NOME DO GRUPO: (sugere-se que o nome fique a 2 linhas, no máximo 3 linhas – 57 caracteres, sem espaços)

Grupo de Oncologia Molecular & Patologia Viral

PROJETOS COM FINANCIAMENTO EXTERNO EM CURSO

OnCOVac.PT - *Evaluation of the Immunologic Response to COVID-19 Vaccination in Oncological Patients* **Entidade Financiadora:** AstraZeneca **Financiamento:** 460 000.00 € **PI e Co-PI:** Júlio Oliveira | Rui Medeiros

As Autoridades de Saúde Portuguesas decretaram a transmissão ativa do vírus COVID-19 no dia 26 de março de 2020 tendo sido declarado estado de emergência de modo a combater esta pandemia. Os sintomas associados à COVID-19 tendem a variar entre muito leves a graves, incluindo casos que resultaram em morte. Os doentes com cancro são um grupo de risco elevado pois apresentam um sistema imunitário muito comprometido devido à própria doença, bem como, aos tratamentos associados, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, sendo por isso, uma população mais suscetível de contrair a infeção e consequentemente de desenvolver sintomas graves. Apesar dos dados relativos à COVID-19 ainda serem limitados as organizações médicas e os especialistas tem vindo a indicar a vacinação para a maioria destes doentes. No entanto, é necessária mais informação acerca da segurança e eficácia das vacinas COVID-19, bem como, acerca do efeito das doses de reforço da vacina em pessoas que apresentam sistemas imunitários comprometidos. Deste modo, é de esperar que os doentes com cancro desenvolvam uma resposta imune menos eficiente à vacinação. Assim, é extremamente importante o estudo da resposta imunitária à dose de reforço da vacina COVID-19 em doentes com cancro de modo a obter mais informações acerca da percentagem de não respondedores, bem como, de novos potenciais biomarcadores moleculares, genéticos e epigenéticos que permitam estratificar os doentes em respondedores e não respondedores à vacinação COVID-19. Esta questão tende a ser cada vez mais importante na comunidade científica uma vez que estão a surgir potenciais terapias anti-COVID-19 que podem vir a beneficiar doentes que não respondem eficazmente à vacinação.

Publicações:

Almeida B, Dias TR, Teixeira AL, Dias F, Medeiros R. ***MicroRNAs Derived from Extracellular Vesicles: Keys to Understanding SARS-CoV-2 Vaccination Response in Cancer Patients?*** *Cancers (Basel). 2023 Aug 8;15(16):4017. doi: 10.3390/cancers15164017.*

Dias TR, Dias F, Teixeira AL, Sousa H, Oliveira J, Medeiros R. ***MicroRNAs as Potential Tools for Predicting Cancer Patients' Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination Response.*** *Cells. 2022;11(15), doi:* 10.3390/cells11152279

PAINLESS - Pain relief in palliative care of cancer using home-based neuromodulation and predictive biomarkers **Entidade Financiadora:** *European Union, Horizon Europe Initiative HORIZON-HLTH-2021-DISEASE-04 (2022-2027)* **Ref.:** 101057243 **Financiamento:** 5 952 245.00 € (IPO Porto 342 250.00 €) **PI do IPO Porto:** Rui Medeiros **Projeto em co-promoção:** Universidade de Santiago de Compostela, **IPO Porto**, Servizo Galego de Saude, Universitaets medizing Goettingen, Aalborg Universitet, Hospice Casa Sperantei, Technion -Israel Institute of Technology, Institutul Oncologic Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu Bucuresti, European Association of Palliative Care, European Cancer Patient Coalition, Neuroconn Gmbh, Betthera S.r.o., Software Imagination &Vision Srl, Qst.lab, Mentalab Gmbh, Association

