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 INTERNO

EXOmiRs4RCC - Renal cell carcinoma-derived exosome: the microRNA content as a new disease predictive biomarker and an opportunity to invasive/metastatic disease management under the genetic background (**REF.:** CI-IPOP-21-2015) 02/01/2019 - 30/12/2026 **Financiamento:** 7500€ **PI e Co-PI:** Ana Luísa Teixeira | Rui Medeiros

Um dos maiores paradigmas da oncobiologia é a falta de evidências relativamente ao que leva um tumor a metastizar. Deste modo, a compreensão dos mecanismos do processo metastático irá melhorar significativamente a gestão clínica da doença. A deteção dos níveis circulantes de miRNAs poderá proporcionar uma oportunidade para a definição de novos e mais acessíveis biomarcadores moleculares, úteis na motorização da progressão do CCR, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de novas terapias dirigidas. Perfis de miRNAs derivados de vesículas extracelulares (VEs-miRNAs) poderão ajudar a caracterizar o curso da doença, e permitir o ajustamento terapêutico antes do desenvolvimento de metástases, melhorando a sobrevivência dos doentes. A análise de um perfil de específico the VEs-miRNAs, avaliado a partir de amostras de sangue, pode ser uma estratégia mais precisa e menos invasiva, com potencial benefício de antecipar progressão do CCR. Adicionalmente, a identificação de polimorfismos genéticos funcionais em genes codificantes de proteínas envolvidas na biogénese de miRNAs poderá ser uma abordagem útil e complementar na compreensão da regulação dos mesmos.

Publicações:

Teixeira AL, Patrão AS, Dias F, Silva C, Vieira I, Silva JF, Ferreira M, Morais A, Maurício J and Medeiros R. ***AGO2 expression levels and related genetic polymorphisms: influence in renal cell progression and aggressive phenotypes****. Pharmacogenomics 2021. 22(16):1069-1079, doi: 10.2217/pgs-2021-0072*

Dias F; Teixeira AL; Nogueira I; Morais M; Maia J; Bodo C; Ferreira M; Silva A; Vilhena M; Lobo, J; et al. ***Extracellular Vesicles Enriched in hsa-miR-301a-3p and hsa-miR-1293 Dynamics in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients: Potential Biomarkers of Metastatic Disease****. Cancers (Basel) 2020, 12, doi:10.3390/cancers12061450*

Dias F.; Teixeira AL; Nogueira I; Morais M; Maia J; Bodo C; Ferreira M; Vieira I; Silva J; Lobo J; et al. ***Plasma Extracellular Vesicle-Derived TIMP-1 mRNA as a Prognostic Biomarker in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pilot Study****. Int J MolSci 2020, 21, doi:10.3390/ijms21134624*

EUPICPHARMADCP - Pharmacogenomic determinants of therapeutic response of urogynecological cancer (**REF.:** CI-IPOP-22-2015) 01/01/2016 - 30/12/2026
Financiamento: 7500€ **PI:** Rui Medeiros

O projeto tem como objetivo a caracterização dos mecanismos moleculares associados ao cancro e resposta ao tratamento, através da identificação de biomarcadores moleculares. No âmbito da Medicina de Precisão, o objetivo foca-se no estudo e validação de biomarcadores circulantes com relevância clínica, sendo a estratificação dos doentes e otimização das terapêuticas importantes abordagens na gestão dos doentes. Deste modo, propomos a incorporação da informação genética individual para clarificar como o património genético individual afeta a resposta e eficácia do tratamento ou o desenvolvimento de efeitos secundários ou adversos relacionados com o tratamento.

Publicações:

Neto BV, Tavares V, da Silva JB, Liz-Pimenta J, Marques IS, Carvalho L, Salgado L, Pereira D, Medeiros R. **Thrombogenesis-associated genetic determinants as predictors of thromboembolism and prognosis in cervical cancer**. Sci Rep. 2023, 13 1: 9519-

O vírus do papilloma humano de alto risco (human papillomavirus: HPV) é o fator etiológico de diversos tipos de cancro. Adicionalmente, sadmite-se que o microambiente tumoral tem um papel chave na progressão tumoral, permanecendo por clarificar alguns dos mecanismos associados. MicroRNAs e long non-coding RNAs são moléculas desreguladas em vários tipos de cancro induzidos pelo HPV, podendo afetar a biologia e progressão destas neoplasias. Deste modo, torna-se relevante clarificar e avaliar a interação destes intervenientes de modo a clarificar os processos moleculares associados.

9519. doi.org/10.1038/s41598-023-36161-w.

