

**Sumário (Português)**

A libertação de gasotransmissores, nomeadamente óxido nítrico e sulfureto de hidrogénio, em sítios específicos do corpo humano pode levar a novas terapias de várias doenças importantes. Estas moléculas atuam como sinalizadores na regulação de vários sistemas vitais. Os atuais dadores homogéneos, baseados em moléculas orgânicas, não permitem uma libertação localizada eficiente em locais específicos do corpo humano, porque se distribuem pelos tecidos e fluidos, causando efeitos secundários indesejados e desregulando o funcionamento normal de tecidos e sistemas. A maioria dos dadores forma moléculas muito tóxicas que se mantêm no corpo após a libertação dos gasotransmissores. Este é um inconveniente no desenvolvimento de aplicações terapêuticas com estas moléculas. Os materiais nanoporosos podem armazenar gases e serão usados para desenvolver veículos de gasotransmissores, para os liberar em sítios localizados do corpo para ação terapêutica, resolvendo os problemas associados aos dadores homogéneos. Com a engenharia do sistema de poros, da natureza química e da superfície externa, os novos veículos irão ter propriedades combinadas sem precedentes: (i) elevada capacidade de armazenamento estável de gasotransmissores, (ii) libertação lenta ajustável em meios fisiológicos durante várias horas, (iii) excelente biocompatibilidade. Para atingir estes objetivos, será conseguido um desenvolvimento racional dos materiais pelo estudo das interações dos gases com os locais de ligação, a nível molecular. Será feita pela primeira vez a aplicação de revestimentos de polímeros biocompatíveis na superfície dos materiais para melhorar simultaneamente a biocompatibilidade e produzir um perfil de libertação lenta dos gases armazenados.

O desafio final será a demonstração do controlo de processos biológicos com os novos materiais que libertam os gasotransmissores de forma lenta. Será efetuada uma avaliação preliminar da aplicação terapêutica à cicatrização de feridas, demonstrando a exequibilidade do armazenamento/libertação com os novos veículos. Estes resultados são uma primeira validação para aplicações tópicas. A metodologia da preparação de veículos pode ser generalizada a vários tipos de materiais nanoporosos e abrirá caminho para futura investigação em novas aplicações terapêuticas com libertação local de gasotransmissores. Atualmente, não existe um método para libertar moléculas pequenas lentamente de materiais porosos e este projeto abrirá perspectivas para investigação de outras moléculas/aplicações. Para atingir estes objetivos ambiciosos, uma equipa multidisciplinar está empenhada neste projeto com membros muito experientes em áreas da Química Computacional, Espectroscopia, Adsorção, Materiais, Bioquímica e Biomédica. Os grupos de investigação têm as suas competências bem estabelecidas nestes domínios importantes para o projeto e as instituições têm os meios e equipamentos necessários, o que assegurará no seu conjunto o sucesso deste projeto.

**Sumário (Inglês)**

The delivery of gasotransmitters, namely nitric oxide and hydrogen sulphide, to target sites in the human body can lead to new therapies of several important diseases. These molecules act as signalling transmitters in the regulation of several vital systems. Current homogenous donors, based on organic molecules, do not allow an efficient target delivery of gasotransmitters at specific sites of the human body, because they become distributed throughout tissues and fluids causing unwanted side effects and deregulating the normal functioning of tissues and systems. Moreover, most homogenous donors form very toxic molecules that stay in the body after the release of the gasotransmitters. This is a significant drawback on the development of efficient therapeutic applications with these molecules.

Nanoporous materials can store gases and will be used to develop delivery vehicles of gasotransmitters, to deploy them at target sites in the human body for therapeutic action, solving the problems associated with homogenous donors. By engineering the pore system, the chemical nature and the external surface, the new vehicles will achieve combined unprecedented properties: (i) high storage capacity of stable gasotransmitters, (ii) tuneable slow release in physiological media during several hours, (iii) excellent biocompatibility. To reach these goals, a rational design of the materials will be achieved by understanding the interactions of the gases with the binding sites, at the molecular level. The application of biocompatible polymer layers at the surface of the nanoporous materials will be used for the first time to simultaneously improve the biocompatibility and produce a slow release profile of the stored gases.

The final challenge will be to demonstrate the control of biological processes, using the new materials that release the gasotransmitters slowly during several hours. Preliminary assessment of therapeutic application to wound healing will be done, demonstrating the feasibility of the storage/release with the new delivery vehicles. These results will be a first validation for topical applications. The methodology for preparing the vehicles can be generalized to several types of nanoporous materials and will open a pathway for future research on new therapeutic applications with local gasotransmitters delivery. Today, a method to release slowly small molecules from porous materials is lacking and the results of this project will open a path for research on other molecules/applications.

To achieve these ambitious objectives, a multidisciplinary team is engaged in this project with experienced members in areas from Computational Chemistry, Spectroscopy, Adsorption, Materials Chemistry, Biochemistry and Biomedical research. The involved groups have their skills clearly established in these scientific domains important for the project and the institutions have the required means and equipment, which altogether will assure the success of the project.