PROJECTOS COM FINANCIAMENTO INTERNO

NanoEpiCirc_mPCa – "Nanoparticle-driven targeting of epigenetic circular RNA networks in metastatic Prostate Cancer" (PI 268-CI-IPOP-50-2026), Orçamento: 20K€ (2026). (PI: Prof. Carmen Jerónimo)

Descrição

O cancro da próstata (PCa) é uma das principais causas de mortalidade relacionada com o cancro nos homens, sendo que a maioria dos doentes falece devido ao cancro da próstata metastático (mPCa). Embora as metástases ósseas sejam as mais comuns no mPCa, as metástases hepáticas são as mais letais. Atualmente, os mecanismos subjacentes ao organotropismo do PCa continuam, em grande parte, por estudar. Os RNAs circulares (circRNA) são RNAs não codificantes fechados covalentemente, caracterizados pela sua maior estabilidade. Evidências crescentes sugerem que os circRNA podem regular processos-chave, incluindo a proliferação celular, a invasão e a transição epitelial-mesenquimal, em parte através de interações com enzimas epigenéticas, que continuam, em grande parte, por explorar. Por conseguinte, o nosso objetivo é elucidar os mecanismos que ligam os circRNAs às enzimas epigenéticas no mPCa e descobrir como a sua interação pode influenciar o organotropismo, desenvolvendo, em última instância, estratégias para detetar e prevenir estes processos.

ImpReSario – "Implementation of the RAD51-FFPE test as a biomarker for HRD in ovarian high-grade serous carcinoma" (PI236-CI-IPOP-33-2025), Orçamento: 10K€ (2025-2026) (IP: Dra. Carla Bartosch)

Descrição

O carcinoma seroso de alto grau do ovário (HGSOC) é o tipo mais letal de cancro ginecológico, e apresenta um prognóstico reservado devido ao diagnóstico tardio e à resistência ao tratamento. Cerca de 50% dos casos de HGSOC apresentam deficiência de recombinação homóloga (HRD), frequentemente causada por alterações nos genes *BRCA1/2* ou noutros genes de reparação por recombinação homóloga (HRR). A deteção da HRD é essencial para orientar terapias como os inibidores de PARP e o bevacizumab. No entanto, os métodos atuais, como a sequenciação genética e a análise de "cicatrizes genómicas", têm limitações por não refletirem o estado atual de reparação do ADN do tumor. O projeto ImpReSario visa padronizar o teste RAD51-FFPE - um ensaio funcional que avalia a acumulação da proteína RAD51 em amostras tumorais em parafina, permitindo uma avaliação em tempo real da HRD. Pretende-se ainda correlacionar os resultados com dados genómicos e clínicos, melhorando a precisão diagnóstica e promovendo estratégias terapêuticas personalizadas no HGSOC.

DEBILItAte – "Dissecting histopathological and epigenetic biomarkers of intraductal, indolent and aggressive prostate carcinomas" (PI239-CI-IPOP-35-2025), Orçamento: 20K€ (2025-2026) (IP: Prof. João Lobo)

Descrição

O objetivo do projeto DEBILItAte é responder aos principais desafios do cancro da próstata (PCa), ao acompanhar o percurso do doente desde os estadios iniciais até à doença avançada e metastática, incluindo a resistência à castração. Para tal, pretende-se identificar e validar características histopatológicas e epigenéticas com valor prognóstico e utilidade clínica, incluindo o estudo do papel da transição epitélio-mesênquima nestes tumores, a determinação de padrões de metilação do ADN, a expressão de histonas e a avaliação de níveis diferenciais de miRNAs entre diferentes

fenótipos de PCa, como o carcinoma intraductal, o cancro prostático cribriforme e os tumores com transdiferenciação neuroendócrina.
Para alcançar estes objetivos, serão utilizadas tecnologias como a análise de imagem e metodologias de *array* para a descoberta de biomarcadores relevantes. O resultado esperado é a validação de biomarcadores que melhorem os resultados dos doentes, traduzindo o conhecimento gerado no laboratório em benefício clínico real.

