Conferências e Debates ×

LIFE > TIME

LONGEVIDADE: REGENERAÇÃO

23 JUN
TER 14:00, 16:30
Live Streaming

No seu percurso evolutivo, a espécie humana não se especializou no processo de regeneração celular. O corpo envelhece e o nosso sistema de conservação da vida focou-se mais na elaboração de um sistema de proteção a agentes infeciosos do que na regeneração. Mas a ciência, aprendendo com a capacidade de outras espécies, está a manusear esta tendência biológica, desenvolvendo novas técnicas para trazer a capacidade regenerativa para o organismo humano. Este é um recurso terapêutico já utilizado em vários problemas de saúde, inclusive em doenças virais – como, por exemplo, os tratamentos desenvolvidos contra o HIV. Não poderemos regenerar eternamente, mas as investigações que se estão a desenvolver nesta área podem contribuir para que uma vida longeva seja uma vida melhor. É sobre este tema que versa a última conferência deste ciclo.

Liliana Coutinho
Programadora Conferências e Debates da Culturgest

VIVER MAIS E MELHOR: REGENERAÇÃO E MEDICINA

António Jacinto
Centro de Estudos de Doenças Crónicas
NOVA Medical School

Alguns vertebrados como peixes e anfíbios conseguem regenerar completamente órgãos e tecidos quando sofrem lesões, mas nos humanos e na maioria dos mamíferos as possibilidades de regeneração completa e funcional de um órgão são muito limitadas. Nos mamíferos, uma lesão leva normalmente à cicatrização que é uma resposta otimizada para o combate a infeções e à recuperação estrutural rápida, embora raramente conduza à regeneração perfeita. Por contraste, nas salamandras, que são um dos animais anfíbios muito estudados nesta área, a perda de uma pata resulta no crescimento de uma nova pata completamente funcional. Uma pergunta habitual sobre os animais que regeneram é até que ponto essa capacidade pode retardar o envelhecimento? A resposta depende da espécie a que nos estejamos a referir. Por exemplo, em algumas espécies de planárias (um tipo de verme achatado que é invertebrado) é possível argumentar que a regeneração torna estes seres quase imortais. Se cortarmos uma destas planárias ao meio, as duas metades dão origem a duas novas planárias mais pequenas e com características de animais mais jovens. E se cortarmos estas planárias em dezenas de pedaços, cada uma dessas partes do animal pode dar origem a novas mini-planárias que depois crescem até atingirem o tamanho normal. As regenerações sucessivas vão produzindo versões rejuvenescidas dos animais anteriores, aparentemente escapando à mortalidade.

No entanto, nos vertebrados que regeneram, essa capacidade não deixa de ser impressionante, mas tem limites possivelmente devido à maior complexidade dos sistemas fisiológicos e órgãos destes animais. No caso do peixe-zebra (um vertebrado também muito usado em estudos de regeneração) é possível regenerar partes

lesionadas da maioria dos órgãos, tais como o coração, o fígado, as barbatanas, ou até o cérebro, contudo não é possível regenerar grandes partes do corpo, como por exemplo a totalidade da cabeça ou um órgão inteiro se este for completamente removido. Toda a gente concordará que se cortarmos um peixe ao meio as duas metades nunca dão origem a dois novos peixes. Nos vertebrados, a regeneração leva a um rejuvenescimento temporário e parcial do órgão reconstruído e não ao rejuvenescimento do animal como um todo. Os vertebrados que têm grande capacidade regenerativa também envelhecem e vão perdendo essa aptidão ao longo da vida, mas ao contrário dos humanos, os órgãos recuperam facilmente de lesões significativas e a funcionalidade dos mesmos é mantida a um nível elevado até uma idade muito avançada.

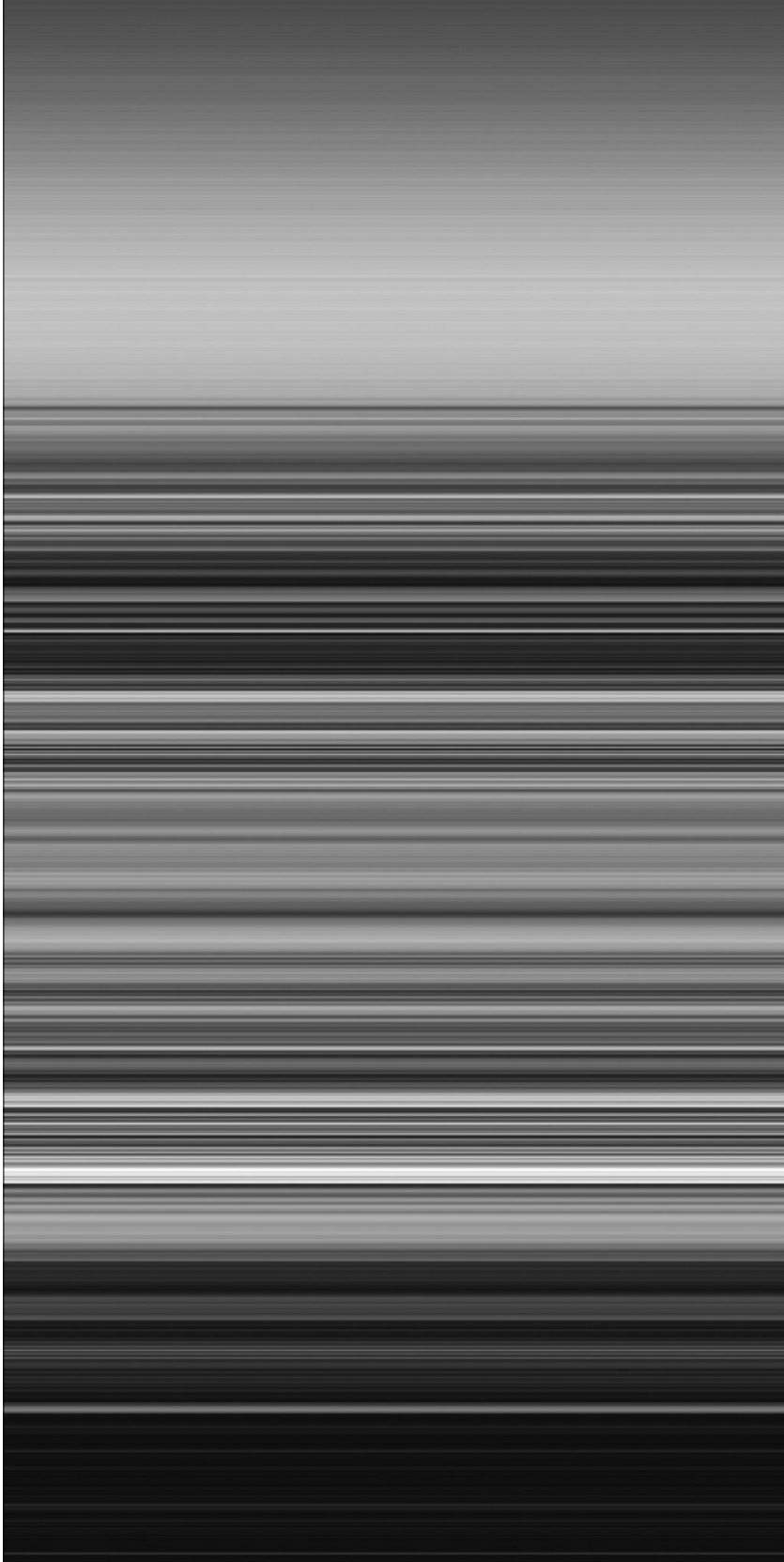
A ciência ainda não tem respostas definitivas para outra questão: porque é que durante a evolução algumas espécies de animais adquiriram capacidades regenerativas e outros não? O estudo da regeneração em animais modelo, tais como as planárias, as salamandras ou o peixe-zebra, tem levado a uma compreensão cada vez melhor dos mecanismos moleculares e celulares que permitem que esse processo aconteça. A transferência desse conhecimento para o estudo da fisiologia humana poderá vir a permitir que se desenvolvam formas de estimular a regeneração de órgãos e tecidos nas pessoas, o que abre a possibilidade de recuperação da funcionalidade de órgãos lesionados, e isso poderá contribuir para vivermos mais e melhor.

