

COVID-19

vs.

Sistema Cardiovascular

Curso	Ciências Biomédicas
Código e nome da disciplina	RCB0200 – Tópicos em Biotecnologia
Período de oferecimento	06/08 à 12/11/2020
Coordenadores	Profa. Alline Cristine de Campos e Prof. Fausto Almeida
Docentes	Alline Cristina de Campos (ACC), Fausto Almeida (FA), Dario Zamboni, Eurico Arruda Neto, Larissa Cunha, Rita Tostes, Vania D. Bonato, Vitor M .Faça.



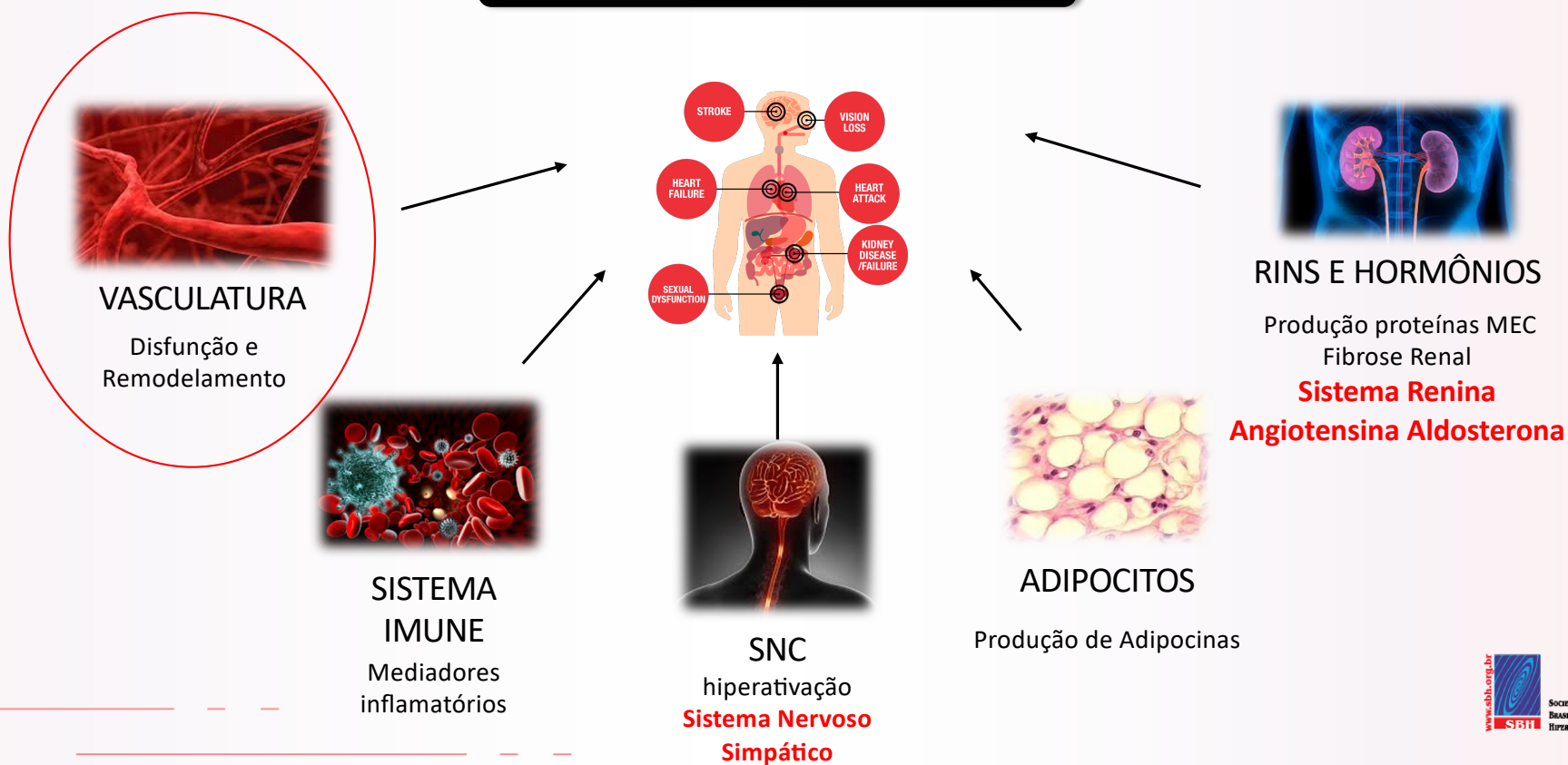


Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Mecanismos envolvidos na gênese e complicações da Hipertensão Arterial

Hipertensão Arterial





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Alterações Vasculares na Hipertensão Arterial

Fatores Iniciais

Genéticos
Ambientais
 Sódio
 Estresse
Renal
Adrenal

Sequência de Eventos

Neurogênicos
Humorais
Balanço Eletrólitos
Débito Cardíaco
Disfunção Endotelial
Alterações Metabólicas

Via Comum Final

**Alterações
Vasculares**



$$PA = DC \times RVP$$

FC x VS

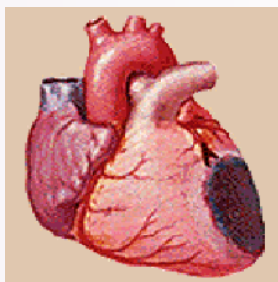
$$\frac{8\eta L}{\pi r^4}$$



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

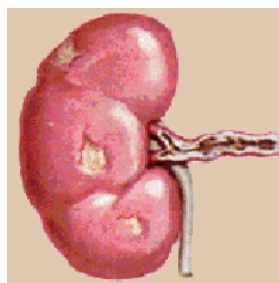
06 a 08 de agosto de 2020

Lesões de Órgãos-alvo



Doenças cardíacas

Hipertrofia ventricular
Angina
Infarto do miocárdio
Insuficiência cardíaca

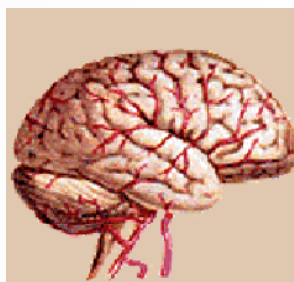


Doenças Renais

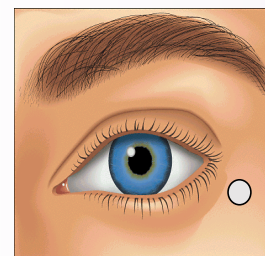
Nefropatia
IRC



Doença arterial periférica



AVC



Retinopatia Hipertensiva



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Mecanismos que controlam a função vascular

Neurotransmissores
(**SNS**, NANC)

Hormônios
(**SRAA**, ANF, AVP)

PVAT
adipocinas
(chemerin, IL-6)



Fatores liberados pelo Endotélio
(EDRFs, EDCFs)
NO, ET-1

Fatores e células sanguíneas
5-HT (plaquetas),
Histamina (mastocitos),
Citocinas (neutrófilos, macrófagos)

Componentes intrínsecos CMLV
(receptores, canais iônicos, moléculas sinalização)



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

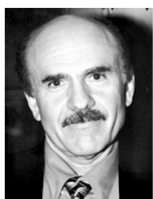
06 a 08 de agosto de 2020

Endotélio
40 anos !!!

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998



Robert F. Furchgott
Prize share: 1/3



Louis J. Ignarro
Prize share: 1/3



Ferid Murad
Prize share: 1/3

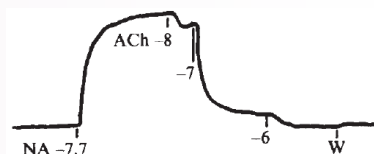
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998 was awarded jointly to Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad "for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system".

The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine

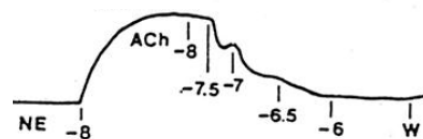
Robert F. Furchgott & John V. Zawadzki

Department of Pharmacology, State University of New York
Downstate Medical Center, Brooklyn, New York 11203

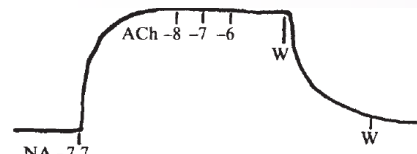
Anel de aorta com endotélio



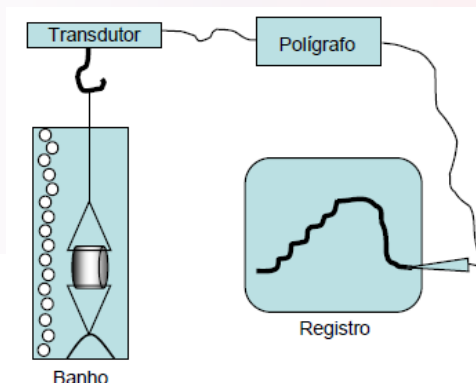
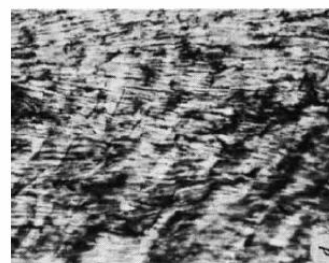
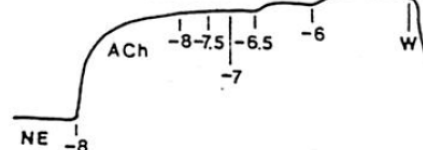
Tira de aorta com endotélio



