

## Ficha de Projeto



**Designação do projeto:** iTAP – O papel de iTAP, um novo modulador de ADAM17, na regulação da proliferação celular e no cancro

**Referência do projeto:** LISBOA-01-0145-FEDER-031330

**Código do projeto:** 02/SAICT/2017

**Objetivo principal:** OT 1 – Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

**Localização do projeto (NUTS II):** Lisboa (100%)

**Entidades Beneficiárias:** Fundação Calouste Gulbenkian - Instituto Gulbenkian de Ciência

**Data de aprovação:** 16-04-2018

**Data de início:** 01-07-2018

**Data de conclusão:** 30-11-2021

**Custo total elegível:** 235.524,75 EUR

**Apoio financeiro da União Europeia (FEEI):** 94.209,90 EUR

**Apoio financeiro publico nacional (orçamento de estado):** 141.314,85 EUR

### Descrição do projeto:

Esta proposta tem como objetivos elucidar o mecanismo celular, a função fisiológica e a implicação no cancro de uma proteína que descobrimos denominada de iTAP. Os nossos dados preliminares sugerem que iTAP tem um papel determinante na sinalização de fatores de crescimento, que estão associados à proliferação celular e ao desenvolvimento de cancro. Presentemente, prevê-se que metade da população portuguesa irá desenvolver cancro. Projeções indicam que esta proporção irá aumentar devido à maior esperança de vida e à elevada prevalência de obesidade. Apesar das melhorias contínuas, o cancro tem geralmente um mau prognóstico. A maior parte dos tratamentos desta doença são baseados em estratégias genéricas citotóxicas, em que existe pouco conhecimento molecular das vias de sinalização alteradas nos pacientes. Deste modo, torna-se imperativo identificar novos alvos terapêuticos para melhorar o diagnóstico e a personalização do tratamento. A proliferação celular está

associada à desregulação da ativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que está presente na superfície celular e cuja sinalização está aumentada em muitos tipos de cancro, inclusive nos que têm mau prognóstico. Fármacos anti-EGFR estão associados a uma indústria multibilionária, mas ainda falta muito por descobrir sobre a regulação desta via, que permita desenvolver terapias complementares ou melhores inibidores. O EGFR é ativado pela interação com uma família de moléculas, os ligandos EGF. Estes têm que ser clivados/secretados da superfície celular por ADAM17, uma protease fortemente implicada na via EGFR. Recentemente, identificámos que as proteínas iRhoms em mamíferos são essenciais para o tráfego celular e conseqüentemente para a atividade de ADAM17. Ratinhos com perda de função de iRhom apresentam defeitos severos dependentes de ADAM17 e de EGFR. Para compreender melhor o mecanismo através do qual iRhoms regulam ADAM17, a nossa equipa identificou proteínas que se ligam e interagem com iRhoms, entre as quais uma nova proteína que denominámos de iTAP. Os nossos dados preliminares mostram que iTAP liga-se especificamente às caudas citoplasmáticas dos iRhoms em mamíferos. Células de mamífero com perda de função de iTAP levam ao bloqueio do tráfego e atividade de ADAM17. Uma vez que iTAP parece ser um componente limitante e fulcral na via ADAM17, é importante investigar a sua função em termos mecanísticos e patofisiológicos. A nossa proposta tem assim dois objetivos. (1) compreender o mecanismo bioquímico preciso de como iTAP controla a capacidade dos iRhoms de regular ADAM17; (2) investigar o papel do iTAP na via EGFR durante o desenvolvimento normal fisiológico e no cancro in vivo, usando ratinhos transgênicos. Esta investigação tem como intuito melhorar o conhecimento de como a sinalização EGFR é regulada, com o fim de identificar melhores alvos terapêuticos contra a via EGFR e novos marcadores úteis para o diagnóstico ou personalização terapêutica.



O prazo de execução de projeto iTAP foi prolongado até 30 de novembro de 2021.