

O Ano de 2021 na Pesquisa Básica: a Procura por Modelos Translacionais

The Year in Basic Research 2021: the Search for Translational Models

Mariana Gatto,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,¹ Marina Politi Okoshi¹

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista, UNESP,¹ Botucatu, SP – Brasil

Anualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por aproximadamente 19 milhões de mortes globalmente.¹ No Brasil, são responsáveis por cerca de um terço das mortes.² Nos últimos anos, houve significativo avanço na medicina cardiovascular. Entretanto, a via final comum das agressões sobre o coração, a insuficiência cardíaca, permanece com elevada incidência, prevalência, e mortalidade.³ Portanto, há necessidade de melhor entendimento das DCV e o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas e não farmacológicas para seu tratamento. Em 2021, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia publicaram artigos na área de ciências básicas que estiveram, em sua maioria, relacionados a modelos experimentais com elos para futura abordagem translacional para ampliar a compreensão do tratamento das DCV. Neste Editorial, apresentamos uma visão geral de artigos publicados recentemente com ênfase em modelos experimentais para futura abordagem translacional.

Os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento da remodelação cardíaca ainda são amplamente investigados.⁴ Os micro-RNAs (miRNA) participam do controle das principais funções celulares, como proliferação, diferenciação, apoptose, resposta ao estresse e regulação transcricional. Em elegante estudo, Xu e Fang⁵ observaram que a expressão do miR-34a e miR-125b é reduzida no coração de pacientes com cardiomiopatia diabética no momento do transplante. Adicionalmente, os autores mostraram, em cultura primária, que aumento da expressão destes miRNAs previne a morte de cardiomiócitos induzida por hiperglicemia.

Apoptose mediada por hipoxemia é importante causa de perda de miócitos e injúria miocárdica. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido testado para melhorar a perfusão tecidual. Apesar do interesse na terapia gênica com o VEGF, seus efeitos não estão completamente esclarecidos. Zhang et al.,⁶ mostraram que aumento da expressão do VEGF121 melhora a resposta à hipoxemia de cardiomiócitos de ratos recém nascidos em cultura celular. Condicionamento isquêmico é o processo pelo qual repetidas aplicações de curtos períodos de isquemia alternados com reperfusão induz proteção miocárdica contra insultos isquêmicos de maior duração.⁷

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Pesquisa Experimental; Projetos de Pesquisa; Remodelação Ventricular; Insuficiência Cardíaca; Exercício; Pesquisa Médica Translacional.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220186>

Apesar de intensa investigação, não há fármacos disponíveis para prevenir ou atenuar a lesão induzida por isquemia/reperfusão. Chen et al.,⁸ observaram que a dexmedetomidina, agonista do receptor α 2-adrenérgico principalmente utilizada em analgesia e sedação, atenua a lesão induzida por isquemia/reperfusão. O efeito foi caracterizado por melhora da função cardíaca e redução da área infartada. A melhora foi associada a diminuição da apoptose miocitária e inibição da expressão de proteínas da via apoptótica PERK/eIF2 α /TCF-4/CHOP. Redução da proteína GRP78, importante marcador de estresse do retículo endoplasmático, foi também observada.

Entre as terapias não farmacológicas, o exercício físico se destaca na prevenção e tratamento das DCV. A pesquisa básica e translacional tem focado nos mecanismos envolvidos nos efeitos benéficos do exercício.⁹⁻¹¹ Vários estudos mostraram que o exercício melhora a remodelação cardíaca induzida por infarto do miocárdio extenso.¹² Souza et al.,¹⁰ observaram que, também em situação de agressão cardíaca menos grave como no infarto do miocárdio pequeno, o exercício aeróbio em esteira, por 12 semanas, melhora a capacidade funcional e preserva a geometria ventricular esquerda. Da mesma maneira, o exercício resultou em efeitos benéficos em ratos com hipertensão renovascular.¹¹ Exercício resistido por 12 semanas aumentou a atividade de enzimas antioxidantes e reduziu o dano oxidativo cardíaco e renal, caracterizado por diminuição da concentração de peróxido de hidrogênio e preservação da concentração de grupos sulfidrílicos.¹¹

A suplementação com compostos naturais nas doenças cardiovasculares vem ocupando espaço no meio científico, devido à fácil aquisição e baixo custo e toxicidade. A L-carnitina atua no deslocamento de ácidos graxos para sítios de oxidação mitocondrial. A suplementação de L-carnitina reduziu a expressão de genes envolvidos na inflamação, tanto no coração como no tecido adiposo de camundongos diabéticos.¹³ Resultados inovadores foram observados com extrato bruto da planta *Sauromatum guttatum* em ratos Sprague-Dawley com hipertensão arterial induzida por ingestão excessiva de sal. A administração do extrato reduziu a pressão arterial e preservou a função endotelial; em aorta isolada de ratos normotensos, o extrato promoveu o relaxamento vascular.¹⁴ A ingestão de óleo de copaíba por ratos com hipertensão arterial pulmonar foi acompanhada por efeito antioxidante sistêmico, redução da resistência vascular, e melhora da função do ventrículo direito.¹⁵ Embora os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do suco de laranja sejam conhecidos há longo tempo, não havia estudo sobre seu efeito na remodelação cardíaca induzida por infarto do miocárdio. Oliveira et al.,¹⁶ observaram que a suplementação com suco de laranja aumenta a expressão da heme-oxygenase-1, enzima crucial na homeostasia celular com efeitos anti-inflamatórios, antioxidante e anti-apoptótico.