Anel de aorta sem endotélio



Tira de aorta sem endotélio



Furchgott & Zawadzki, 1980



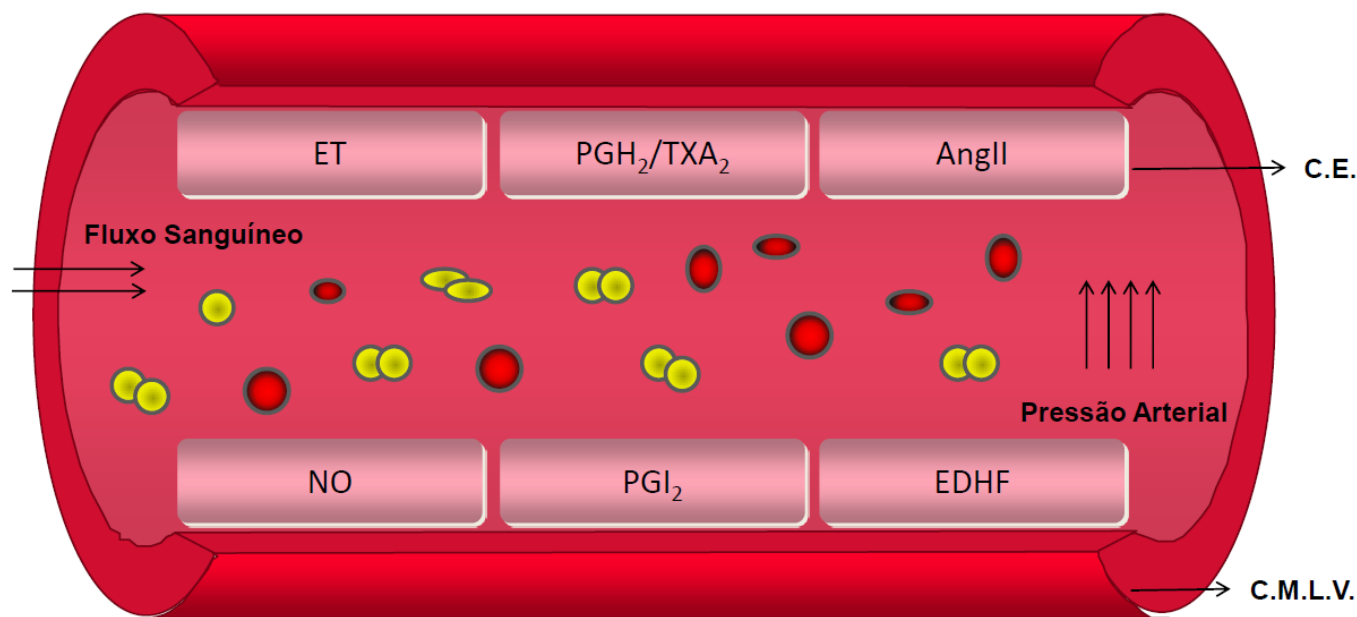
Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Fatores Vasoativos Derivados do Endotélio

EDCFs

EDRFs



Carvalho MHC et al, Rev Bras Hipertens, 2001

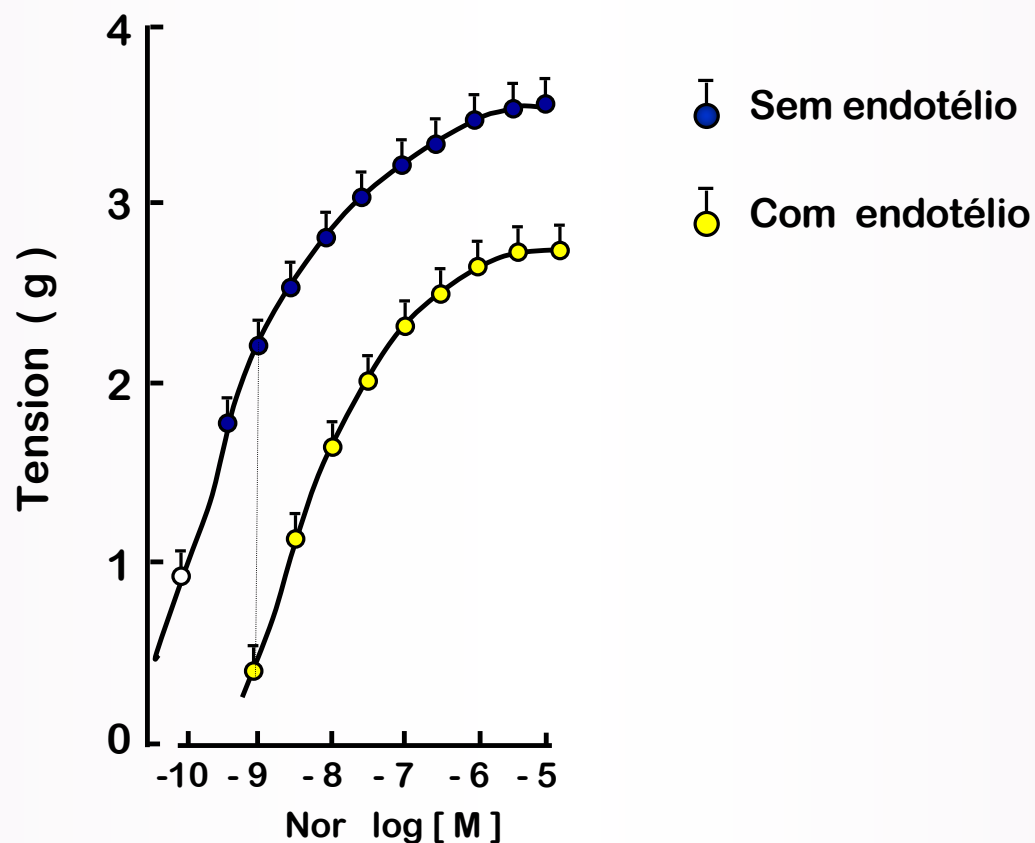


Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Endotélio modula respostas de vasoconstrição

(Contração à noradrenalina é modulada pelo endotélio)



Fortes et al., Br J Pharmacol, 1983

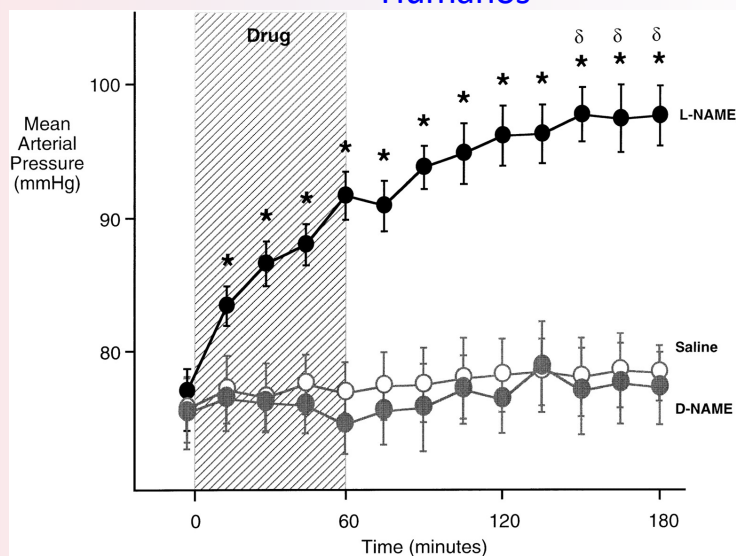


Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

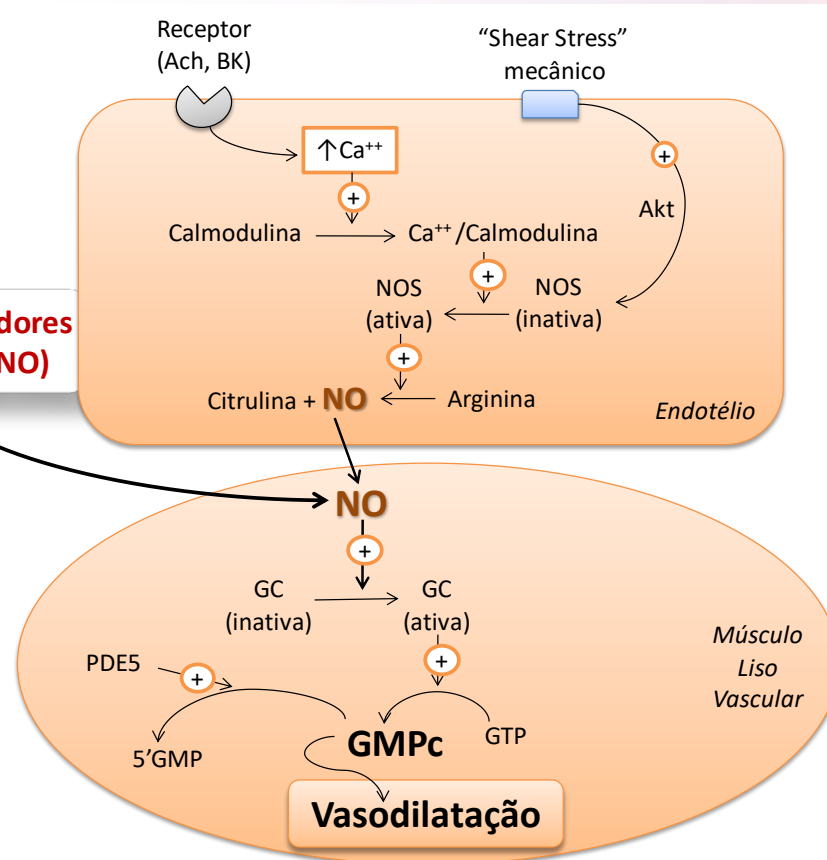
Liberação NO pelo endotélio é crítica para controle da pressão arterial

Humanos



Sanders et al, Hypertension 1999

**Nitrovasodilatadores
(Doadores de NO)**

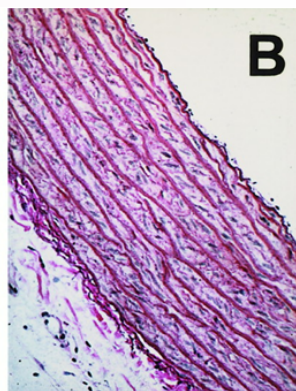
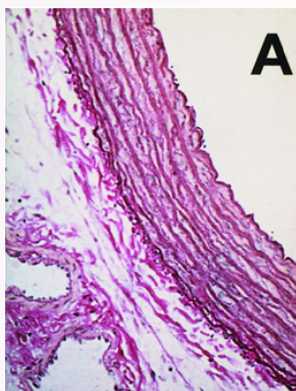
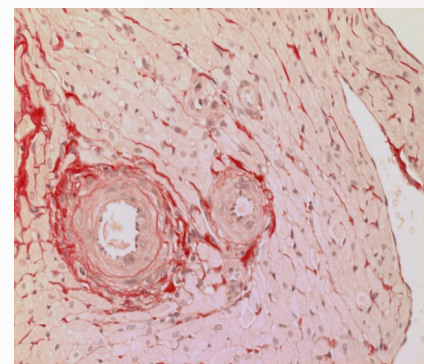
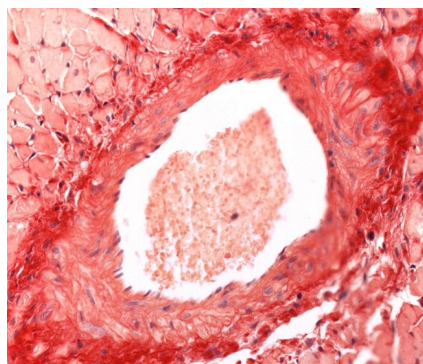
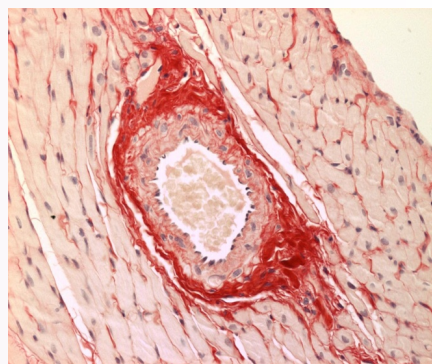




Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Alterações Vasculares Estruturais na Hipertensão



Seções ventrículo esquerdo - ratos DOCA-sal

Fibrose, Hipertrofia camada média,
↑ razão parede/lúmen

Aorta torácica – ratos Dahl sal sensíveis
em dieta rica em sódio



Callera et al. 2004
Lüscher et al. 2000

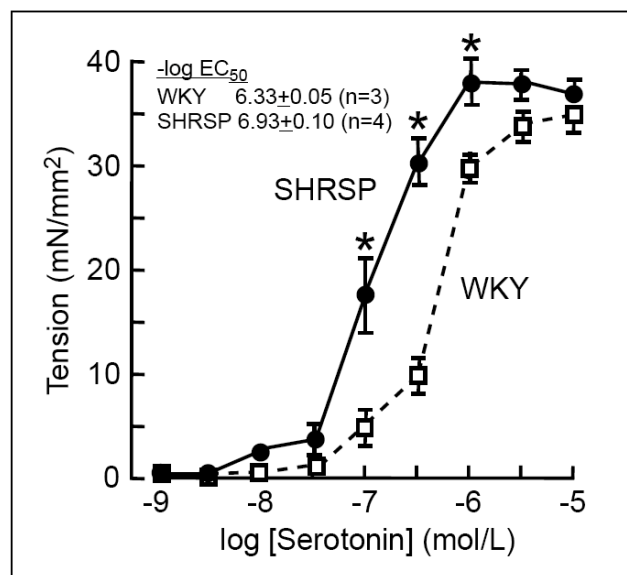


Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

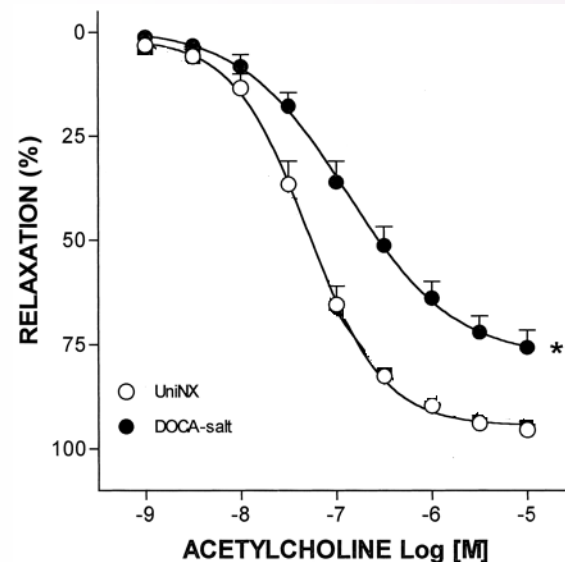
Alterações Vasculares Funcionais na Hipertensão Arterial

↑ Vasoconstrição

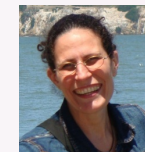


Turla and Webb. Am J Physiol 258:H173-H178, 1990.

↓ Vasodilatação
Disfunção Endotelial



Callera et al., 2003





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

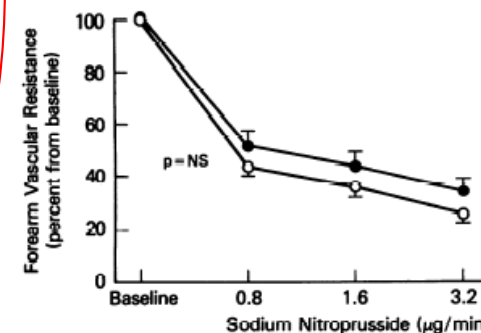
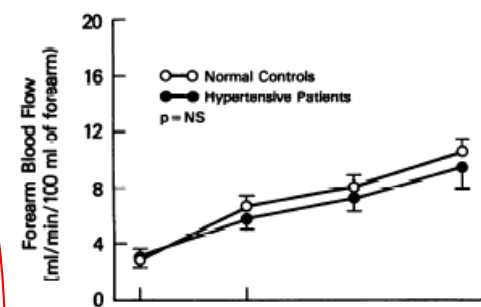
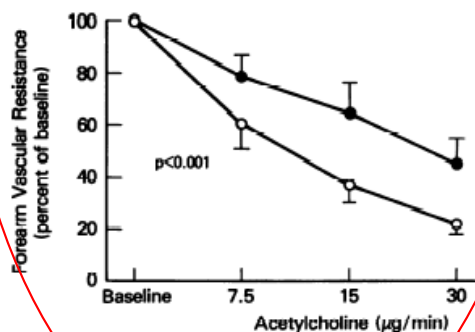
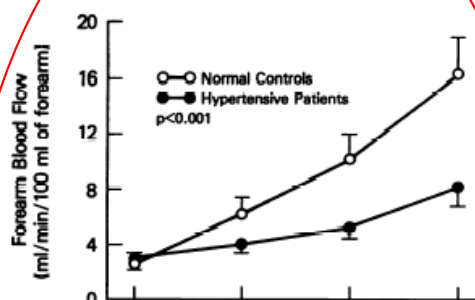
Disfunção Endotelial na Hipertensão Arterial em Humanos

Hipertensão Essencial
(Panza et al, 1990)

Hipertensão por hiperaldosteronismo primário (Taddei et al., 1993)

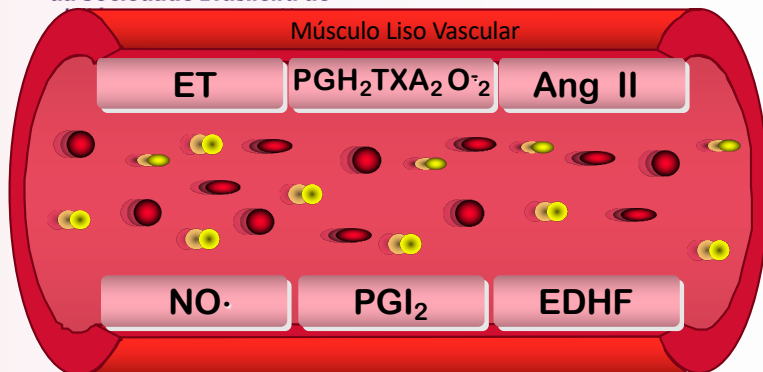
Hipertensão renovascular
(Taddei et al., 1993)

Indivíduos normotensos com história familiar de hipertensão
(Taddei et al., 1992)

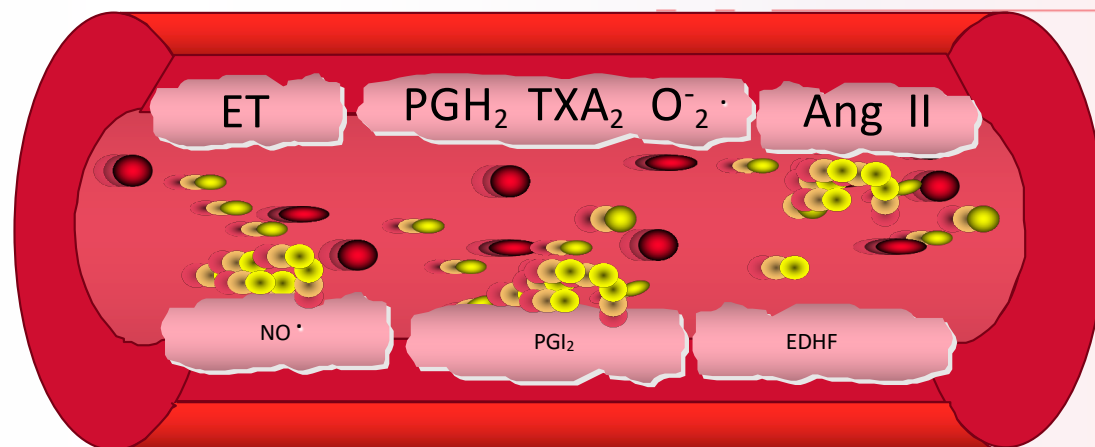




Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de



Tônus do músculo liso vascular
Proliferação do músculo liso vascular
Coagulação do sangue
Expressão de moléculas de adesão celular
Permeabilidade celular



Disfunção Endotelial

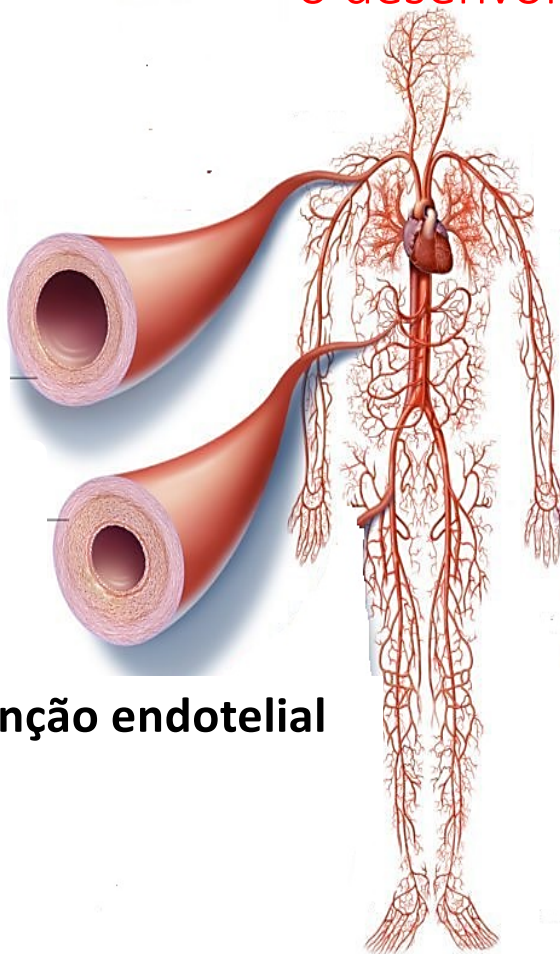
↑ respostas de vasoconstrição
Hipertrofia Vascular
↑ PA
Processos inflamatórios
complicações cardiovasculares
(hipertensão arterial,
aterosclerose, insuficiência renal)



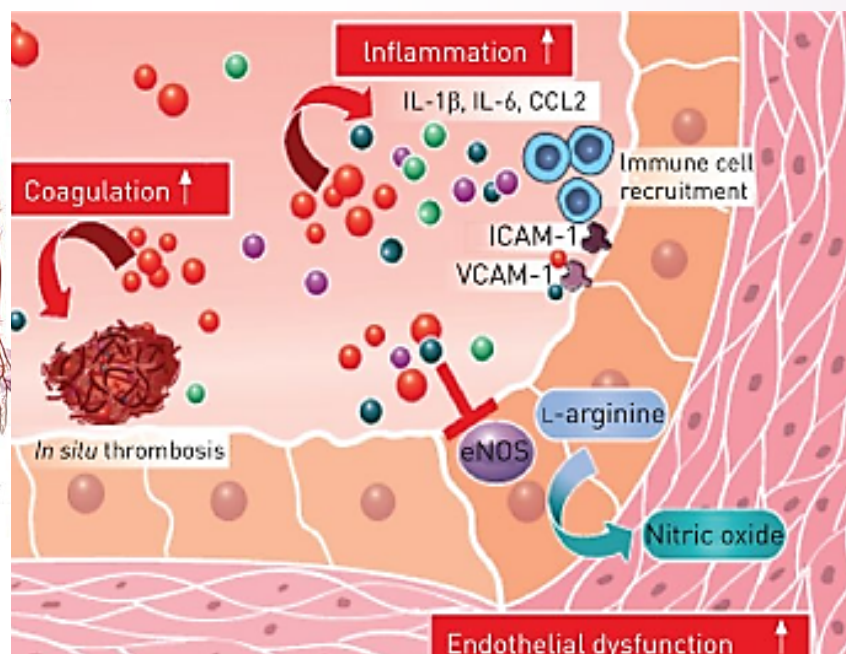
Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira
Hipertens

06 a 08 de agosto de 2023

Disfunção endotelial precede e contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares



Disfunção endotelial



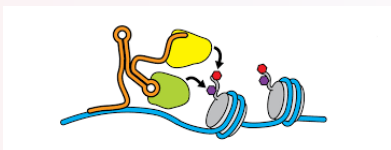
Adaptado de Geras, 2017; Amabile et al., 2013



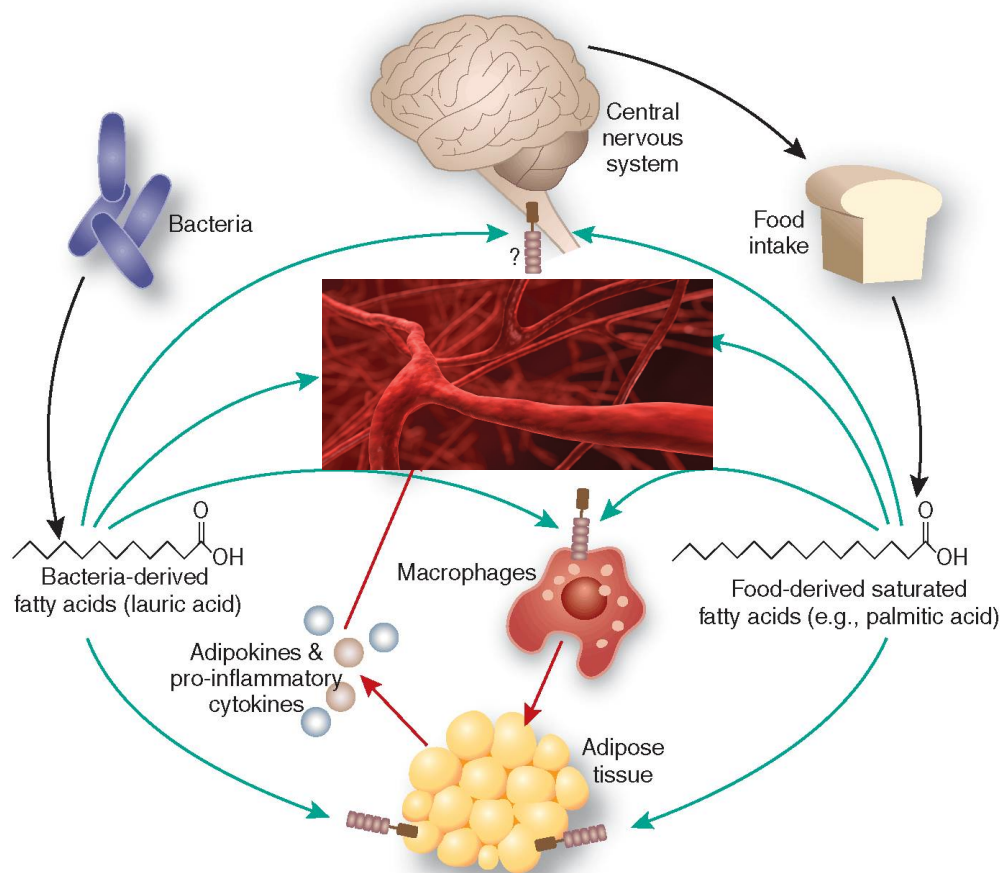
Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

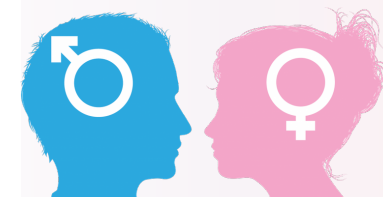
LncRNAs and circular RNAs



Interação Endotélio com outros Sistemas



Ann Thomson

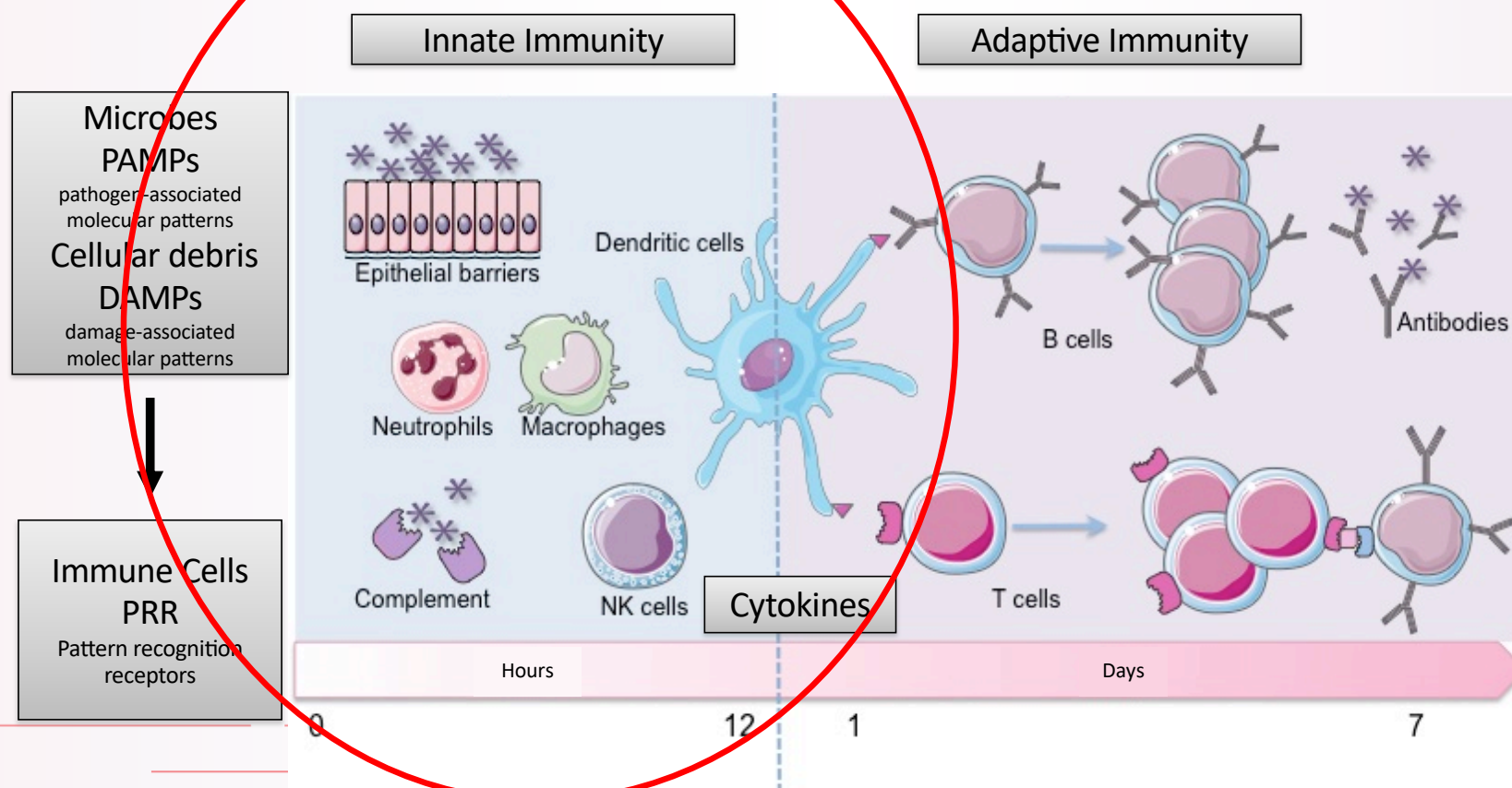




Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Sistema Imune e Função endotelial





