação em Doenças Crónicas (CEDOC)

O Centro de Investigação em Doenças Crónicas (CEDOC) está integrado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa e constitui-se como um centro de excelência reconhecido internacionalmente na investigação biomédica, translacional e clínica em doenças crónicas.

O CEDOC tem como objetivos: o desenvolvimento de abordagens multidisciplinares para doenças crónicas, o desenvolvimento de redes integradas com parcerias estratégicas nacionais e internacionais, contribuir para o desenvolvimento de novas tecnologias, atrair estudantes de Medicina e jovens investigadores, atrair financiamento nacional e internacional significativo.

Em 2011, o CEDOC juntou-se ao IGC, ao ITQB e ao IBET. O ambiente multidisciplinar focado na investigação translacional proporciona um ambiente atraente e criativo para os estudantes de Medicina e investigadores.

QR Code para Site <http://cedoc.unl.pt/>

- **Financiamento da ciência em Portugal**

O principal agente financiador da Ciência em Portugal é o Estado, através da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT). A FCT foi criada em 1997 e tem como missão promover o desenvolvimento científico e tecnológico em Portugal, através de diversos tipos de financiamento destinados a instituições, a equipas de investigação e a cientistas nas diferentes áreas do conhecimento.

A atribuição de financiamento pela FCT envolve um criterioso processo de seleção e de revisão por pares em concursos competitivos, onde participam revisores independentes.

Os diferentes instrumentos de financiamento permitem apoiar a formação avançada, a investigação e o desenvolvimento, a criação e o acesso a infraestruturas de investigação, a promoção de redes internacionais, conferências, comunicação de ciência e interação com empresas, e assumem diversas formas, desde bolsas de doutoramento e de pós-doutoramento atribuídas a cientistas, projetos de I&D em todas as áreas do conhecimento, financiamento plurianual às instituições de I&D, a infraestruturas de investigação, entre outros.

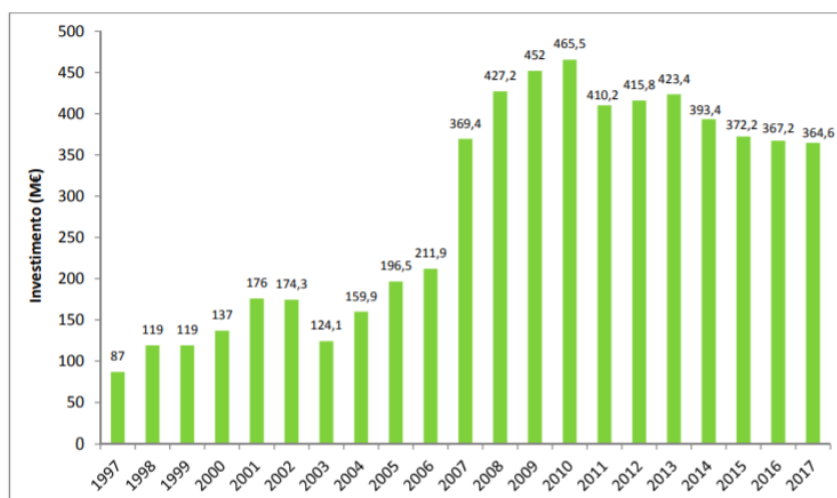


Gráfico I – Investimento anual da FCT

Figura 1 – Investimento anual da FCT atribuído a todas as áreas do conhecimento entre 1997 e 2017

<https://www.fct.pt/estatisticas/ResumoEstatisticasVisaoGlobal.pdf>

Em 2017, 43% do investimento destinou-se a Bolsas e Emprego Científico, 26% ao financiamento de instituições e infraestruturas de I&D, 10% a projetos de I&D, 14% à cooperação internacional e 7% a outras atividades.

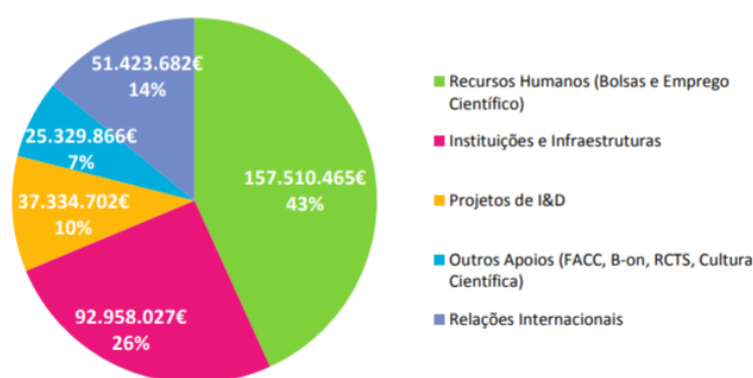


Gráfico VIII – Investimento (%) por área de atuação em 2017

<https://www.fct.pt/estatisticas/ResumoEstatisticasVisaoGlobal.pdf>

Conheça as estatísticas da FCT em termos de investimento global e investimento por área de atuação através do QR Code [em:

<https://www.fct.pt/estatisticas/ResumoEstatisticasVisaoGlobal.pdf>

A nível nacional poderão ainda existir acordos de cooperação que permitam obter outras formas de financiamento não dependente da FCT, como sejam acordos com universidades e instituições públicas ou privadas (exemplo a Fundação Calouste Gulbenkian, indústria farmacêutica, entre outras).

A FCT é responsável pelo apoio à internacionalização do Sistema Nacional de Investigação e Inovação e, como tal, apoia a participação da comunidade científica em diversos programas internacionais, nomeadamente o Horizonte 2020, o 7º Programa Quadro (2007-2013), entre

outros programas e redes científicas. Aceda ao QR Code para toda a informação em: <https://www.fct.pt/apoios/cooptrans/>

Em termos de financiamento europeu, o Conselho Europeu de Investigação (ERC) constitui-se como o primeiro organismo pan-Europeu de financiamento da investigação científica na Europa. Foi criado em 2007 ao abrigo do 7º programa-quadro de investigação da União Europeia (FP7) e destina-se a reforçar o carácter dinâmico, a criatividade e a excelência dos investigadores nas diferentes áreas de conhecimento.

Através de concursos competitivos revistos por pares, os melhores investigadores são financiados para realizar a sua investigação na Europa. O ERC é constituído por um Conselho Científico independente, o seu corpo diretivo é composto por investigadores ilustres e por uma Agência Executiva responsável pela administração e implementação dos programas.

Desde 2007, mais de 9.000 projetos receberam financiamento pelo ERC.

Atualmente o ERC integra o programa-quadro da União Europeia dedicado à investigação e inovação, Horizonte 2020. O orçamento total atribuído para o período de 2014 a 2020 ultrapassa os 13 mil milhões de euros, representando 17% do orçamento global do Horizonte 2020. No âmbito deste programa estima-se que serão beneficiados com financiamento cerca de 7.000 investigadores e 42.000 membros das suas equipas, incluindo 11.000 estudantes de doutoramento e cerca de 16.000 investigadores doutorados.

Investigadores de todas as áreas do conhecimento podem concorrer para bolsas de financiamento que apoiam projetos inovadores. Investigadores fora da Europa poderão concorrer a estes programas de financiamento onde a Excelência é o único critério para seleção. O objetivo destes programas é o de reconhecer as melhores ideias e conferir visibilidade à melhor investigação feita na Europa, atraindo simultaneamente investigadores talentosos do exterior.

Tabela 1 – tipos de bolsas concedidas pelo ERC

Tipo de bolsa	Descrição	Qualificações	Financiamento	Duração
“Starting grant”	Para os investigadores em início de carreira desenvolverem a sua investigação e estabelecerem a sua própria equipa	Ph.D + 2-7 anos de experiência	Até €1,5 milhões	Até 5 anos
“Consolidator	Para os investigadores consolidarem a sua	Ph.D + 7-12 anos de	Até €2 milhões	Até 5 anos

Grant	equipa de investigação ou programa	experiência		
“Advanced Grant”	Para que investigadores já estabelecidos possam desenvolver um projeto novo e de excelência	10 anos com um percurso científico excelente	Até €2,5 milhões	Até 5 anos
“Synergy Grant”	Para um grupo de 2 a 4 investigadores colaborarem num projeto de investigação utilizando abordagens inovadoras	Percurso científico excelente	Até €10 milhões	Até 6 anos
“Proof of Concept grant”	Para bolseiros ERC colmatarem o “gap” existente entre investigação e inovação comercializável – desenvolvimento de um produto – transferência de tecnologia	Detentores de bolsas ERC	Até €150.000	Até 18 meses

Poderá ver toda a informação acedendo ao QR Code (<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ed0c6b-d971-11e7-a506-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-92247282>)[20]

Mais de 300 instituições europeias acolhem pelo menos um dos 1.573 projetos financiados pelo FP7 no domínio das Ciências da Vida. Destes, um terço possui pelo menos 4 bolseiros ERC. Aceda ao documento via QR Code:

(https://erc.europa.eu/sites/default/files/publication/files/ERC_Science_behind_the_projects_FP7-2007-2013.pdf).

Em Portugal, a tabela evidencia o número de projetos financiados pelo ERC entre 2007 e 2018 no domínio das Ciências da Vida:

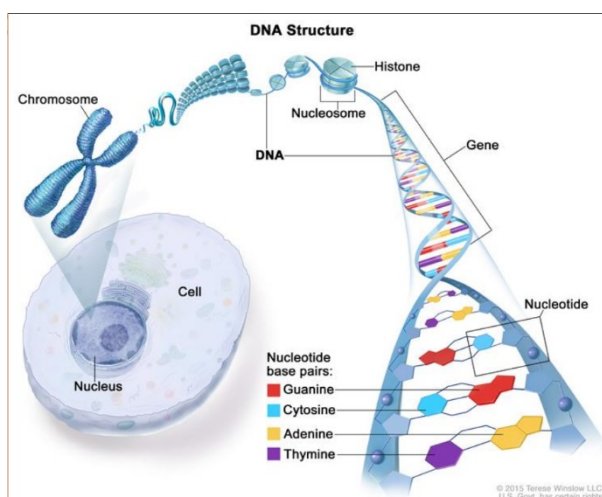
“Life Sciences”	2007	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Starting Grant	2	1	4		3	2	5	3		2	2	24
Consolidator Grant						3	5	2	1	6	1	18
Advanced Grant		1		1			1					3
Proof of Concept (inclui também “Physical Sciences and Engineering”)						1		4		2	3	10 (Life Sciences: 5)

Aos investigadores do IMM foram concedidas 5 “Starting grants”, 5 “Consolidator grants” e 5 “Proof of concept” (as únicas concedidas em Portugal na área das Ciências da Vida até 2018, inclusivé).

Informação sobre o ERC – aceda por QR code ao site: <https://erc.europa.eu/>

- **Hereditariedade associada à doença**

A informação genética é transmitida através de **genes**, um conjunto de nucleótidos que constituem a molécula de **ácido desoxirribonucleico (ADN)** que se organiza no interior da célula sob a forma de **cromossomas**. Os genes são as unidades funcionais do material hereditário e contém informação específica localizada nos cromossomas [21].

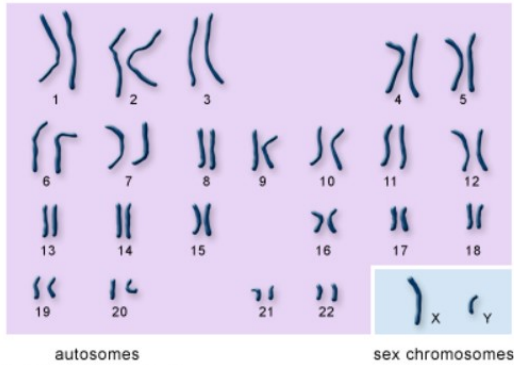


Adaptar esta imagem: retirada de
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/nucleotide>

Cada membro de uma espécie possui um conjunto de genes específicos para essa espécie. No entanto, entre indivíduos podem ocorrer variações sequência e actividade de cada, e daí as diferenças entre indivíduos dentro da mesma espécie.

Os cromossomas estão organizados nas células em pares, um par proveniente de cada progenitor. No caso do humano, as células possuem um total de 46 cromossomas, 23 da mãe e

outros 23 do pai. Cada indivíduo herda assim duas cópias de cada gene, uma cópia proveniente do pai e outra proveniente da mãe[22].



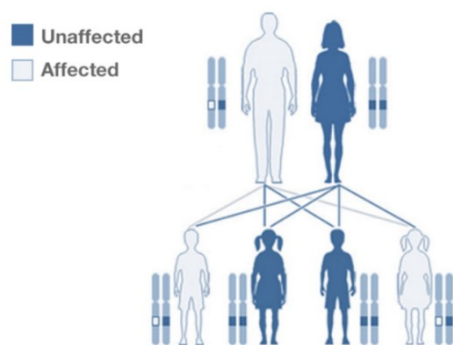
U.S. National Library of Medicine
Credit: U.S. National Library of Medicine

No ser humano existem 23 pares de cromossomas – 23 cromossomas provêm do pai e outros 23 cromossomas são oriundos da mãe. (indicar com setas ex: cromossomas 1 pai e cromossoma 2 mãe...). Adaptar imagem: retirada de

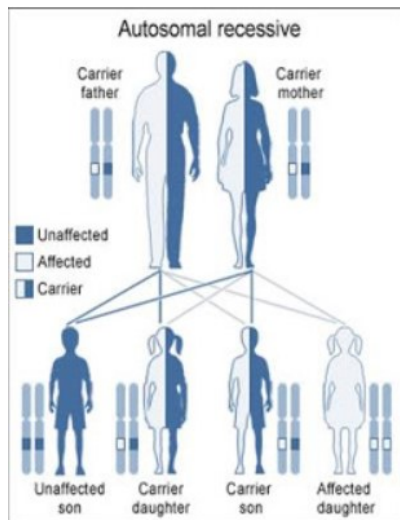
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/howmanychromosomes>

Os distúrbios genéticos são tipicamente herdados de maneira dominante ou recessiva.

No caso dos distúrbios genéticos dominantes, estes ocorrem quando apenas uma cópia do gene está afetada. Isto significa que, se um progenitor possuir a alteração do gene, haverá 50% de probabilidade de este passar essa alteração para a descendência. No caso dos distúrbios recessivos, é necessária a ocorrência de erros em ambas as cópias do gene para que o distúrbio ocorra. Isto significa que ambos os progenitores devem ter, pelo menos, uma cópia do gene alterado para eventualmente produzir uma criança com a doença (probabilidade de 1 em 4).



No caso dos distúrbios genéticos dominantes, se um indivíduo afetado possui a doença poderá transmiti-la a 50% da sua descendência – Adaptar imagem.



No caso dos distúrbios genéticos recessivos, a maioria dos descendentes possui pais “normais” que não apresentam a doença, apesar de possuírem o gene afetado (são por isso designados de portadores). Neste caso, apenas 1 em cada 4 dos seus descendentes pode apresentar a doença. Adaptar imagem

Imagens retiradas do site <http://bio12-ciencia.blogspot.com/2010/11/hereditariedade-autossomica.html>

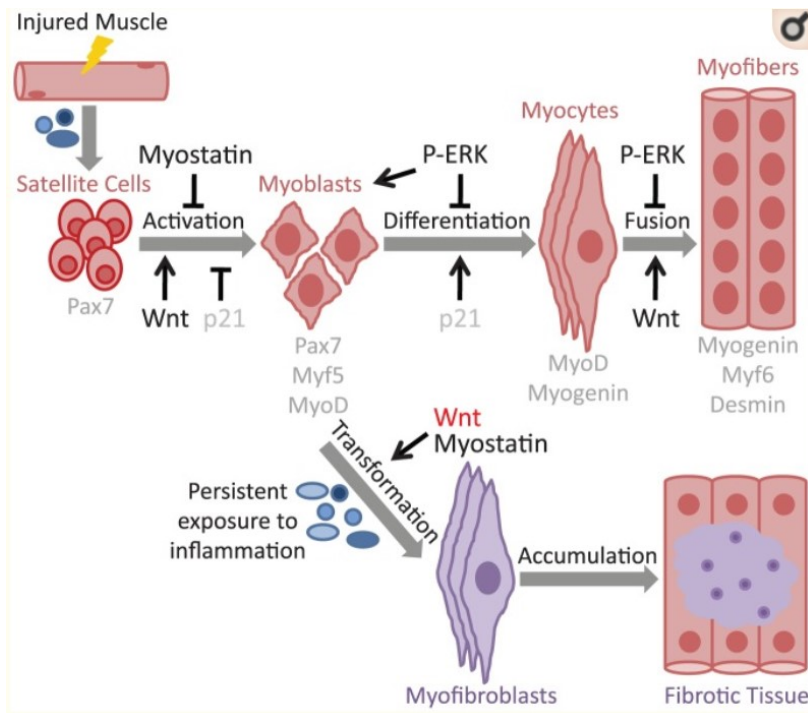
- **Estudo que sugere que futebolistas profissionais têm risco acrescido de desenvolverem ELA**

Em 2005 é publicado um estudo na revista científica *Brain*, realizado por investigadores da Universidade de Turim, Itália (Chió *et al.*), em que se pretendia analisar a relação entre a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e o exercício físico intenso. Neste estudo foram avaliados 7325 jogadores de futebol profissional, contratados por equipas italianas da primeira e da segunda divisão no período de 1970 a 2001, e foram identificados 5 casos de ELA. Os dados sugerem que jogar futebol profissional pode ser um fator de risco para a ELA.

Aceda ao estudo – QR code para o link

<https://academic.oup.com/brain/article/128/3/472/692974>

- Imagem que evidencia o mecanismo de reparação muscular

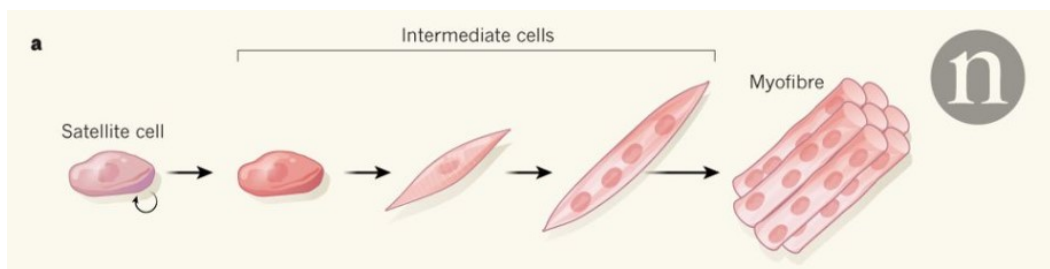


Adaptar esta imagem – retirada do artigo

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498346/>

Quando o músculo esquelético é danificado, uma série de fatores são libertados dos vasos sanguíneos lesados e de células inflamatórias infiltradas. Como resultado destes eventos coordenados, as células-satélite^{a)} iniciam uma extensa proliferação após ativação. As células-satélite ativas (também designadas de mioblastos) irão diferenciar-se em miofibras e estas fundem-se com miofibras danificadas ou com novas miofibras, enquanto outras células-satélite se renovam para restaurarem a reserva destas células. No entanto, se a infiltração das células inflamatórias persistir, a resposta de reparação a este tecido aberrante irá produzir uma massa não funcional de tecido fibroso[23].

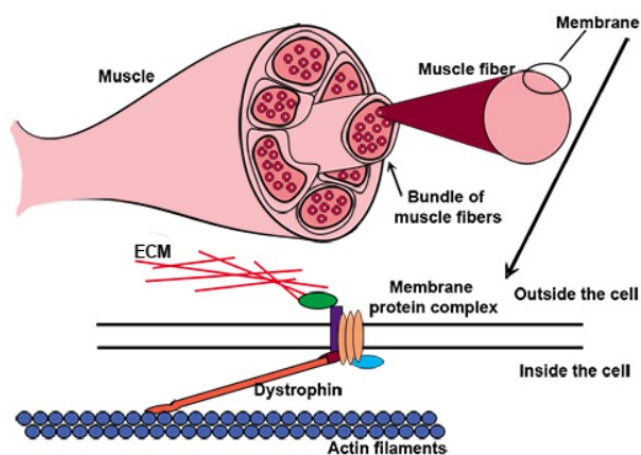
^{a)} Células-satélite são células progenitoras de células musculares. Estas células estão envolvidas nos processos de crescimento, manutenção e regeneração do músculo esquelético.



QR code para Vídeo interessante: <https://www.youtube.com/watch?v=VBKCOmtPZs>

- **O que é a doença de Duchenne?**

A doença de Duchenne é uma doença genética rara que afeta 1 em cada 3.600 a 6.000 rapazes e é causada por mutações no gene da Distrofina. A Distrofina é uma proteína indispensável ao funcionamento do músculo. A sua inexistência leva a perda das fibras musculares, com necrose e conseqüente substituição por fibrose e tecido adiposo.



