

ANEXO: PROJETOS PORTUGUESES SELECIONADOS NO ÂMBITO DO CAIXAIMPULSE CONCURSO DE INOVAÇÃO 2024

FASE 1

Novos medicamentos que modulam as modificações da tubulina para melhorar o tratamento com Taxol no cancro da mama

- Responsável do projeto: Sónia Silva, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S) da Universidade do Porto (Portugal)
- Financiamento: 49.967 euros
- Consórcio com: Fernanda Borges, Universidade do Porto (Portugal)

Os microtúbulos são estruturas de polímeros que desempenham um papel crucial em processos celulares que estão frequentemente desregulados nas células tumorais, o que os torna um alvo muito eficaz para os tratamentos oncológicos. Os fármacos que têm como alvo estas estruturas, como o Taxol, alteram a sua função normal, impedindo que as células tumorais se dividam e proliferem. É por esta razão que estes medicamentos são eficazes nos tratamentos de quimioterapia. No entanto, estão associados a efeitos secundários graves e os tumores desenvolvem frequentemente resistência a este tipo de fármacos, conduzindo a metástases, que continuam a ser a principal causa de mortalidade dos pacientes.

Em investigações recentes, a equipa do projeto descobriu uma relação causal entre modificações específicas das tubulinas, os blocos de construção dos microtúbulos, e o grau de sensibilidade das células tumorais ao Taxol.

Este projeto visa identificar novos compostos que possam alterar uma modificação crítica sofrida pelas tubulinas, aumentando assim a sua sensibilidade à quimioterapia à base de Taxol. O objetivo final é desenvolver novas estratégias de tratamento personalizadas e mais eficazes para tratar o cancro da mama, reduzindo simultaneamente os efeitos secundários deletérios do Taxol.

Um novo tipo de imunoterapia baseada em linfócitos T de memória para combater os tumores sólidos

- Responsável do projeto: Marc Veldhoen, Instituto Gulbenkian de Medicina Molecular (IGMM), (Portugal)
- Financiamento: 50.000 euros

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e no tratamento, o cancro continua a ser um enorme desafio, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras. As terapias tradicionais, como a quimioterapia e a radioterapia, têm efeitos secundários indesejáveis significativos, tornando altamente necessárias novas abordagens, mais direcionadas e menos tóxicas.

No caso dos cancros do sangue, foram feitos progressos significativos com as terapias celulares CAR-T e os inibidores dos pontos de controlo imunitário. No entanto, o sucesso destes tratamentos nos tumores sólidos continua a ser limitado. Para responder a este desafio, este projeto centrar-se-á num tipo de célula do sistema imunitário, os linfócitos T de memória residentes nos tecidos, que são capazes de penetrar nos tecidos e eliminar as células cancerosas ou infetadas. Estas células poderão ser a chave para melhorar as terapias contra o cancro, tornando-as mais direcionadas e eficazes.

A equipa do projeto desenvolveu e patenteou um protocolo in vitro para a produção destas células T de memória e a sua aplicação terapêutica como imunoterapia contra o cancro. Neste projeto, irão explorar se este método de cultura funciona com linfócitos T humanos, avaliar a eficácia desta terapia com células T de memória em tumores sólidos em modelos animais e estudar o que acontece quando a aplicação destes linfócitos é combinada com fármacos que aumentam a capacidade do sistema imunitário para combater o cancro.

Desenvolvimento de um método de diagnóstico preciso e não invasivo para o cancro da bexiga

- Responsável do projeto: Raphaël Canadas, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto (Portugal)
- Financiamento: 49.999 euros

Os avanços na investigação sobre o cancro nas últimas décadas conduziram a uma mudança de paradigma no tratamento desta doença, que se está a tornar cada vez mais personalizado. No entanto, para tal, são necessários testes de diagnóstico específicos que, em alguns casos, constituem um verdadeiro desafio. É o caso do cancro da bexiga, que tem uma taxa de recorrência de até 70%, o que o torna um dos cancros mais caros para o sistema de saúde. Não existem biomarcadores moleculares para o identificar, pelo que o método padrão se baseia na cistoscopia, um procedimento invasivo que exige visitas ao hospital.

Uma das abordagens de diagnóstico mais promissoras é a deteção de células tumorais circulantes, quer no sangue, quer noutros fluidos, como os esfoliados na urina. No entanto, no caso do cancro da bexiga, esta não é atualmente uma opção devido à baixa frequência de células tumorais libertadas, o que resulta em citologias falso-negativas.

Neste contexto, os investigadores deste projeto desenvolverão um método de diagnóstico não invasivo, pelo menos tão preciso como a cistoscopia, mas mais barato, para identificar células tumorais na urina. Centrar-se-ão nas características únicas destas células e utilizarão técnicas de ultrassons e de imagiologia para detetar as células tumorais. A integração dos ultrassons e da imagiologia configurará um dispositivo de baixo custo que utilizará a IA para identificar células cancerígenas raras e relacionar as suas características com o risco de cancro e a fase de progressão.