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

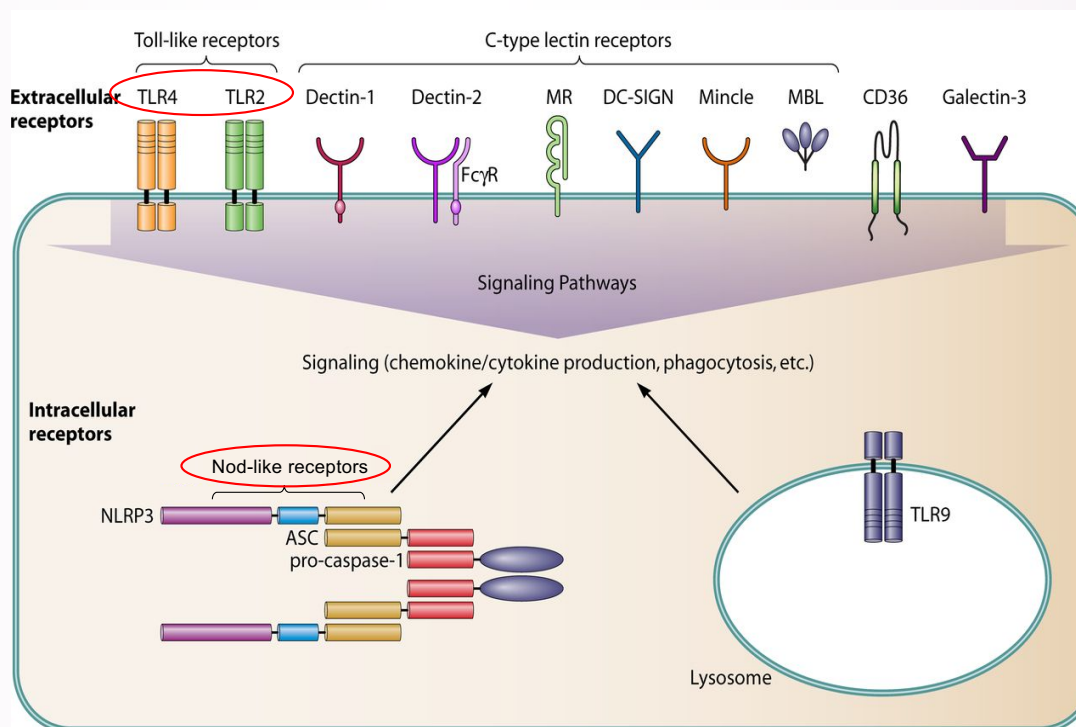
Pattern Recognition Receptors (PRRs)

PAMPs

pathogen-associated molecular patterns

DAMPs

damage-associated molecular patterns



Adaptado, Shih-Chin et al. Infect. Immun. 2012.



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)

Sistema Imune Inato – Receptores do tipo Toll (TLR)



www.clinsci.org

Clinical Science (2012) 122, 535–543 (Printed in Great Britain) doi:10.1042/CS20110523 535

Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats

Gisele F. BOMFIM^{*†}, Rosangela A. DOS SANTOS^{*}, Maria Aparecida OLIVEIRA^{*},
Fernanda R. GIACHINI[†], Eliana H. AKAMINE^{*}, Rita C. TOSTES[‡],
Zuleica B. FORTES^{*}, R. Clinton WEBB[†] and Maria Helena C. CARVALHO^{*}

^{*}Department of Pharmacology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil, [†]Department of Physiology, Georgia Health Sciences University, Augusta, GA, U.S.A., and [‡]Department of Pharmacology, School of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, SP, Brazil



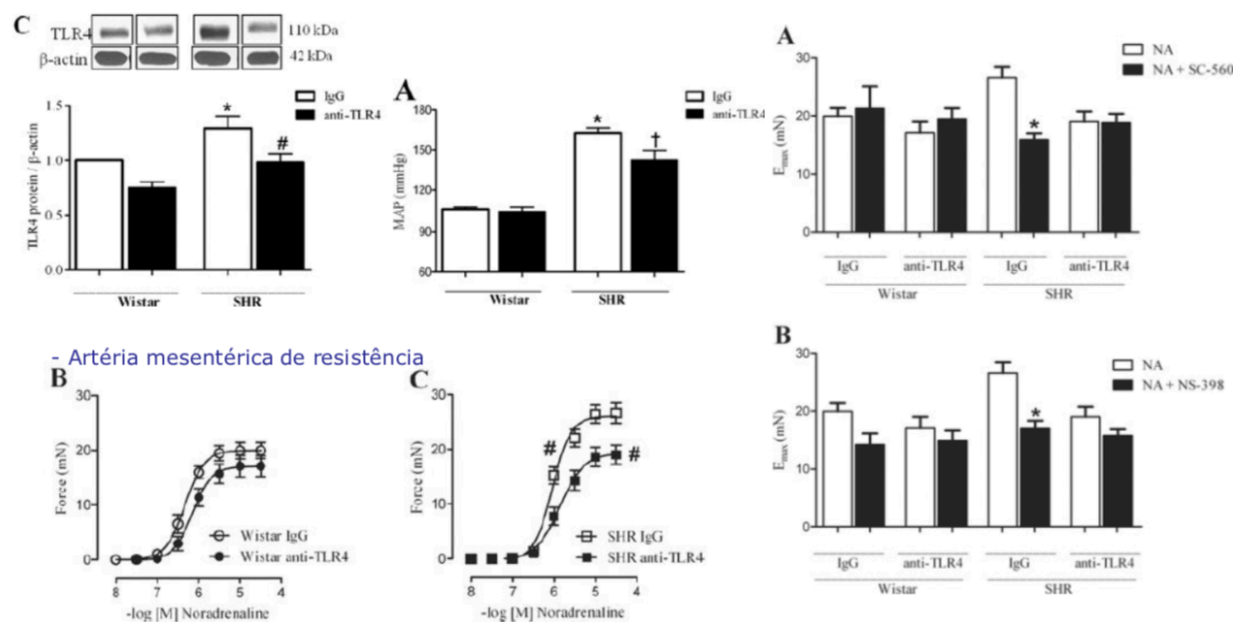
Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)

Sistema Imune Inato – Receptores do tipo Toll (TLR)

- Anticorpo Anti-TLR-4 reduz a PA e melhora a disfunção vascular de SHR.





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)

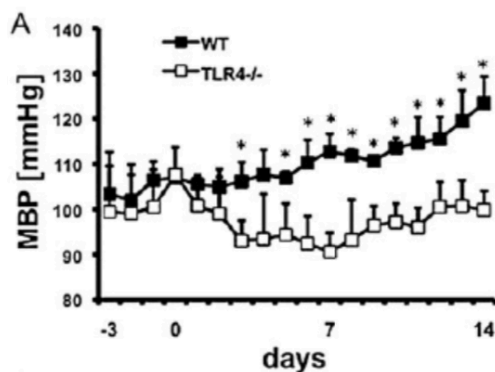
Sistema Imune Inato – Receptores do tipo Toll (TLR)



Cardiovascular Research (2014) 101, 464–472
doi:10.1093/cvr/cvt265

Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in L-NAME-induced hypertension

Daniel Sollinger^{1†*}, Ruth Eißler^{2‡}, Steffen Lorenz¹, Susanne Strand¹,
Stefan Chmielewski^{2,3}, Cristiane Aoki², Christoph Schmaderer², Hans Bluysen³,
Josef Zicha⁴, Oliver Witzke⁵, Elias Scherer⁶, Jens Lutz¹, Uwe Heemann²,
and Marcus Baumann²





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)

Sistema Imune Inato – Receptores do tipo Toll (TLR)



Cardiovascular Research (2015) 107, 119–130
doi:10.1093/cvr/cvv137

Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats

Cameron G. McCarthy^{1*}, Camilla F. Wenceslau¹, Styliani Gouloupoulou², Safia Ogbi¹,
Babak Baban³, Jennifer C. Sullivan¹, Takayuki Matsumoto⁴, and R. Clinton Webb¹

¹Department of Physiology, Georgia Regents University, 1120 15th Street, Augusta, GA 30912, USA; ²Department of Integrative Physiology and Anatomy, and Obstetrics and Gynecology,
University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, TX, USA; ³Department of Oral Biology, Georgia Regents University, Augusta, GA, USA; and ⁴Department of Physiology and
Morphology, Institute of Medical Chemistry, Hoshi University, Tokyo, Japan

Received 6 November 2014; revised 6 April 2015; accepted 17 April 2015; online publish-ahead-of-print 24 April 2015

American Journal of Hypertension Advance Access published September 13, 2016

ORIGINAL ARTICLE

Chloroquine Suppresses the Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats

Cameron G. McCarthy,¹ Camilla F. Wenceslau,¹ Styliani Gouloupoulou,³ Babak Baban,²
Takayuki Matsumoto,⁴ and R. Clinton Webb¹



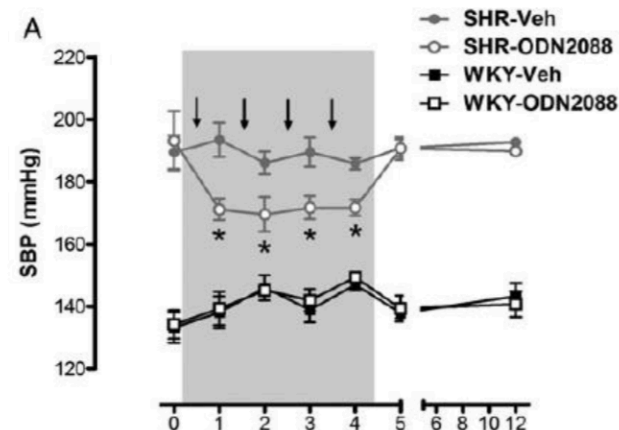
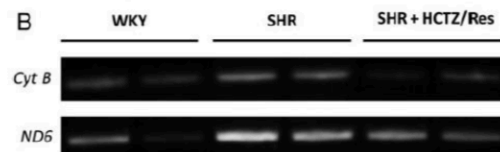
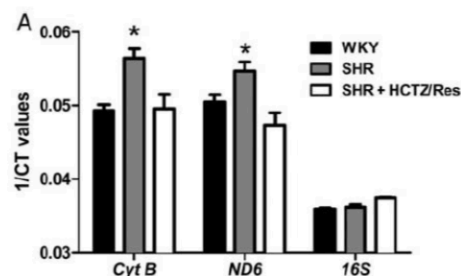
Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)

Sistema Imune Inato – Receptores do tipo Toll (TLR)

- Ligantes endógenos de TLR-9, DNA mitocondriais, estão aumentados em SHR.
- O tratamento com antagonista TLR-9 (ODN2088) reduz a PA.