Dystrophin, a protein that maintains the structural integrity of muscle fibers, is missing in people with DMD. Image credit: [Khan Academy](https://www.khanacademy.com)

Imagem que evidencia o papel da Distrofina na ligação com as fibras de atina.–Adaptar imagem: retirada do site <https://blog.cirm.ca.gov/category/disease-areas/muscular-dystrophy-disease-areas/>

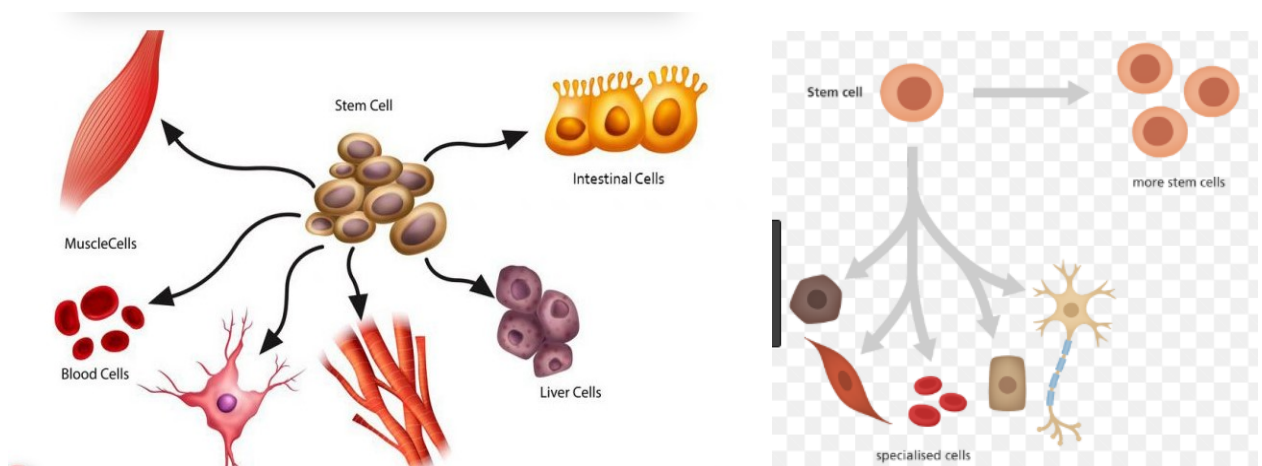
A doença de Duchenne é assim uma doença genética, progressiva que leva à perda de massa muscular. Afeta primariamente os homens, porque o gene da Distrofina se localiza no cromossoma X. Uma vez que no sexo masculino apenas existe um cromossoma X, quem for portador do cromossoma com essa mutação no gene irá quase sempre manifestar a doença. Como no sexo feminino existem dois cromossomas X, para que a doença se manifeste será necessário que os dois cromossomas tenham o gene mutado.

Não existe ainda cura para a doença de Duchenne, mas os corticóides e a prestação de cuidados continuados por equipas multidisciplinares tem permitido aos doentes aumentarem a sua sobrevivida. Recentemente, novos medicamentos capazes de alterar a expressão genética estão indicados para algumas mutações. Estes doentes devem ser seguidos por uma equipa de que façam parte fisioterapeutas, pneumologias, cardiologias, ortopedistas, nutricionais, assistentes sociais, psiquiatras, entre outros.

- **O que são células estaminais?**

Células estaminais são células que têm o potencial de se desenvolverem em inúmeros tipos celulares diferentes. Em muitos tecidos do organismo, as células estaminais funcionam como uma espécie de sistema interno de reparação, multiplicando-se para dar origem a novas células para repor as que foram destruídas ou morreram.

Quando uma célula estaminal se divide, cada célula nova tem o potencial de permanecer como célula estaminal ou de se tornar num outro tipo de célula com uma função especializada, como célula muscular, célula hematopoiética, ou outra.



Adaptar estas imagens - retiradas do site <https://bioinformant.com/what-are-stem-cells/> / <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-stem-cell>

As células estaminais são diferentes de outros tipos celulares por duas características:

- 1- São células não-especializadas capazes de se renovarem por meio de processos de divisão celular, que conduzem à sua multiplicação, às vezes após longos períodos de inatividade.
- 2- São células que, sob certas condições fisiológicas ou experimentais, podem ser induzidas a tornarem-se células específicas de tecidos com funções especiais. Em alguns órgãos, como o intestino e a medula óssea, as células estaminais dividem-se regularmente para reparar e substituir os tecidos danificados. Noutros órgãos, no entanto, como o pâncreas e coração, as células estaminais só se dividem em condições especiais.

Os cientistas trabalham essencialmente com dois tipos de células estaminais: células estaminais embrionárias e células estaminais adultas (não embrionárias).

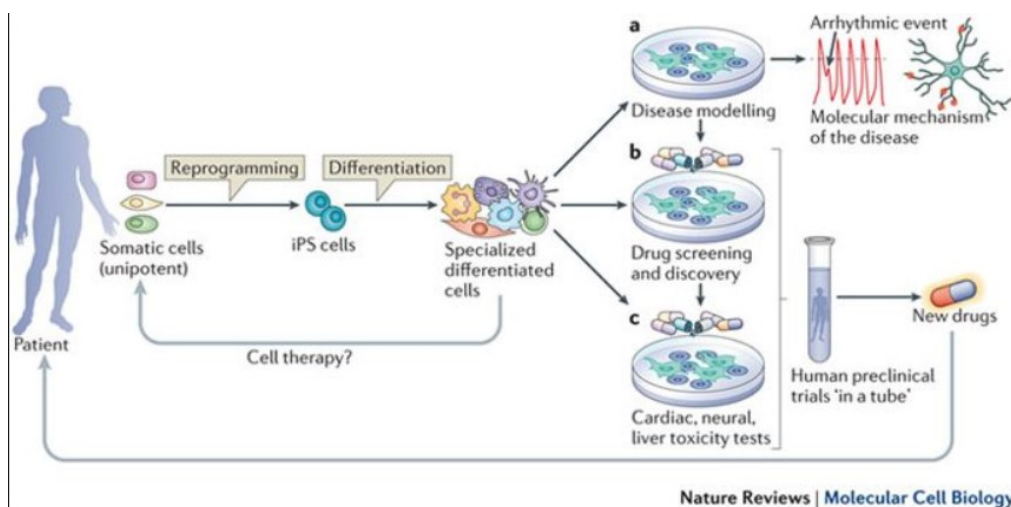
Em 1998 foi descoberto um método para produzir em laboratório células estaminais a partir de embriões humanos. Estas células, chamadas células estaminais embrionárias humanas são capazes de se diferenciar em diferentes tipos celulares. Os embriões utilizados nestes estudos foram doados para investigação com consentimento informado do doador e resultaram de procedimentos de procriação medicamente assistida (fertilização *in vitro*)[24] .

Em 2006, os investigadores identificaram condições experimentais que permitem que algumas células adultas sejam geneticamente “reprogramadas” para assumirem um estado semelhante às células estaminais embrionárias, as chamadas células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs)[25]. Esta descoberta, valeu em 2012, o Prémio Nobel de Medicina ou Fisiologia ao cientista japonês Shinya Yamanaka (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/press-release/>).

Dadas as suas capacidades regenerativas únicas, as células estaminais oferecem novos potenciais para o tratamento de doenças. A investigação em células estaminais continua a promover o conhecimento sobre como um organismo se desenvolve a partir de uma única célula, e como em organismos adultos células saudáveis substituem células danificadas. A

investigação em células estaminais é uma das áreas mais fascinantes da biologia contemporânea[26].

São cada vez mais as aplicações das células estaminais. Atualmente é possível produzir células estaminais pluripotentes induzidas a partir de um paciente. Estas células podem ser utilizadas como modelos de doenças para testar fármacos potenciais, e permitir que os investigadores desenvolvam terapêuticas específicas para determinados doentes.

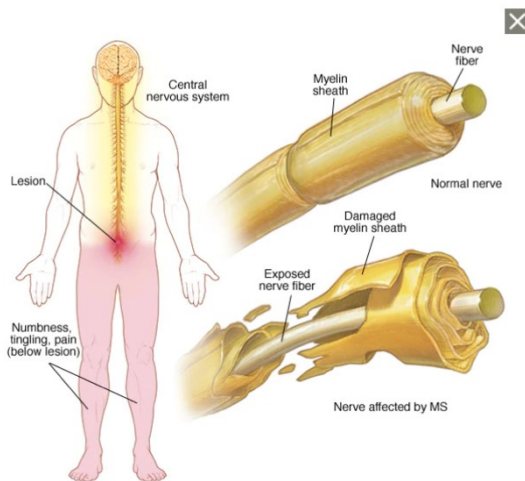


Adaptar esta imagem: Aplicações das células estaminais pluripotentes induzidas (iPS cells)[27]

- **O que é a esclerose múltipla?**

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crónica, autoimune, caracterizada por lesões no sistema nervoso central que podem resultar em incapacidade física ou cognitiva grave, assim como defeitos neurológicos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde esta doença constitui um dos distúrbios neurológicos mais comuns e causa de incapacidade em adultos jovens[28]. Estima-se que em Portugal existam mais de 8.000 pessoas afetadas com a doença[29].

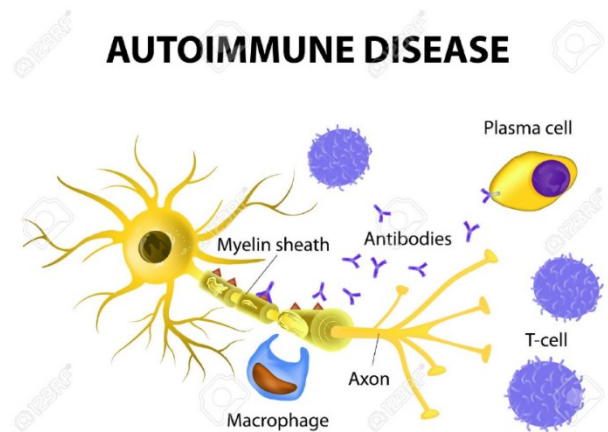
A esclerose múltipla ocorre quando o sistema imunitário não consegue diferenciar as células do organismo de células estranhas, acabando por destruir os próprios tecidos do corpo (reação autoimune). O sistema imunológico causa a destruição das células produtoras da bainha de mielina (substância que reveste as fibras nervosas) com consequente desmielinização dos nervos e disfunção neuronal.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Myelin damage and the nervous system

In multiple sclerosis, the protective coating on nerve fibers (myelin) in the central nervous system becomes detached and eventually destroyed. This creates a lesion that may cause numbness, pain or tingling in parts of the body.



Adaptar e combinar estas duas imagens <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269> e

https://www.123rf.com/photo_36569805_stock-vector-autoimmune-disease-multiple-sclerosis-immune-cells-attack-the-myelin-sheath-that-surrounds-nerve-cel.html

A causa da doença é desconhecida, mas envolve uma origem multifatorial. Predisposição genética e exposição a fatores ambientais adversos, nomeadamente exposição a agentes infecciosos, deficiências vitamínicas e tabagismo, podem estar na origem da reação autoimune[30].

É uma doença que afeta mais mulheres e, na maioria dos casos, tem início entre os 20 e os 40 anos de idade, sendo rara em crianças.

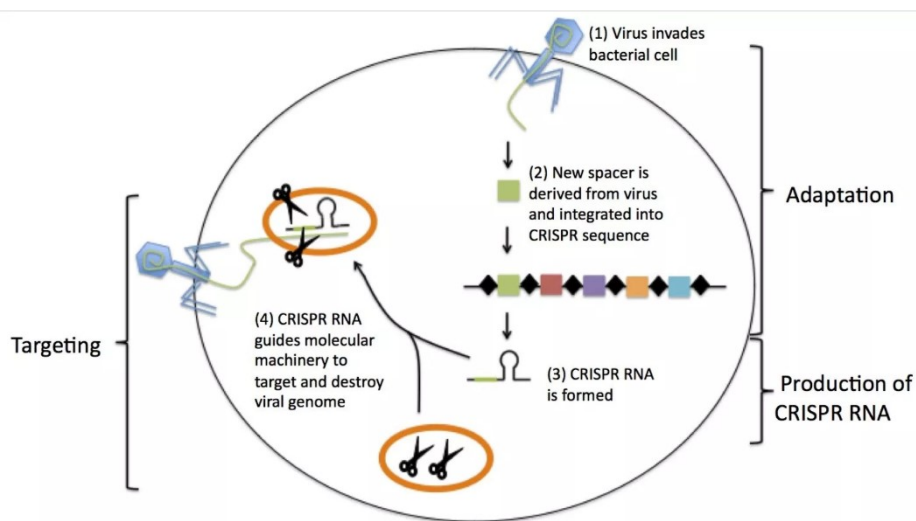
A resposta autoimune do organismo provoca focos de inflamação e lesão no sistema nervoso central. Estas lesões interferem com a correta transmissão dos impulsos nervosos e levam à disfunção neuronal que pode incluir defeitos motores e sensoriais, ataxia (falta de coordenação de movimentos musculares voluntários e de equilíbrio), espasticidade (sensação de rigidez e espasmos musculares), fadiga, distúrbios visuais, distúrbios do sistema intestinal e urinário, disfunção sexual, comprometimento da aprendizagem e da memória, entre outros. Os sintomas são assim variáveis de pessoa para pessoa e ao longo do tempo. A maioria dos sintomas pode ser controlada com medicação e estratégias terapêuticas que envolvam fisioterapia e reabilitação, através de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde que proporcionem aos doentes uma melhor qualidade de vida[29, 30] .

- **O que é o CRISPR?**

CRISPR-Cas9 é uma tecnologia de manipulação genética de elevada precisão. Esta tecnologia permite aos cientistas realizarem modificações no DNA das células, literalmente “cortando e colando” DNA, podendo potencialmente ser utilizado para curar doenças genéticas.

O conhecimento deste sistema resultou da investigação básica em bactérias usadas na produção de iogurte. Ao estudar os mecanismos de resistência destas bactérias ao ataque por vírus que destroem bactérias, investigadores descobriram que estas bactérias possuem um sistema imunitário primitivo designado de CRISPR que lhes permite detetar DNA viral e destruí-lo. Parte do sistema CRISPR é constituído por uma proteína, Cas9, que é capaz de identificar, cortar, e eventualmente degradar, o DNA viral.

Quando os vírus infetam uma bactéria, injetam o seu DNA no interior da bactéria. O sistema CRISPR permite que o DNA viral seja reconhecido, cortado em fragmentos e inserido no DNA da bactéria (numa “cassette” CRISPR). De seguida, o sistema produz uma molécula de RNA a partir de cada pedaço de DNA que foi inserido do DNA bacteriano. Estas pequenas moléculas de RNA associam-se a uma proteína, a Cas9, e formam um complexo que funciona como sensor capaz de identificar as sequências de DNA viral correspondente àquele pedaço. Assim, quando a bactéria é infectada pelo mesmo vírus, este sensor permite a sua indentificação precisa e leva ao corte e degradação do DNA viral injectado na bactéria.. O sistema CRISPR permite assim criar uma coleção de sequências de DNA que dizem à Cas9 exatamente onde deve cortar o DNA.



Adaptar esta imagem: retirada de <https://i1.wp.com/sitn.hms.harvard.edu/wp-content/uploads/2014/07/Pak-Fig-1.jpg>

Através de técnicas de engenharia genética é possível utilizar esta proteína Cas9 para cortar zonas específicas do DNA com enorme precisão, numa forma muito mais simples do que os métodos antes disponíveis. Teoricamente, o sistema CRISPR pode ser utilizado para modificar o genoma de qualquer organismo, o que constituiu um avanço significativo na investigação biomédica[31].

Esta tecnologia já foi utilizada para modificar o DNA em células de rato, macaco e também em outros organismos. Através desta tecnologia foi possível evitar a infeção do HIV em células humanas[32]. Recentemente, utilizando este sistema, um cientista chinês criou os primeiros humanos geneticamente modificados, gerando uma discussão ética sobre a utilização desta tecnologia em seres humanos[33].

Além de existirem ainda limitações técnicas relevantes que têm de ser consideradas, a utilização desta tecnologia em seres humanos levanta várias questões éticas e sociais, atualmente a ser discutidas nas sociedades científicas de todo o mundo[34].

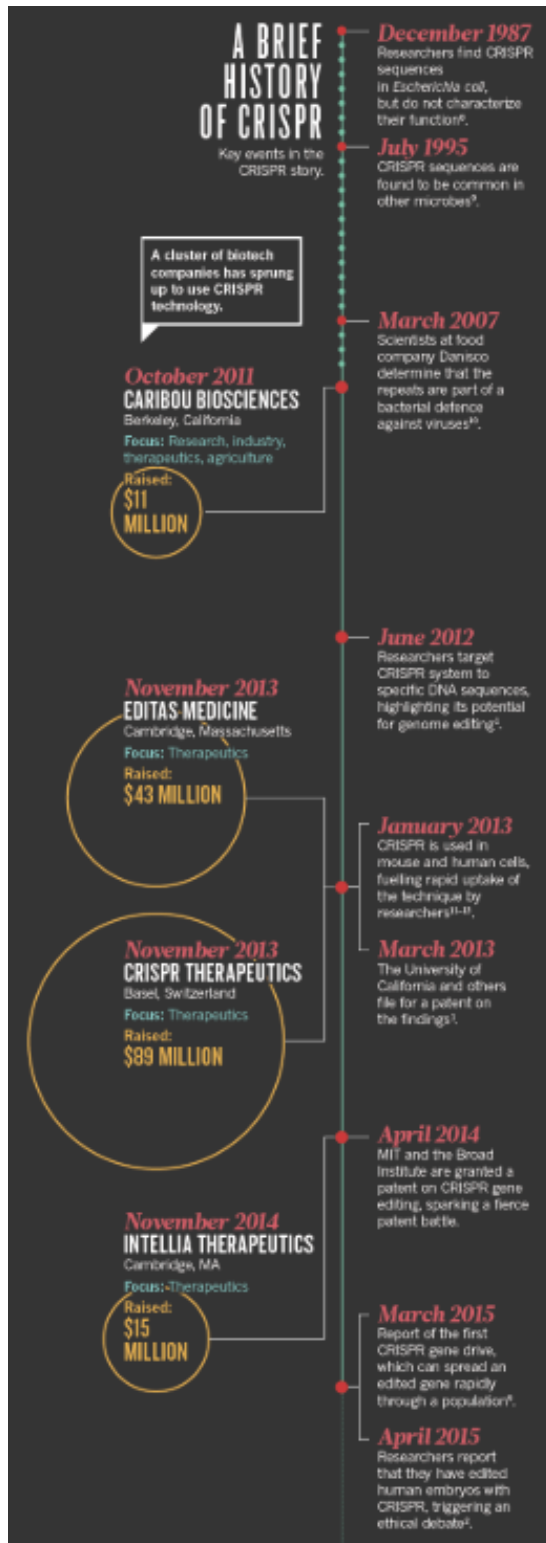
QR codes para aceder aos vídeos

Vídeo sobre as possibilidades da tecnologia CRISPR Nature:

<https://www.youtube.com/watch?v=4YKFw2KZA5o>

Ted conference “Hor CRISPR let us edit our DNA” by Jennifer Doudna -

https://www.ted.com/talks/jennifer_doudna_we_can_now_edit_our_dna_but_let_s_do_it_wisely/up-next



Adaptar esta imagem – retirado da Nature:

- **Testes genéticos e “screening” genético**

Com os avanços nas técnicas de biologia molecular e da genética é hoje possível realizar testes que permitem detetar o parentesco de um indivíduo ou a possível presença de formas mutantes de um gene associado a determinada doença. Também é possível recorrer a empresas comerciais que realizam uma avaliação completa do genoma por menos de 2.000 euros. Através de uma amostra de saliva será eventualmente possível, em menos de 4 semanas, saber resultados relativos ao risco para certas doenças, saber se a pessoa deve ou não tomar determinado tipo de medicamentos, otimizar a dieta alimentar ou outro tipo de informações.

A título de exemplo, na empresa *23andMe*, é possível a qualquer pessoa analisar o seu DNA e conhecer os seus ascendentes. Na empresa *Veritas - The Genome Company* é possível obter a sequenciação completa do genoma de um indivíduo por apenas 599 dólares.