Screen4Cancer – "A Prospective Multicentric Study Evaluating a Novel DNA Methylation Blood Test for Multi-Cancer Early Detection" (PI243-CI-IPOP-38-2025), Orçamento: 20K€ (2025-2026) (IP: Prof. Rui Henrique)

Descrição

O cancro continua a ser um dos maiores desafios de saúde pública a nível global, com mais de 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de mortes registadas em 2022. Os quatro tipos de cancro mais comuns — pulmão, mama, colorretal e próstata — representam uma parte significativa deste fardo. Os métodos de rastreio atualmente disponíveis para estes cancros apresentam limitações importantes, como a agressividade, exposição à radiação e elevadas taxas de falsos positivos, o que evidencia a necessidade urgente de estratégias de deteção mais eficazes e menos invasivas. A nossa equipa desenvolveu um teste inovador, baseado em sangue, para deteção precoce multi-oncológica (MCED), através da análise de metilação do ADN livre circulante (cfDNA). Este teste, baseado na tecnologia de PCR digital (ddPCR), é económico, minimamente invasivo e capaz de detetar simultaneamente vários tipos de cancro. Após resultados promissores, propomos com o projeto PanCancer um estudo clínico prospetivo multicêntrico em Portugal para validar a sua eficácia em contexto real, visando melhorar a deteção precoce e os resultados clínicos dos doentes.

SuHRBlaC – "Vigilância de doentes com cancro da bexiga não músculo invasivo de alto risco: validação de um teste baseado em metilação do DNA num cenário real" (PI239-CI-IPOP-35-2025), Orçamento: 10K€ (2025-2026) (IP: Dr. João André Carvalho)

Descrição

O cancro da bexiga (BT) é o décimo mais frequentemente diagnosticado a nível mundial. No seguimento do cancro da bexiga não-músculo invasivo (NMIBC), o standard atual inclui a cistoscopia (CYSTO), um procedimento invasivo, e a citologia urinária, com limitações de sensibilidade e reprodutibilidade. Para reduzir a morbilidade, o desconforto e os custos associados à CYSTO, este projeto propõe avaliar o desempenho clínico e a relação custo-benefício do Bladder EpiCheck™, um teste urinário não invasivo baseado na metilação de 15 sequências de DNA associadas ao BT. O estudo visa validar um ponto de corte (EpiScore) que permita detetar precocemente recidivas e progressões em doentes com NMIBC de alto grau (pT1 e pTis), bem como comparar a sua eficácia com a citologia urinária. Será também avaliada a especificidade do teste face a outras neoplasias urológicas e infeções urinárias. A sua implementação poderá representar um avanço significativo na monitorização personalizada e menos invasiva do BT.

EpiLungScreen – "Epimarkers for Lung Cancer Screening in Liquid Biopsies" (PI248-CI-IPOP-29-2025), Orçamento: 10.6K€ (2025-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo; Prof. Rui Henrique)

Descrição

O cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro a nível mundial, sendo frequentemente diagnosticado em fases avançadas devido à ausência de métodos de rastreio eficazes e acessíveis. Embora a tomografia computorizada de baixa dose (LDCT) tenha demonstrado alguma eficácia na deteção precoce, as suas limitações técnicas e económicas impedem a sua adoção generalizada como ferramenta de rastreio. Neste contexto, o projeto EpiLungScreen tem como objetivo identificar e validar um painel de metilação de genes com potencial para ser utilizado como biomarcador em biópsias líquidas, uma abordagem não invasiva e promissora baseada na análise de DNA circulante (ccfDNA). A deteção de alterações epigenéticas específicas, como padrões de metilação do DNA, poderá permitir o diagnóstico precoce do cancro do pulmão, contribuindo para a redução da mortalidade associada a esta doença.

EMBRACIVE – "A microfluidic assisted technology for non-invasive identification and characterization of extracellular vesicles in bladder cancer patients" (PI224-CI-IPOP-74-2024), Orçamento: 15K€ (2024-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo)

Descrição

O cancro da bexiga é uma doença altamente prevalente, com elevado impacto clínico e económico. Apesar da maioria dos casos corresponderem a tumores não-músculo invasivos (NMIBC), mais de metade destes evoluem para formas invasivas (MIBC), associadas a mau prognóstico e elevada mortalidade. A vigilância contínua, essencial devido à elevada taxa de recorrência, baseia-se em métodos invasivos e dispendiosos, como a cistoscopia. Paralelamente, os testes urinários disponíveis apresentam sensibilidade e especificidade limitadas, e não são largamente recomendados nas diretrizes clínicas. Neste contexto, o presente projeto tem como objetivo caracterizar a origem das vesículas extracelulares (EVs) associadas ao cancro da bexiga, utilizando para isso tecidos e biópsias líquidas destes doentes. Através da identificação de biomarcadores moleculares específicos presentes nas EVs, pretende-se contribuir para o desenvolvimento de métodos não invasivos e mais precisos para o diagnóstico, monitorização e estratificação de risco dos doentes com cancro da bexiga.

