

ACRÓNIMO DO PROJETO

SmartBox

CÓDIGO DO PROJETO

PTDC/QUI-OUT/3989/2021

ENTIDADE FINANCIADORA

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

ENTIDADES BENEFICIÁRIAS

FARM-ID, Associação da Faculdade de Farmácia para a Investigação e Desenvolvimento (FARM-ID) – *Inst. Proponente*  
 Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa) – *Inst. Participante*  
 Instituto de Medicina Molecular João lobo Antunes (IMM/FM/ULisboa) – *Inst. Participante*

ELEMENTOS NUCLEARES DA EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

Prof. Doutor Pedro Miguel Pimenta Góis (PI)  
 Inv. Doutor Fábio Miguel Figueiredo Santos (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	510582184	FARM-ID, Associação da Faculdade de Farmácia para a Investigação e Desenvolvimento (FARM-ID)	Lisboa	211.609,40€	211.609,40€	100%	211.609,40€
Participante 1	502286326	Faculdade de Medicina Veterinária (FMV/ULisboa)	Lisboa	18.750,00€	18.750,00€	100%	18.750,00€
Participante 2	506134466	Instituto de Medicina	Lisboa	18.750,00€	18.750,00€	100%	18.750,00€

Molecular João  
lobo  
Antunes  
(IMM/FM/ULisbo  
a)

**TOTAL 249.109,40€ 249.109,40€ 100% 249.109,40€**

DATA DE APROVAÇÃO

DATA DE INÍCIO

DATA DE CONCLUSÃO

15/10/2021

17/01/2022

16/01/2025

#### OBJETIVOS, ATIVIDADES E RESULTADOS ESPERADOS/ATINGIDOS

SmartBox: Desenvolvimento da primeira geração de ADCs sensíveis a ROS

“Como terceiro objetivo, a Agenda 2030 da ONU para o Desenvolvimento Sustentável visa, até 2030, reduzir num terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis como o cancro, através de prevenção e tratamento. Com esta finalidade e considerando resultados preliminares robustos, uma equipa multidisciplinar de investigadores propõe desenvolver a primeira geração de Conjugados Anticorpo-Fármaco (ADCs) ativados na presença de espécies reativas de oxigénio (ROS) no âmbito da oncologia de precisão.”

Os ADCs são uma classe de bioconjugados que combinam o poder terapêutico de moléculas citotóxicas com a seletividade e o perfil farmacocinético de anticorpos monoclonais. Atualmente, 9 ADCs receberam autorização de introdução no mercado (AIM) e cerca de 140 ADCs estão em ensaios clínicos - fase I (63,1%), fase II (30,5%) e fase III (6,3%), o que atesta a importância destes bioconjugados. Apesar do sucesso, a sua síntese é bastante exigente e estudos recentes mostram que seu sucesso clínico está intimamente relacionado com a tecnologia do espaçador químico. Além de conectar os dois componentes funcionais, o espaçador químico também permite a funcionalização de biomoléculas sem alterar as suas propriedades farmacocinéticas, sendo responsável por manter a integridade do conjugado na circulação sistémica e desencadear a libertação do fármaco na forma ativa nos tecidos-alvo.

Os primeiros ADCs foram projetados para serem estáveis em circulação, porém muitos estudos demonstram que podem ser obtidos conjugados mais eficazes através da incorporação de espaçadores com mecanismos para promover a libertação ativa do fármaco. Atualmente, cerca de 70% dos ADCs em ensaios clínicos apresentam espaçadores reversíveis. No entanto, no cancro, os mecanismos que podem ser explorados para promover a libertação do fármaco são ainda limitados (glutathione, proteases, lisossomas, pH ácido) e muitas vezes resultam em toxicidade sistémica, uma vez que esses estímulos químicos não são específicos para o microambiente tumoral.

Ao contrário das células saudáveis, e devido a um metabolismo oxidativo mitocondrial disfuncional, as células cancerígenas têm um nível particularmente alto de ROS, e de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sendo indispensável para sustentar as alterações bioquímicas necessárias para o início, promoção e progressão da doença. Deste modo, os ROS podem ser usadas na ativação de ADCs reversíveis. Atualmente, as funcionalidades químicas que constituem materiais sensíveis aos ROS, quando expostas a solvente, geram conjugados com baixa estabilidade em circulação. Assim, esta limitação tecnológica dificulta a exploração de ROS como estímulo químico para o desenvolvimento de ADCs reversíveis.

Recentemente, no decorrer de programa para o desenvolvimento de ácidos borónicos (BAs) como ferramenta de construção para a biologia química descobrimos que as diazaborinas (DABs) são rapidamente oxidadas a fenóis na presença de níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> presentes no cancro, exibindo, ao mesmo tempo, uma estabilidade impressionante em

condições fisiológicas e um mecanismo de diversificação estrutural simples. Estes importantes resultados preliminares, juntamente com métodos recentes de bioconjugação e anticorpos de domínio único desenvolvidos por membros da equipa, constituem a base científica para todas as tarefas desta aplicação, que preenche a lacuna tecnológica que limita o acesso à próxima geração de ADCs inteligentes no ramo da oncologia de precisão.

A SmartBox reúne assim investigadores muito promissores com experiências diversas que abrangem os campos da biologia, química do boro, desenvolvimento industrial de ADCs e biologia do cancro. O projeto conta com a inestimável colaboração do Prof. Gasser (PSL Uni.) que estudará a produção de ROS em modelos tumorais e seu impacto na ativação de ADCs. Esta rede verdadeiramente multidisciplinar proporciona o conhecimento necessário para abordar o programa SmartBox e cria um ambiente único para educar jovens estudantes com as competências adequadas para trabalhar na interface da química e da biologia.

Espera-se que as tecnologias propostas tenham um importante valor comercial. Assim, a equipa de pesquisa será auxiliada por um conselho consultivo da indústria (IAB - Technophage SA como instituição participante, Seattle Genetics e TargTex). O IAB deve fornecer orientação, materiais específicos (ex: proteínas ou fármacos), tecnologias (ex: produção de ADCs) e colaborar na translação das tecnologias desenvolvidas.

O projeto SmartBox pretende estabelecer uma nova geração de ADCs para oncologia, porém, porque os níveis elevados de ROS também são característicos de diferentes doenças complexas (ex: doenças neurodegenerativas e inflamatórias), espera-se que esta tecnologia SmartBox se torne uma ferramenta abrangente para o desenvolvimento de ADCs sensíveis a estímulos em diferentes doenças humanas não-transmissíveis.