A deficiência de vitamina D está associada a maior risco de desenvolver DCV, doenças imunes crônicas, e câncer. Entretanto, sua suplementação para prevenção e controle de doenças crônicas e DCV não tem mostrado benefícios.^{17,18} Santos et al.,¹⁹ observaram que a administração de doses não hipercalcêmicas de vitamina D para ratos normais foi associada a alterações metabólicas e aumento do estresse oxidativo cardíaco.

A doxorubicina é um potente agente antitumoral da família das antraciclina, amplamente utilizada na terapia antineoplásica. No entanto, seu uso pode resultar em efeitos cardiotoxicos como modulação de proteínas heme, danos ao DNA, e cardiomiopatia.^{20,21} Consequentemente, há grande interesse na descoberta de agentes que possam reduzir a toxicidade da

doxorubicina. Brito et al.,²² avaliaram o efeito do resveratrol, um componente polifenólico, em cardiomiócitos de ratos recém nascidos tratados com doxorubicina. Os pesquisadores observaram que cardiomiócitos de neonatos cujas mães haviam sido suplementadas na gestação com resveratrol tiveram aumento da viabilidade, da atividade antioxidante e da proteção contra danos gênicos após a adição de doxorubicina.

A pesquisa básica experimental permite grande avanço na compreensão de mecanismos moleculares e celulares envolvidos na performance cardíaca em situações fisiológicas e patológicas. Entretanto, ainda há um longo caminho até que tratamentos farmacológicos e não farmacológicos promissores possam chegar a estudos clínicos e, finalmente, incorporar o arsenal terapêutico para o tratamento das doenças cardiovasculares.

Referências

1. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
2. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012
3. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza Neto JD, Pereira MLD, et al. Spatial distribution of mortality for heart failure in Brazil, 1996 - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):41-51. doi: 10.36660/abc.20201325.
4. Cezar MD, Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Campos DH, Rosa CM, et al. Aldosterone blockade reduces mortality without changing cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(5):1275-87. doi: 10.36660/abc.20201325.
5. Xu C-R, Fang Q-J. Inhibiting glucose metabolism by miR-34a and miR-125b protects against hyperglycemia-induced cardiomyocyte cell death. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):415-22. doi: 10.36660/abc.20190529
6. Zhang Y, Yin W-H, Yang F, An Y-Q, Zhou W, Yu H, et al. VEGF121 mediates post-hypoxia cardioprotective effects via CaSR and mitochondria-dependent protease pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):476-83. doi: 10.36660/abc.20190902
7. Gatto M, Mota GAF, Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Preconditioning in ischemia-reperfusion lesion. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):1145-6. doi: 10.36660/abc.20210509
8. Chen Y, Cao S, Chen H, Yin CZ, Xu XP, Yang ZQ. Dexmedetomidine preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting the PERK pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1134-44. doi: 10.36660/abc.20200672
9. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes AAH, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2015.2015:457848. doi: 10.1155/2015/457848
10. Souza LM, Okoshi MP, Gomes MJ, Gatto M, Rodrigues EA, Pontes THD, et al. Effects of late aerobic exercise on cardiac remodeling of rats with small-sized myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):784-92. doi: 10.36660/abc.20190813
11. Miguel-Dos-Santos R, Dos Santos JF, Macedo FN, Marçal AC, Santana Filho VJ, Wichi RB, et al. Strength training reduces cardiac and renal oxidative stress in rats with renovascular hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):4-11. doi: 10.36660/abc.20190391
12. Guizoni DM, Oliveira-Junior SA, Noor SL, Pagan LU, Martinez PF, Lima AR, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:406-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.072
13. Amiri R, Tabandeh MR, Hosseini SA. Novel cardioprotective effect of L-carnitine on obese diabetic mice: Regulation of chemerin and CMKLR1 expression in heart and adipose tissues. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):715-25. doi: 10.36660/abc.20200044
14. Bibi R, Salma U, Bashir K, Khan T, Shah AJ. Antihypertensive activity of *Sauromatum guttatum* mediated by vasorelaxation and myocardial depressant effects. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1093-103. DOI: 10.36660/abc.20200055
15. Campos C, Turck P, Tavares AMV, Corssac G, Lacerda D, Araujo A, et al. Effects of copaiba oil in peripheral markers of oxidative stress in a model of cor pulmonale in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1106-12. doi: 10.36660/abc.20200929
16. Oliveira BC, Santos PP, Figueiredo AM, Rafacho BPM, Ishikawa L, Zanati SG, et al. Influence of consumption of orange juice (*Citrus sinensis*) on cardiac remodeling of rats submitted to myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1127-36.
17. Okoshi MP, Cortez RM, Pagan LU, Martinez PF, Pereira FWL. Supplementation of Vitamin D. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):979-80. doi: 10.36660/abc.20210181
18. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Marz W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: An updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896
19. Dos Santos PP, Rafacho BPM, Gonçalves AF, Pires VCM, Roscani MC, Azevedo PS, et al. Vitamin D supplementation induces cardiac remodeling in rats: Association with thioredoxin-interacting protein and thioredoxin. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):970-8. doi: 10.36660/abc.20190633
20. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Causes, mechanisms, and prevention. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1257:181-92. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15.
21. Wang Z, Gao J, Teng H, Peng J. Effects of doxorubicin on heme biosynthesis and metabolism in cardiomyocyte. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):315-22. doi: 10.36660/abc.20190437.
22. Brito VB, Nascimento LVM, Moura DJ, Saffi J. Cardioprotective effect of maternal supplementation with resveratrol on toxicity induced by doxorubicin in offspring cardiomyocytes. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6):1147-58. doi: 10.36660/abc.20200752



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons