

Obra vencedora do Prémio BIAL de Medicina Clínica 2024

"Uncovering the mysteries of brain regional susceptibility to neurodegeneration in Alzheimer's disease: from neuropathology to brain magnetic resonance imaging"

Autor

Prof. Doutor Tiago Gil Oliveira



- Professor Associado na Escola de Medicina da Universidade do Minho;
- Neurorradiologista no Hospital de Braga;
- Investigador Principal/Coordenador de Equipa da linha de investigação "Mecanismos de memória e doença de Alzheimer" no Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS);
- Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurociências;
- Liderou múltiplos projetos de investigação como investigador principal, tendo sido financiado por bolsas competitivas nacionais e internacionais;
- Autor principal de publicações de destaque em algumas das mais prestigiadas revistas científicas internacionais;
- Trabalho reconhecido com vários prémios, incluindo o Prémio Pfizer em 2022.

Resumo

As principais questões científicas que tenho abordado focam-se na identificação das regiões cerebrais diferencialmente afetadas na doença de Alzheimer (DA). Para isso, utilizei a minha formação como médico-cientista e neurorradiologista recorrendo à ressonância magnética para mapear alterações no cérebro de pacientes com DA e a modelos de roedores para compreender as alterações moleculares subjacentes às patologias regionais do cérebro.

A DA é a patologia neurodegenerativa mais prevalente e a causa mais comum de demência. É definida por acumulações específicas de proteínas no cérebro, nomeadamente a beta amiloide (A β), o principal componente das placas senis, e formas hiperfosforiladas de tau, que constituem os emaranhados neurofibrilares. Com o envelhecimento global das populações, o número de casos de DA que necessitarão de tratamento deverá aumentar drasticamente.

Por isso, decidi abordar este desafio na gestão de pacientes com DA, tentando compreender o impacto da diversidade de patologias cerebrais que contribuem para a neurodegeneração. Para tal, utilizei coortes com avaliação post mortem realizada nos cérebros de pacientes com DA, associando dados clínicos e de neuroimagem ante mortem para recolher informações enquanto os pacientes ainda estavam vivos. Esta abordagem permite-nos estudar subtipos neuropatológicos associados à DA, como a tauopatia primária relacionada com a idade (PART), onde há acumulações de tau, na ausência de placas de A β .

Demonstrámos que a PART estava associada a atrofia do lobo temporal e a défices de memória semântica. Comparando os padrões de atrofia com os da DA, verificámos que outras co-patologias contribuíam para a atrofia. Estudos adicionais mostraram que a carga de lesões cerebrovasculares estava mais correlacionada com atrofia na PART, e que a acumulação de corpos de Lewy impactava a cognição e atrofia cerebral.

Os nossos estudos sobre os corpos de Lewy mostraram ainda que a A β promove a propagação de acumulações de tau e corpos de Lewy pelo neocórtex. Expandimos estes conceitos para estudar casos com angiopatia amilóide cerebral, que é outra co-patologia muito frequente na DA. Verificámos que eventos hemorrágicos recorrentes são frequentes em pacientes com angiopatia amilóide cerebral e que existem padrões de neuroimagem específicos por sexo.

Estudos complementares de ciência fundamental mostraram que a sinalização lipídica desempenha um papel crucial na suscetibilidade regional do cérebro à DA, evidenciando potenciais biomarcadores lipídicos e estratégias terapêuticas direcionadas ao metabolismo dos lípidos.

Estas abordagens translacionais multidisciplinares levaram à identificação de regiões cerebrais diferencialmente afetadas por co-patologias na DA e à compreensão das bases moleculares subjacentes à suscetibilidade regional para atrofia cerebral. Estes trabalhos poderão ser a base para intervenções que possam melhorar os tratamentos dos pacientes e para inspirar outros a seguir a carreira de médico-cientista.