Aceda aos sites destas empresas através do QR code

(<https://www.23andme.com/?myg=true>)

(https://www.veritasgenetics.com/myGenome?gclid=Cj0KCQjwvdXpBRCoARIsAMJSKqKVdhnBRQtbFCmKBgnTCmC--Xg-ZNnphdB3z55m7Ty8ldsR2VboEMaApNIEALw_wcB)

O exame de indivíduos assintomáticos para a identificação potencial de uma doença que ainda não está diagnosticada é designado de rastreamento ou “screening” genético. Através de exames genéticos, os indivíduos são classificados como suspeitos ou não de ter determinada doença. A lógica deste tipo de exames é que a deteção da doença, antes mesmo do indivíduo apresentar sintomas, permitirá instituir um tratamento em fases iniciais diminuindo a morbidade e a mortalidade em alguns casos. No entanto, a utilização do “screening” genético de forma indiscriminada levanta questões éticas, tanto em crianças como em adultos, uma vez que poderá originar informação secundária indesejada[35, 36].

Outro aspeto ético importante que deve ser considerado é a forma como os resultados dos testes podem ser utilizados. Por exemplo, as pessoas devem poder controlar o acesso aos resultados dos seus testes? Se os resultados dos testes forem divulgados a terceiros, como

empregadores ou seguradoras, que proteções sociais devem ser implementadas para garantir que as pessoas não são injustamente tratadas por causa do seu genótipo? [37]. Além disso, resultados falsos ou pouco conclusivos poderão levar as pessoas a acreditar erradamente que possuem mutações perigosas que as colocam em risco elevado de cancro ou outras doenças devastadoras. Veja notícia através do QR Code (<https://www.theguardian.com/science/2019/jul/21/senior-doctors-call-for-crackdown-on-home-genetic-testing-kits>)

As implicações sociais, legais e éticas dos testes genéticos já são discutidas desde 1994 (veja QR Code <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236044/>).

A título de exemplo, a GenoMed Diagnóstico de Medicina Molecular, constitui-se como empresa *spin-off* do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes e tem como objetivo o desenvolvimento de testes de diagnóstico molecular inovadores em diversas áreas clínicas. Veja mais em QR Code: <https://genomed.pt/> -

- **O que é o gene BRCA?**

Os genes BRCA – BRCA1 e BRCA2 – são genes localizados nos cromossomas 13 e 17 de humanos, e são responsáveis pela produção de proteínas supressoras de tumores. Estas proteínas ajudam a reparar danos no DNA e são fundamentais para garantir a estabilidade do material genético. Quando um destes genes se encontra alterado, ou mutado, a proteína que codifica não funcionará de forma correta e, como tal, as modificações que possam surgir no DNA não são reparadas corretamente. As células ficam então mais suscetíveis a desenvolverem alterações do seu material genético que podem conduzir ao desenvolvimento de cancro[38] .

Uma criança tem 50% de probabilidade de herdar um gene mutado se um dos seus pais possuir o gene mutado. Os efeitos das mutações no gene BRCA1 e BRCA2 são efetivos mesmo quando a segunda cópia do gene de uma pessoa é normal (basta ter um dos genes mutado de um dos progenitores para aumentar o risco de cancro)[39] .

Existem vários testes genéticos disponíveis para detetar mutações nos genes BRCA. Uma amostra de saliva ou sangue é necessária para isolar o DNA e em cerca de um mês é possível obter os resultados. A maioria dos investigadores considera que este tipo de testes só deve ser realizado se existir histórico familiar que possa evidenciar uma possível mutação nos genes

BRCA1 e BRCA2. Esta situação é aconselhável a mulheres que tenham história familiar de cancro de mama, ovário, nas trompas de Falópio ou cancro peritoneal. As sociedades médicas não recomendam que crianças com idade inferior a 18 anos realizem este tipo de testes uma vez que o risco de crianças desenvolverem estes cancros é baixo.

O facto de o resultado do teste ser positivo para uma das mutações nos genes BRCA significa que a pessoa herdou a mutação e conseqüentemente apresenta um risco aumentado de desenvolver determinados tipos de cancro. Um teste positivo não significa contudo que a pessoa venha a desenvolver cancro. O principal objetivo destes testes é permitir a avaliação de risco no sentido de promover o diagnóstico precoce ou, eventualmente, nos casos em que os indivíduos já desenvolveram cancro, afetar as decisões de tratamento e melhorar a sobrevivência dos doentes [38-40].

EXPANDA O SEU HORIZONTE

- **Fatores de risco potenciais e informação adicional**

A maioria dos casos de ELA tem causa desconhecida (ELA esporádica), sendo apenas 10% dos casos atribuídos a causas genéticas (ELA familiar). Existem alguns fatores de risco potenciais que incluem:

- Idade – apesar da doença atingir indivíduos de qualquer idade, muitas pessoas desenvolvem ELA entre os 55 e 75 anos, sendo que a maioria tem idade superior a 60 anos.
- Sexo – os homens são ligeiramente mais propensos a desenvolver ELA do que as mulheres.
- Raça e etnia – regra geral a doença desenvolve-se na população caucasiana [41].

Alguns estudos sugerem que veteranos de guerra / militares apresentam uma incidência de ELA entre 1,5 a 2 vezes superior à população em geral. Apesar da razão para esta situação não ser clara, possíveis fatores de risco para os veteranos podem incluir a exposição a pesticidas, a metais pesados (como o chumbo), e a toxinas ambientais (pesticidas, herbicidas, tabagismo) [42]. Nos Estados Unidos da América, a ELA é reconhecida como uma doença relacionada com o serviço militar. Por outro lado, a atividade física intensa também foi associada à doença.

ELA esporádica

A maioria dos casos de ELA é considerada esporádica. A doença parece ocorrer aleatoriamente, sem fatores de risco associados ou sem histórico familiar de doença.

ELA familiar

Cerca de 10% dos casos de ELA têm um foco genético, ou seja, o indivíduo herdou a doença dos seus pais. A forma familiar de ELA geralmente requer apenas que um dos pais carregue o gene responsável pela doença. Foram já descobertas mutações em mais de uma dúzia de genes que causam ELA familiar. Cerca de 25% a 40% de todos os casos familiares (e uma

pequena percentagem dos casos esporádicos) são causados por alterações num gene conhecido como C9ORF72. Curiosamente, a mesma mutação pode estar associada à atrofia dos lobos frontal-temporais do cérebro, causando demência do lobo frontal temporal. Assim alguns indivíduos com esta mutação poderão apresentar sinais de demência associados aos sinais nos neurónios motores. Cerca de 12 a 20% dos casos familiares resultam de mutações no gene que fornece instruções para a produção da enzima cobre-zinco superóxido dismutase 1 (SOD1) [43].

Não existe uma causa para esta doença. Foram, no entanto, já identificadas algumas associações com fatores genéticos e ambientais. A investigação realizada já permitiu associar a ELA a 120 mutações em 25 genes. Muitas destas mutações são responsáveis por dois-terços dos casos de ELA familiar, mas também em 11% dos casos de ELA esporádica, levando à possibilidade de que os genes tenham sido danificados, em alguns casos, como resultado do envelhecimento ou da exposição a toxinas [5, 44]. A exposição a determinadas toxinas durante a guerra, ou atividade física extenuante, têm sido sugeridas como possíveis razões pelas quais alguns veteranos e atletas podem estar em maior risco de desenvolver ELA.

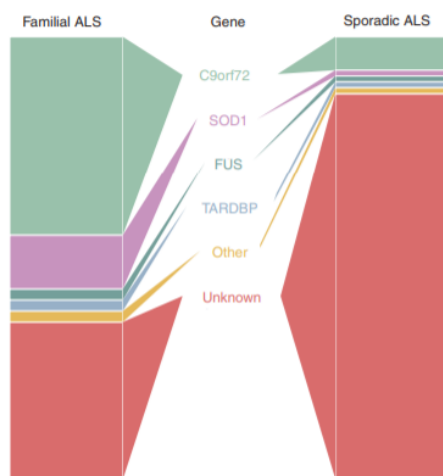


Figure 1 The proportion of amyotrophic lateral sclerosis cases attributable to each gene in populations of European descent.

(adaptar esta imagem) [44]

Como é feito o diagnóstico?

A ELA é primeiramente diagnosticada com base no histórico de sintomas e sinais observados por um médico durante o exame físico, juntamente com uma série de testes que permitem descartar outro tipo de doenças. Regra geral, a presença de sintomas no neurónio motor

superior e inferior sugere fortemente a presença da doença. Exames neurológicos em intervalos regulares permitem avaliar se os sintomas de fraqueza e atrofia muscular estão a piorar progressivamente. No entanto, e uma vez que os sintomas de ELA nos estágios iniciais se podem assemelhar a uma variedade de outras doenças, serão necessários testes apropriados para excluir a possibilidade de outras condições.

Tratamento

Não existe ainda uma cura para a ELA. No entanto, existem tratamentos disponíveis que podem ajudar a controlar os sintomas, evitar complicações desnecessárias e melhorar a qualidade de vida dos doentes. São necessários cuidados de saúde vários por equipas multidisciplinares que incluem médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, terapeutas da fala, nutricionistas, assistentes sociais, terapeutas respiratórios, psicólogos, entre outros.

As linhas de investigação da doença

Existem várias linhas de investigação em ELA que têm como principal objetivo entender os mecanismos celulares envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença, identificar a genética e fatores ambientais potenciais, identificar biomarcadores e desenvolver tratamentos eficazes.

- Investigação dos defeitos celulares:
 - Os investigadores tentam compreender os mecanismos que levam os neurónios motores a degenerarem e a desenvolverem ELA, tentando encontrar abordagens que detenham os processos de morte celular. Para o efeito são estudados modelos animais, nomeadamente ratinhos, moscas da fruta (*Drosophila*) e peixe-zebra (Zebrafish). Inicialmente foram criados modelos animais geneticamente modificados com mutações no gene SOD1 e mais recentemente outros modelos foram desenvolvidos com defeitos nos genes C9ORF72, entre outros (TARDP, FUS, PFN1, TUBA4A e UBQLN2). As vias moleculares que emergiram destes modelos são bastante heterogéneas, variando desde a agregação de proteínas e defeitos em múltiplos

processos celular-chave dos neurónios, até à disfunção das células não neuronais circundantes como sejam as células da glia^a [3, 5, 45]

^a Células da glia são células não neuronais fazem parte do sistema nervoso e são responsáveis pelo suporte, nutrição e funcionamento dos neurónios. Existem vários tipos de células da glia que diferem em forma e função: astrócitos, oligodendrócitos, células ependimárias, microglia. Apesar de muitos aspetos destas células já terem sido caracterizados, as funções das diferentes populações de células da glia no cérebro permanecem até certo ponto por desvendar [46].

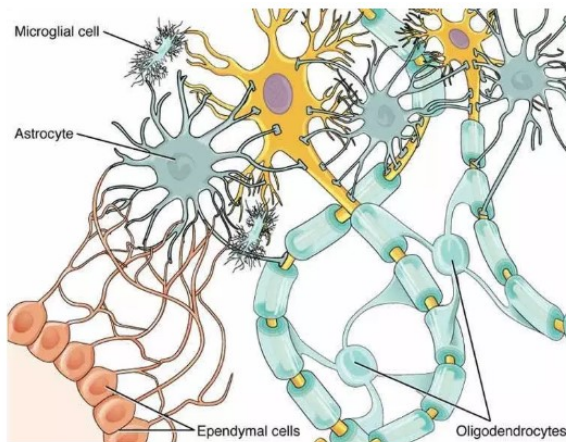
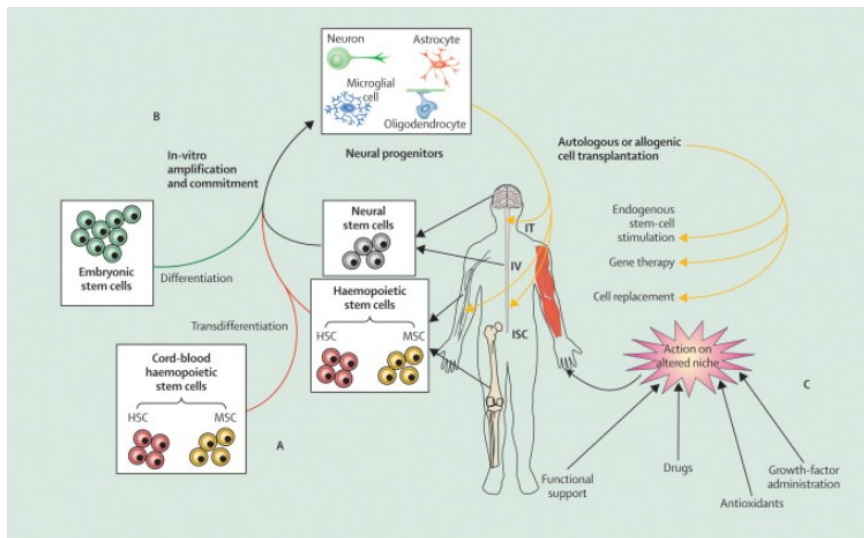


Imagem retirada de <https://neurosciencenews.com/glia-cells-schizophrenia-7139/>

- Investigação em células estaminais

Adicionalmente aos modelos animais, existe uma linha de investigação que utiliza modelos de células-tronco (células estaminais^b) para estudar a ELA. Os cientistas desenvolveram métodos que lhes permitiram produzir células estaminais através de células da pele ou do sangue de pacientes com ELA, e diferenciar estas células em neurónios motores e outros tipos celulares que poderão estar envolvidos na doença [47].



Podia ser adaptado – retirado de [47]

^b Células estaminais ou células-tronco são células especiais que têm a capacidade notável de se desenvolver em diferentes tipos de células do organismo. Para além do mais, em diversos tecidos estas células servem como uma espécie de sistema de reparação interno. Quando uma célula-tronco se divide, cada nova célula tem o potencial de permanecer como célula-tronco ou de se tornar um outro tipo de célula com uma função mais especializada, como uma célula muscular, célula hematopoética (do sangue), célula nervosa, entre outras.

As células estaminais são diferentes de outros tipos celulares por duas características:

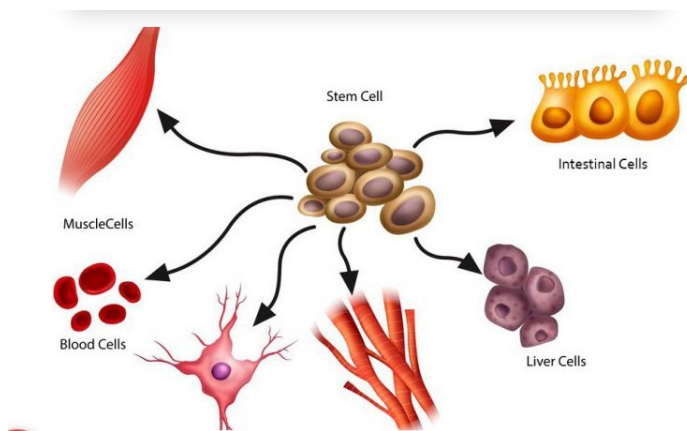
- 1- São células não especializadas capazes de se renovarem por meio de divisão celular, às vezes após longos períodos de inatividade.
- 2- São células que, sob certas condições fisiológicas ou experimentais, podem ser induzidas a tornarem-se células específicas de tecidos com funções especiais. Em alguns órgãos, como o intestino e a medula óssea, as células-tronco dividem-se regularmente para reparar e substituir os tecidos danificados. Noutros órgãos, no entanto, como o pâncreas e coração, as células-tronco só se dividem em condições especiais.

Os cientistas trabalham essencialmente com dois tipos de células estaminais: células estaminais embrionárias e células estaminais adultas (não embrionárias).

Em 1998 foi descoberto um método para fazer crescer em laboratório células estaminais de embriões humanos. Estas células, chamadas células estaminais embrionárias humanas são capazes de se diferenciar em diferentes tipos celulares. Os embriões utilizados nestes estudos foram doados para investigação com consentimento informado do doador e resultaram de procedimentos de procriação medicamente assistida (fertilização *in vitro*) [24].

Em 2006 os investigadores identificaram as condições que permitem que algumas células adultas sejam geneticamente “reprogramadas” para assumirem um estado semelhante às células estaminais, as chamadas células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs) [25].

Dadas as suas capacidades regenerativas únicas, as células estaminais oferecem novos potenciais para o tratamento de doenças. A investigação em células estaminais continua a promover o conhecimento sobre como um organismo se desenvolve a partir de uma única célula e como em organismos adultos células saudáveis substituem células danificadas. A investigação em células estaminais é uma das áreas mais fascinantes da biologia contemporânea [26].



Poderíamos adaptar retirei do site <https://bioinformant.com/what-are-stem-cells/>

- Investigação da ELA familiar *versus* ELA esporádica

A investigação realizada no âmbito da ELA familiar está a permitir compreender a forma mais comum da doença (ELA esporádica). Como ambas apresentam muitos dos mesmos sinais e sintomas, alguns investigadores acreditam que alguns genes responsáveis pela ELA hereditária também possam estar envolvidos na ELA esporádica. Os investigadores estão a analisar como fatores ambientais ou externos ao indivíduo podem ativar ou desativar genes (fatores epigenéticos) e levar ao desenvolvimento da doença.

- Biomarcadores

Os biomarcadores são, como o nome indica, marcadores biológicos que ajudam a identificar a presença ou taxa de progressão da doença. Também são usados para medir a eficácia de uma intervenção terapêutica. Uma vez que a ELA é difícil de diagnosticar, os biomarcadores

podem ajudar no diagnóstico da doença [6]. Os biomarcadores podem ser identificados por medidas resultantes do exame físico e escalas clínicas de incapacidade, marcadores genéticos que podem ajudar a distinguir vários tipos de ELA, biomarcadores baseados em fluidos corporais estão a ser investigados por serem úteis na compreensão da progressão e prognóstico da doença, biomarcadores provenientes dos estudos eletrofisiológicos ou de neuroimagem também são utilizados.

- Investigação em novas terapias para a ELA

Estão a ser investigadas terapias potenciais para a ELA em vários modelos da doença. Este trabalho envolve testes com uma combinação de drogas, abordagens de terapia génica, anticorpos (imunoterapia) e terapias baseadas em células [48].

REFERÊNCIAS

- [1] Liu J, Wang LN. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis. *Drug Deliv.* 2018, p. 43-8.
- [2] Riluzole, disease stage and survival in ALS - *The Lancet Neurology.* 2019.
- [3] Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [4] Simbiotic. Apela - O que é a ELA, [//www.apela.pt/page/17/o-que-e-a-ela](http://www.apela.pt/page/17/o-que-e-a-ela); 2019.
- [5] Owens B. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2017;550(7676).
- [6] Vejux A, Namsi A, Nury T, Moreau T, Lizard G. Biomarkers of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Status and Interest of Oxysterols and Phytosterols. *Front Mol Neurosci* 2018;11.
- [7] Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013;41(2):118-30.
- [8] del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60(5):813-9.
- [9] Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3:17071.
- [10] iMM Lisboa | Gomes, Edgar R. Lab, <https://imm.medicina.ulisboa.pt/pt/investigacao/laboratorios/gomes-lab/>; 2019.
- [11] Spector JM, Harrison RS, Fishman MC. Fundamental science behind today's important medicines. 2018.
- [12] Basic Science - Medical Research - Initiatives - AAMC, <https://www.aamc.org/initiatives/research/334422/basicscience.html>; 2019.
- [13] Hoffman T. What is basic research?, <https://sciencenordic.com/basic-research-denmark-scientific-theory/what-is-basic-research/1440003>; 2017.
- [14] Perez-Garcia MJ, Burden SJ. Increasing MuSK Activity Delays Denervation and Improves Motor Function in ALS Mice. *Cell Rep* 2012;2(3):497-502.

