

B. Lista e súmula dos projetos apoiados em 2021 no concurso CaixaResearch de Investigação em Saúde | Iniciativa Ibérica de Investigação e Inovação Biomédica – i4b

ONCOLOGIA

Resistência a medicamentos e metástases, chaves para melhorar a sobrevivência ao cancro. Investigador: Helder Maiato, i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

As células do corpo humano dividem-se 10 000 triliões de vezes durante a vida. As tubulinas são uma família de proteínas que se aglutinam em microtúbulos, essenciais para uma divisão celular adequada. Por este motivo, muitos dos atuais fármacos contra o cancro, ao estarem dirigidos aos microtúbulos, interferem na divisão, migração e invasão celular.

O projeto liderado por Helder Maiato investiga o impacto da diversidade das tubulinas e dos microtúbulos na resistência aos medicamentos contra o cancro, dois dos grandes desafios para melhorar a sobrevivência do doente.

Entender a instabilidade do telómero pode melhorar os tratamentos contra o cancro. Investigador: Claus M. Azzalin, Instituto de Medicina Molecular

Os telómeros são estruturas localizadas nas extremidades dos cromossomas que mantêm o nosso genoma estável. À medida que envelhecemos, os telómeros vão ficando mais curtos com cada divisão celular, garantindo, desta forma, que as nossas células não proliferam indefinidamente e se tornam cancerosas. A interação dos ARN teloméricos e das proteínas teloméricas é crucial para a proteção dos telómeros e pode intervir na criação de barreiras contra o cancro.

O projeto de Claus M. Azzalin investiga a função destas moléculas na prevenção do desenvolvimento de doenças oncológicas, uma vez que um melhor conhecimento das mesmas pode contribuir para a conceção de novas estratégias de diagnóstico e tratamento.

Encontrar uma forma de eliminar o cancro da mama e a sua metástase no cérebro. Investigador: Miguel Castanho, Instituto de Medicina Molecular

Os cancros metastáticos preferem determinados órgãos para se propagarem. Por exemplo, o tumor primário no cancro da mama mais agressivo tende a

reproduzir-se no cérebro, aumentando a sua mortalidade. Uma vez no cérebro, o tumor é difícil de tratar porque este órgão está protegido pela barreira hematoencefálica que impede a entrada de medicamentos. Tal exige novos métodos para ultrapassar este obstáculo e eliminar a metástase.

O projeto de Miguel Castanho investiga a conceção de um medicamento, inspirado em anticorpos, capaz de chegar à mama e ao cérebro para evitar a resistência à quimioterapia e a presença de células estaminais que causam a divisão celular e a metástase.

Novos medicamentos para a imunoterapia contra o cancro do pulmão.
Investigador: João Barata, Instituto de Medicina Molecular

O cancro do pulmão é o tumor com maior taxa de mortalidade. Embora os avanços em imunoterapia tenham melhorado a sobrevivência das pessoas que sofrem desta doença, a maioria delas não obtém um benefício prolongado destes tratamentos. Na verdade, muitos doentes sofrem uma recidiva passado algum tempo e desenvolvem metástases. Nos últimos anos, os medicamentos que bloqueiam a proteína PD-1 revolucionaram a sobrevivência destes doentes ao reforçar a resposta imunitária contra as células cancerosas. No entanto, são necessárias novas abordagens terapêuticas.

O projeto de João Barata centra-se na investigação de novos medicamentos dirigidos a outra proteína, a IL7R. Esta proteína é fundamental no desenvolvimento das células T, essenciais na resposta imune antitumoral, mas as células tumorais podem expressá-la em grandes quantidades e utilizá-la para promover a progressão tumoral e a resistência ao bloqueio do eixo PD-1.

NEUROCIÊNCIAS

Nanodispositivo de grafeno para compreender melhor o funcionamento do cérebro. Investigador: Pedro Alpuim, Laboratório Ibérico Internacional de Nanotecnologia (INL)

Os transtornos neurológicos afetam mais de um quarto da população mundial. O que todos têm em comum é o facto de apresentarem alterações na comunicação dos neurónios, em que os sinais químicos e elétricos do cérebro não funcionam corretamente. O pouco conhecimento que ainda temos do cérebro dificulta o progresso no diagnóstico e tratamento das doenças neurológicas. Um dos motivos é a falta de ferramentas para investigar o cérebro e as suas ligações neuronais.

O projeto de Pedro Alpuim utiliza nanotecnologia de grafeno, biologia molecular e neuroengenharia para desenvolver e validar um novo dispositivo que permita monitorizar as mensagens químicas e elétricas dos neurónios e, assim, compreender melhor o funcionamento do cérebro.

Entender a origem da depressão para identificar novos alvos terapêuticos
Investigador: João Filipe Oliveira, Universidade do Minho

A depressão é um problema de saúde mental que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro, das quais 65% sofrem uma recaída após o tratamento. Este transtorno provoca deficiências cognitivas que diminuem a qualidade de vida. Atualmente, desconhece-se a base neurológica da depressão, mas a doença está relacionada com alterações da função neuronal na região do sistema límbico e cortical do cérebro.

O projeto de João Filipe Oliveira investiga o papel dos astrócitos na depressão para encontrar novos alvos terapêuticos, uma vez que resultados prévios demonstram que as alterações moleculares e estruturais destas células nervosas influenciam o seu aparecimento.