Publicações representativas

Lewy body co-pathology in Alzheimer's disease and primary age-related tauopathy contributes to differential neuropathological, cognitive, and brain atrophy patterns. Almeida FC, Santos A, Jesus T, Coelho A, Quintas-Neves M, Gauthreaux K, Mock CN, Kukull WA, Crary JF, Oliveira TG. *Alzheimers Dement*. 2024 Dec 22. doi: 10.1002/alz.14191.

Psychosis in Alzheimer's disease neuropathology is associated with specific brain MRI atrophy, cognitive and neuropathological changes. Almeida FC, Coelho A, Quintas-Neves M, Teylan MA, Mock CN, Kukull WA, Crary JF, Oliveira TG. *Neurobiol Aging*. 2024 Mar 2;138:10-18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2024.02.013.

Sex-specific patterns of cerebral atrophy and enlarged perivascular spaces in patients with cerebral amyloid angiopathy and dementia. Pinho J, Almeida FC, Araújo JM, Machado Á, Costa AS, Silva F, Francisco A, Quintas-Neves M, Ferreira C, Soares-Fernandes JP, Oliveira TG. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023 Jul;44(7):792-798. doi: 10.3174/ajnr.A7900.

Effects of APOE4 allelic dosage on lipidomic signatures in the entorhinal cortex of aged mice. Miranda AM, Ashok A, Chan RB, Zhou B, Xu Y, McIntire LB, Area-Gomez E, Di Paolo G, Duff KE, Oliveira TG*, Tal Nuriel*. *Transl Psychiatry*. 2022 Mar 29;12(1):129. doi: 10.1038/s41398-022-01881-6. (* Autores Correspondentes / Igual Contribuição)

Phospholipase D1 Ablation Disrupts Mouse Longitudinal Hippocampal Axis Organization and Functioning. Santa-Marinha L, Castanho I, Silva RR, Bravo FV, Miranda AM, Meira T, Morais-Ribeiro R, Marques F, Xu Y, Point du Jour K, Wenk M, Chan RB, Di Paolo G, Pinto V, Oliveira TG. *Cell Rep*. 2020 Mar 24;30(12):4197-4208.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.102.

Menção Honrosa

"Screening & eye examination centre using AI resources"

Autores

Prof. Doutor Luís Abegão Pinto



-
- Assistente Graduado de Oftalmologia e Coordenador da Secção de Glaucoma do Serviço de Oftalmologia da ULS Santa Maria;
 - Professor Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa;
 - Vice-Presidente da Sociedade Europeia de Glaucoma (EGS), integrando os seus corpos dirigentes desde 2018;
 - Coordenador do Grupo de Investigação da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia para o biénio 2025-2026;
 - Desempenhou cargos no Infarmed (Comissão de Avaliação Tecnologias da Saúde);
 - Publicou mais de 100 artigos indexados na área da Oftalmologia, a maioria no primeiro quartil.

Prof. Doutora Joana Tavares Ferreira



-
- Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Oftalmologia da ULS de Santa Maria;
 - Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
 - Presidente do Colégio de Oftalmologia da Ordem dos Médicos.

Prof. Doutora Quirina Tavares Ferreira



-
- Gestora de Projetos de Inovação - Gabinete de Apoio à Inovação Clínica da Unidade Local de Saúde de Santa Maria;
 - Professora Adjunta Convidada da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa.
-

Resumo

O projeto SEER (Screening & Eye Examination Centre) introduz uma solução inovadora de rastreio de doenças oculares baseada em inteligência artificial (IA). Com enfoque no glaucoma e na retinopatia diabética - as principais causas de cegueira irreversível no mundo - o SEER utiliza um modelo pioneiro de centros comunitários para rastreio, que operam sem a necessidade da presença física de um oftalmologista.

Os resultados iniciais do projeto, obtidos a partir de um estudo piloto envolvendo cerca de 1.000 utentes da ULS Santa Maria com idades entre 55 e 65 anos, revelaram uma eficácia de 90% na identificação destas doenças através do software MONA®. Com uma taxa de adesão na ordem dos 60%, foram detetados cerca de 80 doentes com necessidade de observação hospitalar. Apenas um destes doentes sabia que tinha uma doença ocular, e ainda assim cerca de 20% dos doentes apresentava já uma diminuição moderada a grave do campo visual.

