

Código do Concurso I 02/SAICT/2017

Designação do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-031588 CIRCA-TO-TREAT-LEUKEMIA: descodificar a interacção entre CK2, PI3K e o relógio molecular circadiano para melhor compreender a biologia e maximizar respostas terapêuticas dirigidas contra leucemia de células T.

Código do projeto | LISBOA-01-0145-FEDER-031588

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 | 2018-05-07

Data de início | 01-06-2018

Data de conclusão | 31-05-2021

Custo total elegível | 239.640,12 euros

Apoio financeiro Orçamento de Estado I 143.784,07 euros

Apoio financeiro FEDER I 95.856,05 euros

Apesar das descobertas inovadoras na área do cancro e do crescente arsenal de tratamento que os oncologistas têm à sua disposição, um número significativo de doentes ainda falecem desta doença e de complicações associadas.

Terapias mais eficazes provavelmente surgirão da implementação racional de novas descobertas sobre a biologia de diferentes cancros na prática clínica. A investigação dos últimos anos identificou os determinantes moleculares do relógio molecular circadiano (RMC), que garantem um padrão de expressão oscilatória diária de vários genes necessários para uma homeostasia celular adequada. De facto, um número crescente de proteínas celulares foi identificado como exibindo um padrão circadiano de expressão. Portanto, é provável que os padrões de ativação enzimática, como nas proteínas cinases envolvidas na transdução de sinais oncogénicos, possam também exibir um padrão circadiano. Nesse caso, a inibição terapêutica precisa dessas proteínas, tendo em consideração as flutuações temporais no seu padrão de ativação, pode ter o potencial de diminuir as concentrações do fármaco, produzindo melhores resultados clínicos com efeitos secundários mínimos.

A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é uma doença hematológica maligna que se caracteriza pela expansão clonal de progenitores de células T parados no desenvolvimento. Apesar das altas taxas de cura em crianças (que não acontece em adultos), um número significativo de recidivas ainda ocorre e os regimes quimioterápicos intensivos usados estão associados a efeitos secundários graves.

Demonstramos anteriormente que a cinase CK2 é um regulador principal da viabilidade celular de LLA-T através da inibição pós-traducional de PTEN activando assim a sinalização PI3K. Curiosamente, CK2 também interage e regula o RMC. Tendo isto em conta, nós hipotetizamos que: 1) a sinalização PI3K pode exibir um padrão circadiano de ativação a jusante de CK2 e 2) as terapias específicas para a via PI3K em LLA-T podem ser otimizadas tomando o padrão circadiano em consideração.

Assim, o nosso projecto tem dois objectivos principais: 1) caracterizar a interacção molecular entre a cadeia RMCK2- PI3K, bem como as suas consequências funcionais; e 2) usar estes resultados para elaborar um protocolo cronoterápico que maximize a eficácia dos inibidores de sinalização de CK2 e PI3K em LLA-T. Finalmente, desejamos revelar aspectos ainda não explorados da biologia de LLA-T que possam efectivamente ser implementados na prática clínica. Utilizaremos a nossa vasta experiência em investigação básica e pré-clínica em leucemias linfóides, que inclui a identificação dos determinantes moleculares chave na fisiopatologia de LLAT (por exemplo, CK2, CHK1 e IL7R) e explorar uma nova faceta de transdução de sinal associada à leucemia. Esperamos fornecer novas e importantes descobertas sobre a biologia da LLA-T que possam potencialmente gerar novas estratégias terapêuticas no campo da hemato-oncologia e além.