

ANEXO DE PROJETOS SELECIONADOS NO CONCURSO DE INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE 2025 DA FUNDAÇÃO "LA CAIXA"

Dispositivo implantável para administração de fármacos destinado a melhorar o tratamento do glioblastoma

- Líder do projeto: Bruno Sarmento, do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Projeto em consórcio com: Bruno Costa, Universidade do Minho (Portugal), e Álvaro Mata, University of Nottingham (Reino Unido)
- Financiamento recebido: 989.290 euros

O tratamento do glioblastoma — o tipo de cancro cerebral mais letal em adultos — registou poucos progressos nas últimas duas décadas. Os tratamentos atuais, que incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, apresentam resultados limitados devido à resistência do tumor e à dificuldade em dirigir fármacos diretamente ao cérebro.

Este projeto pretende revolucionar o tratamento do glioblastoma através do desenvolvimento de um sistema terapêutico implantável capaz de libertar moléculas anticancerígenas diretamente no cérebro após a cirurgia de remoção do tumor. O sistema foi concebido para libertar, de forma controlada e gradual, uma combinação de fármacos que combatem o cancro de forma mais eficaz e reduzem a necessidade de quimioterapia diária.

O projeto envolve o desenho de um novo tipo de implante, capaz de libertar fármacos quimioterápicos, inibidores da resistência ao tratamento e sequências de RNA dirigidos especificamente às células cancerígenas. Espera-se que esta estratégia inovadora melhore a efetividade dos fármacos, reduza os efeitos secundários e aumente a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes.

Os dados preliminares são promissores: o novo sistema demonstrou reduzir significativamente o crescimento tumoral em modelos laboratoriais. Os resultados esperados incluem maiores taxas de sobrevivência, menores efeitos adversos e um novo padrão de cuidados para doentes com glioblastoma. Estes avanços poderão ainda abrir caminho ao desenvolvimento de tratamentos semelhantes para outros tipos de tumores cerebrais, com impacto significativo na saúde pública e nos custos dos sistemas de saúde.

An implantable drug delivery device to ameliorate the treatment for glioblastoma

Glioblastoma, the most lethal brain cancer in adults, has seen little improvement in treatment over the past two decades. Current therapies, which include surgery, radiotherapy, and chemotherapy, often fail due to the cancer's resistance and the difficulty of delivering drugs to the brain. This project aims to revolutionize glioblastoma treatment by developing an implantable system that releases anti-cancer drugs directly into the brain after surgery. This system will gradually release a combination of drugs that target the cancer more effectively and reduce the need for daily chemotherapy.

The project involves designing a new class of implant that can release chemotherapy drugs, inhibitors of therapeutic resistance, and powerful RNA-based drugs that target cancer cells. This innovative approach is expected to improve drug delivery, reduce side effects, and enhance patient survival and quality of life.

Preliminary data shows promising results, with the new system significantly reducing tumor growth in laboratory models. The expected outcomes include improved survival rates, reduced side effects, and a new standard of care for glioblastoma patients. This could pave the way for similar treatments for other types of brain tumors, making a significant impact on public health and healthcare costs.

Descobrir a estabilidade do genoma a partir das interações entre os telómeros e o ARN

- Líder do projeto: Claus Maria Azzalin, do Instituto Gulbenkian de Medicina Molecular (GIMM) (Portugal)
- Financiamento recebido: 499.950 euros

Os extremos dos nossos cromossomas, conhecidos como telómeros, podem ser confundidos com fragmentos de ADN danificado, levando a reparações incorretas que causam instabilidade genómica e podem desencadear o desenvolvimento de processos cancerígenos. Para evitar este problema, as células dispõem de um conjunto de proteínas específicas que se ligam ao ADN telomérico para o proteger. Quando um telómero sofre danos, a função destas proteínas deve ser regulada cuidadosamente para permitir uma reparação adequada.

Este equilíbrio entre proteção e reparação é essencial para manter a estabilidade do genoma, mas o modo exato como as células realizam este processo ainda não é plenamente compreendido. O objetivo deste projeto é investigar este mecanismo, concentrando-se numa molécula específica de ARN denominada TERRA, que é produzida nos telómeros danificados. Os investigadores propõem a hipótese de que o TERRA regula as funções de várias proteínas teloméricas, permitindo assim que o processo de reparação prossiga de forma controlada.