Os tecidos e órgãos que regeneram têm várias atributos especiais, das quais podemos destacar duas, que se revelam durante o processo regenerativo. A primeira é a presença e atividade das células estaminais que se podem transformar em todos os tipos de células necessárias para reconstruir os tecidos danificados. Estas células têm características embrionárias e podem ter várias origens conforme o animal e o órgão em questão. Uma possibilidade é as células estaminais já existirem nos tecidos, num estado adormecido, e serem ativadas e recrutadas para o local onde são necessárias durante a regeneração. A outra é que, em resposta aos danos nos tecidos, algumas das células especializadas existentes adquiram características embrionárias e deem origem a novas células estaminais, que por sua vez irão contribuir para o processo regenerativo. Em qualquer dos casos, seja por recrutamento de células residentes já existentes, seja por formação de novo, as células estaminais ativadas multiplicam-se e dão origem às novas células especializadas necessárias para reconstruir os tecidos e órgãos danificados. A segunda particularidade a destacar é a capacidade que os tecidos que regeneram têm para eliminar células senescentes – uma espécie de *zombies* celulares que se vão acumulando nos tecidos à medida que vão perdendo funções. O aparecimento destas células tem um lado positivo: a sua formação funciona como um mecanismo de defesa, produzindo sinais de alerta para o sistema imunitário e evitando que células velhas ou deficientes degenerem em doença, tais como o cancro. No entanto, a persistência de elevado número de células senescentes nos tecidos ao longo do tempo acaba por ter efeitos nefastos, principalmente porque causa uma inflamação crónica. A formação das células senescentes é também estimulada quando ocorre uma lesão porque nesse caso muitas células parcialmente danificadas tornam-se senescentes. Numa fase inicial, essas células têm um papel positivo e contribuem para a reparação dos danos, emitindo sinais que ativam o sistema imunitário para combater potenciais infeções e estimulando a resposta de cicatrização nas células circundantes. Contudo, se as células senescentes não forem eliminadas após desempenharem o seu papel positivo, a sua persistência prejudica os processos de reparação. Tipicamente, é isso que acontece nos mamíferos, mas, pelo contrário, nos órgãos dos animais que regeneram essas células são eliminadas quando deixam de ser necessárias e o processo de regeneração completa dos tecidos é facilitado.

Do que está descrito acima podemos imaginar intervenções terapêuticas que potenciem a capacidade regenerativa dos órgãos humanos. Se conseguirmos estimular o recrutamento ou formação de novas células estaminais nos locais lesionados e promovermos a sua multiplicação, poderemos eventualmente potenciar a reparação dos tecidos danificados. Por outro lado, se eliminaremos as células senescentes persistentes quando os seus efeitos se tornam negativos, estaremos ao mesmo tempo a contribuir para que o processo regenerativo seja mais eficiente. É claro que estas hipotéticas abordagens terapêuticas têm riscos associados. A multiplicação descontrolada de células estaminais pode dar origem a tumores que se podem transformar em cancros, e a eliminação de células senescentes em alturas em que são necessárias pode levar a uma inibição da cicatrização ao invés de um estímulo que torne o processo mais regenerativo.

É importante continuarmos a investigar a regeneração nos animais que têm essa capacidade para compreendermos melhor os mecanismos que regulam

este processo extraordinário. Por outro lado, é também necessário conhecer melhor as propriedades das células estaminais e senescentes, em particular em tecidos e órgãos humanos, de forma a aprendermos a controlar as suas potencialidades. Os estudos nesta área contribuirão certamente para que a medicina regenerativa torne possível a reversão de aspetos negativos das doenças e do envelhecimento.



EM BUSCA DO TEMPO PERDIDO

Mário Barbosa
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

O TEMPO CRONOLÓGICO E O TEMPO PSICOLÓGICO

As invenções que mais marcaram a evolução da humanidade não foram o fogo, a roda, a máquina a vapor ou a internet: foram o tempo e a divindade. Ambas, na sua intangibilidade, marcam dois lados essenciais da vida humana. O tempo, na sua versão cronológica, é um elemento organizador e condicionador do lado físico da vida. A divindade complementa-o, através da espiritualidade, dando um sentido supremo ao inexplicável ou um propósito compensador à finitude material do humano.
Na origem do nosso tempo cronológico está um fenómeno natural e objetivo: o nascimento do sol. Porém, o sistema de 24 horas, divididas em 60 minutos e cada um destes em 60 segundos, que usamos atualmente, é uma invenção recente. Por exemplo, os egípcios tinham o dia divido em três partes: dia com a duração de 10 horas, noite com a duração de 12 horas, e crepúsculo com a duração de duas horas. O calendário egípcio era baseado nos decanos, um conjunto de 36 estrelas ou constelações que, ao surgirem no horizonte, marcavam o início de cada hora. No entanto, a duração de cada hora era variável, dependendo da época do ano. Durante a noite eram visíveis 12 decanos, daí a noite ter 12 horas. No início do ano egípcio, que era marcado pela ascensão de Sirius, um decano era visível no horizonte, a leste, marcando o período de uma década, ou seja, um período de 10 dias no qual era a estrela ou constelação mais brilhante a nascer antes do sol. Cada ciclo de 10 dias era marcado pelo nascimento de um novo decano, criando 36 décadas ou 360 dias. A sincronização com Sirius era feita adicionando cinco dias, dando origem ao calendário de 365 dias que hoje ainda usamos. Tanto no Egipto como na Mesopotâmia, os decanos eram associados à saúde de várias partes do corpo humano, por se acreditar que os corpos celestes tinham um poder curativo. Este calendário substitui o calendário lunar, usado até cerca de três mil anos a.C. Contudo, manteve os 12 meses do ano lunar. Apenas perto do ano 238 a.C. foi introduzido um dia extra, a cada quatro anos, como temos hoje.
A divisão do dia em 24 partes iguais é atribuída a Hypparcus, por volta do ano 140 a.C., baseada na duração igual entre dia e noite nos dias de equinócio. Porém, durante muitos séculos, a duração das horas do dia era variável de estação para estação, tendo sido apenas no século XIV, com a invenção dos relógios mecânicos na Europa, que passaram a ser empregues horas com duração fixa. Esses relógios possuíam um único ponteiro, a exemplo dos relógios solares. A divisão da hora em 60 minutos presume-se ter origem no sistema sexagesimal, desenvolvido pelos sumérios cerca de dois mil anos a.C. Sessenta é o número mais pequeno divisível pelos seis primeiros dígitos e por 10, 12, 20 e 30. O sistema sexagesimal continua a ser usado para medir ângulos, coordenadas geográficas e o tempo. A divisão do tempo em 60 minutos surge apenas no século XVI, quando os primeiros relógios mecânicos passaram a adotar esta divisão em vez de outras (por exemplo, quatro e 12 partes). A divisão do minuto em 60 segundos surge na segunda metade do século XVI. Os cronómetros são inventados só no final do século XVII e patenteados no início do século XX (1930). Os relógios elétricos existem desde os anos 50 e os relógios digitais passaram a ser comuns em 1970.
Hoje, a tecnologia digital está em todo o lado. Os noticiários anunciam o tempo exato dos intervalos, a duração das chamadas telefónicas é contabilizada ao segundo, perde-se um avião por outro tanto. A duração de tudo que fazemos ou planeamos pode ser contabilizada com absoluta precisão. As horas, os dias e os anos são convertíveis em múltiplos do segundo, redefinido, a partir de 1967, através do tempo atómico, tornando o tempo astronómico obsoleto. E, contudo, a Natureza segue a sua evolução natural, indiferente aos novos hábitos da espécie humana. Mas será que a diferença entre estes dois referenciais temporais nos afeta? Penso que sim. Construímos um modelo de vida baseado na linearidade do tempo, que permite organizar a vida social e económica. Sem ela, a nossa vida seria caótica. No entanto, a nossa perceção do tempo continua a ser subjetiva. Há um tempo psicológico que não atribui sempre o mesmo valor aos minutos e segundos físicos (ou matemáticos, para usar uma terminologia adotada por Henri Gergson). Um segundo psicológico não dura necessariamente 1000 milissegundo. A perceção do tempo é regulada pelo chamado “relógio interior”, que