MethyProCancer – "Prostate Cancer Risk Stratification and monitoring approach: Unveiling circulating DNA methylation-based biomarkers" (PI189-CI-IPOP-22-2023), Orçamento: 25K€ (2023-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo; Co-IP Prof. Rui Henrique)

Descrição

Embora a maioria dos cancros da próstata (PCa) não sejam fatais, cerca de 20% dos casos são agressivos e tem mau prognóstico. A triagem com base nos níveis de PSA levou à diminuição das taxas de mortalidade, mas o sobre-diagnóstico e o consequente sobre-tratamento aumentaram consideravelmente. É, assim, urgente desenvolver técnicas mais eficazes que permitam categorizar de forma fiável o risco intermediário desfavorável (uirPCa) e o PCa de alto risco (hrPCa), bem como monitorar a doença residual quantificável após a terapia.

Casos precoces de PCa que envolvem uma alteração na metilação do DNA são facilmente detetados em biópsias líquidas e são úteis para o desenvolvimento de testes de diagnóstico, prognóstico e predição de resposta. Neste projeto pretendemos explorar biomarcadores minimamente invasivos baseados em metilação do DNA, para auxílio na estratificação de uirPCa e hrPCa, bem como vigilância de doença residual, ajudando assim na potencial melhoria da triagem baseada em PSA.

Publicações:

Sequeira JP, et al. Cancers (Basel). 16(7):1363, 2024. doi: 10.3390/cancers16071363.

miREpiTestis – "Unveiling miR-371-373 cluster epigenetic reprogramming and downstream targets in testicular germ cell tumors" (PI190-CI-IPOP-23-2023), Orçamento: 35K€ (2023-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo; Co-IP Dr. João Lobo)

Descrição

Até o momento, o miR-371a-3p é o marcador tumoral mais promissor em tumores de células germinativas do testículo (TGCTs) e é esperado que entre na prática clínica em breve devido à sua alta sensibilidade e especificidade. Apesar da indubitável utilidade clínica, pouco se sabe sobre a biologia, secreção e mecanismos regulatórios do miR-371a-3p. Assim, o projeto miREpiTestis visa 1) descobrir mecanismos regulatórios epigenéticos do miR-371-373 (upstream), 2) determinar genes-alvo do miR-371a-3p relacionados com a estaminilidade (downstream) e 3) verificar a sua secreção em vesículas extracelulares derivadas de TGCT.

Publicações:

Tavares NT, Lourenço C, Constâncio V, et al. Cell Commun Signal. 23(1):252, 2025. doi: 10.1186/s12964-025-02250-8.
Lobo J, Tavares NT, Fonseca D, et al. J Pathol. 266(2):160–176, 2025. doi: 10.1002/path.6412.
Cantante M, Miranda-Gonçalves V, Tavares NT, et al. Andrology. Published online ahead of print, 2024. doi: 10.1111/andr.13824.
Lobo J, et al. Hum Pathol, 48:66-71, 2024. DOI: 10.1016/j.humpath.2024.05.005
Estevão-Pereira H, et al. Andrology. 2024. DOI: 10.1111/andr.13604.
Tavares NT, et al. Curr Opin Urol, 34(1):20-26, 2024. DOI: 10.1097/MOU.0000000000001137

EpiPaRTy - "Advances in Epigenetic targeting for PCa: Dissecting the interplay between ncRNAs and chromatin remodelers and their role as biomarkers of RadioTherapy resistance" (PI-159-CI-IPOP-152-2021), Orçamento: 55K€ (2021-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo)