Para testar esta hipótese, será utilizada uma abordagem multidisciplinar baseada em técnicas avançadas de bioquímica, manipulação celular e rastreio de alto desempenho, com o objetivo de estudar as interações entre o TERRA e as proteínas protetoras dos telómeros, e analisar de que forma essas interações afetam a reparação do dano telomérico e a estabilidade global do genoma.

Este projeto contribuirá para aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento e a manutenção dos telómeros, podendo conduzir a novas descobertas sobre o desenvolvimento do cancro e os seus possíveis tratamentos. Além disso, os resultados poderão ter implicações mais amplas, ajudando a compreender outros processos biológicos associados ao envelhecimento e às doenças.

Deciphering genome stability through telomeres and RNA interactions

The ends of our chromosomes, the telomeres, can potentially be mistaken for broken DNA, leading to incorrect repair that causes genome instability and may initiate cancer. To prevent this, their cells are equipped with a set of different proteins that bind to and protect telomeric DNA. When actual damage occurs within a telomere, the function of these proteins must be regulated to allow for proper repair. This balance between protection and repair is crucial for maintaining genome stability, but how cells manage this process remains unclear.

This project aims to investigate this problem by focusing on a specific RNA molecule called TERRA, which is produced at damaged telomeres. The researchers hypothesize that TERRA helps regulate the functions of key telomeric factors, allowing the repair process to proceed. They plan to test this hypothesis using advanced techniques through a series of experiments involving biochemistry, cell manipulation, and high-throughput screenings, to study the interactions between TERRA and telomere-protecting proteins, and they will explore how these interactions affect telomeric damage repair and genome stability.

This project will provide a better understanding of how telomeres are maintained; this could lead to new insights into cancer development and potential treatments. These findings could also have broader implications for understanding other processes related to aging and disease.

Microscopia baseada em inteligência artificial para combater infeções

- Líder do projeto: Ricardo Henriques, do Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier, Universidade Nova de Lisboa (Portugal)
- Financiamento recebido: 499.833,52 euros

Os microscópios de alta resolução atualmente disponíveis podem danificar as células vivas devido à intensa luz utilizada, o que limita a capacidade de observar ciclos completos de infecção viral. Este problema fundamental gera lacunas significativas na compreensão dos mecanismos através dos quais vírus como o VIH-1 entram na célula, estabelecem latência e interagem com as células hospedeiras.

Este projeto pretende superar esse desafio recorrendo à inteligência artificial para ajustar em tempo real a configuração do microscópio, de forma semelhante ao que fazem os telemóveis modernos, que otimizam automaticamente as definições da câmara fotográfica, mas aqui a um nível muito mais avançado e científico.

Ao combinar técnicas de aquisição de imagem de última geração com algoritmos inteligentes, esta tecnologia permitirá aos cientistas observar infecções virais ao longo de vários dias, em vez de apenas alguns minutos, mantendo um nível de detalhe excepcional.

Graças a esta inovação, os investigadores poderão acompanhar em tempo real os processos subcelulares de infecção e descobrir detalhes cruciais sobre a entrada do vírus na célula, a fase de latência e a propagação viral.

Em suma, este projeto representa um avanço significativo na tecnologia de microscopia e oferece uma nova e poderosa ferramenta para compreender e combater infecções virais. Ao tornar esta técnica avançada de imagem acessível a uma ampla gama de ambientes de investigação, o projeto promoverá uma democratização do conhecimento científico e melhorará os resultados em saúde pública a nível mundial.

AI-powered microscopy to combat infections

Current high-resolution microscopes damage living cells with intense light, limiting the ability to observe complete viral infection cycles. This fundamental problem has left significant gaps in the understanding of how viruses like HIV-1 enter cells, establish latency, and interact with host cells. This project aims to address this challenge by using artificial intelligence to adjust the microscope's settings in real-time, similar to how modern phones optimize photo settings but at a more sophisticated level.

By combining multiple advanced imaging techniques with smart algorithms, this technology will allow scientists to observe viral infections for days rather than minutes, while maintaining exceptional detail. This breakthrough will enable researchers to track sub-cellular infection processes, revealing crucial details about viral entry, latency, and spread.