tanto pode dar origem a uma perceção dilatada como comprimida do tempo. Estes processos fazem parte das nossas vivências comuns, mas podem ser acentuados em estados depressivos. As nossas experiências não são vividas como uma sequência de estados separados, mas como um contínuo de estados, sem duração definida ou sequência cronológica. Recordamos experiências de forma matemática ou cronologicamente caótica, sem uma datação necessária para a sua invocação. A consciência é temporalmente interpolada, traduzindo-se não apenas na forma como invocamos experiências ou fazemos projeções sobre o futuro, mas também como as relatamos. Usamos construções interpoladas na linguagem falada e escrita. Alguns dos livros mais fascinantes transportam-nos de um tempo a outro num ápice. Sem formas anacrónicas de organização das narrativas, como a analepse (retrospetiva) e a prolepse (antecipação), não haveria romances. A sequência das letras é linear, mas o que elas transmitem pode ser complexamente belo, intemporal e caótico. A perceção do tempo depende das nossas experiências e expectativas. Não é uma propriedade intrínseca dos objetos e dos factos. A nossa consciência tem a capacidade de integrar no presente eventos que ocorreram ou poderão ocorrer em tempos físicos distintos, sendo o "agora" o lugar de reencontro entre o que já não é (passado) e que não existe (futuro). No limite, os tempos convergem num ponto, transformando o tempo psicológico num conceito. Dez anos passados parecem mais curtos do que dez anos futuros.

REGENERAÇÃO E TEMPO BIOLÓGICO

Regenerar é um conceito com uma componente temporal intrínseca, por isso não explícita nem necessariamente associada ao tempo físico ou ao tempo psicológico. A palavra é aplicada em diversos contextos. Por exemplo, a Constituição Portuguesa refere a palavra "regeneração" no contexto da política agrícola (artigo 93.º): "Assegurar o uso e a gestão racionais dos solos e dos restantes recursos naturais, bem como a manutenção da sua capacidade de regeneração". A monarquia constitucional portuguesa teve, na segunda metade do século XIX, o período Regenerador. A palavra é usada também frequentemente no contexto da regeneração urbana, assim como da regeneração moral e religiosa. Contudo, a bibliografia científica muito raramente usa a expressão "regeneração psicológica", enquanto a expressão "regeneração mental" é frequentemente associada à regeneração biológica do cérebro. Já no domínio da medicina regenerativa, regeneração é "a síntese, renovação ou crescimento de novo tecido funcional que foi perdido devido a lesão, deficiência congénita ou falha, devido a envelhecimento ou doença". Embora esta definição pressuponha que na origem da regeneração está um desvio da normalidade, o normal é a ocorrência de uma renovação constante dos tecidos. Estima-se que cada 37×1012 (triliões) de células constituem o corpo humano e asseguram a funcionalidade dos tecidos e órgãos. Neste estudo, para um peso de referência de 70 kg, o número de células da medula é estimado como sendo 0,753×1012, ou seja, 2% do total, o da pele em 2,03×1012 (5,5% do total) e o de eritrócitos, que são o tipo de célula predominante no sangue, de 26,3×1012 (70% do total). A remodelação e regeneração dos tecidos está dependente de células estaminais que possuem a capacidade de se diferenciar nas células que vão segregar a matriz extracelular, que é a base essencial de suporte mecânico e função dos tecidos. O número destas células é muito reduzido, dependendo do tipo de tecido e da idade, não sendo possível fazer uma estimativa rigorosa. Por exemplo, com base num estudo realizado num indivíduo saudável com 59 anos de idade, o número de células hematopoéticas (i.e. células estaminais que originam outras células do sangue) que produzem leucócitos de forma ativa, foi estimado entre 50 mil e 200 mil. Sendo o número total de leucócitos da ordem de 5,17×1010, o número de células com a capacidade de se diferenciarem em leucócitos seria 1-4×10-6, ou seja cerca da milionésima parte do número total de leucócitos. Mesmo assim, é com base nestas células que são aplicadas novas terapias para tratamento do cancro. De igual modo, a regeneração de tecidos está dependente de um número muito limitado de células com capacidade de se diferenciarem em células formadoras de osso, cartilagem, vasos sanguíneos, músculos, tendões e tecido nervoso.

A renovação dos tecidos envolve um equilíbrio dinâmico entre os processos de formação e degradação dos mesmos. Estes processos são, em grande medida, condicionados por um sistema de temporização interno, inerente ao funcionamento de todas as células. O ritmo circadiano, ou seja, a sucessão dos dias e das noites, condiciona o funcionamento do nosso relógio biológico. Apesar da ativação desse relógio estar associado à captação da luz através da retina, o relógio biológico continua a funcionar mesmo em condições em que há privação de luz, mantendo uma periodicidade impressionante: cerca de 24 horas. A roda dentada que está no centro deste fascinante mecanismo de controlo do tempo biológico

está localizada no núcleo supraquiasmático (NSQ), que é um pequeno grupo de células localizadas na base do hipotálamo. O NSQ controla, através da glândula pineal, a produção de melatonina, uma hormona que está associada à indução do sono, sendo os seus níveis crescentes à medida que a noite se aproxima. Admite-se que todos os vertebrados possuem os seus próprios relógios biológicos, os quais são controlados pelo ciclo dos dias e das noites, mas não exclusivamente por este. No final dos anos 90, foi progressivamente alterada a ideia de que existe apenas um sistema central de controlo temporal. Hoje, admite-se que praticamente todos os tecidos e células possuem os seus próprios relógios biológicos, ativáveis por ação da luz, tanto in vivo como in vitro. Ou seja, admite-se que exista um relógio central e relógios periféricos, ambos dependentes de estímulos luminosos. A luz é essencial para o desenvolvimento das espécies e a sua privação dá origem a malformações e ao aumento de mortalidade. Para a compreensão do processo de desenvolvimento das espécies, é significativo o facto de peixes cegos que habitam cavernas da Somália e do México, há cerca de dois milhões de anos, não possuírem ritmos moleculares ou comportamentais circadianos. O que estes estudos demonstram é que existem mecanismos biológicos autónomos ancestrais de controlo do tempo.