Estes rastreios de proximidade são custo-eficaz, representando uma poupança de cerca de 10.000 euros por cada doente diagnosticado precocemente (face à alternativa de não rastrear), confirmando o paradigma de que é mais eficaz diagnosticar (e tratar) cedo estas doenças irreversíveis do que gastar dinheiro a tratar formas avançadas.

Por outro lado, equipar estes centros com meios diagnósticos complementares permitiria desde logo enviar não só o doente com um presumível diagnóstico, mas a realização no momento dos exames de estadiamento, permitindo a sua priorização adequada. Além disso, possibilitaria outras sinergias ao sistema, abrindo a possibilidade para a monitorização do doente estável fora do ecossistema hospitalar.

A próxima etapa consiste na implementação de um centro de rastreio no Hospital Pulido Valente, que servirá como modelo para a replicação do SEER noutras regiões de Portugal. Este modelo "one-stop shop" propõe integrar o rastreio de doenças oculares no sistema de cuidados primários, garantindo acessibilidade, eficiência e a redução da sobrecarga em hospitais terciários. Cada um destes centros poderá rastrear até 9.600 pacientes por ano, com uma relação custo-benefício altamente favorável, evidenciando a sustentabilidade e escalabilidade do projeto.

Em sumo, o SEER representa uma solução pioneira, sustentável e inclusiva para os desafios da saúde ocular a nível global. Constitui um exemplo de como a tecnologia pode ser utilizada para enfrentar desafios de saúde pública, oferecendo uma solução sustentável e escalável para a deteção precoce de doenças oculares em todo o mundo.

Publicações representativas

Abegão Pinto L, Sunaric Mégevand G, Stalmans I, et al. European Glaucoma Society - A guide on surgical innovation for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2023 Dec 21;107(Suppl 1):1-114.

Correia Barão R, Hemelings R, Abegão Pinto L, Pazos M, Stalmans I. Artificial intelligence for glaucoma: state of the art and future perspectives. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024 Mar 1;35(2):104-110.

Matos DB, Barão RC, José P, Cabrita A, Barata AD, Pinto LA. Glaucoma triage system: results of implementing a virtual clinic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Aug;261(8):2367-2374.

Sousa DC, Leal I, Nascimento N, Marques-Neves C, Tuulonen A, Abegão Pinto L. Use of Ocular Hypotensive Medications in Portugal: PEM Study: A Cross-sectional Nationwide Analysis. *J Glaucoma*. 2017 Jun;26(6):571-576.

Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, et al. Ocular blood flow in glaucoma - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):592-8.

Menção Honrosa

“Degenerescência Macular da Idade - A Primeira Causa de Cegueira Irreversível em Portugal”

Autores

Prof. Doutor José Paulo Andrade



-
- Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP);
 - Coordenador da Unidade de Anatomia do Departamento de Biomedicina da FMUP;
 - Membro do Conselho de Representantes da FMUP;
 - Vogal da Direção da Sociedade Anatómica Portuguesa;
 - Membro ativo de sociedades científicas, incluindo a Sociedade Anatómica Portuguesa, a American Association for Anatomy e a Global Neuroanatomy Network;
 - Publicou mais de 100 publicações em revistas internacionais indexadas e tem um índice H de 28 (Scopus);
 - Ao longo da carreira, integrou conselhos editoriais de várias revistas e recebeu prémios como o Prémio de Inovação Pedagógica da Universidade do Porto (2021 e 2022) e o 2º Prémio Pfizer para Jovens Investigadores (1986).