- [15] Cantor S, Zhang W, Delestree N, Remedio L, Mentis GZ, Burden SJ. Preserving neuromuscular synapses in ALS by stimulating MuSK with a therapeutic agonist antibody. *Elife* 2018;7.
- [16] Balendra R, Isaacs AM. C9orf72 -mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nature Reviews Neurology* 2018;14(9):544.
- [17] Reference GH, NIH. C9orf72 gene, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [18] Reference GH. What is precision medicine? | NIH, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [19] König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J* 2017;50(4).
- [20] Agency c-beERCE, Union POotE. ERC grant schemes., <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ed0c6b-d971-11e7-a506-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF>; 2017.
- [21] Definition of gene - NCI Dictionary of Genetics Terms - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/gene>; 2012.
- [22] Reference GH. How many chromosomes do people have?, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [23] Andres-Mateos E, Mejias R, Soleimani A, Lin BM, Burks TN, Marx R, et al. Impaired skeletal muscle regeneration in the absence of fibrosis during hibernation in 13-lined ground squirrels. *PLoS One* 2012;7(11):e48884.
- [24] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
- [25] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-76.
- [26] Stem Cell Basics I. | stemcells.nih.gov, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [27] Bellin M, Marchetto MC, Gage FH, Mummery CL. Induced pluripotent stem cells: the new patient? *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2012;13(11):713.
- [28] WHO | Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. WHO 2013.
- [29] Esclerose Múltipla | Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla, <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/>; 2019.
- [30] Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J* 2017;19(1):1-10.
- [31] Ledford H. CRISPR, the disruptor | *Nature news*. *Nature News* 2015;522(7554):20.
- [32] Hu W, Kaminski R, Yang F, Zhang Y, Cosentino L, Li F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. 2014.
- [33] Cyranoski D, Ledford H. Genome-edited baby claim provokes international outcry. *Nature* 2018;563(7733):607.
- [34] Ledford H. CRISPR babies: when will the world be ready? *Nature* 2019;570(7761):293.
- [35] Botkin JR. Ethical issues in pediatric genetic testing and screening. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):700-4.
- [36] Clarke AJ, Wallgren-Pettersson C. Ethics in genetic counselling. *J Community Genet* 2019;10(1):3-33.
- [37] Risks IoMUCoAG, Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG. Social, Legal, and Ethical Implications of Genetic Testing. 1994.

- [38] BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing Fact Sheet - National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-are-brca1-and-brca2>; 2018.
- [39] Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama* 2017;317(23):2402-16.
- [40] Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *European Journal of Human Genetics* 2016;24(S1).
- [41] Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007;68(13):1002-7.
- [42] Tai H, Cui L, Shen D, Li D, Cui B, Fang J. Military service and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2017;45:337-42.
- [43] Gromicho M, Pinto S, Gisca E, Pronto-Laborinho AC, Andersen PM, de Carvalho M. Frequency of C9orf72 hexanucleotide repeat expansion and SOD1 mutations in Portuguese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2018;70:325.e7-e15.
- [44] Roggenbuck J, Quick A, Kolb SJ. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med* 2017;19(3):267-74.
- [45] Damme PV, Robberecht W, Bosch LVD. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. 2017.
- [46] Jäkel S, Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Front Cell Neurosci* 2017;11.
- [47] Silani V, vincenzo@silani.com, Department of Neurology and Laboratory of Neuroscience DFC, University of Milan Medical School—IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy, Cova L, Department of Neurology and Laboratory of Neuroscience DFC, University of Milan Medical School—IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy, Corbo M, et al. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 2004;364(9429):200-2.
- [48] Yacila G, Sari Y. Potential therapeutic drugs and methods for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Med Chem* 2014;21(31):3583-93.

**PORQUE É QUE O CÉREBRO DEIXA DE COMUNICAR COM O
CORPO**

[CONCEITOS]

SABIA QUE

- **Quem é Luísa Lopes?**

Luísa Lopes é investigadora principal do iMM e Professora Convidada na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Licenciou-se em Bioquímica na Faculdade de Ciências de Lisboa e mais tarde doutorou-se em Neurociências na Faculdade de Medicina da mesma Universidade. Trabalhou em Cambridge, Estocolmo e Lausanne antes de regressar a Lisboa, onde a partir de 2008 estabeleceu a sua equipa de investigação. O seu trabalho centra-se nos mecanismos que causam o envelhecimento precoce das funções associadas à memória, nomeadamente a contribuição do stress para o défice cognitivo e neurodegeneração. Tem estudado os mecanismos neuronais responsáveis pela alteração da memória nos doentes de Parkinson

- **Quem é Joaquim Ferreira?**

Joaquim Ferreira é Professor de Neurologia e de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Diretor do Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica e também investigador principal no iMM. É ainda Diretor Clínico do CNS-Campus Neurológico Sénior. Licenciou-se em Medicina com especialização e posterior doutoramento em Neurologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. As suas principais áreas de interesse são a doença de Parkinson, doenças do movimento e farmacologia clínica

- **Quem é Paulo Teixeira Pinto?**

Paulo Teixeira Pinto é Jurista. Foi Secretário de Estado da Presidência do Conselho de Ministros e Portavoz do XII Governo Constitucional, Presidente do Conselho Administração do Banco Comercial Português, Presidente da Associação Portuguesa de Editores e Livreiros, Vice-Presidente do Conselho Geral da Universidade de Lisboa, membro do Conselho Consultivo da Faculdade de Letras da Universidade de Coimbra e do Conselho de Orientação Estratégica da Faculdade de Ciências Económicas e Empresariais da Universidade Católica. Teve intervenção cívica em diferentes domínios. Presentemente, dedica-se às artes. É doente de Parkinson

- **Michael J. Fox**



Michael J. Fox, ator americano e protagonista da saga “Retorno ao Futuro”, foi diagnosticado com a doença de Parkinson aos 29 anos, em 1991, e lançou a Fundação Michael J. Fox dedicada à descoberta de uma cura para a doença, em 2000. Saiba mais em: <https://www.michaeljfox.org/>

- **Quem é António Damásio?**



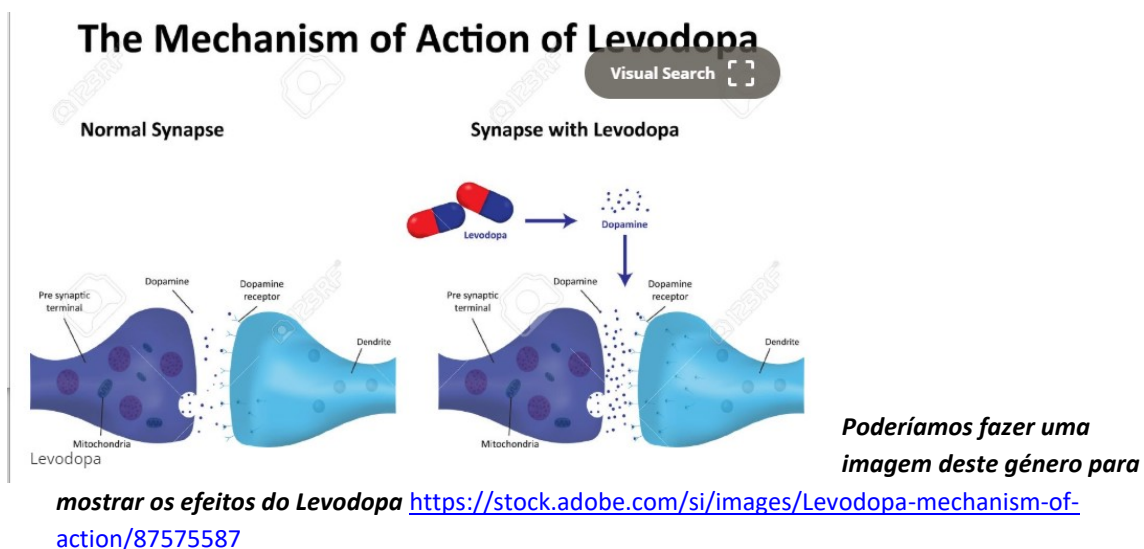
António Damásio nasceu em Lisboa em 1944. É um neurocientista português que estuda o cérebro e as emoções humanas. Licenciou-se em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (1969) onde também se doutorou em Neurologia em 1974. Professor Universitário e investigador reside nos Estados Unidos da América. É fundador e diretor do Instituto do Cérebro e Criatividade da Universidade do Sul da Califórnia.

Realiza investigação juntamente com Hanna Damásio no âmbito da neurobiologia do comportamento humano e das áreas cerebrais responsáveis pela tomada de decisões e conduta. A investigação que realiza demonstrou que as emoções desempenham um papel central na cognição social e na tomada de decisões. O seu trabalho tem tido grande impacto na compreensão atual dos sistemas neuronais que fundamentam a memória, a linguagem e a consciência. É autor de livros como “O Erro de Descartes, Emoção, Razão e o Cérebro Humano”, “O Sentimento de Si”, “Ao encontro de Espinhosa”, “A Estranha Ordem das Coisas”, entre outros. Recebeu inúmeros prémios internacionais e nacionais.

Palestra TED 2011 “Em busca de compreender a consciência” onde António Damásio nos dá um vislumbre de como os nossos cérebros criam o nosso sentido do eu. https://www.ted.com/talks/antonio_damasio_the_quest_to_understand_consciousness/transcript?language=pt#t-1099187

- **O que é a Levodopa?**

Levodopa (ou L-Dopa) é um precursor da dopamina, isto é, uma molécula que é transformada em dopamina uma vez no organismo. É o primeiro, e mais bem-sucedido fármaco, utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Em 1961, Hornykiewicz foi pioneiro no uso de Levodopa para aumentar os níveis de dopamina, melhorando significativamente os sintomas em muitos doentes de Parkinson[1]. No final da década de 1960 a Levodopa era considerada uma droga milagrosa, desbloqueando ou despertando pacientes de Parkinson imobilizados há anos ou décadas. No entanto, à medida que o tratamento se prolonga, surgem efeitos colaterais debilitantes. Incluindo movimentos musculares anormais, descontrolados, chamados discinésias bem como alterações dos efeitos esperados quando da toma da droga, os chamados tempos on-off (ligado-desligado) [2]. Embora o uso da Levodopa tenha já mais de 50 anos, este continua a ser o fármaco de referência para esta doença, ou seja, aquele que consegue os melhores efeitos e contra o qual todos os novos fármacos têm de ser testados para medir a sua eficácia. [1, 2].

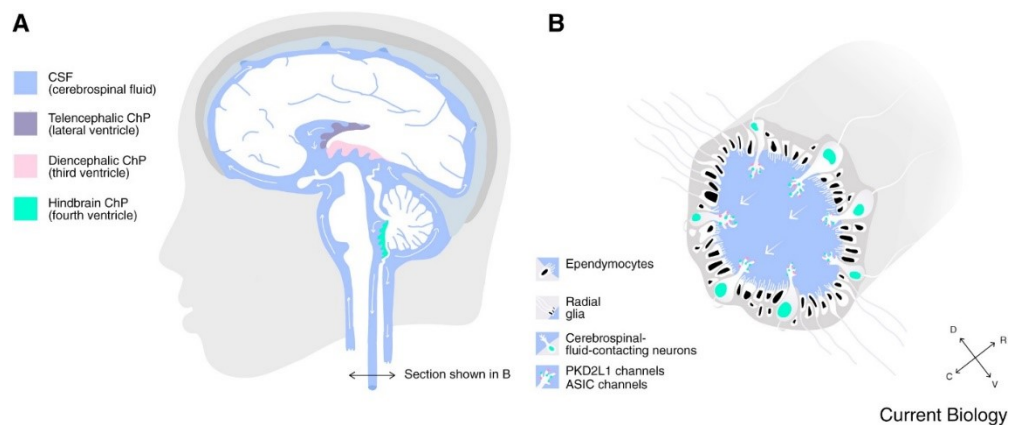


- **O que é o líquido cefalorraquidiano?**

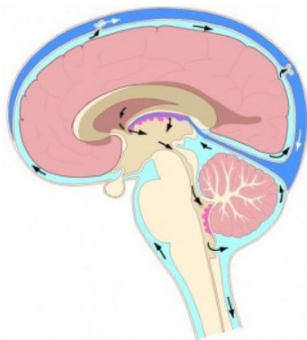
O líquido cefalorraquidiano (também denominado de fluído cérebro espinhal ou líquor) é um fluído incolor produzido por estruturas localizadas no interior do cérebro (os plexos coróides) e que preenche as cavidades que circundam o sistema nervoso central (SNC) – o cérebro e a medula espinhal.

Considerado um ultrafiltrado de plasma, fornece nutrientes e assegura a proteção mecânica e homeostase química do cérebro, transportando moléculas excretadas e removendo o lixo tóxico (drogas e toxinas) [3]. Estima-se que num adulto exista aproximadamente 150 ml de líquido cefalorraquidiano a circular no cérebro a qualquer momento e que se forma a uma taxa de cerca de 0,3-0,4 ml/min, traduzindo-se em 18-25 ml/hora e 430-530 ml/dia [4, 5].

Uma vez que a composição do líquido cefalorraquidiano reflete a atividade do SNC e o seu estado de saúde, a análise do seu conteúdo é comumente usada para detetar a invasão de patógenos ou para diagnosticar doenças neurológicas [3].



Poderíamos adaptar esta imagem retirada do artigo[3]



Ou esta que retirei do site <https://www.infoescola.com/sistema-nervoso/liquido-cefalorraquidiano/>

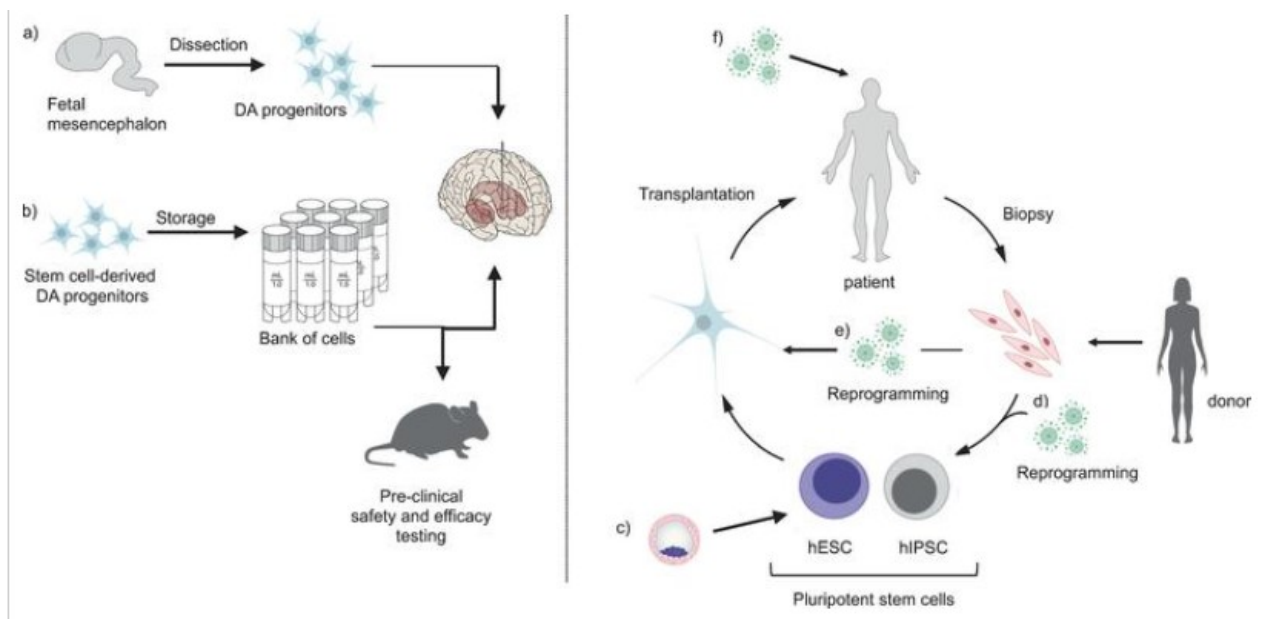
- **Imunoterapia na doença de Parkinson**

Várias abordagens de imunoterapia estão a ser testadas em modelos experimentais de doença de Parkinson e em ensaios clínicos. Investigação recente revelou que a alfa-sinucleína encontra-se no meio extracelular. Por outro lado, a transferência de alfa-sinucleína entre as células é um fator crucial no processo porque leva ao aumento progressivo na deposição de agregados de alfa-sinucleína no cérebro ao longo da doença de Parkinson. O facto da alfa-sinucleína ter sido identificada fora das células levou

ao desenvolvimento de terapias baseadas em anticorpos que inibem a propagação e agregação de alfa-sinucleína em modelos animais e em doentes de Parkinson [6, 7]

- **As células estaminais em Parkinson**

As terapias que envolvem as células estaminais para tratamento da doença de Parkinson estão muito focadas no sistema da dopamina com o objetivo de restaurar os inputs dopaminérgicos de uma forma localizada e fisiológica. Foram realizadas experiências onde se colocaram no cérebro de doentes com Parkinson transplantes de tecido fetal contendo células dopaminérgicas. Estas células sobreviveram e funcionaram durante vários anos. No entanto, os ensaios clínicos realizados na década de 90 não foram muito promissores em parte devido ao facto de não ser possível testar a qualidade e segurança do tecido transplantado. A utilização de técnicas atuais que permitem testar a qualidade, segurança e diferenciação das células estaminais poderá constituir uma esperança no tratamento das doenças de Parkinson [8]



Retirei esta imagem do artigo e podemos adaptar com legenda

Células estaminais hoje e no futuro. a) ao utilizar células fetais para transplante o que acontece é que o tecido é recolhido e imediatamente transplantado, sem possibilidade de avaliação da qualidade das células antes do transplante. Em contraste, as células dopaminérgicas derivadas das células estaminais embrionárias humanas (b) podem ser armazenadas em biobancos de forma a permitir testes pré-clínicos e garantir a segurança antes do transplante. As células estaminais pluripotentes podem ser obtidas a partir do blastocisto (c) ou via reprogramação de

fibroblastos (d) e podem ser diferenciadas em células dopaminérgicas que amadurecem em neurónios totalmente funcionais após o transplante. No caso das células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), estas podem ser reprogramadas a partir de dados compatíveis ou dos próprios pacientes. No futuro, células que são diretamente convertidas em neurónios dopaminérgicos (e) ou células reprogramadas por injeção viral no cérebro (f) são alternativas interessantes.

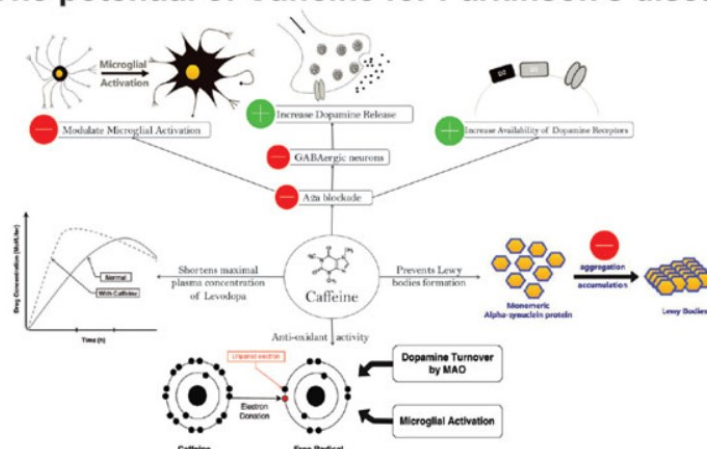
- **Benefícios da cafeína na doença de Parkinson**

Vários estudos sugerem que a cafeína desempenha importantes papéis na doença de Parkinson. A cafeína tem sido sugerida como terapia suplementar e apresenta potenciais efeitos neuro-protetores. Por outro lado, a ingestão de cafeína tem sido sugerida como estando associada a um menor risco de desenvolver a doença, especialmente em pacientes homens, geneticamente suscetíveis [9].

Os seguintes efeitos da cafeína têm sido descritos:

- Ao nível da formação dos corpos de Lewy, a cafeína liga-se à alfa-sinucleína induzindo mudanças conformacionais e impedindo a sua agregação;
- Ao nível do stress da mitocôndria, e uma vez que a cafeína atua como anti-oxidante, reduz o stress oxidativo e, conseqüentemente, retarda a progressão da doença;
- É sugerido que a cafeína aumente a libertação de dopamina e o número de recetores de dopamina;
- Foi aprovado em 2019 pela primeira vez, um antagonista dos receptores A2A, a istradefilina, análogo da cafeína, como medicamento adjuvante para a doença de Parkinson

The potential of Caffeine for Parkinson's disease



Poderíamos adaptar esta imagem que foi retirada do artigo[9] – colocando de uma forma muito simples os (+) e os (-) que a cafeína provoca

- **Doar o corpo para a ciência**

A doação do corpo para fins de ensino e de investigação científica está consagrada na legislação nacional no Decreto-Lei nº 274/99 de 22 de Julho

- **O Biobanco do iMM**

O Biobanco-IMM enquadra-se nas atividades do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), que congrega no mesmo campus um Instituto de investigação (Instituto de Medicina Molecular - iMM Lisboa), uma escola médica (Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa - FMUL) e um hospital universitário (Centro Hospitalar Lisboa Norte - CHLN, Hospital de Santa Maria – HSM).