Europeenne des Ligues Contre Le Cancer Asbl

Mais de 50% dos doentes com cancro desenvolvem dor antes da morte: 80% podem ser tratados com medicamentos, mas 20% apresentam baixa resposta ou desenvolvem efeitos adversos graves. Embora intervenções não farmacológicas, como procedimentos neurocirúrgicos, tenham sido testadas, essasalternativas não são uma opção preferencial para tratar a dor oncológica devido ao seu alto custo, risco, invasividade e eficácia nem sempre comprovada.
PAINLESS aborda um componente central do alívio da dor, usando uma abordagem inovadora baseada em evidências. O objetivo é adaptar e implementar uma nova e económica intervenção no domicílio baseada na neuromodulação para reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida de
doentes oncológicos com dor crônica. Partindo do pressuposto de que o tratamento da dor crónica pode se beneficiar da pesquisa sobre o cérebro mecanismos da dor, primeiro tentaremos melhorar nossa compreensão do papel da modulação central da dor. O projeto será organizado em 3 estudos: 1) Um estudo longitudinal de coorte para explorar se os biomarcadores de dor central podem ser preditivos da ocorrência de dor crônica em doentes com cancro;2) Um estudo transversal para caracterizar e estratificar doentes com cancro com vs. sem dor crónica; 3) Um estudo piloto para avaliar a viabilidade e eficácia da utilização em casa de equipamento de estimulação elétrica transcraniana de baixa intensidade (tES) para cuidados paliativos de doentes com cancro que sofrem de dor.

Publicações:

Carrillo-de-la-Peña, M. T., **Fernandes, C., Castro, C.,** PAINLESS Consortium, & **Medeiros, R.** (2024). Validity of central pain processing biomarkers for predicting the occurrence of oncological chronic pain: a study protocol. *BMC cancer*, *24*(1), 705. https://doi.org/10.1186/s12885-024-12455-8

EVmiRs4PC - microRNAs derivados de vesículas extracelulares como mediadores da resistência ao tratamento em modelos in vitro 3D esferoides de cancro da próstata **Entidade Financiadora:** LPCC-NRN **REF.:** CI-IPOP 13-2022 **Financiamento:** 5 000 € **PI:** Ana Luísa Teixeira

O cancro da próstata (CP) é a segunda neoplasia mais frequente no homem a nível mundial, representando 6,8% das mortes por cancro.
A terapia de bloqueio androgénico (TBA) é frequentemente utilizada no tratamento do CP avançado e metastático, uma vez que os tumores prostáticos são altamente dependentes da via dos androgénios para proliferarem e progredirem. Esta forma de tratamento revela-se eficaz numa fase inicial do tratamento, mas em média ao fim de 2-3 anos ocorre o desenvolvimento de resistência, desenvolvendo-se assim o denominado CP resistente à castração (CPRC). A enzalutamida (ENZ) é um antiandrogénio de segunda geração desenvolvido para o tratamento do CPRC. Contudo, aproximadamente 15-20% dos doentes apresenta resistência primária e uma elevada percentagem dos doentes acaba por desenvolver resistência a este novo agente.
Nos últimos anos, os microRNAs (miRNAs) têm surgido como potenciais biomarcadores em diversos modelos tumorais. Em consequência do seu importante papel na regulação da expressão genética, a sua desregulação tem sido frequentemente associada à aquisição de fenótipos de resistência e a formas metastáticas da doença. Para além do seu potencial como biomarcador de diagnóstico e prognóstico, os miRNAs apresentam elevado potencial como agentes terapêuticos, quer pela utilização de mímicos de miRNAs ou de anti-miRNAs (anti-miRs).
Deste modo, pretendemos definir um perfil de miRNAs em VEs associado à aquisição da resistência à ENZ, e analisar a sua dinâmica durante o processo de aquisição de resistência em modelos in vitro 3D esferóides. A identificação destes miRNAs, a par da identificação das proteínas e respetivas vias de sinalização permitirá esclarecer quais os mecanismos moleculares de resistência à ENZ. A utilização clínica deste perfil de miRNAs de resistência poderá, no futuro, não só ser aplicado no follow-up dos doentes submetidos ao tratamento

com ENZ para detetar surgimento de resistência, com recurso a biópsias líquidas, como também revelar novos alvos terapêuticos. Ou seja, a identificação do perfil de miRNAs aberrantemente expressos poderá potenciar o desenvolvimento de uma terapia anti-miRs, útil na ressensibilização das células tumorais à terapia de bloqueio androgénico.