ACERTAR OS PONTEIROS

A questão que podemos colocar é em que medida é que estes processos internos podem ou não ser desregulados pela introdução de padrões de vida condicionados pelo tempo físico, no sentido de tempo matematicamente linear. A tenologia permite-nos prolongar o tempo de luz, diminuindo, de forma perigosa, o período de repouso, que é essencial à remodelação silenciosa dos tecidos e órgãos. As dozes horas de noite dos egípcios tinham uma base cosmológica que continua a condicionar o funcionamento dos seres vivos, independentemente dos referenciais temporais humanos que adotarmos. O aforismo “deitar cedo e cedo erguer, dá saúde e faz crescer” está em linha com a ideia de que o dia é para trabalhar e a noite para descansar. Contudo, o nosso ciclo atual de vida alterou esta forma de encarar a luz e a escuridão. Trabalhamos de dia e de noite. Dormimos pouco e de forma irregular. O stress entrou nos nossos hábitos, assim como a toma de medicação para dormir, desde a prescrita por médicos até à de venda livre. A questão que isto coloca é se o nosso relógio biológico tem capacidade de se adaptar a um estilo de vida frequentemente cronometrado ao minuto, quando não ao segundo. A precisão com que medimos e padronizamos o tempo é uma aquisição recente, sendo espectável que os ritmos biológicos e cronológicos possam sofrer desfasamentos.

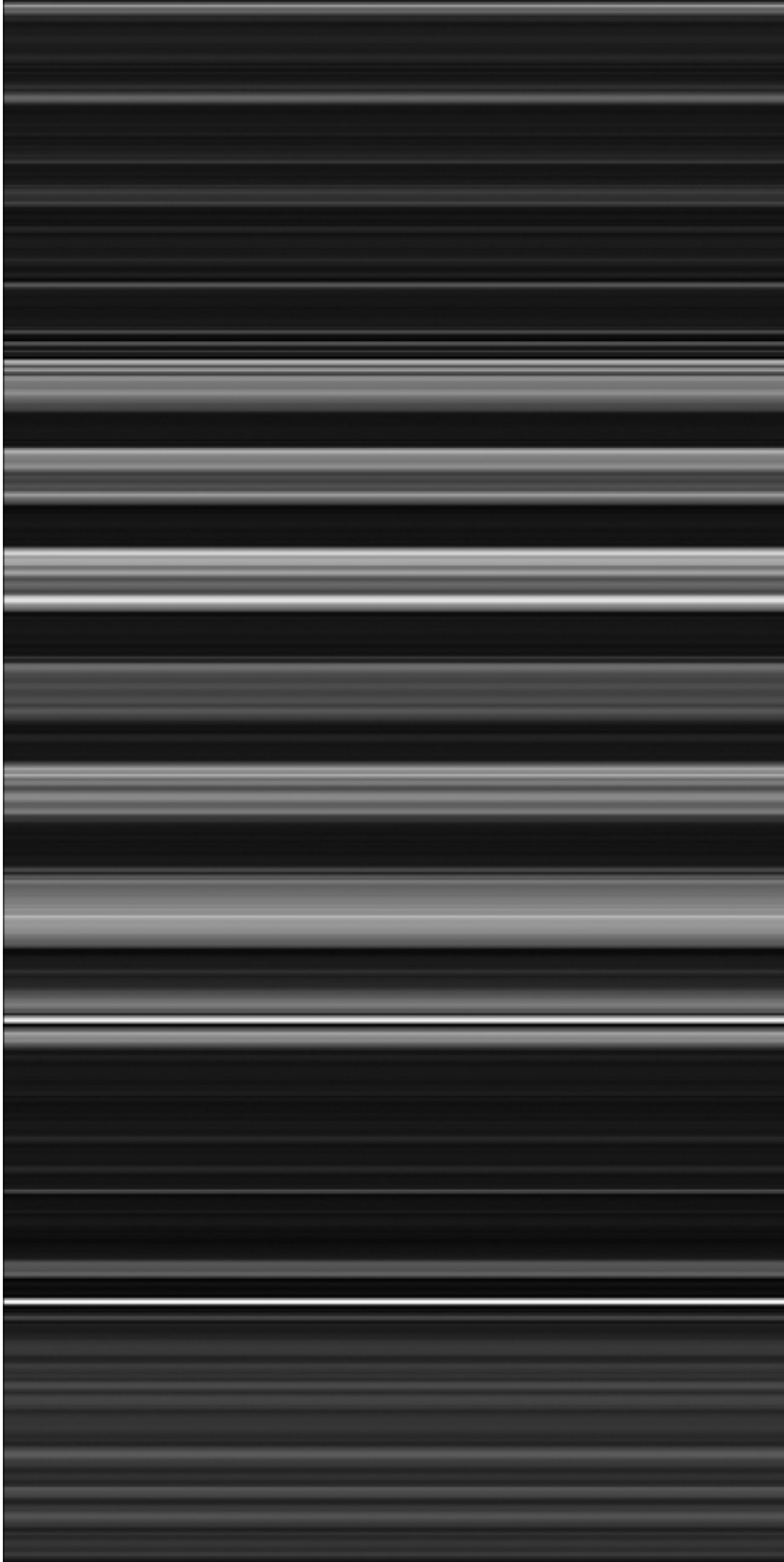
Em média, hoje vivemos mais tempo. Em 2014 havia 85 milhões de pessoas com mais do que 65 anos de idade na Europa (17% do total da população europeia). Em 2030 prevê-se que sejam mais de 125 milhões (23% do total) e em 2060, 155 milhões (30% do total). Estes números expressam, claramente, o facto de que a nossa quantidade de vida tem aumentado. A principal questão que se tem levantado à volta do tema tem a ver com a longevidade. Havendo uma percentagem cada vez maior de pessoas idosas, haverá um limite para a longevidade? O número de centenários e super-centenários (pessoas com idade superior a 110 anos) continua a aumentar. Creio que o record pertence a uma senhora francesa que faleceu em 1997 com 122 anos. Entre 1990 e 2017, a mortalidade devida a infeções entéricas, infeções respiratórias e tuberculose, complicações maternas e neonatais diminuiu, particularmente nos países menos desenvolvidos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, OMS. Em contrapartida, e também de acordo com o mesmo relatório da OMS, a esperança média de vida em 2017 era de 73 anos, mas a esperança média de vida saudável era de apenas 63 anos. Ou seja, 10 anos são vividos com pouca qualidade de vida. As doenças cardiovasculares continuam as ser a principais causas de morte. Temos mais tempo, mas teremos, necessariamente, um tempo maior?

