

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

Código do projeto | **PTDC/BTM-TEC/29894/2017**

Designação do projeto | **miRs4fibrosis: Caracterização do papel de microRNAs na fibrose cardíaca através de abordagens de genómica funcional**

Apoio no âmbito do Sistema de Incentivos

Objectivo Principal | Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de intervenção | Centro – Coimbra

Entidade Beneficiária | *CNC – Centro de Neurociências e Biologia Celular*

Data de aprovação | 26/04/2018

Data de início | 26/06/2018

Data de conclusão | 25/06/2022

Custo total elegível | 234 226,72 €

Objetivo Principal:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade a nível mundial. Contrariamente a outros órgãos, o coração de mamíferos adultos tem uma capacidade regenerativa muito limitada após lesão, sendo que a reparação ocorre tipicamente através da formação de um tecido fibrótico com reduzida capacidade contráctil. Após lesão, os fibroblastos cardíacos diferenciam-se em miofibroblastos, células caracterizadas pela expressão de proteínas contrácteis como a subunidade alfa da actina do músculo liso (alfa-SMA), que contribuem para preservar a integridade funcional e estrutural do miocárdio. No entanto, a persistência prolongada destas células e a deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular, particularmente colagénio, conduzem a um endurecimento da parede do coração e, conseqüentemente, a uma deterioração da função cardíaca. Apesar de avanços recentes, um tratamento eficaz para prevenir e/ou inverter o processo de fibrose cardíaca não está ainda disponível.

Os microRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão génica a nível pós-transcricional. Estudos recentes têm evidenciado que os miRNAs controlam diversos aspectos relacionados com doenças cardiovasculares, incluindo remodelagem e fibrose cardíaca. Embora alguns miRNAs tenham já sido implicados nestes processos, uma análise sistemática e abrangente do papel funcional dos miRNAs na fibrose cardíaca permanece por realizar.

Este projecto aborda este importante problema biológico e clínico através da realização de um screening funcional de larga-escala em fibroblastos cardíacos primários humanos, utilizando bibliotecas de mimics e inibidores de miRNAs correspondentes à totalidade do genoma humano (2588 miRNAs). A avaliação da diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e proliferação terá por base uma análise de microscopia high-content baseada no conteúdo em proteína alfa-SMA e incorporação de EdU. Os hits deste screening primário serão validados em ensaios secundários focados na deposição de colagénio. Considerando os resultados preliminares, a experiência anterior e a literatura actual, espera-se que estas

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional

abordagens conduzam à descoberta de um número substancial de miRNAs com papéis cruciais no processo de fibrose cardíaca.

A identificação e caracterização dos alvos moleculares dos miRNAs seleccionados implicará uma combinação de abordagens de bioinformática (ex. predição de zonas de ligação de miRNAs) e experimentais (ex. análise de transcriptómica, screening com siRNAs, imunoprecipitação de miRISC, repórteres de luciferase). Finalmente, o efeito da modulação in vivo dos dois miRNAs mais promissores será avaliada em modelos relevantes de fibrose cardíaca.

Usando esta abordagem sistemática e imparcial, é expectável que novos factores, não previamente envolvidos na biologia de fibroblastos, venham a ser identificados, o que irá contribuir para expandir o conhecimento actual na área, e revelar novas oportunidades para intervenção terapêutica.

Imagens:

