

Código do Concurso I 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-030948 PROMISE .: Programação de células mielóides anti-tumorais para aplicação em imunoterapia do cancro

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-030948

Objectivo Principal | Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Região de intervenção | Lisboa

Programas Integrados I IC&DT

Prioridade de Investimento I (PI 1.1). Reforço da infraestrutura de investigação e inovação (I&I)

Entidade beneficiária | Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

Data de aprovação | 2018-03-13

Data de início | 12-06-2018

Data de conclusão | 11-06-2021

Custo total elegível | 239.896,60 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado I 143.937,96 euros

Apoio financeiro FEDER I 95.958,64 euros

No microambiente tumoral, as células mielóides (CM) imunossupressoras contribuem, geralmente, para a progressão tumoral, evasão do sistema imunitário e resistência à terapia. Em modelos de murinhos, a eliminação de CM leva ao abrandamento do crescimento tumoral, mas não à sua eliminação. Uma característica importante das CM é a sua plasticidade, e já foi demonstrado que estas têm a capacidade de agir como potentes células efectoras anti-tumorais. Dada a plasticidade das CM, o nosso projeto visa promover o seu potencial anti-tumoral, e não a sua depleção, com o intuito de desencadear uma rejeição tumoral robusta, mediada pelo sistema imunitário. As CM presentes na massa tumoral são maioritariamente macrófagos e neutrófilos. Até à data, tem sido dada uma atenção desproporcional às CM pro-tumorais, comparativamente às CM anti-tumorais (CMAT), devido à grande abundância das primeiras na massa tumoral. A indução eficaz de funções anti-tumorais nas CM continua a ser um grande desafio científico e clínico. Algumas questões importantes na luta contra o cancro, que continuam sem resposta, são: quais os determinantes moleculares que capacitam as CM com funções protectoras anti-tumorais? Como potenciar estas capacidades, garantindo uma citotoxicidade contra tumores forte e duradoura? Nós postulamos que as respostas surgirão da compreensão das bases moleculares da regulação das propriedades anti-tumorais das CM in vivo. Desta forma, propomo-nos a resolver estas questões através do desenvolvimento de duas estratégias independentes, baseadas nos fortes dados preliminares sobre as funções das CM anti-tumorais (CMAT) em modelos pré-clínicos experimentais de cancro (ver o esquema do projecto). Propomo-nos a determinar o que controla a produção da citocina pro-tumoral IL17, no microambiente tumoral. Usando um modelo de carcinoma hepático, observámos a existência de neutrófilos anti-tumorais capazes de inibir as células pro-tumorais T gd produtoras de IL17. Iremos dissecar os mecanismos moleculares subjacentes às funções pro-tumorais destes neutrófilos. Pretendemos determinar as características do programa de diferenciação, funções efectoras e biomarcadores de macrófagos e neutrófilos anti-tumorais. Desenvolvemos uma estratégia para induzir eliminação tumoral que se baseia na acção de CMAT efectoras. Para isso, tirámos partido da capacidade das CM de responder à injeção intratumoral de agentes que induzem a sua maturação, o que nos fornece uma ferramenta única e uma fonte fidedigna de macrófagos anti-tumorais especializados. Estes macrófagos serão estudados por sequenciação de RNA e comparados com neutrófilos anti-tumorais, com CM pro-tumorais e CM esplénicas naive. Propomo-nos a descobrir novas vias de sinalização para manipular CM em tumores avançados. Acreditamos que um melhor conhecimento dos programas de diferenciação de CMAT in vivo nos levará a um grande passo no desenho de novas estratégias para o desenvolvimento de imunoterapias inovadoras.