

Código do Concurso | 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-028333 TzDD: Libertação controlada de agentes bioactivos por reação química seletiva

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-028333

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

Região de intervenção | Lisboa

Programas Integrados | IC&DT

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

Entidade beneficiária | Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes

Data de aprovação | 2018-04-26

Data de início | 01-05-2018

Data de conclusão | 30-04-2021

Custo total elegível | 238.166,90 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado | 142.900,14 euros

Apoio financeiro FEDER | 95.266,76 euros

A eficácia de fármacos em esquemas terapêuticos é fundamental para o sucesso de programas de descoberta de fármacos e química biológica. Considerando que, em média, compostos utilizados em triagem, protótipos e fármacos aprovados pela FDA modulam dezenas de alvos secundários, é imperativo encontrar estratégias para ultrapassar efeitos secundários correlacionados com polifarmacologia perniciosa. De facto, diversas entidades químicas com atividades anticancerígena e antibacteriana promissoras são descontinuadas de desenvolvimento devido a estreitas janelas terapêuticas em modelos pré-clínicos. Neste projeto propomos o desenvolvimento de uma tecnologia centrada na química Diels-Alder para a libertação controlada de matéria bioativa no espaço / tempo e mediada por reação com tetrazinas.

O projeto proposto surge do interesse marcado dos candidatos sediados no Instituto de Medicina Molecular, Portugal no uso de pequenas moléculas para a libertação controlada de fármacos de interesse, como uma estratégia inovadora e alternativa a conjugados anticorpo-fármaco (ADCs). Durante o projeto será efetuado um estudo aprofundado de novas tecnologias para a libertação controlada de fármacos contendo aminas e ácidos carboxílicos, tendo em conta a sua elevada prevalência em fármacos aprovados pela FDA. A libertação de fármacos mediada por anticorpos é atualmente limitada a um número reduzido de entidades e é dependente da química de bioconjugação. Além disso, ADCs têm várias limitações, destacando-se a baixa penetração de tecidos, elevado custo de produção, e farmacocinética não controlável. A libertação de fármacos mediada por fragmentos de anticorpos ou pequenas moléculas tem surgido como alternativa promissora, tendo em conta que elimina limitações dos ADCs. O projeto interliga diferentes paradigmas em libertação controlada de fármacos e desenvolvimento de espaçadores para permitir a libertação de fármacos mediada por tetrazinas e independente de enzimas. No projeto utilizaremos metodologias de ponta na área de química terapêutica para desenhar e sintetizar espaçadores, proteger fármacos e decorar transportadores e/ou pequenas moléculas com tetrazinas. Utilizando técnicas de química, biofísica e biologia estudaremos a libertação controlada, no espaço e tempo, de fármacos de interesse em modelos in vitro. Seguidamente, validaremos a utilização destas entidades em modelos pré-clínicos in vivo de cancro e infeções bacterianas. Prevemos uma alargada aplicabilidade da tecnologia que poderá ter profundas implicações no desenvolvimento de fármacos. Após conclusão com sucesso do projeto proposto, os candidatos procurarão desenvolver o conceito por forma a levar a tecnologia à prática clínica.