Os Biobancos são instrumentos estratégicos para o desenvolvimento da medicina e da investigação translacional. O Biobanco-IMM congrega amostras biológicas (provenientes de biopsias, cirurgias, colheitas de sangue, e outras) que são doadas voluntariamente com autorização para preservação e uso futuro em investigação biomédica. Todas as amostras são acompanhadas de informação clínica, um fator crucial para a investigação posterior. O Biobanco-IMM tem aprovação da Comissão de Ética institucional e autorização da Comissão Nacional de Proteção de Dados. Esta estrutura permite o estudo da patogénese de várias doenças com enorme impacto sobre a saúde humana, como sejam as doenças neurológicas, oncológicas e reumáticas, possibilitando a identificação de novos testes de diagnóstico, de prognóstico e novos alvos terapêuticos.

O Biobanco-IMM constituirá um contributo para a promoção da saúde e do bem-estar da Sociedade e terá também o potencial de atuar como catalisador de novas oportunidades de cooperação nacional e internacional entre investigadores, instituições promotoras da investigação e indústria farmacêutica.

Para saber mais aceda ao site do Biobanco iMM através do QR Code.

<https://imm.medicina.ulisboa.pt/pt/servicos/servicos-tecnicos/biobanco/>

- **A importância da farmacovigilância**

Só são colocados no mercado medicamentos que foram testados em ensaios clínicos num grupo alargado de pessoas e cujos benefícios são superiores aos riscos associados à sua utilização. No entanto, e uma vez que os ensaios clínicos não representam toda a população que vai usar o medicamento, é necessário fazer uma avaliação dos riscos que possam surgir após a comercialização do medicamento e sua utilização por mais pessoas. Comunicar sintomas ou reações adversas aos reguladores nacionais como o Infarmed é fundamental para garantir a segurança dos medicamentos existentes no mercado.

A Ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de qualquer outro problema de segurança com medicamentos constitui o campo de ação da Farmacovigilância [10]. Estas atividades são essenciais para a proteção da saúde pública e dos doentes, visando a utilização segura de medicamentos através de várias ações que permitam a recolha e avaliação sistemática da informação relacionada com a ocorrência de reações adversas e riscos associados.

O sistema de Farmacovigilância só é eficaz se existir uma notificação coordenada das reações adversas a qualquer medicamento às entidades reguladoras envolvendo doentes, profissionais de saúde e indústria farmacêutica responsável pela comercialização dos medicamentos.

Aceda ao vídeo do INFARMED sobre Farmacovigilância através do QR Code

<https://www.facebook.com/sns.gov.pt/videos/387440345100358/?v=387440345100358>

Caso pretenda saber mais sobre este assunto consulte o e-book “Farmacovigilância em Portugal: 25 anos” produzido pelo INFARMED através do QR Code

http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html

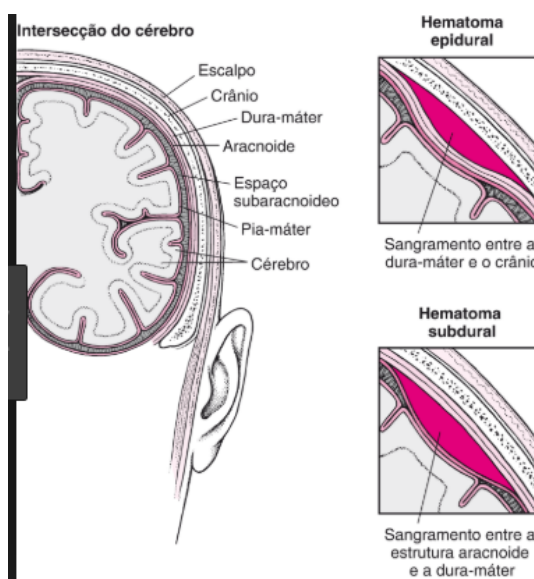
- **O que é um hematoma subdural?**

O hematoma subdural é um tipo de hematoma intracraniano que se forma quando se verifica acumulação de sangue dentro do cérebro ou entre o cérebro e o crânio.

O cérebro é revestido por três camadas de tecido, as meninges, que são revestidas pelo crânio. Estas três meninges são designadas de:

- dura-máter (camada externa)
- aracnoide-máter (camada intermédia)
- pia-máter (camada interna)

Especificamente, os hematomas subdurais formam-se entre a camada externa (dura-máter) e a camada média (aracnoide-máter).



Poderíamos adaptar esta imagem

https://www.msmanuals.com/pt/casa/les%C3%B5es-e-envenenamentos/traumatismos-cranianos/hematomas-intracranianos#v740124_pt

INFORMAÇÃO EM DOIS MINUTOS

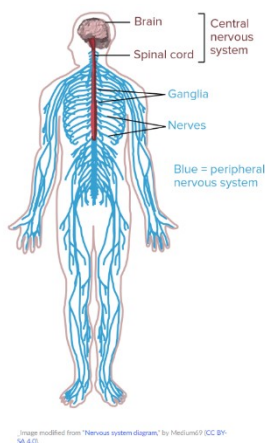
- **Como funcionam os neurónios?**

Como funcionam os neurónios?

Nos seres humanos e em outros vertebrados o sistema nervoso pode ser dividido em duas secções:

- **O sistema nervoso central (SNC)** – constituído pelo cérebro e pela espinal medula. O SNC é responsável pelo processamento de toda a informação que recebemos do exterior através dos vários sentidos do nosso corpo, e pela iniciação da resposta adequada a enviar aos vários sistemas que compõem o nosso corpo.

- **O sistema nervoso periférico (SNP)** – constituído pelos neurónios ou prolongamentos de neurónios que se encontram fora do SNC e que inclui os neurónios sensoriais (que trazem sinais para o SNC) e os neurónios motores (que levam sinais para fora do SNC)



Poderíamos adaptar uma imagem como esta

<https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>

O sistema nervoso é constituído por vários tipos de células: os neurónios e células da glia. Os neurónios, as células mais conhecidas, são responsáveis pela comunicação rápida de informação em circuitos definidos que permite ao sistema nervoso assegurar as suas funções. As células da glia realizam funções indispensáveis à manutenção da estrutura, integridade e eficaz funcionamento dos neurónios. Esta função protetora e facilitadora da atividade dos neurónios pelas células da glia, é possível, em parte, devido à capacidade destas se multiplicarem e regenerarem.

Toda a informação que é processada do exterior do corpo, através dos sentidos, ou que é transmitida para os órgãos e sistemas do corpo tem de ser simultaneamente coordenada e transmitida de forma muito rápida, tão rápida que permita ao organismo reagir atempadamente a uma variedade de estímulos externos e internos. Esta comunicação /

transmissão de sinais é feita através de mudanças bruscas na carga elétrica da membrana dos neurónios, através de um **potencial de ação**, formando um verdadeiro sinal elétrico que percorre os neurónios interligados, permitindo que a informação seja transmitida de forma célere ao longo de grandes distâncias[11].

Vídeo como funciona o potencial de ação: <https://www.youtube.com/watch?v=b2ctEsGEpe0>

Os neurónios são constituídos por uma zona de maiores dimensões, o corpo celular, onde se localiza o núcleo com toda a informação genética, e onde a maior parte das proteínas são sintetizadas. Do corpo celular saem várias projeções ramificadas, as **dendrites**, que recebem a informação vinda de outros neurónios, e um único prolongamento maior, o **axónio**. O axónio conduz o impulso nervoso até às terminações nervosas que contactam com outros neurónios, com as células de tecido muscular, com órgãos sensoriais, etc. O axónio tem comprimento variável, por exemplo, existem neurónios motores cujos axónios podem exceder 1 m de comprimento, ligando a espinal medula aos músculos dos membros inferiores [12].

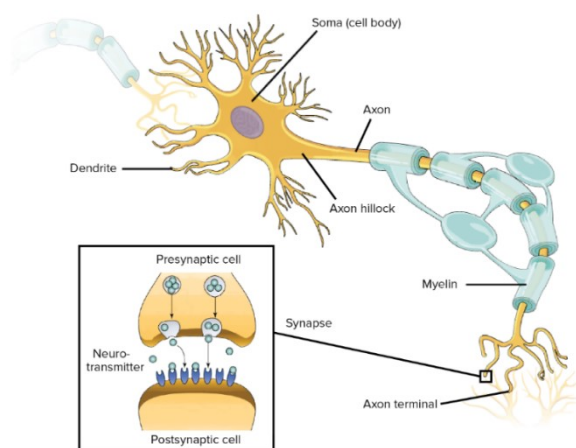
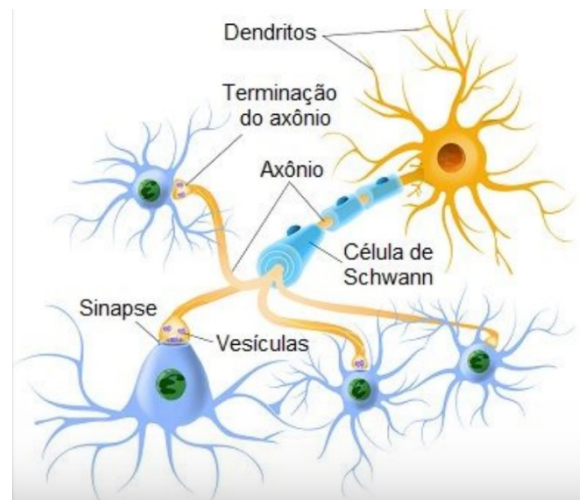


Image modified from "Neurons and glial cells: Figure 2" and "Synapse" by OpenStax College, Biology (CC BY 3.0).



<https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>

<https://www.todamateria.com.br/sinapses/> - Poderíamos adaptar estas duas imagens

O axónio de alguns neurónios é ainda revestido por uma substância, a **mielina**, que funciona como isolante permitindo aumentar ainda mais a velocidade dos sinais transmitidos ao longo do axónio [11].

O ponto de comunicação entre dois neurónios, a **sinapse**, constitui uma descontinuidade física, uma fenda, em que dois neurónios estão muito próximos, mas não se tocam. Quando o impulso nervoso que

percorreu o axónio chega à sinapse, provoca a libertação de mensageiros químicos, os **neurotransmissores**. Estes atravessam a fenda sináptica e ligam-se a recetores ancorados na membrana do outro neurónio. O efeito no neurónio seguinte pode ser excitatório ou inibitório dependendo do mensageiro químico libertado e dos recetores que o reconhecem. É nas sinapses que a integração do impulso nervoso é feita e a mensagem ou informação se difunde pelas vastas rede de neurónios. A organização destas redes de neurónios em circuitos permite então processar diferentes tipos de informação originária de várias fontes e integrar essa mesma informação de forma a originar uma resposta apropriada, rápida e coordenada

- **O que é a doença de Parkinson?**

A doença de Parkinson é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais importante relacionada com a idade nas sociedades desenvolvidas, a seguir à doença de Alzheimer, com uma prevalência que varia de 41 por 100.000 pessoas aos 40 anos para 1.900 por 100.000 pessoas com idade superior a 80 anos [13].

A primeira descrição médica detalhada da doença foi feita pela primeira vez por James Parkinson, em 1817, e foi Jean-Martin Charcot que, em meados de 1800, refinou o conceito da doença e a deu a conhecer internacionalmente[14].

A doença de Parkinson é uma doença crónica progressiva, neurodegenerativa, com início insidioso, caracterizada predominantemente por sintomatologia motora (lentificação dos movimentos, tremores, rigidez, instabilidade postural e alterações da marcha). Está associada também a diversos sintomas não-motores que podem surgir antes do início dos distúrbios motores, tais como perda do olfato (hiposmia), movimentos oculares rápidos, alteração comportamental do sono, alteração de personalidade, apatia, depressão, entre outros. Com o curso da doença surgem ainda outros sintomas não-motores que incluem distúrbios no sistema urinário e sexual, sistema gastrointestinal, dor, bem como distúrbios neuro-psiquiátricos e défices cognitivos. Estes estão também associados a um agravamento dos sintomas motores (instabilidade postural, quedas, dificuldade acentuada na marcha, na fala e na deglutição). [13, 15-17].

A progressão da doença é lenta e variável entre pacientes. Durante os primeiros anos da doença a incapacidade motora pode não ser significativa, mas com o curso da doença é importante ajustar os cuidados de saúde à intensificação dos sintomas.

Progressão da doença e cuidados de saúde associados à doença de Parkinson

Estádios iniciais

Controlos médicos periódicos.
Ambulatório, pode ser gerido por não
especialistas.
Requisitos de tratamento simples.

Autonomia e independência.
Pode manter o emprego.

Estádios intermédios

Controlo médico mais frequente.
Pode precisar de atendimento especializado.
Requisitos de tratamento mais complexo que
envolvem fisioterapia, terapia da fala, entre
outros, em alguns casos cirurgia.

Comprometimento motor e deficiência mais
evidente.
Complicações motoras (flutuações e discinesias
– movimentos musculares involuntários,
excessivos)

Estádios avançados

Pode exigir internamento hospitalar e intervenção
de outras especialidades médicas (urologia,
gastroenterologia, ortopedia, psiquiatria, entre
outros).
Pode exigir cirurgia.

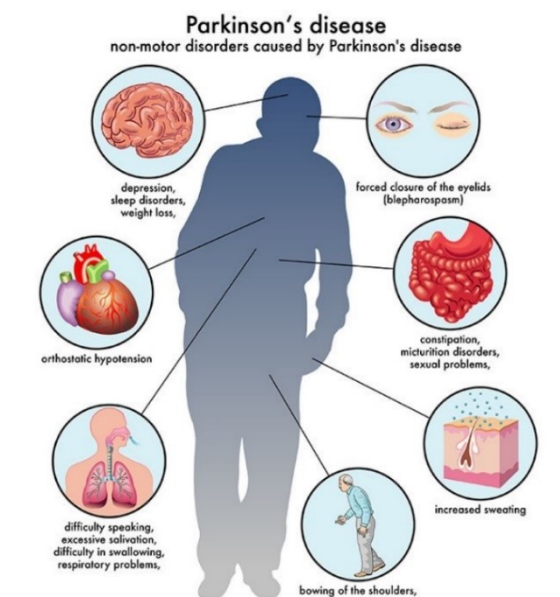
Complicações motoras e não motoras (sistema
urinário, comprometimento cognitivo, quedas)
mais pronunciadas.
Distúrbios de deglutição.

Estádio final

Institucionalização como último recurso.

Deficiências maiores.
O paciente pode ficar acamado ou precisar de
assistência significativa (tubo de alimentação).

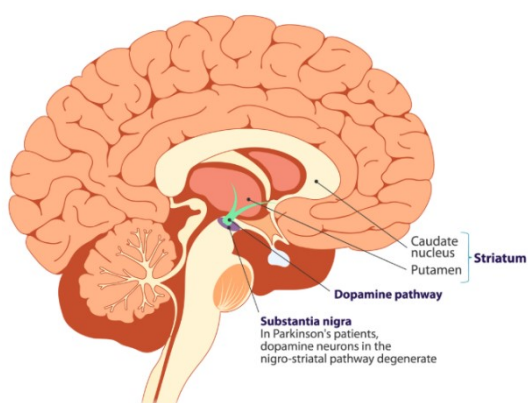
*Progressão da doença e cuidados de saúde associados à doença de Parkinson -Retirado de WHO |
Neurological Disorders: Public Health Challenges
https://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/ [15]*



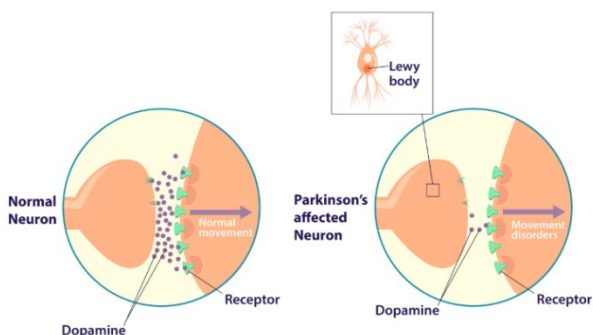
Poderíamos construir uma imagem deste género onde incluíssemos os sintomas motores também e outros não motores que não estão mencionados na imagem como sistema urinário e sexual (retirei esta imagem de um site popular <https://juicing-for-health.com/reverse-parkinsons-disease>)

Os neurónios desta zona cerebral projetam-se para outra zona do cérebro, o estriado, onde libertam um neurotransmissor, a **dopamina**, que desempenha funções importantes no controlo da motricidade. A perda progressiva de neurónios dopaminérgicos, com consequente diminuição de dopamina no cérebro, está na base dos sintomas motores da doença de Parkinson. Estima-se que os sintomas motores surjam quando 60-80% destes neurónios já tiverem desaparecido. Estima-se que o surgimento destes sintomas motores se revele quando 60-80% destes neurónios já tiverem desaparecido [16, 18]

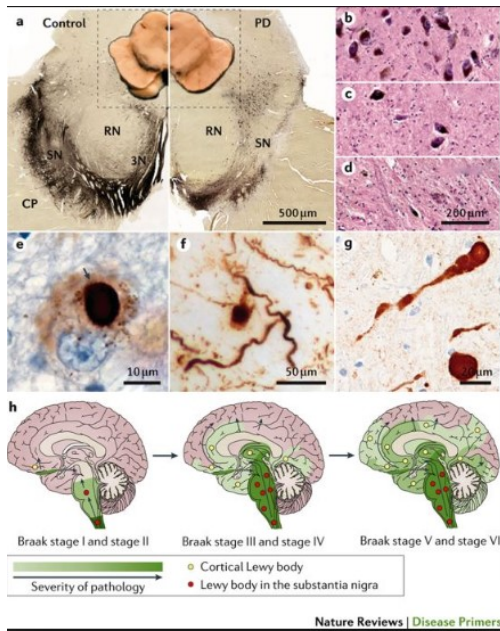
Substantia nigra pars compacta



Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron



Retirada de <https://parkinsonsdisease.net/basics/pathophysiology-what-is-it/>



A perda destes neurónios está associada à acumulação de aglomerados constituídos por várias proteínas, sendo a principal a **alfa-sinucleína**. Estes aglomerados, designados por corpos de Lewy, encontram-se sobretudo nos neurónios dopaminérgicos, mas sabemos agora que também se alastram a neurónios noutras partes do cérebro com a progressão da doença. [16, 18-20]

Podemos adaptar esta imagem (h) que mostra a extensão de corpos de Lewy com a progressão da doença

<https://www.nature.com/articles/nrdp201713?draft=collection>

DEATH OR DAMAGE OF DOPAMINE NEURONS

The hallmark pathology of Parkinson's disease is the damage and death of dopamine producing neurons in the brain. Dopamine plays a role in controlling movement, cognition, learning, and mood, explaining the dementia and difficulty with motor control exhibited by patients with deficits in the production of this key neurotransmitter. The α -synuclein gene was one of the first to be implicated in this disease. It produces a protein that can, in certain circumstances, aggregate to form bundles that are a major component of Lewy bodies—fibers that disrupt normal cell processes. Recently researchers have discovered other mechanisms by which this protein damages or kills dopamine-producing neurons, as well as other genes that may also play a role in driving the disease.

A BURSTING THE MEMBRANE

Some researchers propose that single α -synuclein molecules bind together in a doughnut shape **1** that inserts into the plasma membrane and forms a pore **2**. The hole allows calcium ions—a tightly regulated ion that helps neurons propagate signals—to accumulate in the cell at toxic levels **3**.

B MITOCHONDRIAL DAMAGE

Some evidence suggests that an overabundance of α -synuclein **1** causes mitochondrial dysfunction which can lead to neuron death. However, other researchers have shown that damaged mitochondria can instigate the formation of α -synuclein aggregates **2**, which in turn become toxic to the cell. It's unclear which comes first, but it appears that each feeds the aberrant production of the other.

D SIGNALING DAMPENERS

When α -synuclein is overproduced, it can slow and block the release of dopamine **1** and other neurotransmitters stored in vesicles. With the release increasingly impaired, dopamine can accumulate to toxic levels, forming dopamine quinone, which damages the neuron.