In conclusion, this project represents a significant leap forward in microscopy technology, offering a powerful new tool for understanding and combating viral infections. By making advanced imaging accessible to a wide range of research environments, this project will democratize scientific discovery and improve public health outcomes worldwide.

Descodificação dos mecanismos cerebrais subjacentes à empatia e ao comportamento prosocial

- Líder do projeto: Cristina Márquez, do Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra (Portugal)
- Projeto em consórcio com: Alexandre Charlet, Institute for Cellular and Integrative Neuroscience (INCI), UPR 3212, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (França)
- Financiamento recebido: 999.930 euros

Este projeto tem como objetivo descobrir como o nosso cérebro compreende e responde às emoções das outras pessoas. Trata-se de uma investigação fundamental, uma vez que as nossas interações sociais influenciam profundamente as decisões e os comportamentos humanos. Apesar da sua importância, os mecanismos cerebrais responsáveis pelo processamento da informação social continuam em grande parte por desvendar.

Os investigadores irão estudar como o cérebro percebe os estados de recompensa dos outros e de que forma utiliza essa informação para orientar a tomada de decisões. Para analisar este fenómeno, foram desenvolvidos novos testes comportamentais em ratos e, segundo os dados preliminares, quando estes observam outros ratos em situações de recompensa, os seus cérebros apresentam respostas associadas à recompensa.

O projeto irá aprofundar estes resultados e concentrar-se nas ligações cerebrais com as regiões envolvidas no processamento da informação social. Serão utilizadas técnicas avançadas de mapeamento de circuitos cerebrais, manipulação da atividade neuronal e registo de dados de alta resolução. O objetivo é compreender como diferentes áreas do cérebro comunicam entre si para processar informação social e orientar decisões de carácter prosocial. Os conhecimentos obtidos poderão abrir caminho a novos tratamentos para perturbações como a depressão e o autismo, que afetam o comportamento social.

A equipa do projeto é composta por investigadores de excelência, pioneiros no estudo dos comportamentos sociais complexos e dos mecanismos neuronais subjacentes. A sua experiência combinada permitirá ampliar os limites do conhecimento sobre os processos de tomada de decisão social.

Decoding brain mechanisms behind empathy and prosocial behavior

This project aims to uncover how our brains understand and respond to the emotions of others. This research is crucial because our social interactions significantly influence our decisions and behaviours. Despite its importance, the brain's mechanisms for processing social information remain largely unknown.

Researchers will explore how the brain perceives rewarding states in others and uses this information to guide decision-making. New behavioural tests have been developed to study this in rats and preliminary data shows that when rats observe their peers in rewarding situations, their brains exhibit reward-related responses. This project will delve deeper into these findings, focusing on the brain connections to the region involved in social information processing. Advanced techniques will be used to map brain circuits, manipulate neuronal activity, and record high-resolution data. They aim to understand how different parts of the brain communicate to process social information and guide prosocial decisions. This knowledge could lead to new treatments for disorders like depression and autism, which affect social behaviour.

The team counts on very talented professionals, pioneers in studying complex social behaviours and the neural mechanisms underlying these behaviours. Their combined expertise will push the boundaries of our understanding of social decision-making processes.

Estudo da sobrevivência intracelular e da resistência aos antibióticos de *Staphylococcus aureus*

- Líder do projeto: Ana Eulálio, da Universidade de Coimbra (Portugal)
- Financiamento recebido: 473.902,70 euros

O *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes responsáveis por infeções adquiridas em meio hospitalar e comunitário. Embora tradicionalmente tenha sido considerado um patógeno extracelular, estudos recentes demonstraram que este microrganismo pode sobreviver e multiplicar-se dentro das células humanas. Esta capacidade permite ao *S. aureus* evadir o sistema imunitário, espalhar-se pelo organismo e resistir aos tratamentos com antibióticos.

O objetivo deste projeto é identificar os fatores genéticos que permitem ao *S. aureus* invadir, sobreviver e replicar-se em diferentes tipos de células hospedeiras. Utilizando técnicas avançadas de imagem e rastreio em larga escala, os investigadores irão analisar um conjunto de mais de 1.500 mutantes bacterianos. O trabalho incidirá na identificação dos principais fatores bacterianos, na elucidação dos seus mecanismos moleculares e na otimização de terapias antimicrobianas através da combinação de ensaios de infeção baseados em microscopia e

análise automatizada de imagens, de modo a caracterizar o comportamento intracelular dos mutantes bacterianos.