A questão da qualidade de vida e o prolongamento do tempo durante o qual dela usufruímos é, na minha perspetiva, mais importante, do ponto de vista social, do que o da longevidade. Naturalmente, esta levanta questões científicas e filosóficas importantes que, no limite, conduzem à formulação de perguntas sobre a imortalidade do corpo, assegurada que possa estar a imortalidade das memórias e da alma, dependendo das evocações ou das crenças. Reservemos para a regeneração um papel mais modesto: melhorar a qualidade de vida, tanto física como psicológica, sabendo da íntima ligação entre ambas. A regeneração biológica é um processo natural, inerente à manutenção da vida e à sua evolução, mas também à sua finitude. Regenerar pode ser rejuvenescer, no sentido em que readquirimos bem-estar ou funções perdidas, mas não nos devolve à infância ou à juventude. O cronómetro biológico não volta ao zero quando se inicia uma etapa

nova na vida, originada por mudanças físicas, sociais, ambientais, laborais, estéticas ou outras. Tal como encaro a engenharia regenerativa – prefiro esta expressão a medicina regenerativa, embora ambas impliquem, no concreto, uma intervenção sobre tecidos e órgão com a mesma finalidade – a sua função primordial é melhorar a qualidade de vida. Ela não é dirigida apenas aos mais idosos, mas a todos os que padecem de patologias não resolúveis por via natural ou com recurso a terapias convencionais (mais adequado seria dizer que se tornaram convencionais). Ou seja, o seu papel deve ser reduzir progressivamente os anos vividos com pouca qualidade de vida, estimado em 10 anos pela OMS, como referido acima. Como outras novas tecnologias, a engenharia regenerativa não é, ainda, democrática. Acedem a ela as sociedades mais desenvolvidas e os indivíduos com maior capacidade económica ou com direito à prestação de cuidados de saúde globais e não discriminatórios. No entanto, tal como sucedeu com outras tecnologias de ponta, é desejável que as terapias regenerativas cheguem ao estado de terapias convencionais.

O ser humano, como espécie, é muito novo. Temos apenas 90 a 130 mil anos. Os equinodermes (por exemplo, estrelas e ouriços do mar) existem há cerca de 600 milhões de anos. Os primeiros répteis surgiram há 350 milhões de anos. É bem conhecida a grande capacidade regenerativa das estrelas do mar, das salamandras e de alguns lagartos. Estes e outros animais são uma preciosa fonte de inspiração para a engenharia regenerativa. O ser humano é impressionantemente novo face a eles. No processo evolutivo ganhou competências que outros animais não possuem, mas perdeu outras. Uma, foi a diminuição da capacidade de regenerar partes inteiras do organismo.

A regeneração não é uma nova roda dentada no complexo mecanismo do relógio que ancestralmente comanda a vida. Os ponteiros desse relógio não atrasam nem regridem. O tempo físico, linear e matematicamente divisível, é uma grande invenção do Homem. Nas sombras projetadas pelo Sol, no escoar das ampulhetas, na oscilação dos pêndulos, na frequência de vibração de um cristal de quartzo, ou nas transições eletrónicas dos átomos de césio, esse tempo existe. Com base nele tomamos decisões socialmente necessárias ou convenientes, mas não regeneramos o tempo. Acertando continuamente os ponteiros tornamos infinitamente pequeno o tempo perdido.



A ENGENHARIA DE TECIDOS: UM RAMO DA MEDICINA REGENERATIVA

Alexandra Marques
3B's – Universidade do Minho

A medicina regenerativa tem como principal objetivo restabelecer ou melhorar a função de um determinado tecido ou órgão que tenha sido lesado. Para isso, tira partido de diferentes estratégias terapêuticas que incluem o uso de células estaminais por si só, ou de tecidos, e no futuro potencialmente órgãos, criados em laboratório – tecidos artificiais.

COMO É QUE ESTES TECIDOS ARTIFICIAIS SÃO PRODUZIDOS?

Em 1987, foi dada nos Estados Unidos da América a primeira definição oficial da área – Engenharia de Tecidos – como sendo a aplicação de princípios e métodos das áreas da engenharia e das ciências da vida de modo a perceber as relações funcionais e estruturais em tecidos normais e doentes e a desenvolver substitutos biológicos capazes de restabelecer, manter ou melhorar essas funções. (1)

A engenharia de tecidos tira assim partido de três elementos essenciais para desenvolver tecidos artificiais: células (idealmente células estaminais), estruturais tridimensionais (3D) porosas, e condições/estímulos específicos dependendo das células e do tecido a criar. As células são colocadas nas estruturas 3D que funcionam como suporte para as mesmas aderirem e como guias para orientar o desenvolvimento do tecido na fase inicial. Estes suportes são maioritariamente polímeros (vulgo plásticos) degradáveis e que, portanto, vão sendo eliminados ao longo do tempo e com o desenvolvimento do tecido.

A HISTÓRIA DA ENGENHARIA DE TECIDOS

Embora a primeira definição de Engenharia de Tecidos date de 1987, e o primeiro artigo científico em que este termo é usado seja de 1989 (2), aquela só foi publicada em 1992 (1). Uma publicação na prestigiante revista científica *Science* (atualmente a mais citada quando se referencia a definição de Engenharia de Tecidos), em 1993, e uma reportagem da BBC, em 1995, sobre o potencial de cartilagem artificial produzida por Engenharia de Tecidos em que foram mostradas imagens de um ratinho com uma "orelha nas costas" (*auriculosaurus*), catapultaram a área (3). A primeira aplicação do conceito aconteceu em 1991: as células de cartilagem de um paciente com síndrome de Poland que não tinha osso e cartilagem na parte esquerda do peito, foram aplicadas numa estrutura 3D com a forma desejada de modo a recriar uma proteção peitoral física para o coração. Uma abordagem semelhante foi seguida em 1998 tendo uma estrutura 3D porosa de coral moldada na forma do osso do polegar sido combinada com células retiradas da membrana que reveste o osso do paciente. No mesmo ano é aprovado pela agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) o primeiro produto de Engenharia de Tecidos – o substituto de pele *Apligraft®*. Estas conquistas, aliadas à crescente escassez de tecidos e órgãos para transplante, estimularam os sucessivos desenvolvimentos na área da Engenharia de Tecidos nos anos seguintes. De tal modo que a revista *Time* considerou, em 2009, numa das suas reportagens de capa (*What will be the 10 hottest jobs?*), a profissão de "engenheiro de tecidos" como sendo a mais desejável.

No entanto, o início do século marcou o princípio dos desafios para o campo com os obstáculos enfrentados na aprovação pelas entidades reguladoras aos mecanismos (quase inexistentes) de reembolso (quer por parte das seguradoras quer por parte dos sistemas de saúde) e, consequentemente, à comercialização e aplicação clínica dos produtos desenvolvidos. A última década foi particularmente profícua em novos desenvolvimentos científicos na área, contudo, aos desafios iniciais têm sido adicionados outros nomeadamente a eficácia clínica, ainda reduzida, de grande parte das tecnologias.

O EXEMPLO DA ENGENHARIA DE TECIDOS DE PELE

O primeiro produto de Engenharia de Tecidos – *Apligraft®* – combina células da pele de dadores humanos (células alogénicas) numa estrutura 3D de colagénio (o maior componente da matriz da pele) de origem bovina. É um substituto bicamada uma vez que é constituído por dois tipos de células organizadas de um modo semelhante às duas camadas principais da pele (derme e epiderme). A grande limitação deste e outros substitutos de pele alogénicos é o tempo reduzido de persistência na ferida após transplantação (entre seis a oito semanas). Por isso mesmo, são considerados substitutos temporários uma vez que, mesmo não desencadeando respostas imunes que possam induzir a sua rejeição, não integram com o tecido no local onde são transplantados.