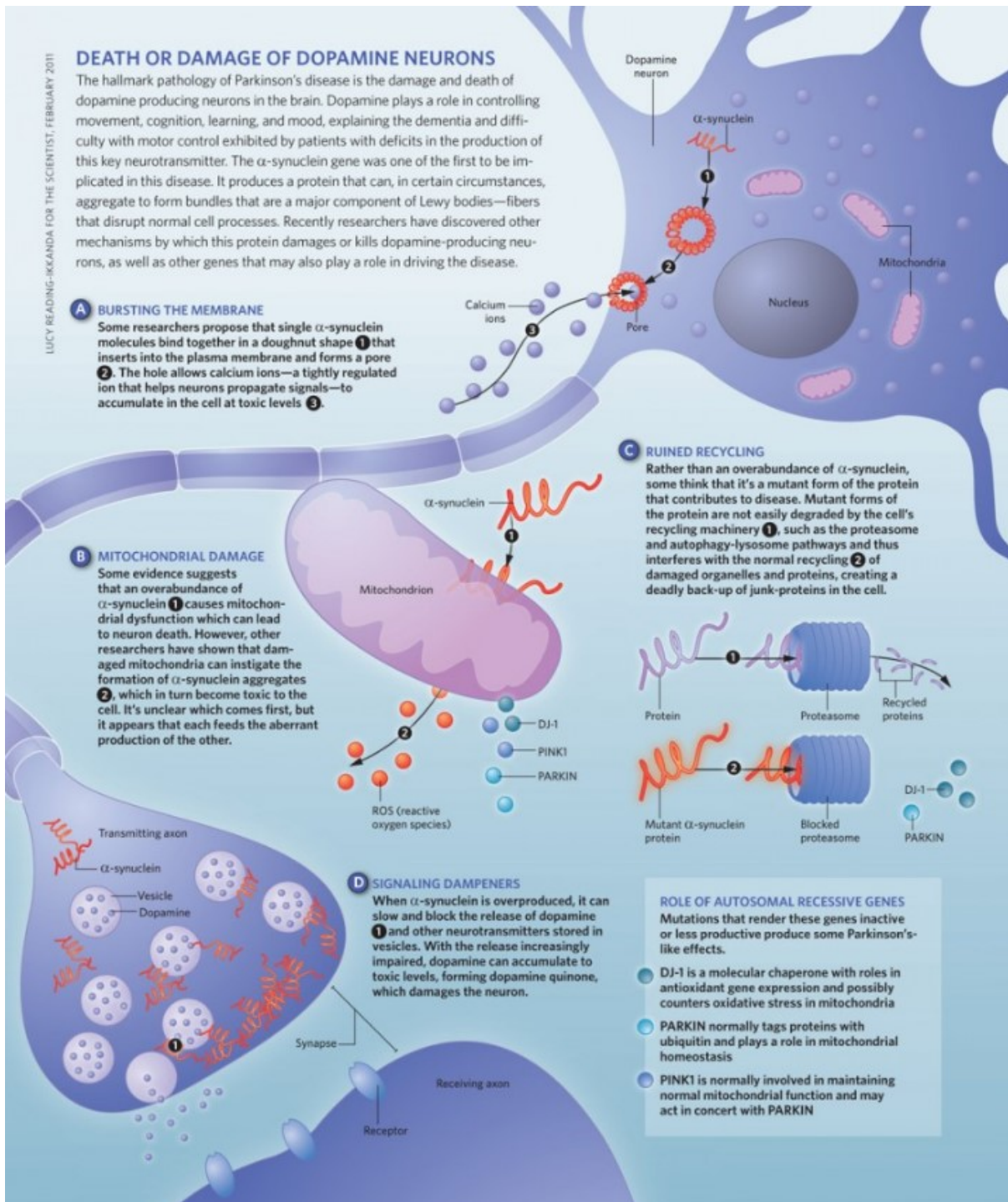
C RUINED RECYCLING

Rather than an overabundance of α -synuclein, some think that it's a mutant form of the protein that contributes to disease. Mutant forms of the protein are not easily degraded by the cell's recycling machinery **1**, such as the proteasome and autophagy-lysosome pathways and thus interferes with the normal recycling **2** of damaged organelles and proteins, creating a deadly back-up of junk-proteins in the cell.

ROLE OF AUTOSOMAL RECESSIVE GENES

Mutations that render these genes inactive or less productive produce some Parkinson's-like effects.

- DJ-1 is a molecular chaperone with roles in antioxidant gene expression and possibly counters oxidative stress in mitochondria
- PARKIN normally tags proteins with ubiquitin and plays a role in mitochondrial homeostasis
- PINK1 is normally involved in maintaining normal mitochondrial function and may act in concert with PARKIN



Podíamos adaptar esta imagem que explica o efeito da alfa-sinucleína mas de uma forma mais simples [21] <https://www.the-scientist.com/infographics/death-or-damage-of-dopamine-neurons-42788>

O diagnóstico da doença de Parkinson é feito essencialmente através de critérios clínicos rigorosos, já que ainda não existem marcadores biológicos (detetáveis no sangue ou noutros fluidos corporais) ou imagiológicos (detetáveis em exames radiológicos) definitivos para a doença de Parkinson. As causas da doença de Parkinson são multifatoriais, para além de uma predisposição genética (em cerca de 4% de todos os casos) o aparecimento da doença está associado a fatores ideopáticos: idade, sexo, hábitos alimentares, infeções, exposição a toxinas ambientais e trauma estão entre os possíveis fatores que aumentam o risco da doença. [15, 22]

Poderá consultar mais informação sobre esta doença no Manual para pessoas com Parkinson: http://msd.pt/wp-content/uploads/2015/10/Parkinson-Manual_XXXX_v7_pt.pdf

- **O que é o envelhecimento?**

O envelhecimento é um processo natural resultante do desgaste celular, que ao longo dos anos de vida se traduz na acumulação de danos nas células e tecidos, levando a uma perda lenta das funcionalidades celulares. Está naturalmente associado a diminuição do controlo dos processos celulares, aumento da entropia e declínio das células, e constitui-se como o maior fator de risco para a maior parte das doenças comuns [23-25].

As alterações decorrentes do envelhecimento celular relacionam-se com o aumento da instabilidade do material genético, alterações na sinalização metabólica, diminuição dos mecanismos de controlo de qualidade e de “limpeza” de proteínas com a formação de agregados e corpos de inclusão nocivos para as células, aumento de espécies reativas de oxigénio que podem, por sua vez, interferir com a função e estrutura das proteínas num círculo vicioso de danificação celular e comprometer irreversivelmente o potencial regenerativo das células [23, 25].

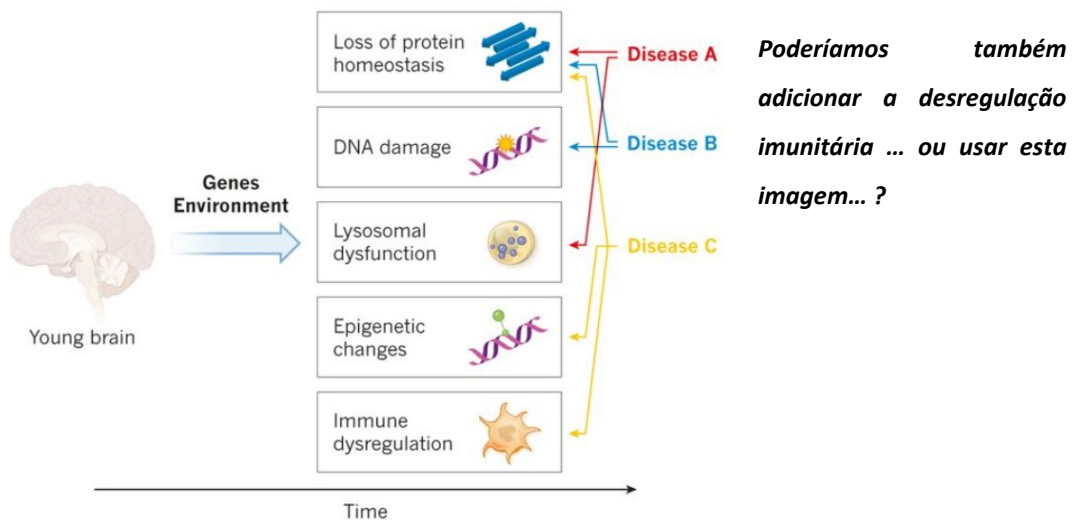
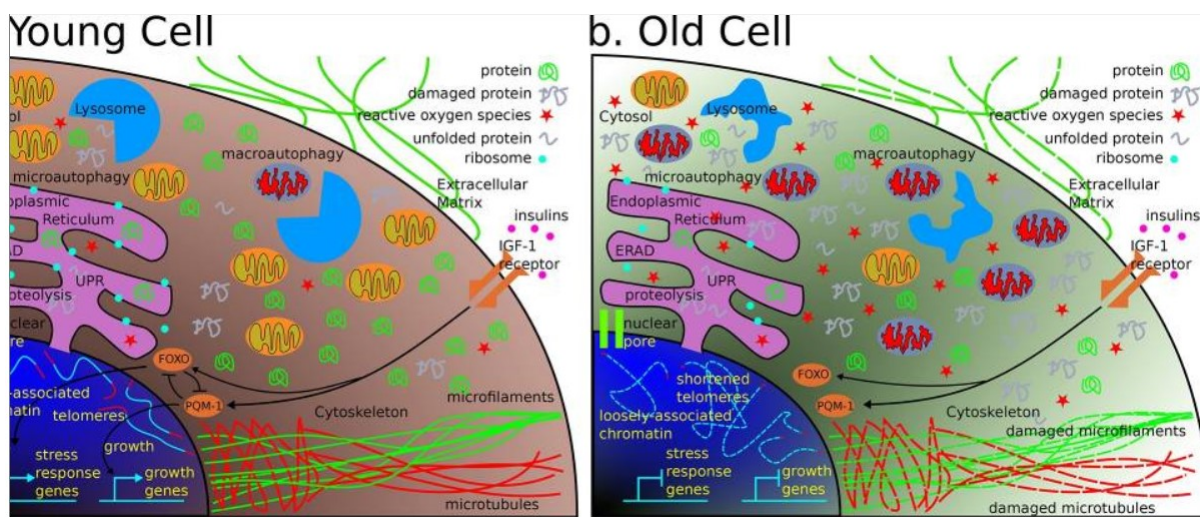


Imagem retirada do artigo[26] que poderíamos adaptar e a legenda:

E depois partíamos para algo assim:



Poderíamos adaptar esta imagem e respetiva legenda mais ou menos assim:

Principais características do envelhecimento celular. À medida que a célula envelhece, a entropia e defeitos na produção de proteínas aumentam progressivamente a quantidade de danos celulares, e os mecanismos de controlo de qualidade e de “limpeza” tornam-se menos efetivos. a) Numa célula jovem, a maior parte dos organelos são bastante saudáveis e quando as proteínas são mal traduzidas ou ficam danificadas, são “limpas” por mecanismos próprios. Quando os organelos se tornam danificados são degradados nos seus componentes e limpos por um processo designado de autofagia (mecanismo pelo qual as células descartam componentes obsoletos). b) Numa célula envelhecida, os danos acumulados originam uma célula menos saudável. Radicais livres formam-se a partir de mitocôndrias danificadas contribuindo para a formação de alterações nas proteínas e formação de agregados proteicos nocivos[23].

- **O que são ensaios clínicos?**

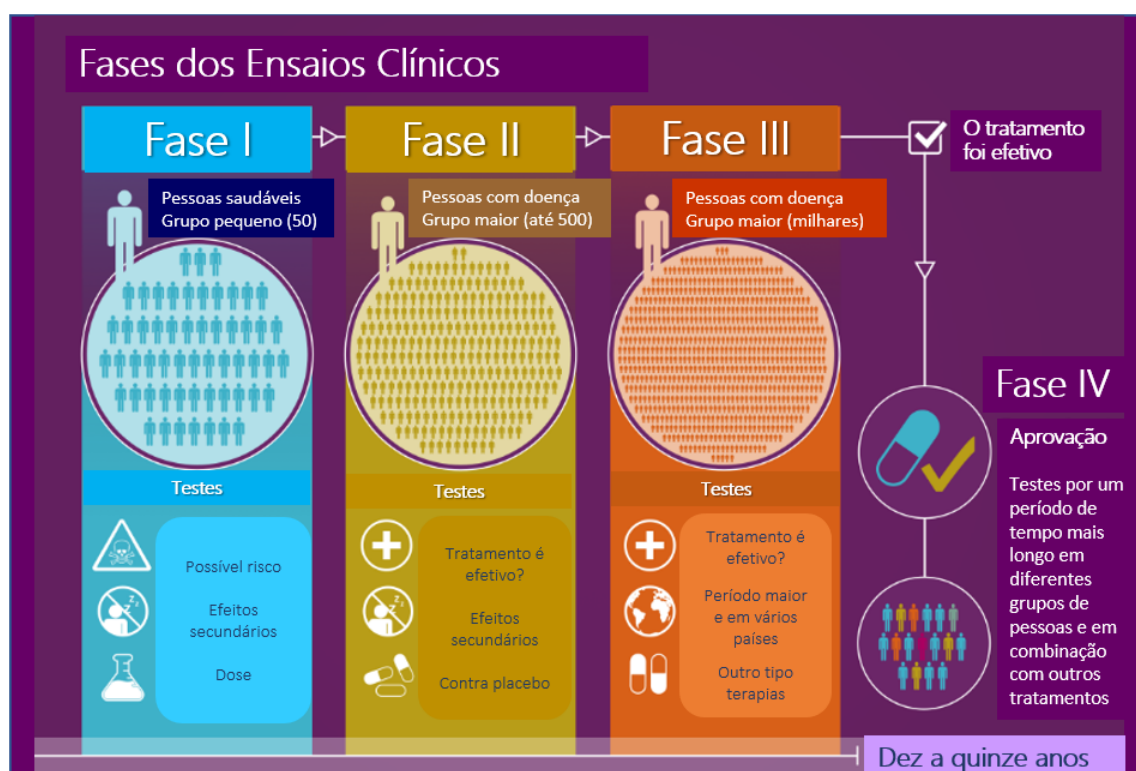
Qualquer novo fármaco ou procedimento precisa de passar por rigorosos e apertados controlos antes de ser implementado na clínica e de ser disponibilizado para a generalidade da população. Depois de uma fase experimental, em laboratório, com modelos animais (os chamados testes pré-clínicos), os medicamentos experimentais, ou procedimentos clínicos, passam por um minucioso processo para

averiguar a sua segurança e utilidade em seres humanos para que seja passível a aprovação pelas autoridades competentes. A estes testes chamamos ensaios clínicos [27, 28].

Os ensaios clínicos dividem-se em quatro fases, sucessivas:

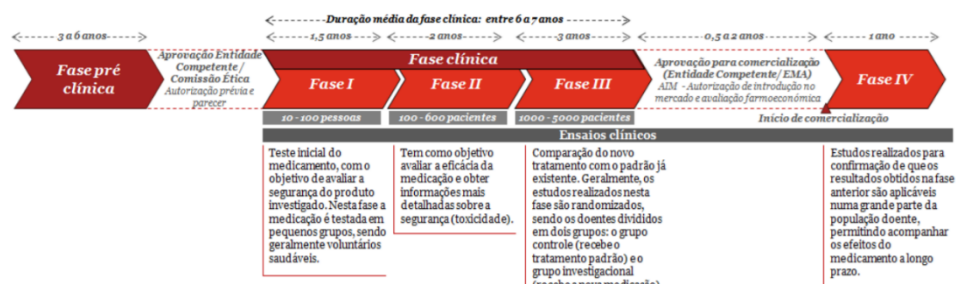
Na **fase I** os medicamentos experimentais ou procedimentos clínicos são testados num pequeno grupo de voluntários saudáveis com o objetivo exclusivo de testar a segurança do medicamento ou dispositivo, isto é, a existência ou não de efeitos adversos para a saúde. O objetivo da **fase II** é a avaliação da eficácia terapêutica, são realizados testes a um número reduzido de indivíduos doentes (25 a 100), é avaliada a toxicidade e definido o regime terapêutico para a **fase III** onde participam um maior número de pessoas (de centenas até 10.000 doentes). A segurança, efeitos secundários, eficácia e benefício terapêutico do novo medicamento ou procedimento são avaliados comparativamente ao uso de um placebo (isto é, sem princípio ativo). Na **fase IV** o medicamento é comercializado e são avaliadas possíveis interações medicamentosas, efeitos adversos adicionais, entre outros, que permitem determinar os riscos e benefícios da utilização do medicamento ou procedimento.

Em todas as fases dos ensaios clínicos, os efeitos adversos são constantemente registados e avaliados e podem levar ao cancelamento do ensaio, quer por falta de efeitos benéficos quer por efeitos adversos.



Adaptado de <http://dementialab.org>

Ilustração 2 - Os ensaios clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos



Fonte: Drug Discovery and Development, innovation.org

Ensaio Clínicos em Portugal

Podemos também fazer algo como esta imagem

Todas as fases dos ensaios clínicos são cuidadosamente concebidas, revistas e controladas, envolvendo vários intervenientes numa colaboração entre médicos, investigadores, doentes e promotores (laboratórios farmacêuticos).

Qualquer ensaio clínico precisa da aprovação prévia de uma Comissão de Ética constituída por individualidades ligadas à saúde e a outras áreas de atividade, como garante da proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes nos estudos clínicos. Esta Comissão de Ética é responsável não só pela avaliação prévia mas também pela monitorização do decurso de todos os ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano [29].

A realização de ensaios clínicos é regulada a nível nacional e comunitário. A nível nacional pelas Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei de Investigação Clínica) alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, e que, relativamente aos Ensaio Clínicos com Medicamentos de uso humano, revogou a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, passando a transpor a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. Ao nível comunitário, foi aprovado o Regulamento (EU) N.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE [28]

- **O que é o microbioma? Qual o efeito do microbioma na doença de Parkinson?**

A microbiota pode ser definida como a comunidade de microrganismos ou células microbianas que existe num determinado nicho biológico (por exemplo, o intestino humano) e o microbioma compreende todo o material genético existente na microbiota [30]. A microbiota humana consiste de 10 a 100 triliões de células microbianas simbióticas por pessoa, principalmente bactérias no intestino [31, 32].

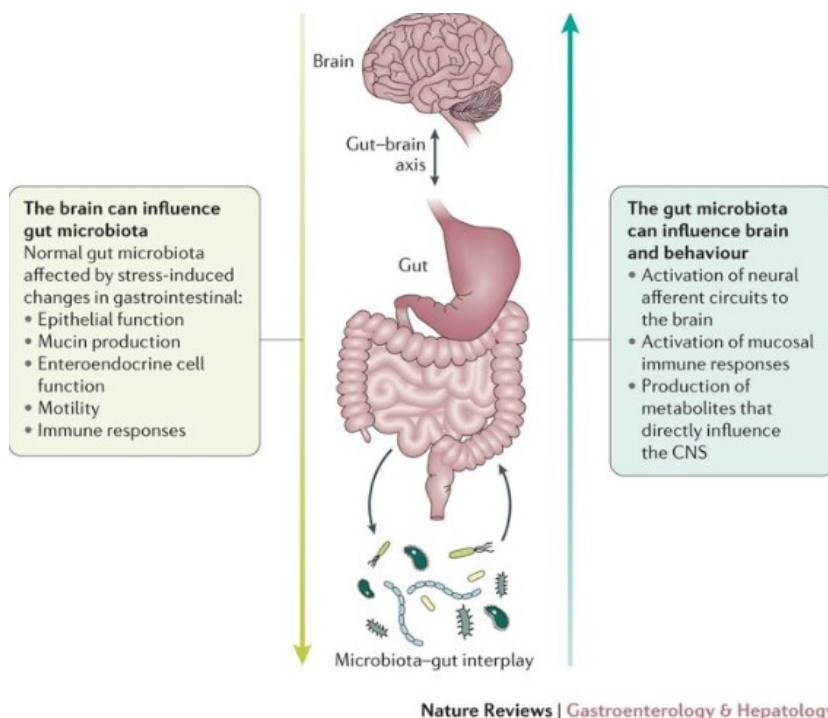
Esta comunidade microbiana habita os organismos num equilíbrio biológico dinâmico e muito influenciado por fatores externos como a alimentação, administração de antibióticos, entre outros. Os antibióticos são administrados para eliminar bactérias nocivas, mas a maior parte dos antibióticos existentes no mercado são de largo espectro e destroem também bactérias normais que habitam o nosso intestino. É comum que 3 a 4 dias após o tratamento com um antibiótico de largo espectro, a microbiota intestinal experimente uma diminuição significativa em número e diversidade, levando a alterações neste equilíbrio biológico [31]. A sensibilização para a importância da preservação da microbiota intestinal com campanhas que promovam a utilização racional de antibióticos e uma alimentação saudável têm ganho expressão mundial na promoção da saúde.

Os desenvolvimentos constantes nas técnicas de sequenciamento e metodologia analítica têm colocado o microbioma como um tema quente na investigação biomédica e permitido compreender o papel que estas células microbianas desempenham e os seus impactos na saúde humana [32]. Utilizando modelos animais tem sido possível descobrir que a microbiota intestinal é fundamental para a saúde e a sua desregulação pode contribuir para a manifestação de doenças [33].