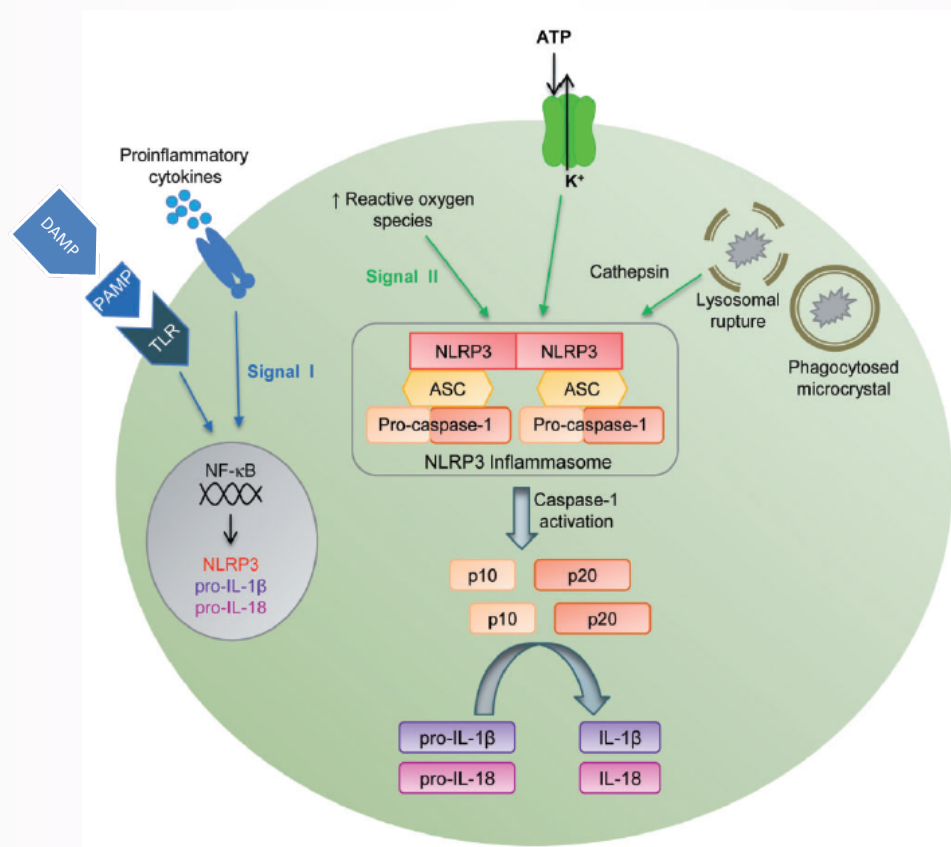
Cardiovasc Res. 2015 Jul 1;107(1):119-30.



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

Ativação de TLRs e NOD-like Receptors (NLRP3)



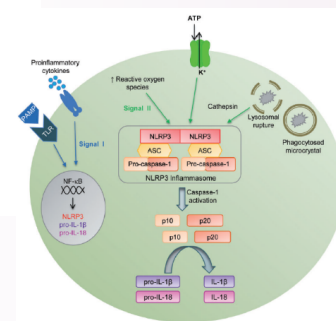
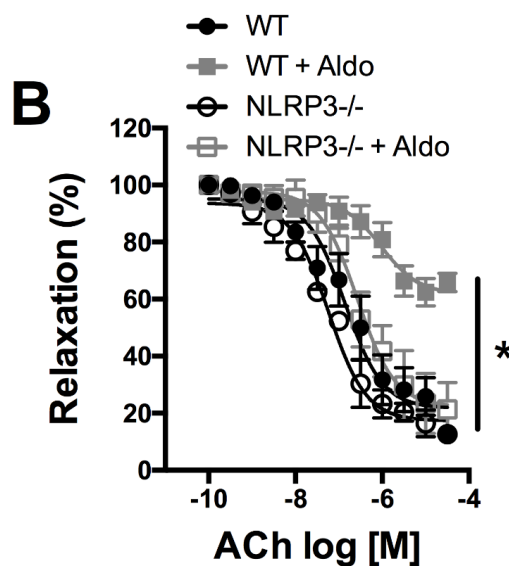
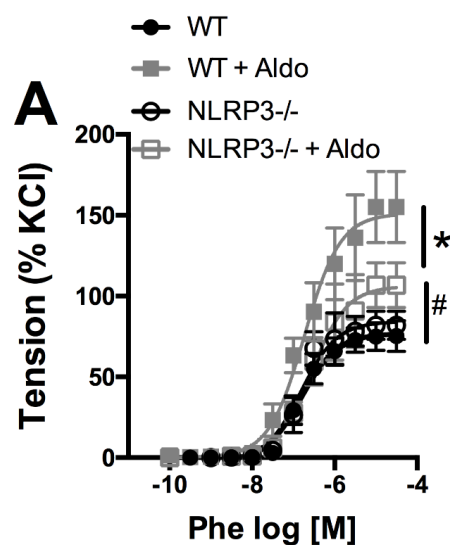
Adaptado Krishnan et al. Br J of Pharmacology. 2014.



Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020

NLRP3 inflamassoma contribui para a disfunção endotelial e vascular induzidas pela aldosterona



Bruder-Nascimento, et al. Circulation, 2016

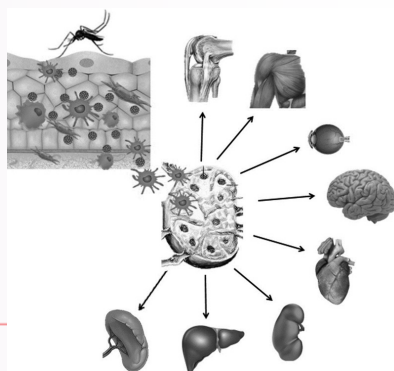
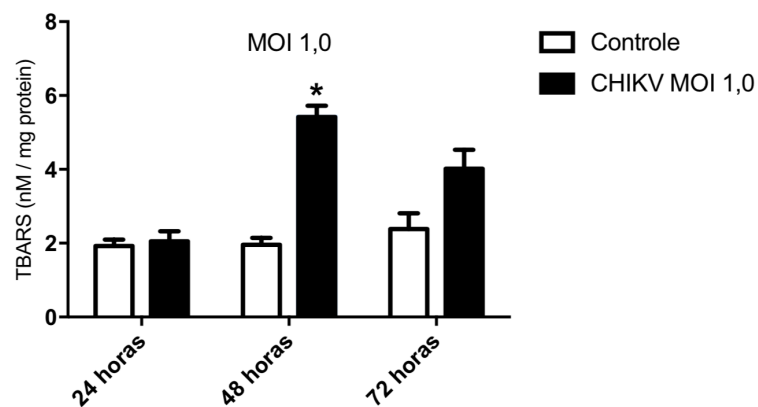


Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

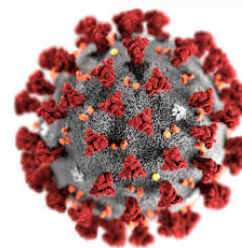
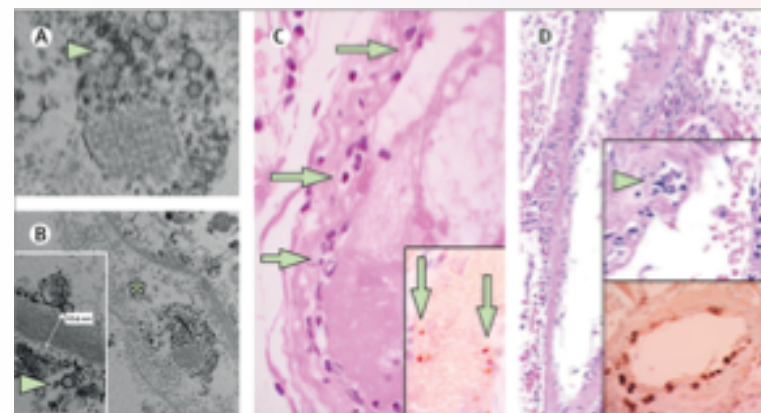
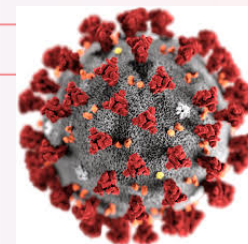
06 a 08 de agosto de 2020