Os investigadores esperam obter uma compreensão mais profunda da forma de vida intracelular do *S. aureus* e do seu impacto na eficácia dos antibióticos. Ao identificar fatores bacterianos específicos e testar diferentes tratamentos, o projeto visa melhorar as estratégias terapêuticas contra as infeções provocadas por este patógeno. Em última instância, esta investigação poderá contribuir para uma mudança de paradigma no tratamento das infeções por *S. aureus*, passando a considerar não apenas a suscetibilidade aos antibióticos, mas também a sua capacidade de sobrevivência intracelular.

Exploring the intracellular survival and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus is a major cause of hospital and community-acquired infections. Traditionally seen as an extracellular pathogen, recent research has shown that it can survive and grow inside human cells. This ability allows *S. aureus* to evade the immune system, spread within the body, and resist antibiotic treatment.

This project aims to explore the genetic factors that enable *S. aureus* to invade, survive, and replicate in different host cell types. Using advanced imaging and screening techniques, the researchers will study a collection of more than 1500 bacterial mutants. They will focus on identifying key bacterial factors, elucidating their molecular mechanisms, and optimizing antimicrobial therapies by using a combination of microscopy-based infection assays and automated image analysis to profile the intracellular behaviour of the bacterial mutants.

Researchers will provide a better understanding of the intracellular lifestyle of *S. aureus* and its impact on antibiotic treatment efficacy. By identifying specific bacterial factors and testing different antibiotic regimens, they hope to improve treatment strategies for *S. aureus* infections. Ultimately, the project aims to contribute to a paradigm shift in how these infections are treated, considering both the antibiotic susceptibility and the intracellular lifestyle of the pathogen.

Uma nova forma de combater os danos cerebrais a partir do interior

- Líder do projeto: Ana Paula Pêgo, do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Projeto em consórcio com: Francisco Campos, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) (Espanha), e Ben Maoz, Tel Aviv University (TAU) (Israel)
- Financiamento recebido: 999.563,80 euros
- Projeto premiado em colaboração com a Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

As doenças neurológicas, como o acidente vascular cerebral (AVC), a epilepsia e a esclerose lateral amiotrófica (ELA), afetam milhões de pessoas em todo o mundo, provocando frequentemente incapacidades a longo prazo ou mesmo a morte. Uma das principais causas do dano cerebral associado a estas doenças é a acumulação no cérebro de uma substância química que em excesso leva à morte neuronal. Apesar de décadas de investigação, nenhum tratamento conseguiu até agora proteger eficazmente o cérebro deste processo. Embora a maioria dos estudos se tenha centrado em formas de neuroproteção focando-se nos neurónios, a chave poderá residir noutra tipo de célula cerebral: os astrócitos.

Este projeto propõe uma nova estratégia de proteção cerebral, que consiste em aumentar a eficiência dos astrócitos. Normalmente, estas células de suporte eliminam o excesso da substância química nociva, mas durante um AVC ou outro evento neurológico agudo, não conseguem manter o equilíbrio, o que leva à acumulação de danos. A equipa propõe uma solução inovadora: introduzir diretamente nos astrócitos instruções úteis através de ARN mensageiro (mRNA). Essas instruções indicam às células que produzam mais quantidade de uma proteína essencial para eliminar a substância química tóxica. Para garantir a segurança e eficácia do tratamento, os investigadores estão a desenvolver pequenas partículas inteligentes capazes de libertar a sua carga apenas nas áreas danificadas do cérebro.

O projeto inclui ainda o desenvolvimento de um modelo tridimensional (3D) relevante para mimetizar o cérebro humano, que permitirá testar a terapia em condições fisiológicas realistas, bem como a utilização de ferramentas de imagem avançadas para monitorizar os efeitos do tratamento, que será testado no contexto do AVC.

Se alcançar os objetivos propostos, esta abordagem poderá abrir caminho a novas terapias, não só para o AVC, mas também para outras doenças cerebrais com mecanismos semelhantes de dano neuronal.