QR Code para vídeo Nature sobre microbioma: https://www.youtube.com/watch?v=c_ZRZkU-FEw

QR Code para podcast sobre as origens da investigação em microbiota (em inglês): <https://www.nature.com/immersive/d42859-019-00041-z/index.html>

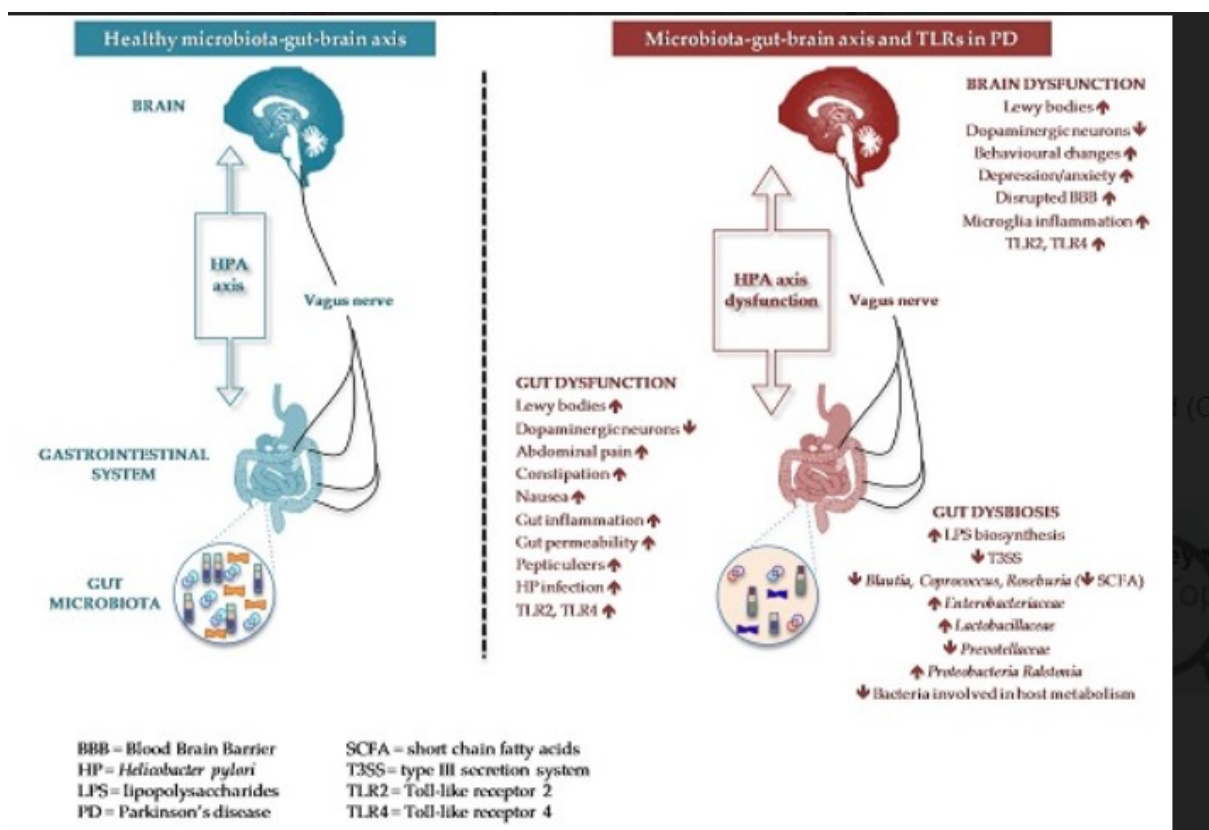
Nas últimas décadas, têm sido estudadas as ligações existentes entre a microbiota intestinal e o cérebro e investigações recentes relatam que a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento dos neurónios, modula o comportamento e pode contribuir para distúrbios neurológicos [33, 34].



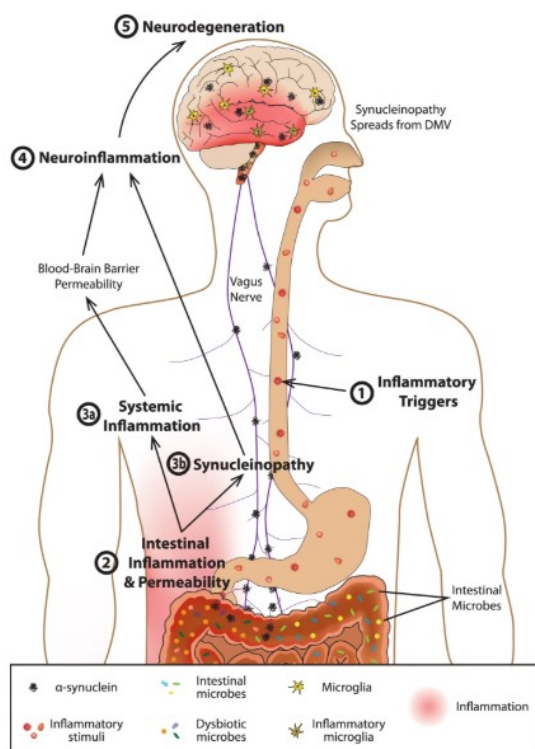
Poderíamos adaptar esta imagem[33]

A doença de Parkinson é caracterizada por alterações na flora intestinal, sendo a obstipação um dos sintomas não motores mais comuns em pacientes e que surge anos antes do diagnóstico da doença [35-37].

Estudos recentes, em modelos animais, têm permitido relacionar a microbiota intestinal com distúrbios do movimento associados à doença de Parkinson [38]. Nestes estudos, a microbiota tem influência na acumulação de alfa-sinucleína (proteína que se acumula em excesso nos doentes de Parkinson). Por exemplo, a presença de determinadas bactérias no intestino ou de ácidos gordos de cadeia curta produzidos pelos microrganismos foi associada a inflamação neurológica, deficiências motoras e sintomas associados à alfa-sinucleína [34, 38]. Por outro lado, pré e probióticos e antibióticos para determinado tipo de espécies bacterianas demonstraram induzir uma redução da permeabilidade intestinal e uma melhoria nos sintomas motores, nomeadamente pela diminuição da alfa-sinucleína [36, 39]. Uma melhor compreensão do diálogo estabelecido pelo “eixo microbiota-intestino-cérebro” permitirá fornecer novas medidas terapêuticas que visem moldar a composição da microbiota intestinal e melhorar os sintomas neurodegenerativos associados à doença de Parkinson[37].



podemos tentar adaptar esta imagem retirada do artigo [37]



[The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?](#) Model of gut-originating, inflammation-driven PD pathogenesis. In a susceptible individual, inflammatory triggers (1) initiate immune responses in the gut that deleteriously impact the microbiota, increase intestinal permeability, and induce increased expression and aggregation of α SYN (2). Synucleinopathy may be transmitted from the gut to the brain via the vagus nerve (3b), and chronic intestinal inflammation and permeability promote systemic inflammation, which, among other things, can increase blood-brain barrier permeability (3a). Intestinal inflammation, systemic inflammation, and synuclein pathology in the brain all promote neuroinflammation (4) which drives the neurodegeneration that characterizes PD (5)[40]

- **O que é a doença de Alzheimer?**

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível, que prejudica a memória e o julgamento cognitivo e é frequentemente acompanhada por alterações de humor, desorientação e, eventualmente, delírio [41]. Considerada como a causa mais comum de demência, a doença de Alzheimer é uma preocupação crescente em termos de saúde global uma vez que tem enormes implicações para os indivíduos e para a sociedade[42].

O principal fator de risco é o envelhecimento, ocorrendo habitualmente após os 65 anos de idade. A causa da doença inclui uma combinação de fatores genéticos, ambientais e estilos de vida, sendo que a importância de cada um destes fatores de risco varia de pessoa para pessoa. É ainda uma doença incurável cuja abordagem terapêutica se concentra na gestão dos sintomas comportamentais, tentando retardar o aparecimento de alguns problemas como a perda de memória [43]

A doença de Alzheimer está associada a, pelo menos, dois eventos moleculares que podem surgir dez a quinze anos antes dos sintomas e cuja relação ainda está por esclarecer:

A acumulação extracelular de placas da molécula Amyloid- β que se espalham pelo cérebro e afetam as sinapses, diminuindo a comunicação existente entre os neurónios.

A nível do neurónio, verifica-se a acumulação de uma forma anormal da proteína “Tau”. A proteína “Tau” em condições normais estabiliza o citoesqueleto (esqueleto celular) dos neurónios, mas alterações nesta proteína surgem com a doença e a “Tau” desliga-se do citoesqueleto. Em consequência, o citoesqueleto do neurónio dissocia-se. Sem o citoesqueleto os neurónios degeneram e as comunicações entre neurónios perdem-se.

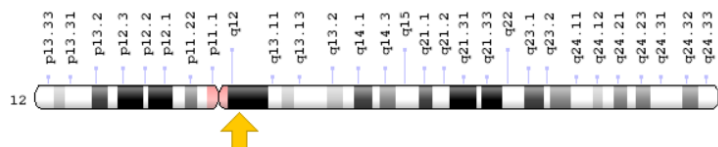
QR code para vídeo que explica o processo celular que origina a doença de Alzheimer (Nature vídeo) <https://www.youtube.com/watch?v=zTd0-A5yDZI>

A morte dos neurónios associada à diminuição da comunicação dos circuitos neuronais, traduz-se numa incapacidade de recordar a informação e leva à perda de memória. À medida que a doença vai afetando várias áreas do cérebro, vão-se perdendo certas funções ou capacidades. Os primeiros sintomas correspondem a lapsos de memória que evoluem para a perda completa da memória, problemas de linguagem, reconhecimento e incapacidade de gesticulação e movimento.

QR Code para vídeo resumo: <https://www.youtube.com/watch?v=dj3GGDuu15I>

- **A mutação LRRK2 na doença de Parkinson**

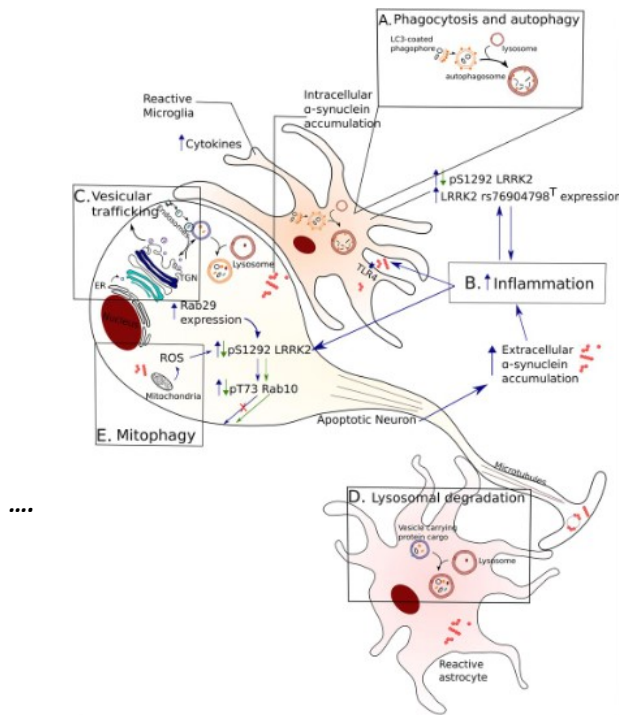
O gene LRRK2 contém informação para a produção da proteína “Dardarina”. Este gene encontra-se localizado no cromossoma 12 e está ativo no cérebro e noutros tecidos do corpo, como pulmões, rins e células do sistema imunitário. A proteína Dardarina está envolvida em atividades que requerem a interação com outras proteínas, envolvendo a transmissão de sinais nas células ou ajudando na organização do citoesqueleto. Por outro lado, esta proteína funciona como uma quinase, ou seja, está envolvida na ativação ou inibição de algumas atividades celulares. [44]



<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LRRK2#location>

Mutações no gene LRRK2 originam a produção de uma proteína alterada LRRK2 e são a causa da doença de Parkinson em cerca de 3% a 4% das pessoas com a doença. Nos cérebros de doentes de Parkinson com mutação no gene LRRK2, a atividade de cinase da proteína mutada LRRK2 é aumentada de forma aberrante em neurónios dopaminérgicos por mecanismos que envolvem a alfa-sinucleína provocando a

propagação de alfa-sinucleína e formação de corpos de Lewy no cérebro. Têm sido sugeridas outras alterações resultantes desta mutação, nomeadamente um aumento da inflamação no cérebro pela ativação da resposta imunitária das células da microglia [45], a disfunção dos lisossomas (organelos envolvidos na degradação de componentes celulares obsoletos) e na libertação de radicais livres da mitocôndria que interferem nas atividades celulares [46]. É sugerido que a inibição da atividade da cinase LRRK2 será útil para a maioria dos doentes de Parkinson[47].



Poderíamos tentar adaptar esta imagem colocando enfase nos processos A, B, C, D e E imagem retirada do artigo[46]

- **O que é a doença de Gaucher?**

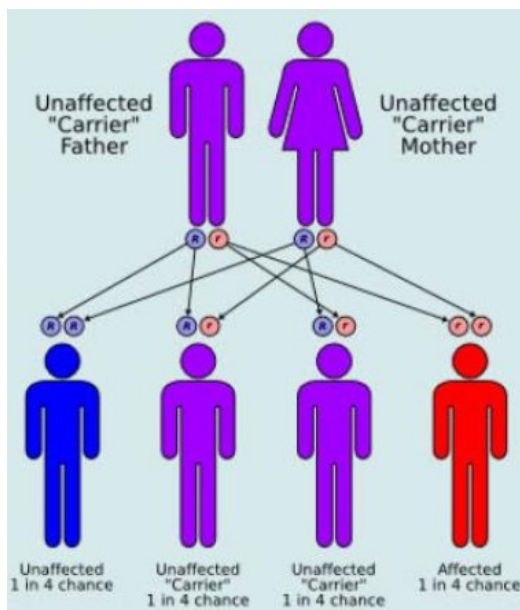
A doença de Gaucher é uma doença genética rara que atinge tanto mulheres como homens. A sua incidência estima-se que seja de 1 em cada 40.000/60.000 pessoas ou de 1 em cada 800 pessoas no caso dos judeus Asquenazes [48].

A doença tem o nome do estudante de doutoramento que a caracterizou em 1882, Philippe Gaucher.

É uma doença relacionada com disfunção dos lisossomas, organelos celulares responsáveis por degradar substâncias ou componentes celulares obsoletos. Na doença de Gaucher verifica-se a falta de uma enzima específica envolvida na degradação dos esfingolípidos, um tipo de gordura existente nas membranas celulares. A falta da enzima glucocerebrosidase (GCase) leva à acumulação de glucocerebrósidos causando um aumento do tamanho das células. Estas células são denominadas “células de Gaucher” [48-50].

Os principais sintomas são o aumento do volume de órgãos como o fígado, baço e rins; diminuição do número de plaquetas e anemia; problemas ósseos; comprometimento neurológico, entre outros. O tratamento da doença pode ser feito através de terapia de reposição enzimática intravenosa ou inibidores administrados por via oral da biossíntese de glicocerebrósdeos [48]

O defeito genético está localizado no cromossoma 1 e a doença tem um padrão de transmissão autossômica recessiva, ou seja, é necessário que existam duas cópias do gene mutado para que a doença se expresse. Se dois indivíduos forem portadores da doença, em quatro filhos podem ter um filho doente [48-50].



<https://emedicine.medscape.com/article/944157-overview>

REFERÊNCIAS

- [1] Whitfield AC, Moore BT, Daniels RN. Classics in chemical neuroscience: levodopa. ACS Chem Neurosci 2014;5(12):1192-7.
- [2] Abbott A. Levodopa: the story so far. Nature 2010;466(7310).
- [3] Orts-Del'Immagine A, Wyart C. Cerebrospinal-fluid-contacting neurons. Curr Biol 2017;27(22):R1198-r200.
- [4] Khasawneh AH, Garling RJ, Harris CA. Cerebrospinal fluid circulation: What do we know and how do we know it? Brain Circ. 2018, p. 14-8.
- [5] Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. Neuroscience 2004;129(4):957-70.
- [6] George S, Brundin P. Immunotherapy in Parkinson's Disease: Micromanaging Alpha-Synuclein Aggregation. J Parkinsons Dis;5(3):413-24.

- [7] Wang Z, Gao G, Duan C, Yang H. Progress of immunotherapy of anti-alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 2019;115:108843.
- [8] Henchcliffe C, Parmar M. Repairing the Brain: Cell Replacement Using Stem Cell-Based Technologies. *J Parkinsons Dis* 2018;8(s1):S131-s7.
- [9] Negida A, Elfil M, Attia, Farahat E, Gabr M, Essam A, et al. Caffeine; the Forgotten Potential for Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16(6):652-7.
- [10] WHO | Pharmacovigilance, https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/; 2015.
- [11] Susuki K. Myelin: A Specialized Membrane for Cell Communication. Scitable by Nature Education 2010.
- [12] Brain Basics: The Life and Death of a Neuron | National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [13] Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci* 2017;18(3).
- [14] Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1(1).
- [15] WHO | Neurological Disorders: Public Health Challenges. WHO 2012.
- [16] @Parkinsons_HU. How Does Parkinson's Disease Develop? | Parkinson's Disease, <https://parkinsonsdisease.net/basics/pathophysiology-what-is-it/>; 2019.
- [17] Dickson DW. Neuropathology of Parkinson Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46(Suppl 1):S30-3.
- [18] MSD APdDdP. Manual para pessoas com Parkinson. 2014.
- [19] Maries E, Dass B, Collier TJ, Kordower JH, Steece-Collier K. The role of α -synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nature Reviews Neuroscience* 2019;4(9):727.
- [20] Bartels T. A traffic jam leads to Lewy bodies. *Nature Neuroscience* 2019;22(7):1043.
- [21] Bobby TaB, M.Flint. Death or Damage of Dopamine Neurons. *The Scientist* 2011.
- [22] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(8):901-5.
- [23] DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell* 2015;26(25):4524-31.
- [24] Heemels M-T. Ageing. *Nature* 2010;464(7288):503.
- [25] Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18(10):595-609.
- [26] Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* 2016;539(7628):180.
- [27] What clinical trials are, <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>; 2014.
- [28] INFARMED. INFARMED | Ensaios Clínicos, 2019.
- [29] CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica | Missão, <https://www.ceic.pt/missao>; 2019.
- [30] Microbiome - Latest research and news | Nature, <https://www.nature.com/subjects/microbiome>; 2019.
- [31] Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl 1):S38-44.
- [32] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804-10.

- [33] Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2017;14(5):315.
- [34] Bray N. The microbiota–gut–brain axis. *Nature Research* 2019.
- [35] Klingelhoefer L, Reichmann H. The Gut and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;134:787-809.
- [36] Laranjinha JAN, Fernandes ARC. The pathogenesis of Parkinson Disease : the microbiota-gut-brain axis. 2016.
- [37] Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(6).
- [38] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016;167(6):1469-80.e12.
- [39] Perni M, Galvagnion C, Maltsev A, Meisl G, Muller MB, Challa PK, et al. A natural product inhibits the initiation of alpha-synuclein aggregation and suppresses its toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(6):E1009-e17.
- [40] Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *npj Parkinson's Disease* 2017;3(1):3.
- [41] Alzheimer's disease - Latest research and news | Nature, <https://www.nature.com/subjects/alzheimers-disease>; 2019.
- [42] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018;25(1):59-70.
- [43] Alzheimer's Disease Fact Sheet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [44] Reference GH. LRRK2 gene, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [45] Lecours C, Bordeleau M, Cantin L, Parent M, Paolo TD, Tremblay M. Microglial Implication in Parkinson's Disease: Loss of Beneficial Physiological Roles or Gain of Inflammatory Functions? *Front Cell Neurosci* 2018;12.
- [46] Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans* 2019;47(2):651-61.
- [47] Di Maio R, Hoffman EK, Rocha EM, Keeney MT, Sanders LH, De Miranda BR, et al. LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018;10(451).
- [48] Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18(2).
- [49] Gerir e viver com a doença de Gaucher, <https://www.doencadegaucher.pt/pt-pt/gerir-e-viver-com-doenca-de-gaucher>; 2019.
- [50] @NGF_Gaucher. What Is Gaucher Disease? | National Gaucher Foundation. 2019.

