

ACRÓNIMO DO PROJETO

DogIPM

CÓDIGO DO PROJETO

PTDC/CVT-CVT/0228/2020

ENTIDADE FINANCIADORA

Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P.

ENTIDADES BENEFICIÁRIAS

Universidade Nova de Lisboa (UNL) – *Instituição Proponente*  
Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa) – *Instituição Participante*

ELEMENTOS NUCLEARES DA EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

Prof.<sup>a</sup> Doutora Gabriela Santos-Gomes (PI)  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Pereira da Fonseca (Co-PI)

MAPA DE INVESTIMENTO ELEGÍVEL E APOIO OE REPARTIDO PELOS DIVERSOS BENEFICIÁRIOS

Proponente/ Participante(s)	NIF	Instituição	Regiões NUTS II	Orçamento elegível	Montante máx. financiamento	Taxa confinancia mento OE	OE
Proponente	501559094	Universidade Nova de Lisboa (UNL)	Lisboa	209.810,00€	209.810,00€	100%	209.810,00€
Participante 1	502286326	Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa)	Lisboa	40.000,00€	40.000,00€	100%	40.000,00€
<b>TOTAL</b>				<b>249.810,00€</b>	<b>249.810,00€</b>	<b>100%</b>	<b>249.810,00€</b>

DATA DE APROVAÇÃO

17/12/2020

DATA DE INÍCIO

15/03/2021

DATA DE CONCLUSÃO

14/03/2024

## OBJETIVOS, ATIVIDADES E RESULTADOS ESPERADOS/ATINGIDOS

DogIPM – Explorar as oportunidades da medicina imunitária de precisão no controlo das tripanossomoses caninas

Estima-se que 6-7 milhões de pessoas estejam infetadas com *Trypanosoma cruzi* e que 65 milhões de pessoas estejam em risco de contrair a infeção. Sabe-se, ainda, que ocorrem 20.000 novos casos por ano e que 8.000 recém-nascidos são infetados durante a gravidez. Apesar de múltiplos esforços, a doença de Chagas (ChD) continua a ser uma doença negligenciada, endémica na América Latina. Como consequência da migração global, *T. cruzi* atingiu a América do Norte, Europa, Japão e Oceânia, passando a ser uma doença de preocupação global. Mamíferos selvagens e animais domésticos podem ser infetados com *T. cruzi*, constituindo uma fonte de infeção para outros animais e para a população humana. Animais infetados e, em particular o cão, podem desenvolver ChD (CanChD). Os cães (e humanos) apresentam três estádios clínicos evolutivos: Na fase aguda (i), apresentam poucos ou nenhuns sinais clínicos, progredindo a maioria dos cães para a fase latente (ii) que dura cerca de 1-4 meses. Nesta fase, geralmente são assintomáticos, evoluindo para a fase crónica (iii) que é sintomática (tosse, intolerância ao exercício, falta de ar e arritmias). A morte ocorre por insuficiência cardíaca. Até ao momento não existe vacina disponível para prevenir a ChD nem terapêutica dirigida a animais.

A leishmaniose é outra doença parasitária negligenciada causada pelo protozoário do género *Leishmania* que inclui diferentes apresentações clínicas dependentes da espécie de *Leishmania* infetante. *Leishmania* infeta humanos e animais selvagens e domésticos. Estima-se que ocorram anualmente 700.000-1 milhão de novos casos associados à pobreza, mas também relacionados com as alterações ambientais e climáticas, com a migração e o movimento de pessoas não imunes para áreas geográficas onde ocorrem ciclos de transmissão deste parasita. *L. infantum* é o agente etiológico da leishmaniose visceral zoonótica e da leishmaniose canina (CanL) que ocorrem por toda a bacia do Mediterrâneo, no Médio Oriente e em algumas partes da Ásia e da América Latina. A gravidade da CanL depende sobretudo da virulência da estirpe do parasita infetante, da genética e da competência imunitária do cão afetado podendo, na ausência de uma terapêutica adequada, colocar em risco a vida do animal. CanL parece estar a disseminar-se para outras latitudes devido a vários fatores associados às alterações climáticas e à globalização, incluindo viagens e adoção de cães.

A presente proposta (DogIPM) tem como principal objetivo estimular células imunitárias efetoras a conduzir o sistema imunitário no combate aos tripanossomatídeos, prevenindo a infeção (vacinas profiláticas) ou induzindo a resposta imunitária mais adequada à cura (vacinas terapêuticas). As células dendríticas (DC) são apresentadoras profissionais de antígenos essenciais à ativação de linfócitos T, que por sua vez orquestram a resposta imunitária do hospedeiro. Para atingir o objetivo, DogIPM está organizado em duas fases. Na primeira fase, serão realizados ensaios *in vitro* para promover a maturação das DC seguida pela ativação ou reprogramação de células T. DC autólogas estimuladas separadamente com antígenos de *L. infantum* e de *T. cruzi* serão utilizadas na (i) ativação imunitária de células T obtidas de cães clinicamente saudáveis e de murganhos não infetados e (ii) na reprogramação de células T de cães naturalmente infetados e murganhos experimentalmente infetados com *L. infantum* e *T. cruzi*. Para caracterizar a ativação de DC e de células T serão utilizadas técnicas transcriptómicas, metodologias imunitárias e tecnologias de imagem. Estes estudos permitirão caracterizar as vias associadas à ativação celular e identificar marcadores de ativação. Na segunda parte de DogIPM, DC estimuladas que induziram a diferenciação de subpopulações de células T protetoras e de células T de memória serão usadas como vacinas profiláticas no modelo roedor e DCs estimuladas que foram capazes de reprogramar células T para orquestrarem uma resposta protetora serão usadas como vacinas terapêuticas associadas a fármacos convencionais anti-tripanosomatídeos.

Prevendo o potencial uso de DC autólogas estimuladas como ferramenta profilática e terapêutica para a CanChD e CanL, DogIPM representa um primeiro passo na medicina imunitária de precisão aplicada a doenças caninas causadas por tripanossomatídeos. Estas ferramentas permitirão controlar a infeção, reduzir a quantidade, a frequência da administração e a toxicidade dos medicamentos, diminuir a duração da terapêutica, melhorar a adesão ao tratamento e alcançar a cura clínica e parasitária. Esta abordagem imunitária representa uma nova e promissora estratégia aplicável ao controlo das tripanossomoses.

Com base na experiência complementar dos parceiros nacionais e internacionais, DogIPM é uma plataforma aberta dedicada ao estudo de um fascinante tema de investigação que se localiza na fronteira da ciência, e que pretende atrair estudantes e jovens investigadores, promovendo a transferência de tecnologia e a disseminação científica global.