Descrição

Apesar das altas taxas de sobrevivência, alguns tumores de cancro da próstata (PCa) adquirem um fenótipo agressivo e podem disseminar-se, tornando-se resistentes à terapia, tal como a radioterapia, onde está provado que a eficácia diminui em estadios mais avançados, com o aparecimento de recidiva bioquímica ou metastização. De acordo com a relação existente entre a resposta à radioterapia e a morte celular, as alterações epigenéticas, incluindo a desregulação de RNAs não codificantes e as modificações de remodelação da cromatina, afetam a expressão de vários genes-alvo críticos para o crescimento celular, reparação de erros de DNA e desregulação do ciclo celular. Assim, neste projeto queremos identificar novas estratégias terapêuticas contra marcadores epigenéticos relevantes que possam reverter o fenótipo radioresistente, bem como novos biomarcadores prognósticos e preditivos com valor clínico para a estratificação de doentes com PCa.

Publicações:

Macedo-Silva C, Albuquerque-Castro Â, Carriço I, et al. Cell Death Discov. 11(1):306, 2025. doi: 10.1038/s41420-025-02597-4.
Macedo-Silva C, et al. Signal Transduct Target Ther. 8(1):395, 2023. doi: 10.1038/s41392-023-01639-6.
Macedo-Silva C, et al. Clin Epigenetics. 13(1):125, 2021. doi: 10.1186/s13148-021-01111-8.

MiRVeBlad- "Identification of Exosomal-derived miRNAs as non-invasive high-risk BICa biomarkers" (PI-160-CI-IPOP-153-2021), Orçamento: 55K€ (2021-2026). (IP: Prof. Carmen Jerónimo). Este projecto tem sido desenvolvido no âmbito do Porto.CCC

Descrição

As vesículas extracelulares (EVs, em inglês) têm um papel funcional essencial na progressão tumoral localizada, disseminação metastática, e aparecimento de resistência a fármacos em diferentes tipos de cancro. Como tal, as EVs estão a ser exploradas enquanto potenciais marcadores de diagnóstico, prognóstico e preditivos de malignidade. Virtualmente todas as biomoléculas (tais como DNA, RNA, ncRNA ou proteinas) presentes nas EVs podem ser testadas. No contexto de tumores uroteliais, há evidências recentes que sugerem que as EVs reflectem a assinatura molecular das células do tumor primário e podem, por isso, servir como uma ferramenta eficaz para a caracterização molecular dos tumores bem como para revelar biomarcadores clínicos úteis. O nosso objectivo é descobrir e validar estes biomarcadores em biópsias líquidas de pacientes com tumores uroteliais. Biomarcadores eficazes permitirão o diagnóstico precoce de tumores e a estratificação adequada de lesões de alto e baixo risco.

Publicações:

Teixeira-Marques A, et al. Sci Rep. 2024 May 28;14(1):12267. DOI: 10.1038/s41598-024-62783-9.
Teixeira-Marques A, et al. Int J Mol Sci. 24(7):6757, 2023. DOI: 10.3390/ijms24076757.
Montezuma D, et al. Epigenomics. 13(19):1514-1521, 2021. DOI: 10.2217/epi-2021-0333.

PCaEXOBone - "Prostate Cancer pre-metastatic niche formation: Exosomal osteotropism" (PI 158-CI-IPOP-151-2021), Orçamento: 70K€ (2021-2026). (IP: Prof. Carmen Jerónimo)

Descrição

O cancro da próstata (PCa, em inglês) é um grande problema de saúde pública a nível mundial. Apesar da alta incidência, as mortes relacionadas com o PCa são sobretudo devidas a doença metastática, para a qual não existem tratamentos curativos. Apesar das metástases ósseas representarem até 84% de todas as metástases de PCa, os mecanismos que controlam o osteotropismo do PCa permanecem largamente desconhecidos. Os exossomas conseguem transferir a sua carga, tendo um impacto funcional nas células que a recebem. Assim, os exossomas têm sido relacionados com a formação de nichos pré-metastáticos através da criação de um ambiente pró-tumoral distante do tumor primário. Para além disso, apesar de os exossomas terem sido associados com o tropismo metastático em vários tipos de cancro, as assinaturas de exossomas e a sua relevância biológica na carcinogénese e metastização do PCa carecem ainda de compreensão. Por isso, o nosso objectivo é desvendar a função dos exossomas derivados do PCa no desenvolvimento de metástases e identificar a carga exossomal que contribui para o ósteotropismo. Para além disso, queremos desenvolver uma ferramenta específica de prognóstico da formação de um nicho ósseo pré-metastático que seja capaz de prever a probabilidade de progressão para doença metastática.