Infecção de células
endoteliais com CHIKV



Covid-19 e Endotelite

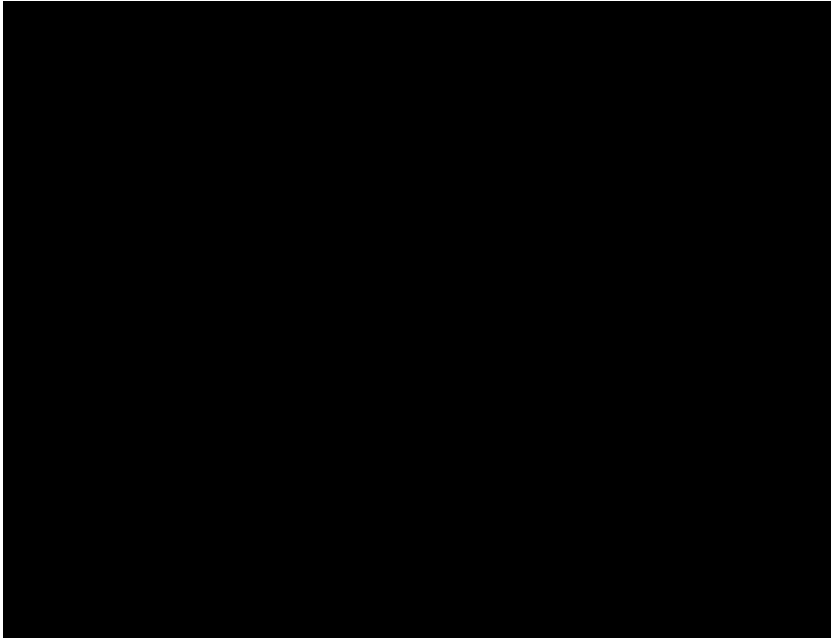


Zsuzsanna Varga et al, *Lancet* 2020



Leukocytes-endothelial cells interactions in DOCA-salt hypertension

Control

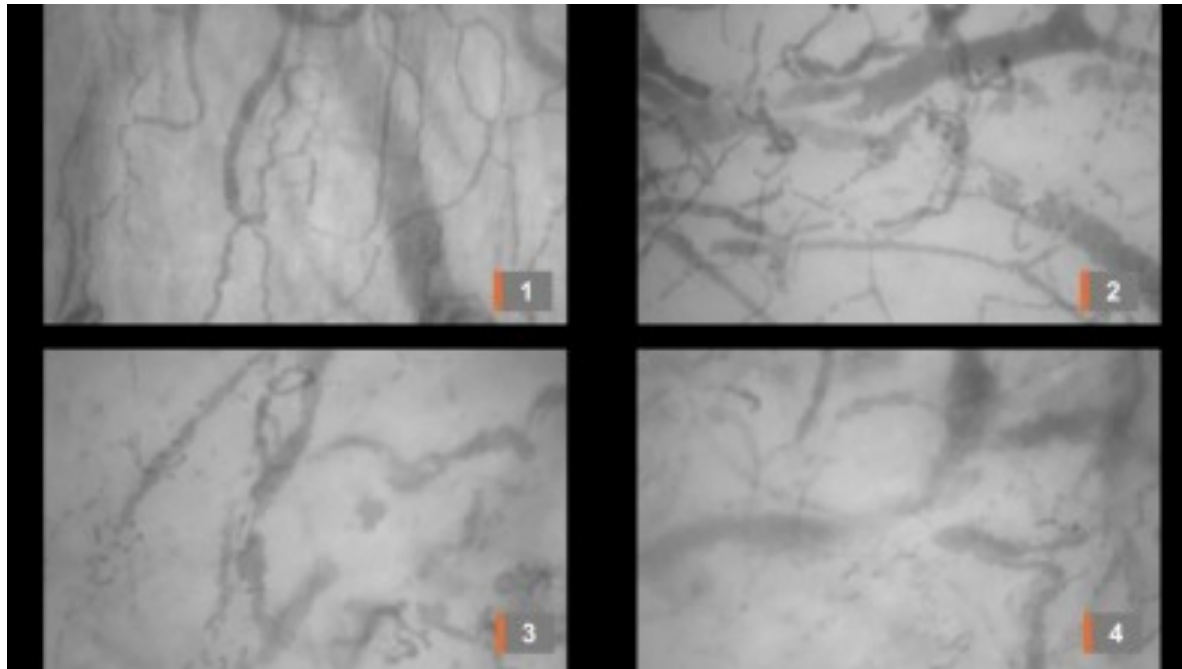


DOCA-salt



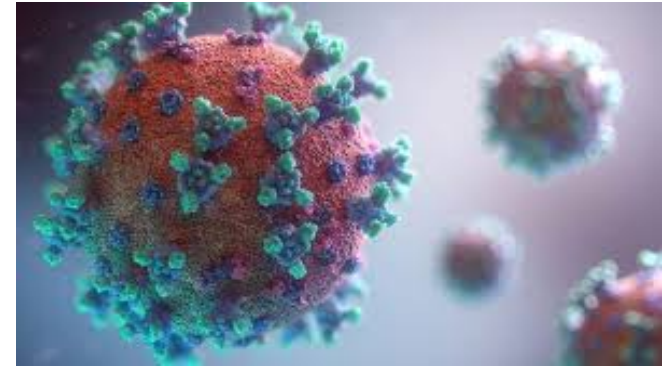
Callera et al. Hypertension. 2004, 43:872-9.

Pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto registraram em pacientes internados com a forma grave da COVID-19 a formação de coágulos em pequenos vasos existentes.



<https://youtu.be/od1pUY6ScC8>

Covid-19



Pacientes com comorbidades
hipertensão e diabetes



> prevalência de complicações e óbitos

comprometimento cardiovascular em pacientes com COVID-19



lesões nos músculos cardíacos e tecidos pulmonares

hipercoagulação e embolia pulmonar

acidente vascular cerebral

↓ captação de oxigênio nos alvéolos

Hipótese

padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e
padrões moleculares associados a lesão (DAMPs)



Toll-like receptors (TLRs)



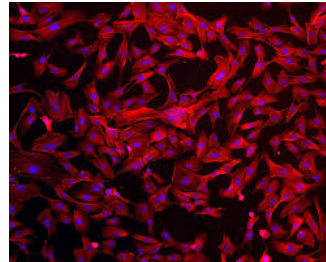
(+) expressão gênica de proteínas envolvidas na resposta do
sistema imunológico



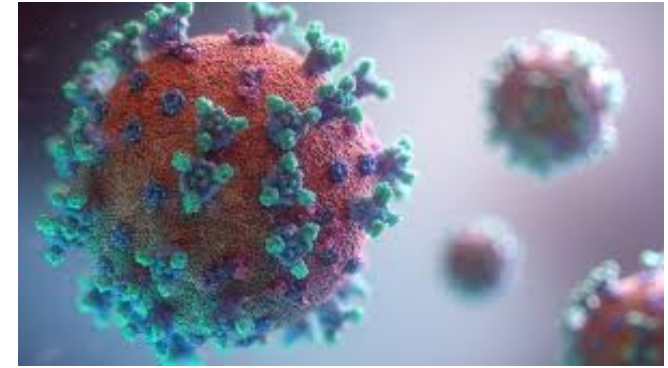
low-grade inflammation



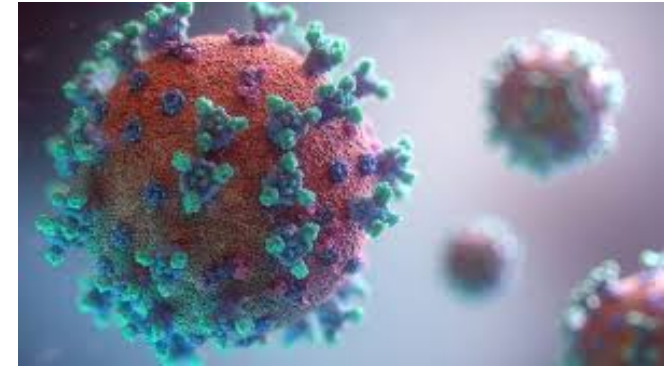
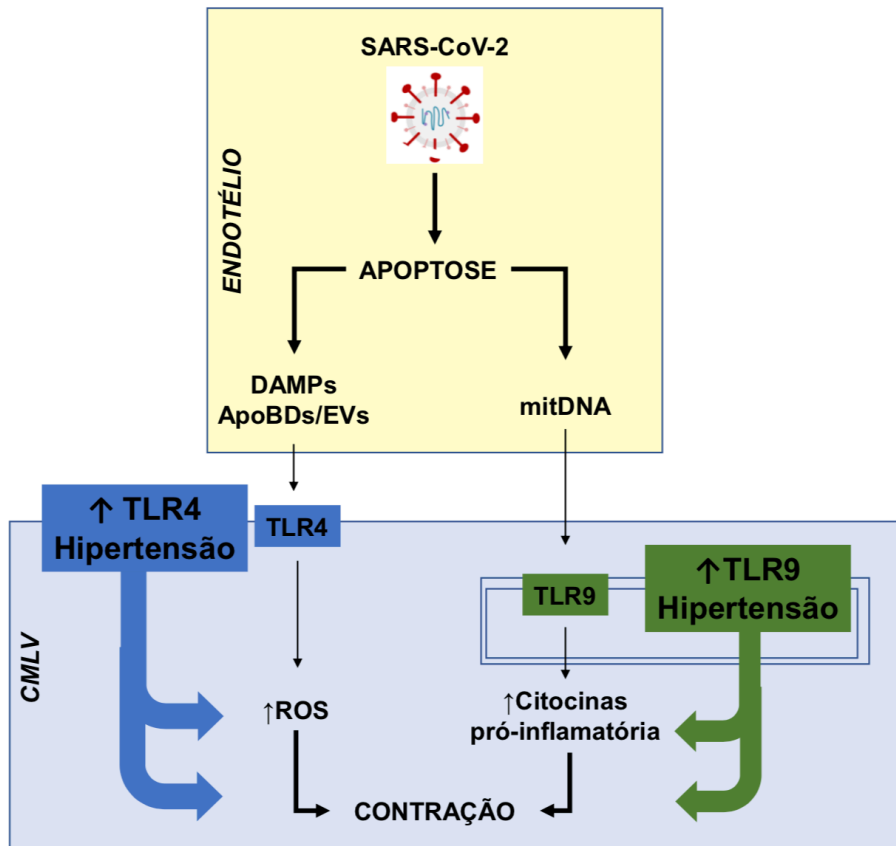
disfunção vascular e lesões em órgãos-alvo



Células
endoteliais



Hipótese

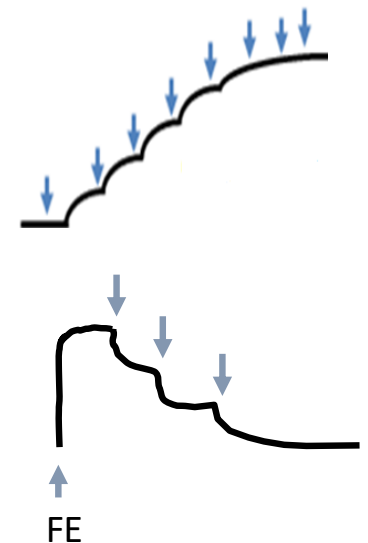
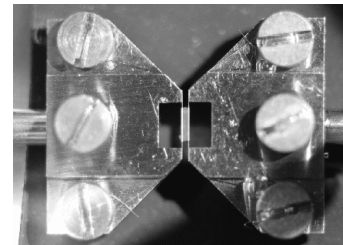
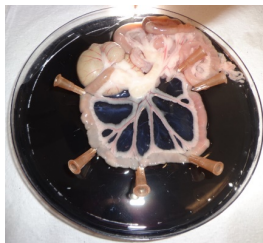


A fusão SARS-CoV-2-endotélio acarreta a produção de corpos apoptóticos, capazes de ativar receptores extracelulares TLR4, bem como o receptor intracelular TLR9 em células do músculo liso vascular, resultando em disfunção vascular.

O aumento da expressão de TLR4 e TLR-9, observada durante a hipertensão experimental, pode potencializar a disfunção vascular frente à exposição por SARS-CoV-2-endotélio.

Subprojeto 1. Avaliar a função vascular em animais normotensos e hipertensos que receberão o vírus SARS-CoV-2.