Publicações:

Tavares I, Morais M, Dias F, Medeiros R, Teixeira AL. ***Deregulated miRNAs in enzalutamide resistant prostate cancer: A comprehensive review of key molecular alterations and clinical outcomes***. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2024 Mar;1879(2):189067, doi: 10.1016/j.bbcan.2023.189067*

Neurodevice - O Desafio no Diagnóstico Analítico das Perturbações do Neurodesenvolvimento: Dispositivos Neuroquímicos Inovadores **Entidade Financiadora:** COMPETE2030-FEDER **REF.:** COMPETE2030-FEDER-00699000 |Project 15875 **Financiamento:** 52 509.60€ **PI:** Ana Luísa Teixeira

O projeto NeuroDevice pretende preencher a lacuna existente no prognóstico e diagnóstico de perturbações do neurodesenvolvimento, através da criação de testes bioanalíticos capazes de detetar biomarcadores de microRNA específicos associados a este tipo de patologias. Este teste bioanalítico é baseado no desenvolvimento de biossensores descartáveis construídos em papel.

CONCLUÍDOS

Nanowar2UrCancer - Sensitization of Urologic Tumors Therapy Driven by Nanotechnology **Entidade Financiadora:** Fundação Para a Ciência e a Tecnologia **REF.:** PTDC/MED-QUI/29800/2017 **Financiamento:** 239.937,55 € Agosto 2018-Janeiro 2022 **PI e Co-PI:** Rui Medeiros | João Prior (FFUP| REQUIMTE)

O cancro permanece um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial. De facto, em Portugal tem-se verificado um aumento significativo do número de novos casos diagnosticados ao longo dos últimos anos. Adicionalmente, a falta de resposta ou o desenvolvimento de resistência aos tratamentos anti-neoplásicos representa o maior desafio na área da Oncologia. O aumento de novos casos é acompanhado do aumento dos gastos associados ao tratamento dos doentes, o que tem um grande impacto sob o ponto de vista económico e social. Atualmente, sabe-se que apesar do grande investimento, os fármacos inovadores acabam por falhar, devido ao desenvolvimento precoce de resistências ao tratamento por parte das células tumorais. Este problema leva a uma perda total to investimento financeiro feito, desde o início do tratamento e, infelizmente, sem qualquer benefício para os doentes. O mesmo se aplica a outros tipos de tratamento, como é o caso da radioterapia, onde
o investimento em infraestruturas e equipamentos tem sido elevado nos últimos anos. Assim, existe uma urgente necessidade de otimizar a eficácia das terapias antineoplásicas com o objetivo de melhorar a qualidade dos cuidados prestados ao doente. A abordagem proposta para resolver este problema consiste na combinação de nanopartículas de prata (AgNPs) com a administração de quimioterapia e radioterapia, de modo a maximizar a eficácia destes tratamentos standard. É importante referir que, a par do investimento em fármacos inovadores e dos custos associados aos mesmos, observou-se uma diminuição dos custos associados a terapias mais antigas como é o caso da quimioterapia. As AgNPs são fáceis de sintetizar usando uma abordagem de síntese verde, apresentam um baixo custo de produção, os seus efeitos citotóxicos podem ser controlados e podem ser desenhadas de modo a atuarem em alvos específicos, de que são exemplo os recetores membranares das células. A existência de AgNPs dirigidas a células neoplásicas irá permitir um enfraquecimento destas células, o que as tornará mais suscetíveis à quimioterapia e à radioterapia. Adicionalmente, o impacto das

AgNPs na eficácia destes tratamentos também se poderá traduzir numa redução das doses administradas dos mesmos, diminuindo assim os efeitos secundários associados.