PlatiMethylPredict – "Promoter methylation of DNA repair genes as biomarker of response to platin-based chemotherapy" (PI247-CI-IPOP-162-2021), Orçamento: 15K€ (2021-2026) (IP: Prof. Carmen Jerónimo; Prof. Rui Henrique)

Descrição

O projeto PlatiMethylPredict tem como objetivo identificar alterações na metilação dos promotores de genes envolvidos na reparação do DNA, que possam servir como marcadores preditivos de resposta à quimioterapia em doentes com carcinoma da bexiga células. Utilizando uma abordagem combinada de análise *in silico* e validação clínica em amostras de tecido e biópsias líquidas, pretende-se caracterizar a relação entre a metilação e a resposta ao tratamento, visando otimizar a seleção de doentes e personalizar protocolos terapêuticos. Este projeto contribuirá para a identificação de biomarcadores capazes de prever resistência e melhorar a eficácia da quimioterapia nestes doentes.

Publicações:

Tavares NT, Gumauskaitė S, Lobo J, et al. *Cancers (Basel).* 14(12):2918, 2022. doi: 10.3390/cancers14122918.

DNAmeCERVIX- "DNA methylation biomarkers for triage of hrHPV positive cases in the Northern Portugal population-based cervical cancer screening program" financiado pelo Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia (PI 142-CI-IPOP-130-2020), Orçamento: 45K€ (2020-2026) (PI: Prof. Carmen Jerónimo; Co-PI: Prof. Rui Henrique). Em colaboração com a ARS-Norte.

Descrição

As estratégias de rastreio baseadas no HPV podem ser feitas em larga escala devido à automatização e são muito sensíveis, em comparação com a citologia, mas falta-lhes especificidade, sobretudo entre mulheres jovens, consequência da alta prevalência de infecções transientes. Ainda assim, a metilação de DNA constitui um marcador de triagem promissor para encaminhamento para colposcopia de mulheres positivas para HR-HPV, mostrando níveis de sensibilidade superiores à citologia neste contexto. O objectivo principal deste projecto é validar um painel de marcadores baseados em metilação de DNA para triagem de mulheres com testes positivos para HR-HPV no contexto do rastreio de cancro cervical da população geral.

Publicações:

Salta S, Sequeira JP, Amorim-Fernandes B, et al. MedComm (2020). 6(7): e70203, 2025. DOI: 10.1002/mco2.70203.
Salta S, et al. J Infect Public Health, 17(6):1057-1064, 2024. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.04.020
Salta S, et al. Clin Epigenetics, 15: 125, 2023. DOI: 10.1186/s13148-023-01537-2
Salta S, et al. Int J Cancer, 149(11):1916-1925, 2021. DOI: 10.1002/ijc.33778.

DECODE-PCa - "Epigenetic regulation of non-coding RNAs in Prostate Cancer" (PI 157-CI-IPOP-121-2019), Orçamento: 45K€ (2021-2026). (IP: Prof. Carmen Jerónimo)

Descrição

O projeto DECODE visa fornecer mais informações sobre medicina básica e como as alterações químicas dos RNAs não codificantes podem ser traduzidas para a prática clínica. Os mecanismos regulatórios específicos através dos quais a

epitranscriptómica pode inibir ou promover o aparecimento e a progressão do cancro dependem essencialmente de 2 aspetos: (1) se as modificações químicas têm como alvo RNAs oncogénico ou supressores tumorais; (2) mudanças na expressão ou atividade das moléculas responsáveis por instaurar/remover as modificações. Desta forma, esclarecer os genes-alvo epitranscriptómicos e as respetivas vias moleculares é mandatório para entender o impacto das modificações do RNA na biologia do cancro. O nosso objetivo é descobrir se os perfis de metilação dos RNAs podem ser úteis para esclarecer os mecanismos por trás do cancro da próstata, e melhorar a decisão clínica e as terapias existentes.

Publicações:

Barros-Silva D, et al. Biotechniques. 74(5):225-235, 2023. DOI: 10.2144/btn-2022-0122.
Barros-Silva D, et al. Cancers 12(4): E771, 2020. DOI: 10.3390/cancers12040771.