Prof. Doutora Ângela Carneiro



-
- Professora Catedrática Convidada da FMUP;
 - Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia da ULS São João;
 - Coordenadora da Retina e Inflamação Ocular do Serviço de Oftalmologia da ULS São João;
 - Membro eleito do AMD Expert Committee do European Vision Institute Clinical Research Network (EVICR.net);
 - Membro convidado da Vision Academy.
-

Resumo

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença grave e incapacitante que afeta a mácula, região da retina responsável pela visão central. Após os 55 anos, é a principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos, incluindo Portugal, com impacto grave na qualidade de vida e autonomia dos doentes. A doença tem um carácter progressivo e evolutivo e as formas tardias da DMI incluem a forma atrófica e a DMI neovascular. Esta última é caracterizada por formação de neovasos, exsudação e rápida perda visual. Considerando a população portuguesa com 55 anos ou mais, a estimativa de prevalência para qualquer forma de DMI é de aproximadamente 12,5%, com as formas tardias responsáveis por cerca de 1,2% dos casos. Assim, pode-se estimar que aproximadamente

400.000 pessoas têm DMI em Portugal sendo que, destas, cerca de 37.000 padecem das formas graves e tardias da doença.

Desde 2006, os fármacos anti-angiogénicos administrados na cavidade vítrea através de uma injeção, transformaram o tratamento da DMI neovascular, permitindo estabilização e, em alguns casos, melhoria da visão. No entanto, o custo elevado destes fármacos e a carga associada ao diagnóstico e ao tratamento, implicando numerosas injeções por doente/ano, tornam imperativa uma abordagem estratégica para prevenção e gestão da doença.

Este trabalho destaca a importância da prevenção, diagnóstico precoce e intervenção clínica, com foco na modificação de fatores de risco. Entre os fatores de risco não modificáveis estão o envelhecimento e predisposição genética. Os fatores de risco modificáveis incluem o tabagismo e a nutrição. Este trabalho sublinha a importância do consumo de frutas, vegetais (ricos em vitaminas e compostos carotenóides importantes para a saúde da retina) e peixe gordo (rico em ómega-3). Vários estudos comprovam a eficácia de um padrão alimentar mediterrânico na prevenção e atraso da progressão da DMI. A prática regular de atividade física, paralelamente à cessação do tabagismo são também fundamentais.

O diagnóstico precoce, realizado através de observação regular do fundo ocular a partir dos 55 anos de idade, é essencial para a identificação de doentes com risco de progressão e para o tratamento precoce da forma neovascular, permitindo, em muitos casos, preservar a visão.

O impacto económico da DMI é considerável, com custos diretos elevados para o Sistema Nacional de Saúde (SNS), tendência que será agravada pelo envelhecimento populacional em Portugal. Propõe-se um modelo de intervenção baseado na colaboração entre cuidados de saúde primários e os serviços de oftalmologia, garantindo rápido acesso ao diagnóstico e tratamento precoce.

Este modelo não só visa preservar a visão e a qualidade de vida dos doentes, mas também aliviar a sobrecarga nos serviços de saúde e minimizar os custos associados ao tratamento. Contudo, dado o envelhecimento da população, a DMI continuará a ser um desafio de saúde pública, exigindo esforços contínuos para mitigar os seus efeitos.

Publicações representativas

Schilling KG, Rheault F, Petit L, Hansen CB, et al. Tractography dissection variability: What happens when 42 groups dissect 14 white matter bundles on the same dataset? *Neuroimage*. 2021;243:118502. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118502.

Baptista P, Andrade JP. Adult hippocampal neurogenesis: regulation and possible functional and clinical correlates. *Front Neuroanat*. 2018;12:44. doi: 10.3389/fnana.2018.00044. eCollection 2018.

Carneiro Â, Andrade JP. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6469138. doi: 10.1155/2017/6469138.

Assunção M, Santos-Marques MJ, Carvalho F, Andrade JP. Green tea averts age-dependent decline of hippocampal signaling systems related to antioxidant defenses and survival. *Free Radic Biol Med*. 2010;48:831-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.003.

Lukoyanov NV, Andrade JP. Behavioral effects of protein deprivation and rehabilitation in adult rats: relevance to morphological alterations in the hippocampal formation. *Behav Brain Res*. 2000;112:85-97.