Um dispositivo médico feito de nanocelulose bacteriana para regenerar a cartilagem e tratar a osteoartrite

- Responsável do projeto: Miguel Gama, Universidade do Minho (Portugal)
- Financiamento: 50.000 euros
- Consórcio com: Sílvia Alexandra Rodrigues Mendes Ferreira, i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto – Associação (Portugal), e José Eduardo Pereira Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (Portugal)

A osteoartrite é a forma mais comum de artrite e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É uma doença relacionada com a idade que ocorre quando a cartilagem protetora que amortece as extremidades dos ossos se desgasta. Embora possa danificar qualquer articulação, esta doença afeta mais frequentemente as articulações das mãos, joelhos, ancas e coluna vertebral. Provoca dor e incapacidade e tem um peso socioeconómico e clínico significativo.

A regeneração da cartilagem continua a ser um desafio clínico por resolver. Foram feitas tentativas para utilizar nano celulose de origem bacteriana, um hidrogel com propriedades muito semelhantes às da matriz extracelular dos tecidos, para facilitar a regeneração da cartilagem pelas células do próprio doente. No entanto, o problema é que este material não tem poros

suficientemente grandes para permitir a infiltração de células endógenas depois de implantado no corpo.

Para ultrapassar este desafio, o projeto utilizará tecnologia laser para reproduzir a porosidade do tecido natural em termos de tamanho, morfologia e distribuição espacial no material. O objetivo é desenvolver um dispositivo personalizado que possa ser adaptado a cada doente, oferecendo uma estrutura tão semelhante quanto possível ao tecido danificado pela doença. Esta estrutura apoiará as células do próprio doente na formação de novo osso e cartilagem.

Identificação de um painel de biomarcadores para o diagnóstico precoce do cancro gástrico difuso hereditário

- Responsável do projeto: Daniel A. Ferreira, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S) da Universidade do Porto (Portugal)
- Financiamento: 49.000 euros. Projeto adjudicado em colaboração com a Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

O cancro gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma doença rara que é diagnosticada em cerca de 50,000 pessoas por ano em todo o mundo, predispondo os indivíduos afetados a formas altamente agressivas de cancro gástrico e da mama que são difíceis de detetar e tratar, resultando num mau prognóstico.

As mutações hereditárias no gene *CDH1* são a principal causa de doença nos pacientes com HDGC. As tecnologias de imagem atuais não são capazes de detetar o início precoce do cancro gástrico relacionado com o *CDH1*, pelo que, para os portadores destas mutações, a melhor estratégia terapêutica disponível é a remoção preventiva do estômago. Esta abordagem radical salva vidas, mas provoca problemas de saúde a longo prazo.

A equipa que está à frente deste projeto desenvolveu uma plataforma in vitro que funciona como um "avatar" do doente. Para o conseguir, combinaram a tecnologia organ-on-a-chip com células derivadas dos próprios doentes. Este tipo de tecnologia simula o microambiente e os principais aspetos funcionais dos órgãos vivos numa escala microscópica. Utilizando esta plataforma, o projeto tentará identificar um painel de biomarcadores relevantes que possam determinar quais os pacientes que estão livres da doença e quais os que já começaram a desenvolvê-la.

O objetivo deste projeto é melhorar a gestão da HDGC, oferecendo uma abordagem personalizada para cada doente, melhorando a sua qualidade de vida e ajudando os médicos a decidir sobre o melhor momento de ação, para uma cirurgia de redução de risco. Os resultados esperados deste projeto criarão as bases para o desenvolvimento futuro de um dispositivo de diagnóstico imediato para uma melhor gestão de indivíduos com um risco muito elevado de desenvolver a doença.

FASE 2

Rumo a uma nova terapia orientada para tratar a doença hepática crónica mais prevalente em todo o mundo

- Responsável do projeto: Cecília Rodrigues, Research Instituto do Medicamento (iMed), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa (Portugal)
- Financiamento: 150.000 euros

A esteatose hepática associada à disfunção metabólica (MASLD) afeta uma em cada três pessoas em todo o mundo e é já a doença hepática crónica mais comum a nível mundial. Caracteriza-se por uma acumulação de gordura no fígado e está associada à obesidade, à diabetes, à aterosclerose e ao cancro. Apesar dos esforços desenvolvidos nas últimas décadas, apenas uma terapia foi recentemente aprovada.

Este projeto centra-se numa proteína até agora pouco estudada, a quinase RIPK3, que se descobriu mediar a necroptose, um tipo de necrose celular programada envolvida no aparecimento da MASLD. O objetivo é desenvolver uma nova terapia dirigida a esta quinase.

Para tal, os investigadores propõem uma abordagem inovadora que combina uma fase inicial que utiliza ferramentas computacionais, IA para a conceção de moléculas e síntese avançada; seguida de uma segunda fase que envolve uma avaliação pré-clínica da segurança e eficácia do tratamento em modelos animais.