Silva J, Tavares V, Afonso A, Garcia J, Cerqueira F, Medeiros R. **Plasmatic MicroRNAs and Treatment Outcomes of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Hospital-Based Cohort Study and In Silico Analysis.** Int J Mol Sci. 2023, 24 10: 9101-9101. doi.org/10.3390/ijms24109101

Abreu, SC, Tavares, V, Carneiro, F and Medeiros, R. **Venous thromboembolism and prostate cancer: what about genetic markers?** Pharmacogenomics. 2021, 22, doi: https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0094

Afonso, A.; Silva, J.; Lopes, A.R.; Coelho, S.; Patrão, A.S.; Rosinha, A.; Carneiro, F.; Pinto, A.R.; Maurício, M.J.; Medeiros, R. **YB-1 variant and androgen receptor axis-targeted agents in metastatic castration-resistant prostate cancer patients**. Pharmacogenomics 2020, 21, 919-928, doi:10.2217/pgs-2020-0008

Tavares, V, Pinto, R, Assis, J, Coelho, S, Brandão, M, Alves, S, Pereira, D and Medeiros, I**mplications of venous thromboembolism GWAS reported genetic makeup in the clinical outcome of ovarian cancer patients**. The pharmacogenomics journal. 2021, 21) DOI: https://doi.org/10.1038/s41397-020-00201-9

Cardoso J, Medeiros R, Dias F**,** Costa I, Ferrari R, Berardo P and Perini J. **DROSHA rs10719 and DICER rs3742330 polymorphisms in endometriosis and different diseases: Case-control and review studies**. Exp Mol Pathol 2021, 119:104616. Doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104616

Brausi, M.; Hoskin, P.; Andritsch, E.; Banks, I.; Beishon, M.; Boyle, H.; Colecchia, M.; Delgado-Bolton, R.; Höckel, M.; Leonard, K.; et al. **ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Prostate cancer**. Crit Rev Oncol Hematol 2020, 148, 102861, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102861.

Morais, M.; Dias, F.**;** Resende, T.; Nogueira, I.; Oliveira, J.; Maurício, J.; Teixeira, A.L.; Medeiros, R. **Leukocytetelomerelength and hTERT genetic polymorphism rs2735940 influence the renal cell carcinoma clinical outcome**. Future Oncol 2020, 16, 1245-1255, doi:10.2217/fon-2019-0795

Morais, M.; Dias, F.; Teixeira, A.L.; Medeiros, R. **Telomere Length in Renal Cell Carcinoma: The Jekyll and Hyde Biomarker of Ageing of the Kidney**. Cancer Manag Res 2020, 12, 1669-1679, doi:10.2147/cmar.S211225

MIRNAVIRAL - microRNA-mediated viral regulation of the tumor microenvironment (**REF.:** CI-IPOP-66-2017) 01/01/2018 - 30/12/2026
Financiamento: 7500€ **PI:** Rui Medeiros

Publicações:

Costa AC, Santos JMO, Medeiros-Fonseca B, Oliveira PA, Bastos MMSM, Brito HO, Gil da Costa RM, Medeiros R. ***Characterizing the Inflammatory Microenvironment in K14-HPV16 Transgenic Mice: Mast Cell Infiltration and MicroRNA Expression****. Cancers (Basel). 2022 Apr 28;14(9):2216, doi: 10.3390/cancers14092216*

Dias TR, Santos JMO, Estêvão D, Costa NR, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, Bastos MMSM, Oliveira PA, Gil DA Costa RM, Medeiros R. ***Expression of LncRNAs in HPV-induced Carcinogenesis and Cancer Cachexia: A Study in K14-HPV16 Mice.*** *Anticancer Res. 2022 May;42(5):2443-2460, doi: 10.21873/anticanres.15723*

Brito HO, Calixto JRR, Medeiros R, da Costa RMG. ***Comment on DKK1 inhibits canonical Wnt signaling in human papillomavirus-positive penile cancer cells.*** *Transl Oncol. 2022 Feb;16:101326, doi: 10.1016/j.tranon.2021.101326*

Dias, T.R., Santos, J.M.O.,Gil da Costa, R.M.,Medeiros, R., ***Long non-coding RNAs regulate the hallmarks of cancer in HPV-induced malignancies****, Crit Rev Oncol Hematol, 161 (2021) 103310, doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103310*

Costa, A.C., Santos, J.M.O., Gil da Costa, R.M.,Medeiros, R., ***Impact of immune cells on the hallmarks of cancer: A literature review.*** *Crit Rev Oncol Hematol, 168 (2021) 103541 DOIhttps://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103541*