Publicações:

Morais M, Machado V, Dias F, Figueiredo P, Dias F, Craveiro R, Lencart J, Palmeira C, Mikkonen KS, Teixeira AL, Medeiros R. ***Silver Nanoparticles (AgNPs) as Enhancers of Everolimus and Radiotherapy Sensitivity on Clear Cell Renal Cell Carcinoma.*** *Antioxidants (Basel). 2023 Nov 28;12(12):2051. doi: 10.3390/antiox12122051.*

Morais M, Machado V, Dias F, Figueiredo P, Palmeira C, Martins G, Fernandes R, Malheiro AR, Mikkonen KS, Teixeira AL, Medeiros R. ***Glucose-Functionalized Silver Nanoparticles as a Potential New Therapy Agent Targeting Hormone-Resistant Prostate Cancer cells.*** *Int J Nanomedicine 2022 17: 4321-4337, doi: 10.2147/IJN.S364862. eCollection 2022.*

Morais M, Machado V, Dias F, Palmeira C, Martins G, Fonseca M, Martins CSM, Teixeira AL, Prior JAV, Medeiros R. ***Starch-Capped AgNPs' as Potential Cytotoxic Agents against Prostate Cancer Cells****, Nanomaterials 2021 11(2): 256, doi*: 10.3390/nano11020256

Morais M, Teixeira AL, Dias F, Machado V, Medeiros R, Prior JAV. ***Cytotoxic Effect of Silver Nanoparticles Synthesized by Green Methods in Cancer****. Journal of Medicinal Chemistry 2020 63(23): 14308-14335*, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01055

SIRNAC - Novel Therapies Against Metastatic Colorectal Cancer **Entidade Financiadora:** Agência de Inovação/ FEDER **REF.:** NORTE-01-0247-FEDER-033399 **Financiamento:** 758 401. 000 € (IPO 169 378,34€) Junho 2018- Janeiro 2022 **Projeto em co-promoção:** Phyzat, IPO Porto, INEB **PI do IPO Porto:** Rui Medeiros

O presente projeto refere-se uma nova terapia para o cancro colorretal metastático no fígado, que visa reduzir de modo significativo os impactos de uma doença com um custo humano e económico extremamente pesados.
Este projeto cobre a fase de desenvolvimento do novo medicamento, no seguimento de uma fase de descoberta concluída com sucesso pelo líder do consórcio, em que foi feita a prova de eficácia in vitro e in vivo das moléculas eleitas. Engloba nomeadamente o desenvolvimento das moléculas eleitas, o desenvolvimento do sistema de entrega e a validação da relevância clínica e terapêutica, isolado ou em conjunto, dos dois novos alvos. Este projeto vai permitir terminar a fase de desenvolvimento e licenciar o programa para dar início aos ensaios regulamentares com vista à aprovação da nova terapia

Publicações:

Almeida C, Teixeira AL, Dias F, Morais M, Medeiros R. ***Extracellular Vesicles as Potential Therapeutic Messengers in Cancer Management.*** *Biology (Basel). 2023 Apr 27;12(5):665. doi: 10.3390/biology12050665.*

Almeida C, Teixeira AL, Dias F, Machado V, Morais M, Martins G, Palmeira C, Sousa ME, Godinho I, Batista S, Costa-Silva B, Medeiros R. ***Extracellular Vesicles Derived-LAT1 mRNA as a Powerful Inducer of Colorectal Cancer Aggressive Phenotype****. Biology (Basel), 2022. 11(1), doi*: 10.3390/biology11010145

Dias F, Almeida C, Teixeira AL, Morais M, Medeiros R. ***LAT1 and ASCT2 Related microRNAs as Potential New Therapeutic Agents against Colorectal Cancer Progression****. Biomedicines. 2021 16;9(2):195, doi*: 10.3390/biomedicines9020195

Lopes C, Pereira C, Medeiros R. ***ASCT2 and LAT1 Contribution to the Hallmarks of Cancer: From a Molecular Perspective to Clinical Translation***. *Cancers (Basel). 2021 Jan 8;13(2):203, doi*: 10.3390/cancers13020203