Apesar do *Apligraft®* continuar a ser o único substituto de pele bicamada aprovado pela FDA para tratamento de úlceras de pé diabético e úlceras venosas, há já outras opções autólogas permanentes em fase de testes clínicos e que abrem novas perspetivas particularmente para o tratamento de queimaduras. Há um longo caminho ainda a percorrer no que diz respeito ao desenvolvimento de um substituto de pele que incorpore todos os componentes biológicos da pele nativa ou aqueles que sejam capazes de restabelecer totalmente a sua função. Embora importantes na cicatrização de determinados tipos de ferida, os substitutos atuais falham nessa perspetiva uma vez que a pele nova que é formada é diferente em termos de organização e composição (morfologia) e função (fisiologia), não tendo por exemplo qualquer um dos apêndices como os pelos, as terminações nervosas ou as glândulas sudoríparas, todos eles com funções primordiais na pele humana.

OS DESAFIOS FUTUROS

É cada vez mais óbvio que cada condição clínica, cada patologia e cada tecido requerem uma abordagem de engenharia de tecidos devidamente adaptada de modo a alcançar os resultados previstos. É também evidente que a interação do tecido artificial com o microambiente (tecido) onde é transplantado e a modulação e controlo do comportamento das células e respetiva comunicação celular são fundamentais e determinam o sucesso ou não da terapia. Ambas as evidências remetem para processos altamente complexos e individualizados que beneficiarão de novos conhecimentos relativamente aos três elementos essenciais da engenharia de tecidos, *per se* e em conjunto.

Assim, no que diz respeito às células, novos conceitos de engenharia celular, nomeadamente a reprogramação celular, pode potenciar o uso de células autólogas ultrapassando assim as limitações existentes em termos de algumas fontes de células. Um exemplo claro dessas limitações é a fonte de células endoteliais que são responsáveis pela formação da vasculatura (vasos) através da qual são fornecidos nutrientes e oxigénio e que tem impedido a criação de tecidos de grande dimensão, ou a integração mais eficiente dos substitutos com o tecido do hospedeiro aquando da transplantação. A manipulação genética de células estaminais perspetiva ainda a modulação da sinalização celular indo ao encontro da necessidade de maior controlo do microambiente desregulado.

Por outro lado, a resposta celular é condicionada pelas características intrínsecas dos polímeros a partir da qual a estrutura 3D é formada e pelas propriedades (físico-químicas) da mesma. Metodologias avançadas de síntese e processamento de materiais podem possibilitar o controlo da química do material de modo a que estes respondam temporalmente aos estímulos (pH, temperatura, oxigénio) do tecido lesado. A particularização destes sistemas de acordo com uma patologia cujo mecanismo de ação seja conhecido possibilitará, por exemplo, restabelecer a função de um determinado tecido através da libertação a tempos específicos de uma ou mais moléculas bioativas, compensando ou revertendo uma sinalização inadequada.

Não menos estimulante é a possibilidade de criar estruturas híbridas com diferentes combinações de células e materiais organizadas individualmente, mas como parte de uma só estrutura 3D, usando tecnologias de bioimpressão. O desafio é desenvolver a combinação ideal célula-material-impressora (à semelhança da que usamos com papel e tinta) de modo a imprimir estruturas 3D complexas recriando a composição e a organização de um tecido à escala real. A hipótese é que promovendo esta pré-organização o processo de remodelação e maturação do tecido artificial é mimetizado de um modo mais preciso, garantindo funcionalidade e maior eficácia clinica após transplantação.

REGENERAR PARA GANHAR MAIS OU MELHOR TEMPO?

Lino Ferreira
Faculdade de Medicina
Universidade de Coimbra

Até 2030 espera-se que o número de pessoas com 60 anos ou mais cresça 56%. O envelhecimento é talvez o fator principal da maioria das doenças crónicas, incluindo doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, porque contribui com a acumulação de alterações biológicas ao longo do tempo levando ao surgimento dessas doenças. Desde logo o estudo dos processos biológicos do envelhecimento é muito importante para tentarmos diminuir o impacto das doenças crónicas e aumentarmos a esperança de vida saudável, ou seja, o número de anos sem doenças. A Agência Europeia de Inovação para o Envelhecimento Ativo e Saudável (EIP-AHA) estabeleceu como meta aumentar em dois anos a esperança de vida saudável até 2020. Para que tal aconteça é necessário percebemos melhor a biologia do envelhecimento e desenvolver intervenções que possam desacelerar o processo de envelhecimento.

Atualmente, conhecem-se algumas causas para o envelhecimento fisiológico, ou seja, o envelhecimento natural. Uma das causas é o encurtamento dos telómeros. De facto, a capacidade finita de replicação das células é promovida pelo encurtamento de telómeros. Telómeros são repetições de sequências nucleotídicas altamente conservadas que compõem as extremidades dos cromossomos para impedir a instabilidade genómica. As células dos mamíferos não expressam a telomerase, pelo que os telómeros ficam mais curtos durante a divisão celular até não poderem impedir uma resposta a danos no DNA. Há vários fatores que podem contribuir para o encurtamento dos telómeros tais como o stress oxidativo. Outra causa para o envelhecimento fisiológico é a instabilidade genómica. A acumulação de danos ao DNA ao longo do tempo é o resultado de vários fatores ambientais como sejam produtos químicos, radiação, entre outros, bem como agentes endógenos como, por exemplo, erros de replicação de DNA e stress oxidativo. No entanto, mais do que ser geneticamente predeterminado, a vida útil do organismo é regulada por fatores epigenéticos. A exposição ao tabagismo, poluição, estilos de vida sedentários podem induzir alterações epigenéticas que podem comprometer a expressão correta do gene sem alterar a sequência de DNA. Esses fatores exógenos tem um profundo impacto na funcionalidade mitocondrial, homeostase endotelial e equilíbrio redox, promovendo características de envelhecimento precoces. Para superar os danos intracelulares que se acumulam com a idade, é fundamental uma rede de controle de qualidade de proteínas que as mantenha corretamente na sua estrutura tridimensional e degradem as que foram desnaturadas. No entanto, a homeostase das proteínas diminui com a idade, promovendo proteotoxicidade que leva ao desenvolvimento de doenças. Outra causa do envelhecimento normal é a senescência celular. Em condições fisiológicas, a senescência celular atua como um mecanismo anti-cancro através da ativação de mecanismos supressores de tumores em resposta a estímulos oncogénicos. No entanto, apenas recentemente foi demonstrado que a eliminação de células senescentes de um modelo de ratinho não apenas aumenta a longevidade, como também melhora a saúde, sugerindo que as células senescentes são importantes fatores do envelhecimento.

O envelhecimento pode ser estudado em modelos animais de envelhecimento fisiológico ou patológico. Os animais com envelhecimento patológico são caracterizados por um envelhecimento mais rápido que os de envelhecimento fisiológico e, portanto, mais apropriados para a rápida identificação de intervenções que podem desacelerar o processo de envelhecimento. O meu laboratório está particularmente interessado numa doença de envelhecimento acelerado chamada síndroma de Hutchinson-Gilford Progeria (HGPS). A doença de HGPS é uma doença rara, levando ao envelhecimento prematuro de crianças. A morte ocorre em média aos 13 anos, usualmente por ataque do coração ou acidente vascular cerebral. Atualmente, não existe nenhum tratamento para a doença. Este envelhecimento prematuro pode inspirar o estudo da biologia do envelhecimento em geral e em particular do envelhecimento cardiovascular, bem como levar à identificação de novas intervenções para desacelerar o processo do mesmo. Para o estudo da doença utilizamos modelos animais com a mutação genética que origina o processo de envelhecimento. Para além disso, utilizamos células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs) que são obtidas de fibroblastos de pacientes com HGPS. A razão de estarmos a utilizar iPSCs para o estudo de uma doença

relacionada com o envelhecimento prematuro deve-se a podermos derivar células e tecidos em laboratório que podem reproduzir aspetos da doença. Sendo uma doença rara, é relativamente difícil aceder a amostras biológicas destes pacientes. As células iPSCs oferecem uma fonte ilimitada de células diferenciadas para a criação de plataformas celulares de modelação de doenças.