Mestre, V.F.; Medeiros-Fonseca, B.; Estêvão, D.; Casaca, F.; Silva, S.; Félix, A.; Silva, F.; Colaço, B.; Seixas, F.; Bastos, M.M.; Medeiros R et al. ***HPV16 is sufficient to induce squamous cell carcinoma specifically in the tongue base in transgenic mice****. The Journal of Pathology 2020, 251, 4-11, doi:10.1002/path.5387*

Peixoto da Silva S, Santos JMO, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, Oliveira PA, M MSMB, Gil da Costa RM, Medeiros R: ***Human papillomavirus 16-transgenic mice as a model to study cancer-associated cachexia****. Internationaljournal of molecular sciences 2020, 21(14).*

NeutroSAC - Cachexia Anorexia Syndrome and its Clinical, Pharmacogenomic and Biochemistry (**REF.:** CI-IPOP-118-2019) 01/01/2020-31/12/2026 **Financiamento:** 7500€ **PI:** Rui Medeiros

Uma síndrome denominada caquexia está frequentemente presente em doentes com cancro, aumentando a morbidade e mortalidade. Sabe-se que as citoquinas inflamatórias são peças-chave durante o desenvolvimento desta síndrome. Além disso, os microRNAs também têm emergido como sendo importantes moléculas na caquexia. A nossa hipótese é que os microRNAs podem atuar como mediadores na caquexia induzida pela inflamação.

Publicações:

Mota INR, Satari S, Marques IS, Santos JMO, Medeiros R. ***Adipose tissue rearrangement in cancer cachexia: The involvement of β3-adrenergic receptor associated pathways****. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2024 May;1879(3):189103. doi: 10.1016/j.bbcan.2024.189103*

Liz-Pimenta J, Tavares V, Neto BV, Santos JMO, Guedes CB, Araújo A, Khorana AA, Medeiros R. ***Thrombosis and cachexia in cancer: Two partners in crime?*** *Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Jun;186:103989. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.103989.*

Dias TR, Santos JMO, Estêvão D, Costa NR, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, Bastos MMSM, Oliveira PA, Gil DA Costa RM, Medeiros R. ***Expression of LncRNAs in HPV-induced Carcinogenesis and Cancer Cachexia: A Study in K14-HPV16 Mice.*** *Anticancer Res. 2022 May;42(5):2443-2460. doi: 10.21873/anticanres.15723. doi: 10.21873/anticanres.15723.*

Santos JMO, Peixoto da Silva S, Bastos MMSM, Oliveira PA, Gil da Costa RM, Medeiros R. ***Decoding the role of inflammation-related microRNAs in cancer cachexia: a study using HPV16-transgenic mice and in silico approaches****. J Physiol Biochem. 2022 May;78(2):439-455. doi: 10.1007/s13105-021-00866-1.*

Santos JMO, Costa AC, Dias TR, Satari S, Costa E Silva MP, da Costa RMG, Medeiros R. ***Towards Drug Repurposing in Cancer Cachexia: Potential Targets and Candidates****. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Oct 26;14(11):1084. doi:10.3390/ph14111084.*

GWASPHARMAGEN -GWAS and Data Science as putative approaches for identifying pharmacogemomics determinants of response to therapy (**REF.:** CI-IPOP-91-2018) 01/01/2019-31/12/2026 **Financiamento:** 55000€
PI: Rui Medeiros

Este projeto tem como objetivo a utilização da informação GWAS e Bases de Dados internacionais na identificação de determinantes Farmacogenómicos de potencial utilização na avaliação da resposta a terapia

CANONIC - Assessment of Response to Medicinal Cannabis in Patients with Chronic Cancer Pain: A Pharmacogenomic Profile (**REF.:** CI-IPOP-99-2025) 01/01/2026-31/12/2027 **Financiamento:** 7500€ **Co-PI:** Rui Medeiros

O projeto CANONIC pretende avaliar a eficácia e segurança da canábis medicinal em doentes adultos com dor oncológica crónica com características neuropáticas, refratária aos tratamentos convencionais. O estudo irá acompanhar, durante seis meses, doentes seguidos no IPO Porto que iniciem tratamento com canábis medicinal, analisando o impacto da terapêutica na intensidade da dor, funcionalidade e qualidade de vida através de questionários validados. Paralelamente, serão recolhidas amostras biológicas para estudar o perfil farmacogenómico dos participantes, procurando identificar variantes genéticas associadas à resposta terapêutica e à ocorrência de efeitos adversos. O objetivo é contribuir para uma utilização mais eficaz, segura e personalizada da canábis medicinal, permitindo compreender quais os doentes com maior probabilidade de beneficiar desta abordagem terapêutica e reduzindo a variabilidade na resposta ao tratamento.