O objetivo final é obter uma prova de conceito definitiva que sustente o potencial terapêutico dos inibidores da RIPK3, o que abrirá caminho para futuros ensaios clínicos em seres humanos.

Uma nova terapia genética, mais direcionada e mais segura, para tratar a leucemia linfoblástica aguda

- Responsável do projeto: Ana Rita Fragoso, Instituto de Medicina Molecular (iMM) (Portugal)
- Financiamento: 149.032,50 euros

O cancro é atualmente a principal causa de morte prematura em todo o mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2020, quase 10 milhões de mortes foram causadas por cancro, representando uma em cada seis mortes registadas. As estimativas atuais preveem que a incidência deste conjunto de doenças aumente ao longo deste século, conduzindo a taxas de mortalidade mais elevadas e a uma maior sobrecarga dos sistemas de saúde pública. Por conseguinte, é essencial desenvolver novas terapias médicas mais eficazes e com menos efeitos secundários.

Neste sentido, o projeto visa desenvolver uma nova terapia genética que identifique seletivamente as células cancerosas e induza a sua morte. Os investigadores baseiam-se nos resultados obtidos em estudos preliminares, que mostraram que a expressão de moléculas específicas das células cancerosas é capaz de regular a função de um gene que induz a morte celular.

Pretendem agora obter uma prova de conceito, validando o potencial terapêutico da terapia genética na leucemia linfoblástica aguda de células T, que é um cancro muito agressivo, com uma elevada taxa de recidiva e um prognóstico desanimador. A longo prazo, a ideia é explorar o potencial da terapia não só para a leucemia, mas também para outros tipos de cancro.

Um dispositivo portátil para melhorar a cognição social em pessoas com perturbações do espectro autista

- Responsável do projeto: Miguel Castelo-Branco, CIBIT, Universidade de Coimbra (Portugal)
- Financiamento: 148.980,19 euros

As perturbações do espectro do autismo (PEA) afetam a forma como uma pessoa percebe as emoções e se socializa com os outros de uma forma flexível, conduzindo frequentemente a dificuldades de interação e comunicação. Por conseguinte, a maioria dos esforços científicos

centra-se em intervenções destinadas a melhorar estes dois aspetos. Foram desenvolvidos fármacos que, embora tenham algum sucesso e ajudem a controlar algumas destas manifestações, não abordam os sintomas centrais. Foram também introduzidas terapias comportamentais, que ainda não se revelaram totalmente eficazes. São muito dispendiosas e não são adequadas para uma reabilitação intensiva.

A equipa do projeto concluiu recentemente um ensaio clínico de fase IIa que testou uma abordagem que combina técnicas de neurofeedback e jogos educativos no âmbito de uma interface cérebro-computador. Os resultados mostraram que esta combinação de intervenções tem um impacto significativo nas estratégias utilizadas pelas pessoas com PEA para interagir socialmente e comunicar.

No presente projeto, irão realizar um ensaio clínico de fase IIb utilizando uma interface cérebro-computador que incorpora jogos educativos. O objetivo final é desenvolver um dispositivo barato, portátil e fácil de usar que possa ser utilizado em qualquer lugar, permitindo que as pessoas com PEA melhorem a sua cognição social e emocional.

Um dispositivo robótico guiado por IA para tratar lesões vasculares

- Responsável do projeto: João L. Vilaça, Laboratório de Inteligência Artificial Aplicada (Portugal)
- Financiamento: 150.000 euros
- Consórcio com: Bruno Oliveira, University of Southern Denmark (Denmark)

Estima-se que, em 2050, 15% da população mundial terá mais de 65 anos. Isto representará um verdadeiro desafio para a saúde, bem como um desafio estético, uma vez que cada vez mais pessoas desejam manter uma aparência jovem. Consequentemente, existe um mercado crescente para intervenções a laser, que oferecem terapias sem infeções e minimamente invasivas. De facto, todos os anos são realizados cerca de 17 milhões de procedimentos dermatológicos com esta tecnologia, um número que deverá continuar a aumentar.

No entanto, as terapias a laser atuais não só requerem procedimentos manuais e um médico para inspecionar a pele, como também conduzem, por vezes, a tratamentos não otimizados, efeitos secundários indesejáveis e desconforto para os doentes.

Neste sentido, os investigadores deste projeto desenvolveram uma tecnologia que integra um robô médico guiado por inteligência artificial, que permite um tratamento a laser mais seguro, mais fácil e mais eficaz. Permite ao médico realizar uma gestão otimizada, desde o planeamento da terapia até ao acompanhamento do paciente. Os investigadores já testaram esta nova tecnologia no tratamento de doenças venosas crónicas que afetam um em cada dois adultos em todo o mundo.

O próximo passo deste projeto será validar esta tecnologia como um dispositivo médico num ensaio clínico em seres humanos. Para o efeito, acabarão por incorporar todas as medidas regulamentares necessárias. O objetivo final é transferir este novo dispositivo para o mercado.