O envelhecimento pode ser desacelerado por comportamentos, dietas e ação farmacológica. Há intervenções de restrição calórica, fármacos que inibem o eixo hormona de crescimento/IGF-1, a via sinalização mTOR-S6K ou que ativam a via AMPK ou sirtuinas e fármacos que eliminam células senescentes (chamados senoliticos). Por exemplo, os senoliticos estão a ser testados em vários ensaios clínicos para o tratamento de doenças como a doença do rim diabético, Alzheimer, osteoartrite, entre outras.

Quando o processo de desaceleração do envelhecimento não tem sucesso podemos realizar intervenções de medicina regenerativa. Nesta área o meu grupo de investigação tem atuado sobretudo na modelação de nichos estaminais com recurso a nanotecnologias. Células estaminais são definidas como células que possuem capacidade de replicação e diferenciação. Existem muitos tecidos pós-natais contendo células estaminais que normalmente são denominadas células estaminais adultas. O seu papel é dar origem a células diferenciadas de acordo com as necessidades de renovação celular ou de lesão do tecido. Vários tipos de células estaminais adultas foram identificados em vários órgãos e tecidos como as células estaminais hematopoiéticas, células estaminais mesenquimais, células estaminais neurais, células estaminais derivadas do tecido adiposo, células estaminais intestinais, entre outras. As células estaminais adultas residem fisiologicamente em nichos específicos de um determinado tecido, chamados nichos de células estaminais. Este nicho tem uma localização anatómica e compreende um microambiente altamente organizado. Dentro dele, as células estaminais adultas estão em contato com células vizinhas que fornecem sinais de curto alcance por meio de fatores solúveis e proteínas transmembranares. O nicho desempenha um papel importante pois influencia/controla a sua replicação ou diferenciação. No entanto, o nicho também pode induzir patologias ao impor funções aberrantes a células estaminais ou outros alvos. Desregulação no programa biológico de células estaminais podem levar ao aparecimento de células estaminais cancerígenas.

Nos últimos anos, o meu laboratório em colaboração com outros laboratórios nacionais e internacionais tem desenvolvido várias nanotecnologias para controlar a atividade de células estaminais endógenas. Exemplos disso são nanopartículas orgânicas e inorgânicas que podem ser fabricadas a partir de uma ampla variedade de componentes, incluindo polímeros, lípidos e metais. Devido ao seu pequeno tamanho, química da superfície para o direcionamento celular, possibilidade de ativação remota, possibilidade de encapsular moléculas hidrofílicas ou hidrofóbicas, as nanopartículas são muito promissoras para o controle da atividade das células estaminais. Podem ser utilizadas para substituir vetores virais para edição e terapia génica e, assim, evitar efeitos colaterais indesejados. As nanopartículas oferecem um método mais simples e mais barato para a transfecção de células estaminais, induzindo um menor risco de imunogenicidade, mutagenicidade e toxicidade.

BESTSELLER PAPERBACK

O PAPEL DA MEDICINA REGENERATIVA NA LONGEVIDADE

Joaquim Sampaio Cabral
Instituto de Bioengenharia e Biociências
Instituto Superior Técnico

O processo de envelhecimento pode ser descrito como uma acumulação gradual de danos moleculares e celulares que conduz à degeneração de tecidos e perda da funcionalidade de órgãos. Na Idade da Pedra e ao longo de grande parte da história da humanidade, a expectativa de vida humana é estimada entre 20 e 34 anos. Em Portugal, para o triénio 2016-2018, as pessoas com 65 anos têm uma esperança média de vida de 80,8 anos, um aumento de 1,5 anos em relação a 2008-2010, e quase cinco anos a mais do que as pessoas com 65 anos em 1960, valores semelhantes nos países mais desenvolvidos. Estas estatísticas refletem que a esperança de vida quase triplicou nos últimos milhares de anos. Este aumento deve-se aos desenvolvimentos sociais e tecnológicos, como saneamento, medicina, educação e nutrição.

CONSEQUÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento está associado a várias doenças com efeitos na sociedade humana, sistemas de saúde e economia. Artrite, doenças cardiovasculares, cancro, demência, osteoporose, diabetes, hipertensão, neuropatia, obesidade e depressão são exemplos de doenças induzidas pela idade. O envelhecimento afeta a visão, audição, força muscular, massa óssea e imunidade. O envelhecimento é também um fator de risco para o desenvolvimento de cancro.

FATORES DE ENVELHECIMENTO

O envelhecimento e a longevidade são determinados por uma combinação complexa de fatores genéticos, não genéticos e ambientais. Fatores genéticos e ambientais agravam o processo de envelhecimento devido aos danos acumulados ao longo da vida. A dieta (restrição calórica) promove a longevidade, através do retardamento ou prevenção de muitas doenças relacionadas com o envelhecimento. Exposições ambientais, poluentes e produtos químicos, assim como o estilo de vida pessoal, na forma de tabagismo, bebida e stress, influenciam o envelhecimento, resultando frequentemente no desenvolvimento de certas doenças em idade mais precoce do que a esperada.

ENVELHECIMENTO COMO UMA DOENÇA

O envelhecimento é visto como uma doença por vários especialistas. Uma doença é “uma condição do corpo de um animal ou planta ou de uma de suas partes que prejudica o funcionamento normal e que geralmente se manifesta por sinais e sintomas distintos. É uma resposta a fatores ambientais (desnutrição, riscos industriais ou clima) a agentes infeciosos específicos (bactérias ou vírus), a defeitos inerentes ao organismo (anomalias genéticas) ou a combinações desses fatores.” Esta definição abrange a maioria dos sintomas e deficiências resultantes do processo de envelhecimento. O fator de risco comum para duas das principais causas de morte no mundo – cancro e doenças cardiovasculares – é a idade. Adiar o envelhecimento é adiar essas doenças. No entanto, outros especialistas argumentam que “o envelhecimento não é uma doença porque não é uma disfunção”. Ou seja, as funções são relativas à idade, de modo que processos funcionais presentes mais cedo na vida (por exemplo, capacidade reprodutiva) não são necessariamente funcionais posteriormente.

BIOLOGIA COMPARADA ENTRE ESPÉCIES: REPARAÇÃO, REGENERAÇÃO E ENVELHECIMENTO DE TECIDOS

No reino animal, a capacidade de regenerar partes do corpo varia consideravelmente entre as espécies, assim como a suscetibilidade ao envelhecimento degenerativo. O estudo de espécies animais com capacidades regenerativas excecionais e/ou senescência insignificante permite conhecer o que estes animais possuem e o que falta nos seres humanos. Lagartos podem regenerar membros inteiros, protozoários (*tetrahymena*) e espécies multicelulares (*hydra* e planária) têm potencial regenerativo e imortalidade replicativa sem envelhecimento. Neste contexto, as perguntas-chave para a regeneração são: quais

são os fatores determinantes da capacidade regenerativa nessas espécies? Como usar esse conhecimento para aumentar a capacidade regenerativa humana? A resposta é a medicina regenerativa.

