

Designação do projeto | Regulação farmacológica das proteínas da família p53: a caminho de novas terapias anticancerígenas

Código do projeto | Lisboa -01-0145-FEDER-016581

Objetivo principal | A presente proposta traduz-se num esforço relevante para a produção de medicamentos inovadores que representem novas abordagens no tratamento do cancro, e com expressão no mercado nacional e internacional das terapias oncológicas

Região de intervenção | Lisboa

Entidade beneficiária | FARM-ID - ASSOCIAÇÃO DA FACULDADE DE FARMÁCIA PARA A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Data de aprovação | 08-04-2016

Data de início | 01-04-2016

Data de conclusão | 01-04-2019

Custo total elegível | 195.019 EUR

Apoio financeiro da União Europeia | FEDER – 144.415,45 EUR

Apoio financeiro público nacional/regional | 10.996 EUR, através do POR Lisboa à FARM-ID

Objetivos, atividades e resultados esperados:

O cancro é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo. A eficácia da quimioterapia anticancerígena disponível continua muito limitada, e geralmente associada a efeitos secundários e a resistências terapêuticas. A descoberta de novos agentes anticancerígenos é, portanto, uma prioridade médica.

As proteínas supressoras tumorais p53, p63 e p73 são alvos terapêuticos chave no tratamento do cancro. A inativação destas proteínas da família p53 devido à

interação com MDM2 e MDMX e as mutações na p53 são eventos comuns nos cancros humanos. Tal facto conduziu a duas estratégias terapêuticas anticancerígenas relevantes: a inibição da interação das MDMs com as proteínas da família p53 e a uma reativação das formas mutadas da p53 (mut p53). Atualmente, a maior parte dos esforços farmacológicos tem-se centrado na interação p53-MDM2, estando apenas descrito um composto inibidor da interação p53-MDMX e três inibidores duais da interação p53-MDM2/MDMX. Adicionalmente, inibidores da interação p63/p73-MDMs continuam praticamente desconhecidos. A descoberta de reativadores das mut p53 trouxe novas expectativas no tratamento de tumores que expressam estas proteínas (cerca de 50% dos tumores humanos). No entanto, para a maior parte do reduzido número de compostos disponíveis têm sido descritos efeitos tóxicos e o mecanismo molecular de ação continua por esclarecer. A descoberta do ganho de funções oncogénicas pelas mut p53, devido à interação com proteínas transcricionalmente ativas da família p53, conduziu a uma nova estratégia antitumoral. De facto, a descoberta de um inibidor da interação mut p53-p73 encorajou a elucidação desta rede complexa e a procura de compostos capazes de a regular.

Em estudos preliminares, foi desenvolvida uma estratégia inovadora de pesquisa alvo-dirigida, combinando células de levedura e de tumores humanos, a qual conduziu à identificação de compostos hit ativadores da família p53, nomeadamente a:

- i) Inibidores da interação p53-MDM2;
- ii) Um inibidor dual da interação p53-MDM2/MDMX;
- iii) Um inibidor da interação p73-MDM2;
- iv) Um reativador da mut p53 .

Estes resultados atestam a estratégia desenhada para agilizar a descoberta de novos fármacos ativadores da família p53, e a perspectiva de que novos fármacos anticancerígenos poderão ser alcançados através da otimização dos compostos hit identificados.

Com este projeto pretendemos explorar as potencialidades da nossa abordagem e dos resultados recentemente alcançados, nomeadamente:

1. ELUCIDAR A BIOLOGIA DAS MUT P53 NO CONTEXTO DO SEU GANHO DE FUNÇÕES

A reconstituição das vias que envolvem algumas das formas mais prevalentes da mut p53 e as proteínas transcricionalmente ativas da família p53, em levedura, permitirá estudos funcionais e moleculares num modelo eucariota simplificado.

Estes modelos poderão tornar-se também ferramentas relevantes na pesquisa de inibidores da interação mut p53-wtp53/p63/p73.

2. OBTER CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS ATIVADORES DA FAMÍLIA P53

Para o efeito, seguir-se-á uma otimização hit-to-lead, com dois ciclos: um 1º ciclo para gerar um composto lead, e um 2º ciclo de otimização dos lead para obtermos candidatos a fármacos. O desenho de fármacos e a síntese de derivados otimizados irá basear-se em dados de afinidade ligando-proteína, e respetivas estruturas cristalográficas, e de atividade biológica, como potencial antitumoral e toxicidade, avaliados em modelos tumorais in vitro e in vivo.

A fim de minimizar as resistências farmacológicas e de atingir máximas respostas terapêuticas com efeitos secundários mínimos, com os nossos candidatos a fármacos pretendemos ainda:

3. IDENTIFICAR TERAPIAS COMBINADAS EFICAZES COM QUIMIOTERÁPICOS CONVENCIONAIS

Através da análise transcritómica pretendemos ainda um conhecimento aprofundado das vias celulares ativadas pelos nossos candidatos a fármacos, assim como dos mecanismos moleculares subjacentes aos sinergismos encontrados.

4. DESENVOLVER UMA NANOFORMULAÇÃO PARA UMA VETORIZAÇÃO EFICAZ DOS CANDIDATOS A FÁRMACOS ÀS CÉLULAS TUMORAIS

5. VALIDAR AS PROPRIEDADES ANTITUMORAIS DOS CANDIDATOS A FÁRMACOS (ISOLADOS, EM COMBINAÇÃO TERAPÊUTICA E EM NANOFORMULAÇÃO) EM MODELOS XENOGRAFT DERIVADOS DE PACIENTES (PDX)

Com modelos fisiologicamente mais relevantes será possível uma avaliação mais precisa do potencial clínico das nossas diferentes abordagens terapêuticas em cancros de pacientes.

Avanços relevantes na terapia do cancro poderão ser assim esperados do presente projeto. Uma equipa multidisciplinar de prestigiados centros de investigação nacionais e internacionais, com uma sólida experiência no domínio desta proposta, garantirá a concretização dos objetivos propostos.