

ACRÓNIMO DO PROJETO

TRIFECTA

CÓDIGO DO PROJETO

EXPL/CVT-CVT/1285/2021

ENTIDADE FINANCIADORA

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

ENTIDADES BENEFICIÁRIAS

Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa) – *Inst. Proponente*

ELEMENTOS NUCLEARES DA EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

Inv.<sup>a</sup> Doutora Joana Nunes Ribeiro Dias Gomes (PI)  
Professor Doutor Luís Manuel Morgado Tavares (Co-PI)

MAPA DE INVESTIMENTO ELEGÍVEL E APOIO OE

Proponente/ Participante(s)	NIF	Instituição	Regiões NUTS II	Orçamento elegível	Montante máx. financiamento	Taxa confinancia mento OE	OE
Proponente	502286326	Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa)	Lisboa	49.996,01€	49.996,01€	100%	49.996,01€
<b>TOTAL</b>				<b>49.996,01€</b>	<b>49.996,01€</b>	<b>100%</b>	<b>49.996,01€</b>

DATA DE APROVAÇÃO

15/10/2021

DATA DE INÍCIO

17/05/2022

DATA DE CONCLUSÃO

16/11/2023

## OBJETIVOS, ATIVIDADES E RESULTADOS ESPERADOS/ATINGIDOS

### TRIFECTA - Desenvolvimento de um novo anticorpo triespecífico para o direcionamento imunológico antitumoral do linfoma não-Hodgkin

Nos últimos anos, o campo da imunoterapia testemunhou um progresso encorajador com o desenvolvimento de terapias de recrutamento de células T, como os inibidores de checkpoints imunológicos e as células CAR-T, que revelaram respostas clínicas significativas e duradouras. Apesar desses avanços promissores, a maioria dos doentes oncológicos não respondem significativamente à imunoterapia, sendo necessários tratamentos mais eficazes. Recentemente, anticorpos biespecíficos de redirecionamento de células T (TRBmAbs) que reconhecem alvos tumorais e recrutam células T citotóxicas, promovendo a lise das células tumorais, também demonstraram eficácia clínica. Ao promoverem acitotoxicidade das células T independentemente da função TCR, os TRBmAbs superam muitas limitações associadas ao reconhecimento de antígenos restritos ao HLA e evitam mecanismos de resistência tumoral. A aplicação do blinatumomab, um anticorpo biespecífico anti-CD19e anti-CD3, comprovou a eficácia clínica deste conceito. Perante estes resultados promissores, vários esforços têm sido feitos de modo a ampliar a aplicação clínica desta imunoterapia a outras neoplasias. No entanto, a maioria dos TRBmAbs desenvolvidos medeiam a ativação de células T através do complexo TCR/CD3, na ausência de um sinal co-estimulatório, promovendo uma ativação incompleta das funções efectoras de células T e resultando comumente na anergia ou apoptose das células T. Assim, várias estratégias têm-se debruçado na reformulação dos TRBmAbs, de modo a aumentar a sua eficácia e a melhorar a tolerabilidade e a viabilidade terapêutica. Neste contexto, presente proposta visa desenvolver um promissor anticorpo triespecífico com elevada capacidade para ativar e sustentar a resposta das células T direcionadas contra as neoplasias das células B. Para esse fim, pretendemos desenvolver um anticorpo multi-específico direcionado contra o recetor CD20 - sobreexpresso em neoplasias de células B, usando uma estratégia de dupla ativação das células T através dos recetores CD3 e CD28, um recetor co-estimulador que ativa uma via de sinalização distinta e inibe a morte celular programada. Com essa estratégia esperamos obter uma proliferação duradoura de células T e uma resposta efetora otimizada. Uma abordagem semelhante foi recentemente testada no mieloma múltiplo, apresentando resultados promissores. Contudo, a translação clínica do tratamento oncológico através de anticorpos triespecíficos pode revelar-se difícil devido a limitações relacionadas com a toxicidade e imunogenicidade, enfatizando a necessidade de melhores estratégias e modelos no desenvolvimento de imunoterapias inovadoras.

O linfoma não-Hodgkin (NHL) é uma das neoplasias mais comuns em humanos e cães. Devido às notáveis semelhanças com o NHL que surge no Homem, o linfoma canino (cNHL) é considerado um excelente modelo animal para a translação rápida e clinicamente relevante de novas imunoterapias. O nosso grupo estabeleceu uma plataforma de aceleração da investigação translacional de inovadoras estratégias imunoterapêuticas em oncologia comparada. Esta linha de investigação permitiu a validação do CD20 como potencial alvo imunoterapêutico para o cNHL e o desenvolvimento de anticorpos com elevada afinidade e especificidade para CD20 humano e canino. Estes anticorpos serão usados na geração de um anticorpo multi-específico, direcionado aos alvos caninos - CD20, CD3 e CD28, usando um construto triespecífico validado pelo nosso grupo. Esta abordagem será validada *in vitro*, avaliando a capacidade do construto de promover a ativação de células T e citotoxicidade de células NHL. Finalmente, um ensaio piloto será realizado de modo a obter resultados preliminares sobre a eficácia antitumoral e a toxicidade do anticorpo num novo modelo murino de xenotransplante de cNHL para determinar o potencial *in vivo* da nova abordagem.

Para desenvolver este trabalho, constituiu-se uma equipa composta por parceiros de três instituições de excelência, FMV-CIISA e FF-iMed, que reúne os conhecimentos necessários para concluir as tarefas propostas. A FMV-CIISA é a instituição de acolhimento ideal devido ao seu conhecimento avançado em investigação biotecnológica e experimentação animal. Devido à sua vasta experiência no desenvolvimento de anticorpos terapêuticos, o FF-iMed desempenhará um papel fundamental neste projeto. A Doutora Bárbara Rutgen, reconhecida especialista em linfoma canino, irá participar no projeto como consultora externa. A presente proposta elabora assim um plano de trabalho robusto que irá permitir o desenvolvimento de uma nova geração de anticorpos recrutadores de células T para o tratamento do cancro, que providencia oportunidades realistas para translação clínica. Esta bolsa irá permitir a translação em inovação da linha de investigação que o IP iniciou com o seu PhD e permitir-lhe-á adquirir independência científica.