AUMENTAR A LONGEVIDADE HUMANA COM A MEDICINA REGENERATIVA

A medicina regenerativa é uma área científica emergente que tem por objetivo restaurar a funcionalidade de tecidos, órgãos ou partes do corpo danificados por trauma, doença ou envelhecimento, através do desenvolvimento de terapias moleculares e celulares e da criação de órgãos de substituição, conduzindo a uma melhor qualidade de vida. Inclui três tecnologias: células estaminais (reparar); órgãos de substituição (substituir); e parabiose (rejuvenescer).

CÉLULAS ESTAMINAIS, O MOTOR REGENERATIVO DO CORPO

As células estaminais são células indiferenciadas que se podem transformar em células especializadas, como do coração, cérebro, fígado, pulmão e pele, e também dividir para produzir mais células estaminais. Numa criança ou jovem adulto, as células estaminais estão presentes em grande quantidade, atuando como um sistema de reparação. Ao longo da vida útil, o seu número diminui drasticamente de 100 a 10 mil vezes em diferentes tecidos e órgãos, o que explica que a capacidade de cura diminua com o envelhecimento, enquanto na infância há um poder notável de regeneração. Além disso, as células estaminais sofrem mutações genéticas, que reduzem a sua qualidade e eficácia.

COMO FUNCIONAM AS CÉLULAS ESTAMINAIS

O envelhecimento pode ser interpretado com base nas células estaminais. A utilização de células estaminais no processo de envelhecimento visa compreender os mecanismos pelos quais a capacidade regenerativa das mesmas pode promover uma vida saudável. As células estaminais e os agentes que prolongam a vida usam, no processo de cura, uma linguagem de citocinas, fatores de crescimento, sinais inflamatórios e outros mediadores para a sua comunicação com o tecido danificado. No entanto, este sistema de comunicação diminui com a idade, o que acelera o processo de envelhecimento. Como uma sirene de urgência, os tecidos lesionados excretam citocinas e fatores de crescimento para atrair células estaminais, que migram para o local danificado e coordenam a reparação do tecido danificado e o restabelecimento da sua função normal.

ENVELHECIMENTO E CANCRO

O cancro e o envelhecimento partilham características antagónicas e a inibição de um pode causar a ativação do outro. Senescência celular, apoptose e outros mecanismos que nos protegem do cancro podem acelerar o envelhecimento. Da mesma forma, a longevidade requer uma proliferação celular que pode desencadear o cancro. Envelhecimento e cancro estão interligados e partilham características biológicas comuns, como danificação do ADN e instabilidade genómica. As células cancerígenas e as células envelhecidas são fundamentalmente opostas: as cancerígenas são células hiperativas com mutações, divisão celular rápida e aumento do consumo de energia, enquanto as envelhecidas são hipoativas com incapacidade de divisão celular e capacidade reduzida de produção e consumo de energia.

CÉLULAS ESTAMINAIS E GENES ANTIENVELHECIMENTO: LONGEVIDADE E GENÉTICA

Os genes e suas proteínas codificadas desempenham um papel substancial na longevidade da vida, alterando a secreção de importantes fatores de crescimento, citocinas e enzimas. O que são estes genes (antienvelhecimento) e como é que eles participam do mecanismo subjacente da longevidade? As células estaminais, combinadas com estes genes, formam um sistema complexo e protetor contra os efeitos do envelhecimento, promovendo o seu atraso. A redução do número de células estaminais com a idade, assim como a subexpressão desses genes, aumentam os danos celulares e aceleram o processo de envelhecimento.

REGENERAÇÃO DE ÓRGÃOS (SUBSTITUIR)

O transplante de órgãos é limitado pelo número de órgãos compatíveis levando à morte de pacientes enquanto aguardam o transplante do órgão afetado. A medicina regenerativa e de substituição tem também por objetivo resolver a escassez de órgãos transplantáveis.

IMPRESSÃO 3D DE ÓRGÃOS DE SUBSTITUIÇÃO

Scaffolds à base de proteínas humanas (colagénio) têm sido impressos e infundidos com células humanas, num processo chamado recelularização. O objetivo é usar células estaminais que crescem nesses *scaffolds* e que se diferenciam de modo a regenerar o órgão com a funcionalidade desejada.

HUMANIZAÇÃO DE ÓRGÃOS DE PORCO

Outra estratégia de fabricação de órgãos é através da xenotransplantação, baseada na transplantação de órgãos de um animal em humanos. Dado que os órgãos de porcos são semelhantes em tamanho e forma aos humanos, porcos geneticamente modificados, para produzir tecidos que não sejam rejeitados pelo corpo humano, têm sido avaliados para utilização dos seus órgãos em humanos.

SANGUE JOVEM E PARABIOSE (REJUVENESCER)

Outra abordagem é baseada na ciência da parabiose: "As transfusões regulares de sangue de um doador jovem e saudável podem retardar significativamente o processo de envelhecimento". Investigadores em Stanford e Harvard mostraram que animais mais velhos, quando transfundidos com sangue de animais jovens, conduziram à regeneração dos seus tecidos e órgãos. O oposto também é verdadeiro: animais jovens, quando transfundidos com sangue de animais mais velhos, apresentam envelhecimento acelerado. Uma *start up* da Universidade de Harvard aborda a longevidade com uma estratégia baseada na identificação de fatores específicos que podem ser responsáveis pelo efeito "sangue jovem", de modo a restaurar a capacidade regenerativa natural do corpo. Como exemplo, uma molécula conhecida como "fator de diferenciação de crescimento 11", quando injetada em ratos idosos, reproduz muitos dos efeitos regenerativos do sangue jovem, regenerando coração, cérebro, músculos, pulmões e rins.

CONCLUSÃO

As terapias regenerativas têm-se focado em células estaminais e outros fatores que prolongam a vida. As terapias antienvelhecimento utilizam a potencialidade das células estaminais, citocinas e fatores de crescimento para aumentar a longevidade. Tecnologias génicas recentes permitem controlar e reprogramar os genes envolvidos no envelhecimento. A ciência do envelhecimento está na sua infância, no entanto, é expectável que os novos desenvolvimentos em engenharia genética, terapias com células estaminais e órgãos de substituição tenham um efeito profundo no futuro da medicina e possam reverter o processo de envelhecimento, ajudando-nos a ser mais jovens e saudáveis.

PARCERIA
Fidelidade – Companhia de Seguros

PARCERIA CIENTÍFICA
Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa (IST)
Nova SBE Health Economics and Management KC

CONSULTORES CIENTÍFICOS
Arlindo Oliveira (IST)
Joaquim Sampaio Cabral (IST)
Pedro Pita Barros (Universidade Nova de Lisboa)

CURADORIA
Liliana Coutinho
Joaquim Sampaio
Pedro Pita Barros

PARCEIROS MEDIA
SIC Notícias
Público
Antena 1
Jornal de Negócios

ENTREVISTAS E EDIÇÃO
Helena Marteleira

EDIÇÃO E REVISÃO CONTEÚDOS
Catarina Medina
Maria João Santos

TRADUÇÕES
Paula Tavares dos Santos

VÍDEO E SOM
Bruno Castro

DESIGN E WEBSITE
Studio Maria João Macedo & Queo

CONCEITO COMUNICAÇÃO
Miguel Melo

FOTOGRAFIA
Vera Marmelo

FIDELIDADE SIC NOTÍCIAS Público negocios ANTENA 1

Culturgest FIDELIDADE