- Artérias de condutância e de resistência de golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) e camundongos C57BL/6.
- 2 modelos de hipertensão arterial experimental: DOCA-sal e L-NAME
- inoculados com o vírus SARS-CoV-2 ativo e camundongos normotensos e hipertensos com SARS-CoV-2 inativado.→
- Respostas vasculares

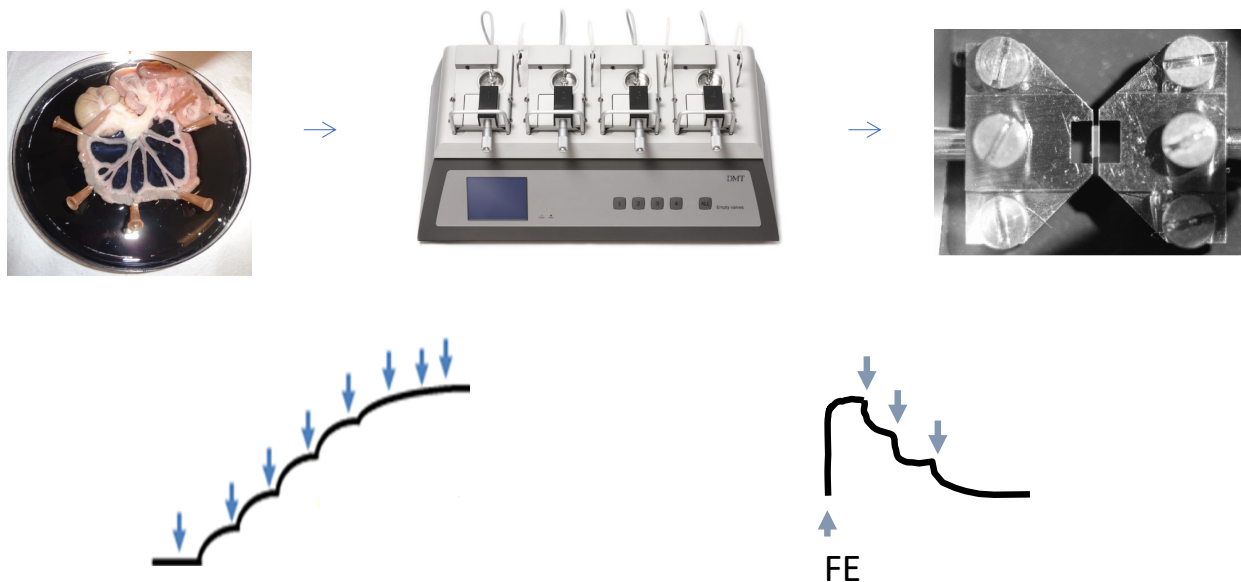


Subprojeto 2. Avaliar se a ativação de receptores TLR4 e TLR9 produz alterações no músculo liso vascular em resposta aos produtos de degradação originados durante a apoptose de células endoteliais, em resposta ao vírus SARS- CoV-2.

- Cultura de células endoteliais humanas [*human umbilical vein endothelial cells* EA.hy926]
- co-cultura de células endoteliais e macrófagos, derivados de monócitos humanos,
- na presença e ausência de SARS-CoV-2.
- o sobrenadantes das culturas de células endoteliais EA.hy926 e co-culturas de células endoteliais/macrófagos para estimulação de células de músculo liso vascular (cultura primária obtidas pela técnica de *explant*) e vasos sanguíneos (de condutância e resistência), provenientes de camundongos controle (*wild- type*) e camundongos nocautes para TLR4 e TLR9.
- perfil de secreção de citocinas após a estimulação das células de músculo liso vascular será investigado por citometria de fluxo.
- As células vasculares em cultura e os vasos sanguíneos serão utilizados para avaliar a expressão/ativação de componentes das vias de sinalização MAPK e NFkB e realização de experimentos funcionais, respectivamente.

Subprojeto 3. Avaliar se a inibição de TLR4 e TLR9 atenua as alterações vasculares induzidas por SARS-CoV-2 em animais normotensos e hipertensos.

- animais experimentais inoculados com SARS-CoV-2 ou veículo
- e tratados com anticorpos anti-TLR4 (inibidor TLR4) ou ODN-2088 (inibidor TLR9).
- A função vascular e vias de sinalização serão avaliadas.





Faculdade de Ciências Farmacêuticas
de Ribeirão Preto - USP



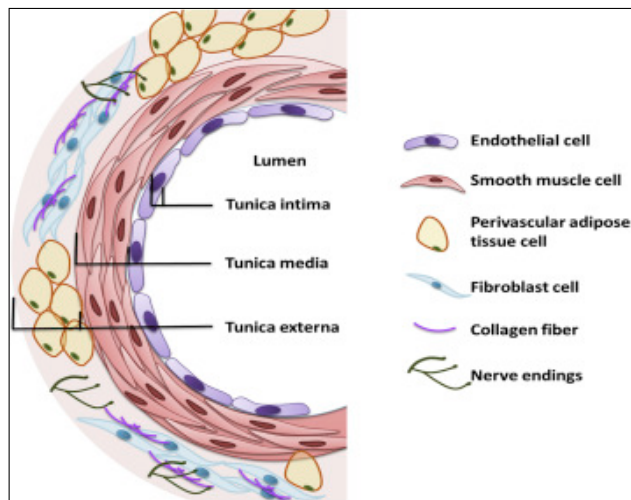
O mecanismo de degradação do glicocálix na hipertensão essencial

Pós-doutoranda: **Simone R. Potje**

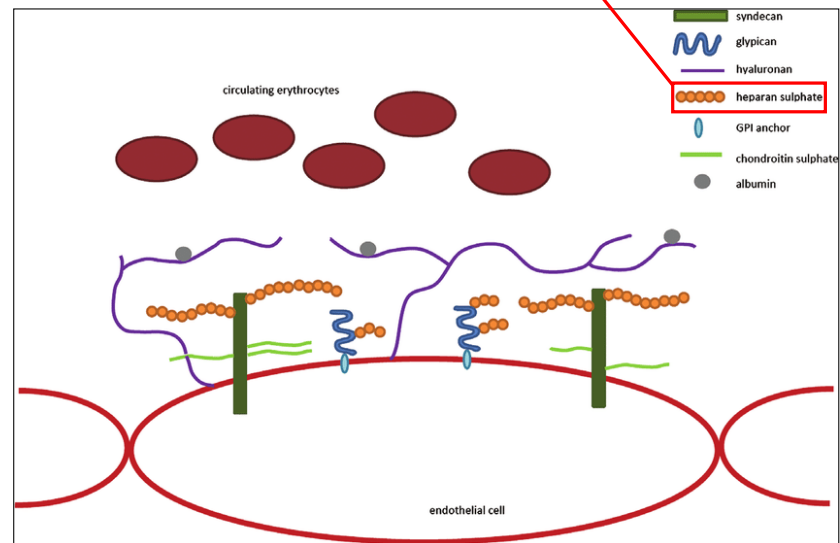
Supervisora: **Prof^a Dr^a Rita C. Tostes**

Introdução

Heparan sulfate – HS
Heparan sulfate proteoglycans – HSPG



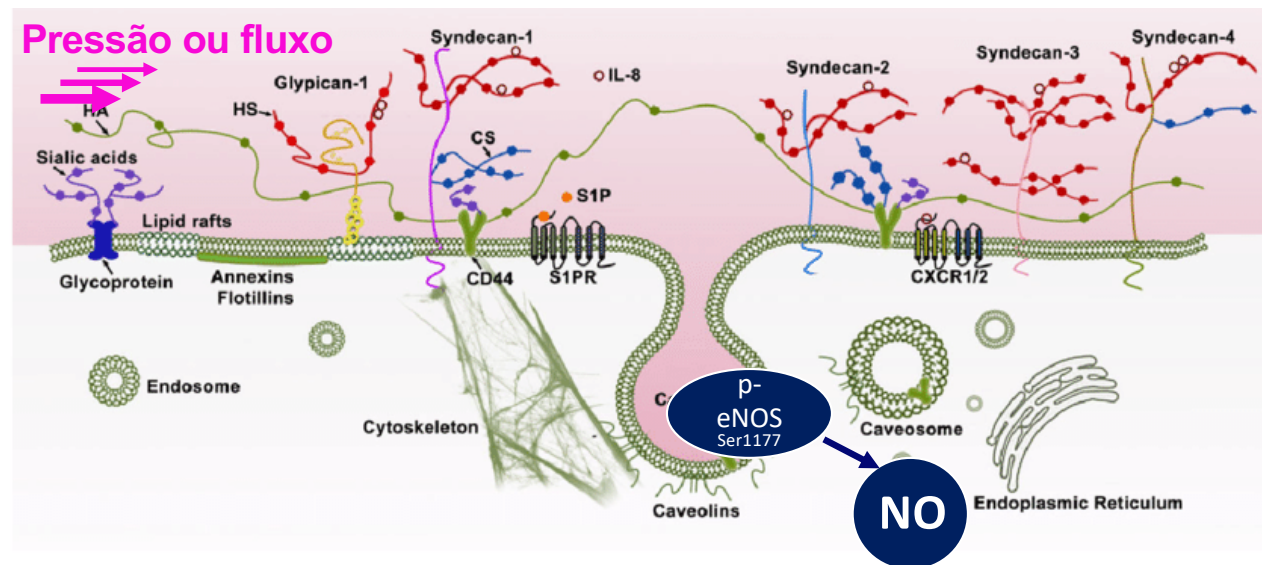
J Pharmacol Sci. 2015 Oct;129(2):83-94.
doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.



Nephrology. 2017 Dec;22(12):940-946.
doi: 10.1111/nep.13161.

- **Funções do glicocálix:**

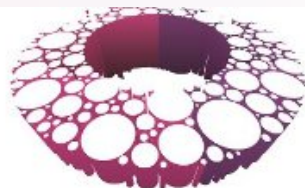
- Barreira anti-adesiva (atuando como filtro passivo e promovendo a permeabilidade seletiva)
- Mecanotransdução (tradução das forças biomecânicas em sinais bioquímicos nas células endoteliais)





Congresso Virtual
da Sociedade Brasileira de
Hipertensão

06 a 08 de agosto de 2020



CRID

CENTER FOR RESEARCH IN
INFLAMMATORY DISEASES



**FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DE SÃO PAULO**