Entender como o stress afeta a função cognitiva para identificar novos alvos terapêuticos. Investigador: Paulo Pinheiro, Centro de Neurociências e Biologia Celular

O stress crónico representa um risco para a saúde mental devido aos efeitos que tem no cérebro, sobretudo em regiões como o córtex pré-frontal, envolvido na planificação de comportamentos complexos e na tomada de decisões. Os micro-ARN são pequenas moléculas de ARN que regulam a expressão de genes específicos. Níveis elevados de alguns deles, como o miR-186-5p, podem estar envolvidos nas perturbações mentais que surgem em resposta ao stress crónico.

O projeto liderado por Paulo Pinheiro estuda a forma como níveis alterados de miR-186-5p no córtex pré-frontal influenciam as alterações que se produzem na comunicação neuronal e no rendimento cognitivo como resposta desadaptativa ao stress crónico, a fim de identificar novos alvos terapêuticos e entender as diferenças entre os sexos nos efeitos adversos do stress crónico no cérebro.

DOENÇAS INFECIOSAS

Entender as diferenças na gravidade da tuberculose como chave para a descoberta de novos tratamentos. Investigadora: Margarida Saraiva, i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por uma bactéria que provoca 10 milhões de novos casos e 1,4 milhões de mortes todos os anos. Alguns doentes desenvolvem formas graves da doença, enquanto outros apresentam formas ligeiras ou moderadas. Desconhecem-se os mecanismos subjacentes a estas diferenças, mas acredita-se que a interação entre o sistema imunitário e a bactéria da tuberculose durante o processo de infeção tem um papel na definição da gravidade da doença.

O projeto liderado por Margarida Saraiva investiga novas imunoterapias contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* baseadas no diálogo entre o agente patogénico e as defesas do doente, especialmente as que atuam nos pulmões.

Vírus sintéticos para o tratamento de infeções bacterianas. Investigadora: Joana Azeredo, Universidade do Minho

O aparecimento de novos agentes patogénicos, que se deve, em parte, à resistência aos antibióticos, é um problema de saúde pública. Os medicamentos atuais são genéricos, atacam uma grande variedade de bactérias, incluindo as dos nossos intestinos. Consequentemente, muitos dos tratamentos contra as infeções bacterianas comprometem também a nossa saúde. Na natureza, as bactérias têm os seus próprios inimigos, os bacteriófagos. Estes vírus infetam especificamente bactérias e podem ser utilizados em terapêutica para combater doenças infecciosas.

O projeto de Joana Azeredo investiga as características dos bacteriófagos para desenvolver tratamentos baseados em vírus sintéticos que ataquem as infeções sem comprometer a saúde humana.

Conceção de uma nova vacina contra a malária. Investigador: Miguel Prudêncio, Instituto de Medicina Molecular

A malária é a doença parasitária mais prevalente no mundo, sobretudo nas regiões mais pobres do Planeta. Segundo os objetivos das Nações Unidas, a vacina é essencial para a prevenção e eliminação desta epidemia. Um dos métodos de vacinação que demonstrou maior eficácia é a vacina baseada em esporozoítos atenuados, a forma do parasita injetada pelos mosquitos que infeta os hospedeiros humanos. No entanto, os métodos de vacinação atuais baseados em esporozoítos enfrentam desafios importantes, como o seu âmbito de ação limitado.

O projeto de Miguel Prudêncio visa desenvolver e fazer a caracterização pré-clínica de novos candidatos a vacina contra os dois parasitas da malária mais mortais para os seres humanos, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, com base numa nova tecnologia que utiliza parasitas da malária geneticamente modificados em roedores como agentes de imunização, para obter novas estratégias de prevenção da malária.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E METABÓLICAS RELACIONADAS

Novos alvos terapêuticos para tratar o fígado gordo não alcoólico.
Investigadora: Cecília Rodrigues, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

A doença do fígado gordo não alcoólico é a patologia crónica do fígado mais frequente: afeta um terço da população. Além disso, o aumento da diabetes e da obesidade a nível mundial aumenta o risco de a desenvolver. Infelizmente, esta doença não tem um diagnóstico fiável, nem tratamento. Um dos alvos terapêuticos por explorar é a proteína RIPK, que incide na morte celular e da qual se desconhece o papel desempenhado na inflamação do fígado.

O projeto de Cecília Rodrigues centra-se precisamente na RIPK para entender as perturbações metabólicas que contribuem para a inflamação e a morte das células do fígado, com o objetivo de prevenir a doença e de encontrar medicamentos que possam impedir a sua evolução.

Melhorar a compreensão da componente genética da diabetes para encontrar novos tratamentos. Investigador: José Bessa, i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

A diabetes tipo 2 é um problema de saúde pública que acarreta outras complicações importantes, como as doenças cardiovasculares, que podem provocar a morte prematura. A disfunção do pâncreas deve-se tanto ao estilo de vida como a suscetibilidades genéticas que impedem a produção correta de insulina. A maioria das variantes genéticas encontra-se nas regiões não codificantes do ADN.

O projeto de José Bessa analisa estas sequências de material genético para determinar o seu impacto nas funções genéticas e, deste modo, identificar tanto novos marcadores que predispõem para o aparecimento da diabetes como novos tratamentos.