A new way to fight brain damage from within

Neurological diseases like stroke, epilepsy, and ALS affect millions of people and often lead to long-term disability or death. A major cause of damage in these conditions is the buildup of a chemical in the brain that in excess can lead to neuronal cell death. Despite years of research, no treatment has successfully protected the brain from this process. Most efforts have focused on neurons, but a different type of brain cell—astrocytes—may hold the key.

This project explores a new way to protect the brain by helping astrocytes work more effectively. These helper cells normally clear away the excess of this chemical, but during a stroke or similar event they can't keep up, allowing damage to build. Researchers propose a new solution, consisting of delivering helpful instructions, using messenger RNA (mRNA), directly to astrocytes. These instructions tell the cells to produce more of a protein that helps remove the harmful chemical. To do this safely and effectively, the team is developing tiny, smart particles that release their cargo only in the damaged areas of the brain.

The project also includes building a human relevant 3D model of the human brain's environment to test the treatment, along with advanced imaging tools to track its effects. If successful, this approach could lead to new treatments not only for stroke but for other brain diseases as well.

A ciência subjacente à tomada de decisões

- Líder do projeto: Joseph Paton, da Fundação D. Anna Sommer Champalimaud e Dr. Carlos Montez Champalimaud (Portugal)
- Financiamento recebido: 497.860 euros

Ainda se sabe muito pouco sobre a forma como o cérebro processa informação em diferentes escalas temporais para orientar o comportamento. Esta capacidade é fundamental para a adaptação a mudanças no ambiente e encontra-se frequentemente afetada em vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos, como a impulsividade e a dependência. O objetivo deste projeto é compreender de que modo determinados circuitos cerebrais, especialmente aqueles que envolvem a dopamina, integram informação de curto e de longo prazo para tomar decisões.

Recorrendo a técnicas avançadas de estudo da atividade cerebral, como as sondas Neuropixels e a fotometria de fibra, os investigadores irão medir a dinâmica da dopamina e a atividade neuronal em diferentes regiões do cérebro. Posteriormente, manipularão circuitos específicos e observarão os efeitos no comportamento, com o objetivo de mapear de que forma esses circuitos dão origem ao comportamento adaptativo e como a sua disfunção pode gerar impulsividade.

Os dados preliminares obtidos pela equipa do projeto revelam diferenças nas variações dos sinais de dopamina durante a execução de tarefas de tomada de decisão, sugerindo a existência de desequilíbrios que podem estar na origem de determinados comportamentos. Prevê-se que o projeto forneça novos conhecimentos sobre a interação entre a dopamina e os circuitos cerebrais, através da criação de um conjunto único de dados resultante de registos simultâneos da atividade neuronal e dos sinais de dopamina durante processos de tomada de decisão.

Estes dados permitirão determinar como diferentes regiões cerebrais processam informação em várias escalas temporais e poderão contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos destinados a perturbações que afetam a tomada de decisões e a capacidade de autocontrolo.

De forma geral, esta investigação pretende aprofundar a compreensão da função cerebral e da sua relevância para as doenças neurológicas e psiquiátricas, além de fornecer informações valiosas sobre os comportamentos adaptativos e desadaptativos.

The science behind decision-making

How the brain processes information over different timescales to guide behaviour is still poorly understood. This ability is crucial for adapting to changes in the environment and is often impaired in various neurological and psychiatric disorders, such as impulsivity and addiction. This project aims to understand how specific brain circuits, particularly those involving dopamine, integrate short-term and long-term information to make decisions.

Using advanced techniques like Neuropixel probes and fiber photometry to study brain activity, the researchers will measure dopamine dynamics and neural activity in different brain regions. Then, they will manipulate specific circuits and observe the effects on behaviour aiming to map how these brain circuits support adaptive behaviour and how their dysfunction leads to impulsivity.

Preliminary data from the team shows differences in dopamine signals during decision-making tasks, suggesting an imbalance could exist and be responsible for determined behaviours. Now, they expect to bring new insights regarding how dopamine and brain circuits interact to influence behaviour, providing a unique dataset of simultaneous recordings of neural activity and dopamine signals during decision-making. This data will help identify how different brain regions process information over varying timescales and could inform new treatments for disorders involving impaired decision-making and self-control.