ANEXO III: SCRIPT PARA VÍDEO SOBRE AS NEUROCIÊNCIAS NO IMM

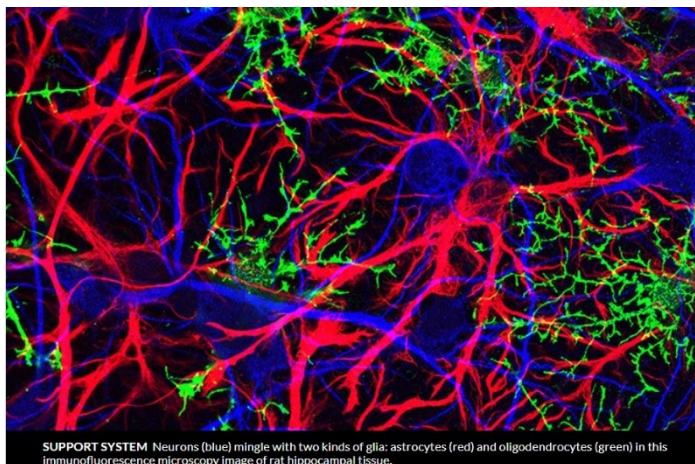
SCRIPT NEUROCIÊNCIAS IMM

O cérebro é o principal órgão do sistema nervoso e é uma das estruturas mais complexas conhecidas no Universo.

[1, 2]



Cada um dos 86 bilhões de neurónios que existem no cérebro humano estão ligados por mais de 1.000 conexões, as sinapses, para além de outros tantos bilhões de células de proteção e suporte chamadas células da glia [3]. Estas células comunicam entre si por meio de extensões celulares designadas de axónios que conduzem impulsos nervosos para outras células no corpo. Todos os nossos processos mentais, da percepção à memória, inteligência, criatividade, a própria consciência, movimento e a maioria das atividades do corpo estão dependentes desta teia celular interligada.



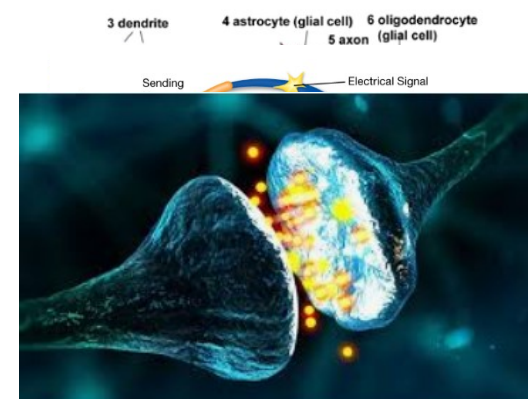
SUPPORT SYSTEM Neurons (blue) mingle with two kinds of glia: astrocytes (red) and oligodendrocytes (green) in this immunofluorescence microscopy image of rat hippocampal tissue.

[4]

[5]

[6]

(Era



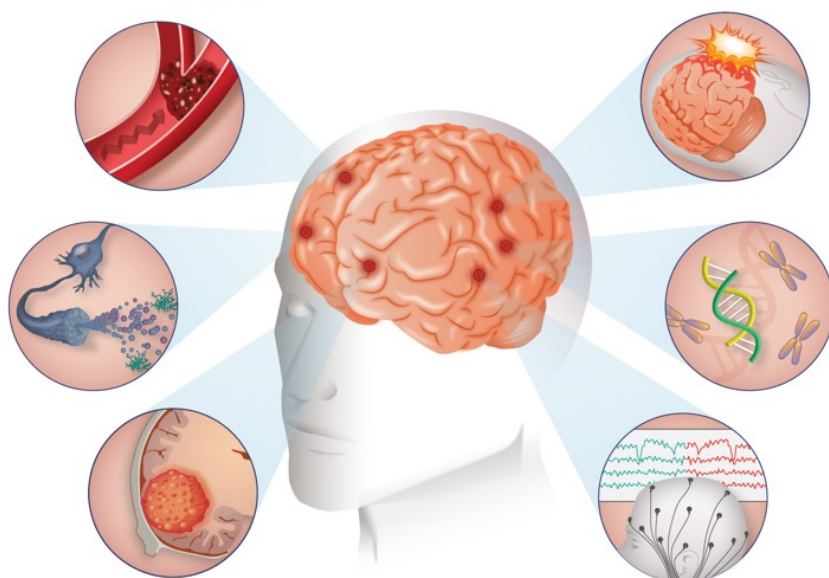
interessante ter uma imagem/animação de um feixe elétrico a passar no neurónio)

-human brain stimulated by artificial synaptic device
europeanpharmaceuticalreview.com

O estudo do cérebro, das suas funcionalidades e dos mecanismos moleculares que constituem a complexa rede de passagem e armazenamento de informação são o foco da investigação em Neurociências desenvolvida no Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes.

Ana Sebastião: “O Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes constitui-se como um Pólo de excelência na investigação em Neurociências pela interação privilegiada que mantém com o Hospital de Santa Maria e a Faculdade de Medicina de Lisboa, permitindo aliar as componentes de investigação, com a clínica e o ensino”.

As linhas de acção



Um total de 183 investigadores que incluem médicos, biólogos, farmacêuticos, engenheiros, informáticos e bioquímicos, entre outros técnicos integram 8 grupos de investigação em áreas fundamentais como sejam a regeneração, a função sináptica e os circuitos, até às áreas clínicas que incluem a neurologia e a psiquiatria.

Entre 2017 e 2018 encontravam-se em curso 42 projetos de investigação e 33 ensaios clínicos, tendo sido publicadas um total de 159 novas descobertas.

9- Leonor Saúde - Contribuição para as neurociências: Novo factor envolvido na capacidade de regeneração espinal medula

Se não se puderem fazer entrevistas aos investigadores poderemos falar sobre o que se faz em cada um dos laboratórios. *(info retirada do site do IMM)*

Laboratório Ana Sebastião

Laboratório dedicado à comunicação neuronal e sinaptopatias

As doenças neurológicas e psiquiátricas constituem uma carga social e económica de que se prevê um aumento exponencial no futuro próximo devido a factores demográficos e sociais como o envelhecimento, abuso de drogas e estilos de vida traumáticos. De acordo com a evidência científica actual, a maioria destas doenças tem em comum uma disfunção neuronal de comunicação, isto é, uma disfunção sináptica. A Unidade tem como principal objectivo o estudo do controlo da actividade sináptica em situação normal e patológica. Usando modelos experimentais definidos, avaliamos se o controlo da actividade sináptica está alterado e se essas alterações podem ser revertidas por agentes com potencial terapêutico.

Estão actualmente a ser avaliadas no Laboratório alterações do controlo da actividade sináptica em patologias como o Síndrome de Rett, a remodelação de circuitos sinápticos em modelos de acidente vascular cerebral e de epilepsia, a reorganização sináptica após o abuso de canabinoides, alterações funcionais de função sináptica em modelos de doenças neurodegenerativas, como a esclerose lateral amiotrófica e Doença de Alzheimer.

Identificação de novos alvos terapêuticos em doenças espectro autismo.

Laboratório José Ferro

Laboratório dedicado à investigação clínica em doenças neurológicas.

O objetivo geral do José Ferro Lab é o estudo da epidemiologia clínica de doenças que afetam o sistema nervoso. O trabalho de investigação está centrado na análise de grandes amostras de doentes e de condições patológicas prevalentes, incapacitantes e crónicas do Sistema Nervoso Central (SNC), tais como a demência, acidente vascular cerebral e doença de Parkinson. A laboratório tem por finalidade a identificação de fatores de risco, incluindo riscos de natureza ecológica e genética, fatores de prognóstico e o desenvolvimento e avaliação de intervenções terapêuticas capazes de adiar ou prevenir a transição do estado de saúde normal para o estado de incapacidade e morte.

A avaliação do estado de incapacidade incluirá a análise de parâmetros neurofisiológicos e de qualidade de vida. As grandes amostras de doentes afetados por estas condições crónicas proporcionarão uma oportunidade única para a realização de estudos neuropsicológicos e de imagem detalhados, e para o desenvolvimento e teste de modelos cognitivos neuropsicológicos.

Os investigadores sénior do laboratório participam em projectos de investigação integrada tais como o estudo do prognóstico de negligência em doentes com acidente vascular cerebral, alterações neurocognitivas induzidas pela doença de Parkinson, validação de diversos instrumentos neuropsicológicos e utilização de "Common Clinical Trial Section".

Criação de nova App para detecção precoce de risco de AVC

Laboratório Luísa Lopes

Laboratório dedicado ao estudo da neurobiologia do envelhecimento

Doenças de envelhecimento, stress e doenças neurodegenerativas estão entre as condições que contribuem para a perda acelerada da função cognitiva. O trabalho do Laboratório da Luísa Lopes tem como objectivo a compreensão dos mecanismos que induzem este "envelhecimento precoce", que fazem com que o hipocampo - área do cérebro relacionada com a aprendizagem e a memória – fique particularmente susceptível

O grupo concentra-se em caracterizar os mecanismos moleculares associados à perda da função do hipocampo e do seu resultado no desempenho do comportamento e função sináptica, utilizando modelos de roedores. O laboratório assegura a translação para o cérebro humano, testando essas marcas moleculares no tecido cerebral humano saudável e doente. O grupo está atualmente centrado em explorar o papel dos receptores de adenosina A2A, como moduladores potenciais cognitivos, tanto in vitro como in vivo.

Novo mecanismo celular de morte neuronal na doença de Parkinson

Laboratório Mamede de Carvalho

Laboratório de Fisiologia Clínica Translacional

Este laboratório resultou da fusão de duas unidades (Unidade do sistema nervoso Autónomo e Unidade de Neuromusculares), de modo a permitir formar-se uma unidade de maior interesse na área animal e estudos de fisiologia humana.

O laboratório também se dedica ao estudo de modelos comportamentais e de imagem-neurocomputacionais de disfunção cerebral. Pretende aumentar o potencial para investigar áreas como o sistema nervoso autónomo e regulação cardiovascular, o neurónio motor e fisiologia do nervo periférico, modelos comportamentais e de imagem-neurocomputacionais de disfunção cerebral. Planeia implementar uma abordagem multi-metodológica translacional de doenças neuromusculares e do cérebro, utilizando modelos animais, neurofisiologia clínica, modelos neurocomputacionais, imagiologia cerebral e experimentação neuropsicológica. Pretende ainda efetuar uma abordagem aos mecanismos de função e de disfunção através da investigação de doenças específica, designadamente: síndrome de Tourette e adaptação de conflitos; esclerose lateral amiotrófica e polineuropatia amilóide familiar, fibrilhação atrial (fibrilhação auricular), hipertensão neurogénica e síncope neurocardiográfica.

Novos métodos de diagnóstico precoce em neuropatias

Laboratório Miguel Remondes

Laboratório dedicado aos mecanismos neuronais de percepção, memória e decisão

Um dos maiores desafios da ciência é explicar como é que biliões de neurónios interligados triliões de vezes geram as funções mentais. Uma dessas funções, a memória declarativa, associa e armazena informação de forma distribuída em múltiplas áreas cerebrais, sob o comando de uma estrutura cortical temporal denominada hipocampo, através de um mecanismo denominado plasticidade neuronal. Várias doenças mentais de elevado impacto social têm a sua origem em perturbações deste mecanismo.

Até hoje os cientistas têm investigado a fisiologia da memória per se, mas menos esforços têm sido aplicados em descobrir de que forma a informação sensorial adquirida pelos córtices primários é processada pelos circuitos da memória e de que forma a informação armazenada como memória é usada para resolver conscientemente tarefas complexas. Acresce ainda o facto de, até há poucos anos, não existir tecnologia para manipular a atividade neuronal subjacente a funções mentais e testar, de forma credível, as hipotéticas relações de causa-efeito entre fenómenos neurofisiológicos e entre estes e os fenómenos cognitivos. O advento da optogenética, sobretudo se associada a registos neurofisiológicos in vivo, promete alterar este cenário.

No laboratório, são desenvolvidas técnicas de registo neurofisiológico conjuntamente com optogenética, a manipulação de atividade neuronal mediante a ativação de canais de membrana pela luz, com precisão de milissegundos, com o objetivo de investigar mecanisticamente o processamento cerebral da informação sensorial e a forma como esta informação é conduzida através do cérebro de um roedor, até determinar o seu comportamento explícito. Este conhecimento será, em última análise, utilizado para clarificar e explicar os fundamentos biológicos da doença neurológica e psíquica.

Nova tecnologia para registos de actividade neuronal

Laboratório Vanessa Morais

Laboratório dedicado à biologia mitocondrial e neurodegeneração

A mitocôndria é um organelo que funciona como central energética da célula, tendo um papel crítico na regulação da maioria dos processos celulares. Os neurónios têm elevadas exigências energéticas, logo a função da mitocôndria nestas células é vital para o correcto estabelecimento de circuitos neuronais e para o bom funcionamento do cérebro. Esta linha de investigação visa identificar quais os mecanismos moleculares existentes nas mitocôndrias sinápticas que são responsáveis pela manutenção e funcionamento característico da sinapse. A compreensão desses novos mecanismos moleculares vai auxiliar a correlação da disfunção mitocondrial com a degeneração do neurónio. Em última análise, vão identificar-se os mecanismos moleculares que causam doenças neurodegenerativas, abrindo assim caminhos para novas abordagens terapêuticas.

Novo mecanismo de controlo função mitocondrial na doença de Alzheimer

Laboratório Joaquim Ferreira

Laboratório de Farmacologia Clínica.

O objetivo do laboratório é contribuir para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes e seguras, através da implementação de metodologias otimizadas para o desenho, condução, análise e publicação de ensaios clínicos.

Os modelos clínicos principais das atividades de investigação do grupo são as doenças neurodegenerativas (particularmente Doença de Parkinson e Doença de Huntington), populações específicas (ex. população pediátrica, doenças raras, populações em fase tardia de doença) e intervenções órfãs (ex. reabilitação e intervenções não farmacológicas).

As principais áreas de interesse no âmbito da farmacologia clínica são a metodologia de ensaios clínicos, outcomes, revisões sistemáticas, segurança e utilização de medicamentos
Outros objetivos:

1. Desenvolver novas metodologias para o desenho de ensaios exploratórios e estudos com biomarcadores como preditores do efeito de medicamentos em ensaios clínicos.
2. Facilitar a componente de translação de investigação relacionada com o desenho e condução de estudos em humanos com medicamentos em fase inicial de desenvolvimento.
3. Organizar e prestar serviços no âmbito da farmacologia clínica a outros grupos de investigação do CHLN, FMUL e IMM Lisboa.
4. Educar e treinar em metodologia de ensaios clínicos e Boas Práticas Clínicas.
5. Promover ensaios de iniciativa do investigador.
6. Promover colaborações com a indústria farmacêutica a outros potenciais parceiros.

Contribuição para as neurociências: *Novos marcadores sanguíneos na doença de Parkinson*

Laboratório Miguel Castanho

Laboratório dedicado à bioquímica física de fármacos.

O objetivo do laboratório é compreender os princípios biofísicos que regem as interações ao nível molecular de vários compostos de relevância clínica com modelos celulares, com os objetivos de desenvolver novas drogas e de elucidar o mecanismo de ação daquelas que já estão estabelecidas.

Contribuição para as neurociências: *Novos péptidos para atravessar barreira hemato-encéfalica*

Laboratório Leonor Saúde

Laboratório dedicado ao desenvolvimento embrionário e regeneração

Estuda os mecanismos celulares e moleculares que controlam a localização assimétrica dos órgãos internos e a formação simétrica dos elementos músculo-esqueléticos dos vertebrados. Mais ainda, estão empenhados em estabelecer uma ponte entre os processos fundamentais do desenvolvimento com os processos que têm que ser ativados para que ocorra regeneração funcional de tecidos e órgãos após lesão grave.

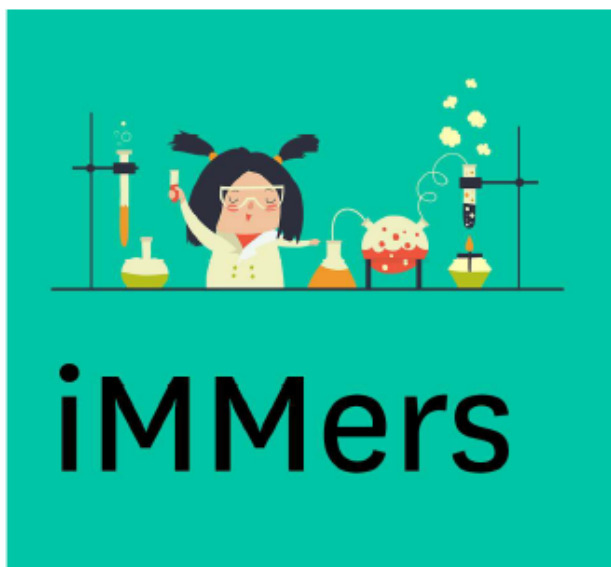
Contribuição para as neurociências: *Novo factor envolvido na capacidade de regeneração espinal medula*

REFERÊNCIAS

- [1] @LiveScience. How Many Cells are in the Brain?, <https://www.livescience.com/32311-how-many-cells-are-in-the-brain.html>; 2019.
- [2] Brain Anatomy Lobes, Structures, and Functions, <https://www.verywellmind.com/the-anatomy-of-the-brain-2794895>; 2019.
- [3] von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The Search for True Numbers of Neurons and Glial Cells in the Human Brain: A Review of 150 Years of Cell Counting. *J Comp Neurol* 2016;524(18):3865-95.
- [4] Brain Basics: The Life and Death of a Neuron | National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; 2019.
- [5] Neurons Transmit Messages In The Brain, <https://learn.genetics.utah.edu/content/neuroscience/neurons/>; 2019.
- [6] Yeager A. Rethinking which cells are the conductors of learning and memory, <https://www.sciencenews.org/article/rethinking-which-cells-are-conductors-learning-and-memory>; 2018.

ANEXO IV: PROGRAMA LITTLE IMMERS

Little



July 5, 2019

Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes | Floor 0

Registration: <http://bit.ly/LittleiMMers>

Program

16h00-19h00 | Hands-on Activities | Floor 0 (for everyone)

16h00-17h00 | "Speed Dating" (exclusive for >14 years old)

16h00 | Guided visit to iMM (for >10 years old)

16h00 | Guided visit to iMM (for >10 years old)

17h00 | Guided visit to iMM (for >10 years old)

16h30 | "Clean Hands" (exclusive for Little iMMers between 4-6 years old)

ANEXO V: LITTLE IMMERS | REGISTO

Little iMMers | Registration

In the afternoon of July 5 (16h-19h), we are organizing several hand-on activities and more for the "Little iMMers". We will have some activities for the adults too if you want to bring your family members. Please use this form to register your Little iMMer for the event.

REGISTRATION DEADLINE: June 21

The personal data that you will fill in this form will be exclusively treated by IMM and used, only, for control of access to the installations of IMM, at the date of the event and will be permanently deleted if you cancel the register you made, by contacting IMM Communication, or after the event. If you agree with this treatment of personal data please continue.

*Obrigatório

1. Endereço de email *

2. Your Name (Lab/Facility) *

3. How many Little iMMers do you want to register? *

Marcar tudo o que for aplicável.

- 1
 2
 3
 More

4. How many more?

5. Age *

Marcar tudo o que for aplicável.

- 4-6
 6-10
 10-14
 14-18
 >18

6. Name(s) of the Little iMMer(s). This information is required for security reasons upon entrance at IMM. *

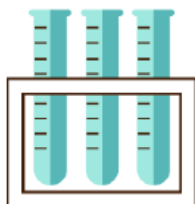
7. Name(s) of *Big* Little iMMer(s) that will accompany your Little iMMer.

8. Registration is necessary for the following activities

Marcar tudo o que for aplicável.

- 16h00 - Guided visit to IMM (for >10 years old)
- 17h00 - Guided visit to IMM (for >10 years old)
- 16h30 - "Clean Hands" (exclusive for Little iMMers between 4-8 years old)
- 16h00-17h00 - "Speed Dating" (exclusive for >14 years old)

ANEXO VI: TARDE ABERTA PROFESSORES



Tarde Aberta

Programa | 3 julho 2019

Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

15h | Chegada ao IMM

15:05h | Apresentação Institucional (Piso 3, Sala 32)

15:20h | Visita IMM

Grupo 1

15:20h | Leonor Saúde Lab

15:40h | Histologia

16:00h | Zebrafish

Grupo 2

15:20h | Edgar Gomes Lab

15:40h | Cláudio Franco Lab

16:00h | Bioimagem

16:10h | Apresentação Novo Plano de Visitas de Estudo 2019/2020