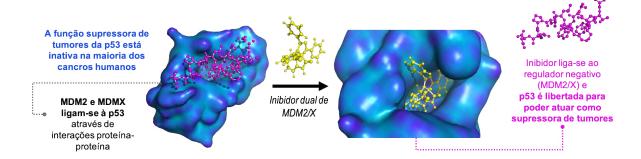
## **DD4PPI** - Descoberta de Fármacos Inibidores de Interações Proteína-Proteína da p53

Vasco Bonifácio
vasco.bonifacio@tecnico.ulisboa.pt



Nas próximas décadas a estrutura etária da União Europeia sofrerá mudanças significativas que se caracterizarão por um aumento da população mais idosa em detrimento das outras faixas etárias. Garantir o envelhecimento saudável e digno da população europeia será, por conseguinte, um dos principais desafios para a próxima década. Um passo importante será a disponibilização de melhores opções de tratamento farmacológico para doenças relacionadas com o envelhecimento, como é o caso do cancro. Em quase 50% dos cancros, a função supressora de tumores da proteína p53 está inativada por sobre-expressão de reguladores negativos (ex.: MDM2 e MDMX) que se ligam à p53 através de interações proteína-proteína. Por esse motivo, a comunidade científica tem vindo a desenvolver esforços para a descoberta de compostos que inibam os reguladores negativos da proteína p53. Desse esforço, foram já descobertos diversos inibidores para um dos principais reguladores negativos

da p53, a MDM2, estando alguns em ensaios clínicos para o tratamento de cancros humanos.

Estudos recentes indicam que para uma ativação efetiva da p53 será necessária uma inibição de ambos os reguladores negativos MDM2 e MDMX. No entanto, a maioria dos inibidores de MDM2 não inibem significativamente a MDMX, existindo muito poucos exemplos de compostos que sejam inibidores, ao mesmo tempo, da MDM2 e MDMX. Este projeto pretende preencher esta lacuna. Especificamente, o principal objetivo é a descoberta de novas famílias químicas que inibem ambas as proteínas, MDM2 e MDMX. Para alcançar esse objetivo, o consórcio reúne uma equipa multidisciplinar, com conhecimentos nas áreas de química computacional, química orgânica, biologia e toxicologia. O principal objetivo é a obtenção de um composto que atue como inibidor da MDM2 e da MDMX e possua parâmetros farmacocinéticos adequados para poder ser selecionado para estudos pré-clínicos.



Ficha Técnica do Projeto

Dr.a Maria Santos

Referência: PTDC/QUI-QOR/29664/2017. Financiamento: FCT (Portugal), 2018-2021. Equipa: FF-ULisboa - Maria Santos (IR), Alexandra Paulo (co-IR), Ana Paula Francisco, Cecília Rodrigues, Daniel Santos, Elizabeth Lopes, Joana Amaral, Luis Constantino, Margarida Espadinha, Valentina Barcherini. **IST-ID** – Alexandra Antunes. **Universidade de Viena** – Nuno Maulide. **Universidade de Michigan** – Shaomeng Wang **URL:** dd4ppi.wixsite.com/home