Overall, the research aims to advance our understanding of brain function and its relevance to neurological and psychiatric disorders and provide valuable insights into adaptive and maladaptive behaviour.

Uma célula CAR-T universal contra a assinatura oculta do cancro

- Líder do projeto: João Lacerda, do Instituto Gulbenkian de Medicina Molecular (GIMM) (Portugal)
- Financiamento recebido: 499.303 euros
- Projeto premiado em colaboração com a Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

O cancro continua a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo. Embora as imunoterapias, como as que utilizam células CAR-T, tenham mostrado resultados promissores em certos cancros hematológicos, frequentemente não são eficazes noutros tipos de cancro, sobretudo devido à falta de alvos verdadeiramente específicos. A maioria dos tratamentos atuais dirige-se a marcadores que também estão presentes em células saudáveis, o que pode provocar efeitos secundários graves. Este projeto propõe uma nova solução terapêutica: direcionar o tratamento para uma molécula específica que se encontra quase exclusivamente nas células cancerígenas.

Essa molécula — uma forma particular de sulfato de condroitina (pCS) — existe normalmente apenas na placenta, mas foi detetada em mais de 90% dos tipos de cancro. A equipa desenvolveu um novo tipo de célula CAR-T capaz de reconhecer e atacar as células que expressam este marcador, sem afetar as células saudáveis. De acordo com os primeiros resultados laboratoriais, estas células imunitárias modificadas conseguem eliminar uma ampla variedade de cancros, incluindo cancros hematológicos e tumores sólidos, sem causar danos nos tecidos normais.

O projeto irá aperfeiçoar e testar estas terapias, explorando novos desenhos baseados em proteínas, como anticorpos, e investigar o comportamento da molécula pCS no microambiente tumoral, avaliando também se esta desempenha um papel na recorrência do cancro. O objetivo final é desenvolver uma terapia CAR-T universal, eficaz em múltiplos tipos de cancro e com menos efeitos secundários, representando assim um avanço significativo na imunoterapia oncológica.

A universal CAR-T cell to target cancer's hidden signature

Cancer remains one of the world's leading causes of death, and while immunotherapies like CAR T cells have shown promise in some blood cancers, they often fall short in other types due to a lack of truly cancer-specific targets. Most current therapies attack markers that are also found on healthy cells, leading to serious side effects. This project proposes a new solution: targeting a unique molecule found almost exclusively on cancer cells.

This molecule, a specific form of chondroitin sulfate (pCS), is normally only present in the placenta but has been discovered in over 90% of cancers. The team has developed a new type of CAR T cell that can recognize and attack cells carrying this marker, while leaving healthy cells untouched. Early lab tests show that these engineered immune cells can eliminate a wide range of cancer types, including blood cancers and solid tumours, without harming normal tissues.

The project will now refine and test these therapies further, exploring newer protein-based designs such as antibodies. Researchers will also explore how pCS behave in the tumour environment and whether it plays a role in cancer relapse. The ultimate goal is to create a universal CAR T cell therapy that works across many cancer types with fewer side effects.

Como pequenas alterações no ADN moldam o cérebro em desenvolvimento

- Líder do projeto: Diogo Castro, do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto (Portugal)
- Projeto em consórcio com: Gaia Novarino, Institute of Science and Technology Austria (ISTA) (Áustria), e Justin O'Sullivan, The Liggins Institute, University of Auckland (Nova Zelândia)
- Financiamento recebido: 731.631 euros
- Projeto premiado em colaboração com a Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)

Sabe-se que o transtorno do espectro autista (TEA), que afeta aproximadamente 1 em cada 44 crianças, tem uma forte base genética. No entanto, a maioria das alterações genéticas associadas ao TEA não se encontra propriamente nos genes, mas nas regiões não codificantes do ADN que controlam a ativação e inativação dos genes. Compreender como essas alterações influenciam o desenvolvimento cerebral pode ajudar a explicar a origem do TEA e melhorar os métodos de avaliação do risco de desenvolver este transtorno.

Este projeto visa descobrir o efeito dessas alterações genéticas não codificantes no desenvolvimento cerebral, especialmente nas primeiras etapas, durante a formação da estrutura cerebral. A equipa do projeto utilizará ferramentas avançadas para analisar milhares de variantes genéticas e observar como elas influenciam a atividade genética de células cerebrais humanas cultivadas em laboratório. Além disso, serão utilizadas ferramentas de inteligência artificial para identificar quais das alterações genéticas associadas com o TEA, têm um maior valor de prognóstico. Isto levará à criação de um modelo que poderá ajudar a prever quais as crianças que estão em risco de desenvolver TEA, permitindo assim intervir um diagnóstico e intervenção precoces.

Para compreender como essas alterações afetam o desenvolvimento cerebral, os investigadores do projeto irão editar variantes genéticas específicas em células estaminais e cultivá-las em minicérebros ou organoides. Isso permitirá observar o efeito das alterações na formação e no funcionamento do tecido cerebral. O projeto conta com a participação de especialistas em desenvolvimento cerebral, genética e ciência de dados, estando como tal bem posicionado para enfrentar um desafio complexo.

How tiny DNA changes shape the developing brain

Autism spectrum disorder (ASD) affects approximately one in every 44 children and is known to have a strong genetic basis. However, most of the genetic changes linked to ASD are not found in genes themselves, but in the non-coding regions of DNA that control how genes are turned on

and off. Understanding how these changes influence brain development could help explain why ASD occurs and improve how we assess the risk of developing it.

This project aims to uncover how these non-coding genetic changes affect brain development, particularly in the early stages when the brain's structure is being formed. The team will use advanced tools to test thousands of genetic variants to see how they influence gene activity in human brain cells grown in the lab. They will also use machine learning to identify which of the genetic changes linked to ASD have the most predictive value, creating a model that could help predict who is at risk, thus allowing an early diagnosis and interventions.

To understand how these changes affect brain development, the researchers will edit specific genetic variants into stem cells and grow them into mini-brains, or organoids. This will allow them to observe how these changes impact the formation and function of brain tissue. The project brings together experts in brain development, genetics, and data science, making it well positioned to tackle this complex challenge.

Nanotecnologia avançada para potenciar a imunoterapia contra o cancro

- Líder do projeto: June Ereño-Orbea, do Centro de Investigação Cooperativa em Biociências (CIC bioGUNE)
- Projeto em consórcio com: Edurne Rujas, Universidade do País Basco (UPV/EHU), Leioa; Carlos Minutti, Fundação D. Anna Sommer Champalimaud e Dr. Carlos Montez Champalimaud (Portugal); María M. Caffarel, Instituto de Investigação em Saúde Biogipuzkoa; e Omar Boutureira, Universitat Rovira i Virgili.
- Financiamento recebido: 998.670 euros

Os avanços recentes no tratamento do cancro destacaram a importância de atuar sobre determinados açúcares presentes nas células cancerígenas, conhecidos como glicanos, que funcionam como sinais de alarme para o sistema imunitário. No entanto, as terapias atuais não conseguem desencadear uma resposta imunitária suficientemente forte face a estes marcadores. Este projeto tem como objetivo ultrapassar essa limitação através do desenvolvimento de partículas em nanoescala capazes de transportar esses marcadores de forma mais eficaz até às células imunitárias, reforçando assim as defesas naturais do organismo.

A equipa de investigação desenvolveu uma tecnologia inovadora para estimular a resposta imunitária contra os glicanos, com potenciais aplicações que vão além do tratamento do cancro. Esta tecnologia poderá também servir como plataforma para a descoberta de novos anticorpos com fins terapêuticos ou de diagnóstico. Dados preliminares demonstram que as partículas criadas exibem eficazmente múltiplos glicanos na sua superfície, aumentando a ativação dos linfócitos B e reduzindo a evasão imunitária. Além disso, estas partículas integram componentes essenciais para a ativação das células imunitárias, evidenciando o seu potencial como uma nova plataforma para imunoterapia direcionada.

Para além do desenvolvimento destas nanopartículas, o projeto visa também selecionar adjuvantes que reforcem a imunogenicidade e realizar estudos ex vivo e in vivo para avaliar a resposta imunitária. Por fim, será igualmente avaliado o potencial diagnóstico e terapêutico desta nova tecnologia para o tratamento do cancro, abrindo caminho a estratégias mais eficazes e personalizadas de imunoterapia.

Advanced nanotechnology for improved cancer immunotherapy

Recent advancements in cancer treatment have highlighted the importance of targeting specific sugars found on cancer cells. These sugars, known as glycans, act as warning signs for the immune system. However, current methods struggle to elicit a strong immune response to these markers. This project aims to address this issue by developing tiny particles that can deliver these markers more effectively to immune cells, enhancing the body's natural defences.

The research team has designed a technology to boost immune responses against glycans, with potential applications beyond cancer treatment, it also serves as a platform to discover new antibodies for treatments or diagnostics. Preliminary data has shown that the designed particles

can effectively display multiple glycans on their surface and hence have the potential to enhance B-cell engagement and minimize immune evasion. These particles also integrate essential components to activate immune cells, demonstrating their potential as a novel platform for targeted immunotherapy.

Despite the generation of the particles, they also pretend to select adjuvants to enhance immunogenicity, and conduct in-depth ex vivo and in vivo studies to evaluate the immune response. Finally, they will assess the diagnostic and therapeutic potential of their technology for cancer treatment.

Medicina preventiva contra a leucemia

- Líder do projeto: Isidro Sánchez-García, da Fundação de Investigação do Cancro da Universidade de Salamanca (FICUS - CSIC)
- Projeto em consórcio com: César Cobaleda Hernández, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM); Manuel Ramírez Orellana, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; Lucas Moreno, Vall d'Hebron Instituto de Investigação (VHIR); Joaquín Duarte Calvete, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. (Portugal); e Fundação Unoentrecienmil.
- Financiamento recebido: 1.000.000 euros

A leucemia constitui um terço de todos os cancros infantis, sendo a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) o subtipo mais prevalente. Apesar dos avanços no tratamento terem melhorado significativamente as taxas de sobrevivência das crianças com LLA-B, muitos dos sobreviventes apresentam efeitos tardios associados à terapêutica, e aqueles que recaem continuam a ter um prognóstico desfavorável. Este projeto tem como objetivo identificar e atacar as células pré-leucémicas em crianças com predisposição genética para LLA-B, antes que estas progridam para leucemia em estado avançado. Estudos recentes indicam que mais de 5% das crianças saudáveis nascem com células pré-leucémicas, que podem persistir durante anos sem se tornarem cancerígenas. No entanto, certos fatores ambientais podem desencadear a sua transformação maligna.

Recorrendo a técnicas e modelos inovadores, a equipa pretende identificar os mecanismos epigenéticos responsáveis pela transformação das células pré-leucémicas em células cancerígenas. Através da deteção destes biomarcadores, será possível prever e prevenir a manifestação da leucemia. O objetivo principal do projeto é, portanto, promover uma mudança de paradigma, passando de uma medicina reativa para uma medicina preventiva, com o potencial de eliminar o impacto da LLA-B na infância. Se alcançar os objetivos propostos, este projeto poderá revolucionar a oncologia pediátrica, oferecendo novas estratégias de intervenção precoce e prevenção que evitariam às crianças o trauma associado ao cancro e ao seu tratamento.

Preventing medicine towards Leukaemia

Leukaemia constitutes one-third of all childhood cancers, with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) as the most prevalent subtype. Although advances in treatment have improved survival rates for children with B-ALL, many survivors suffer from treatment-related late effects, and also, those patients that relapse remain with a poor prognosis.

This project seeks to identify and target pre-leukemic cells in children who have a genetic predisposition to B-ALL before these cells progress to full-blown leukaemia. Recent studies have shown that over 5% of healthy children are born with these pre-leukemic cells, which can persist for years without developing into cancer. However, certain environmental triggers can cause these cells to become malignant.

Using innovative techniques and models, the research team aims to identify the epigenetic events that drive the transformation of pre-leukemic cells into cancerous ones. By identifying these biomarkers, they aim to predict and prevent the onset of leukaemia. As an ultimate goal they want to shift the paradigm from reactive to preventive medicine, potentially eliminating the burden of B-ALL in childhood. If successful, this project could revolutionize paediatric oncology by providing

new strategies for early intervention and prevention, sparing children from the trauma of cancer and its treatment.