

Universidade do Minho

Investigating the genomic profile of inherited prostate cancer using whole exome sequencing data

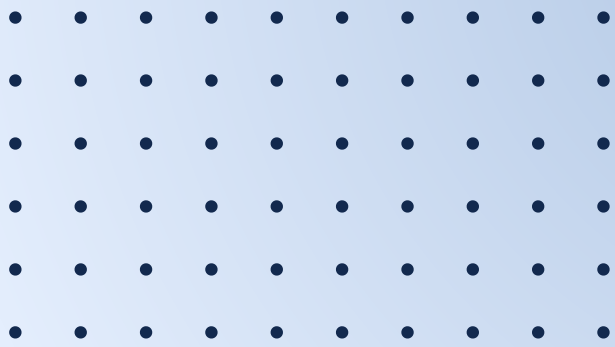
Alexandre Sá Ferreira
PG55691

Presentation

June | 2025

Contextualização

Cancro da Prostata



Mundo

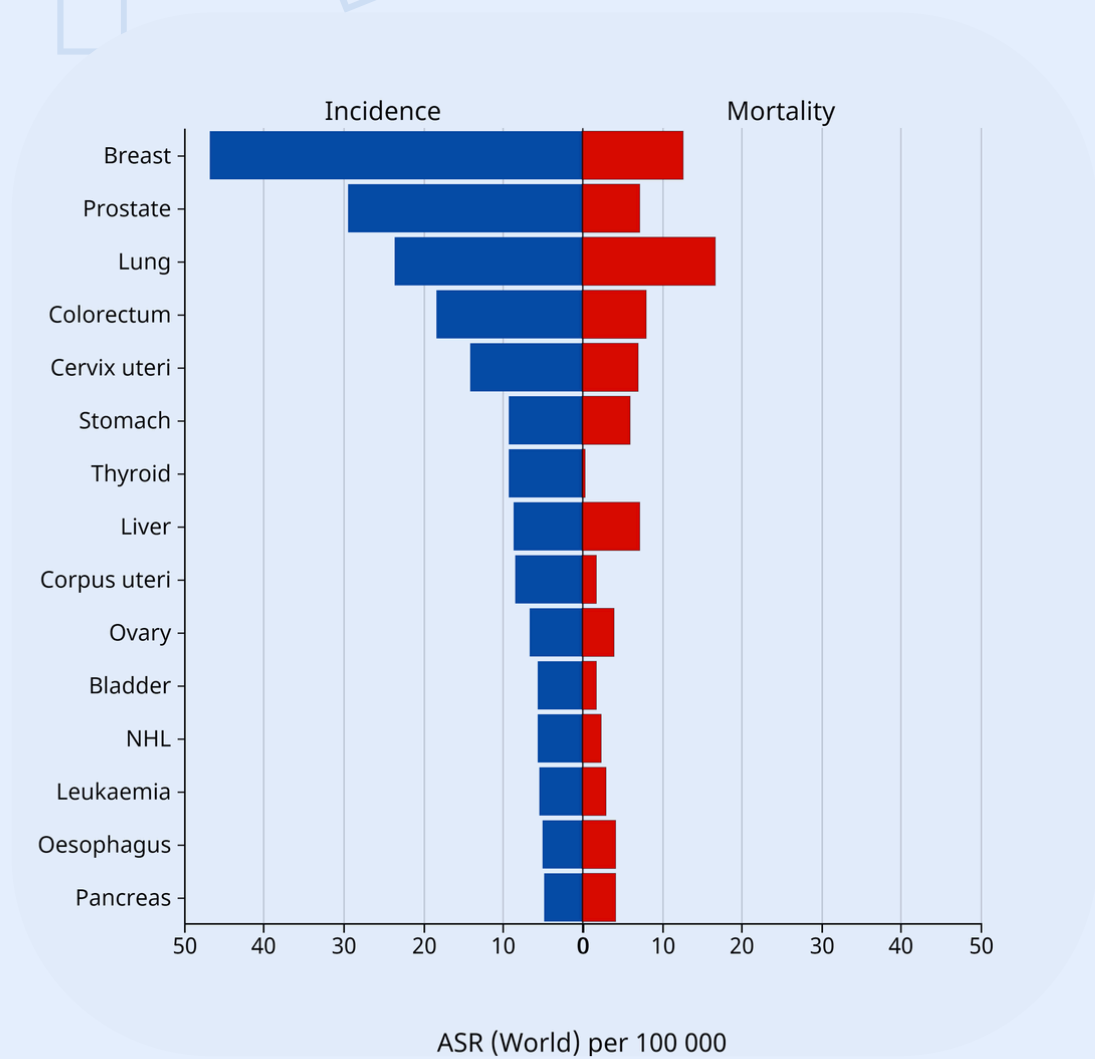


Fig.1

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022

Europa

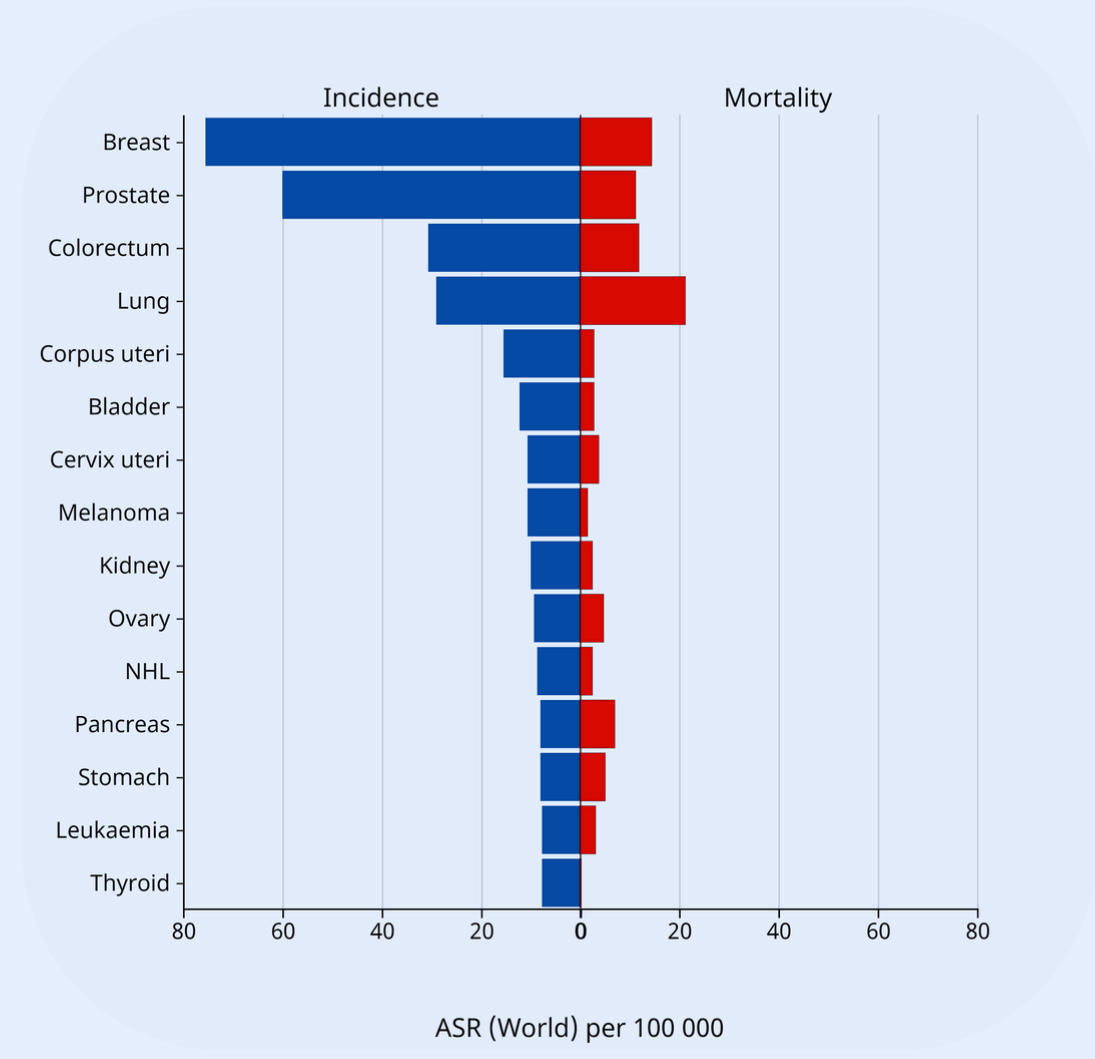


Fig.2

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022

Europa: Homens

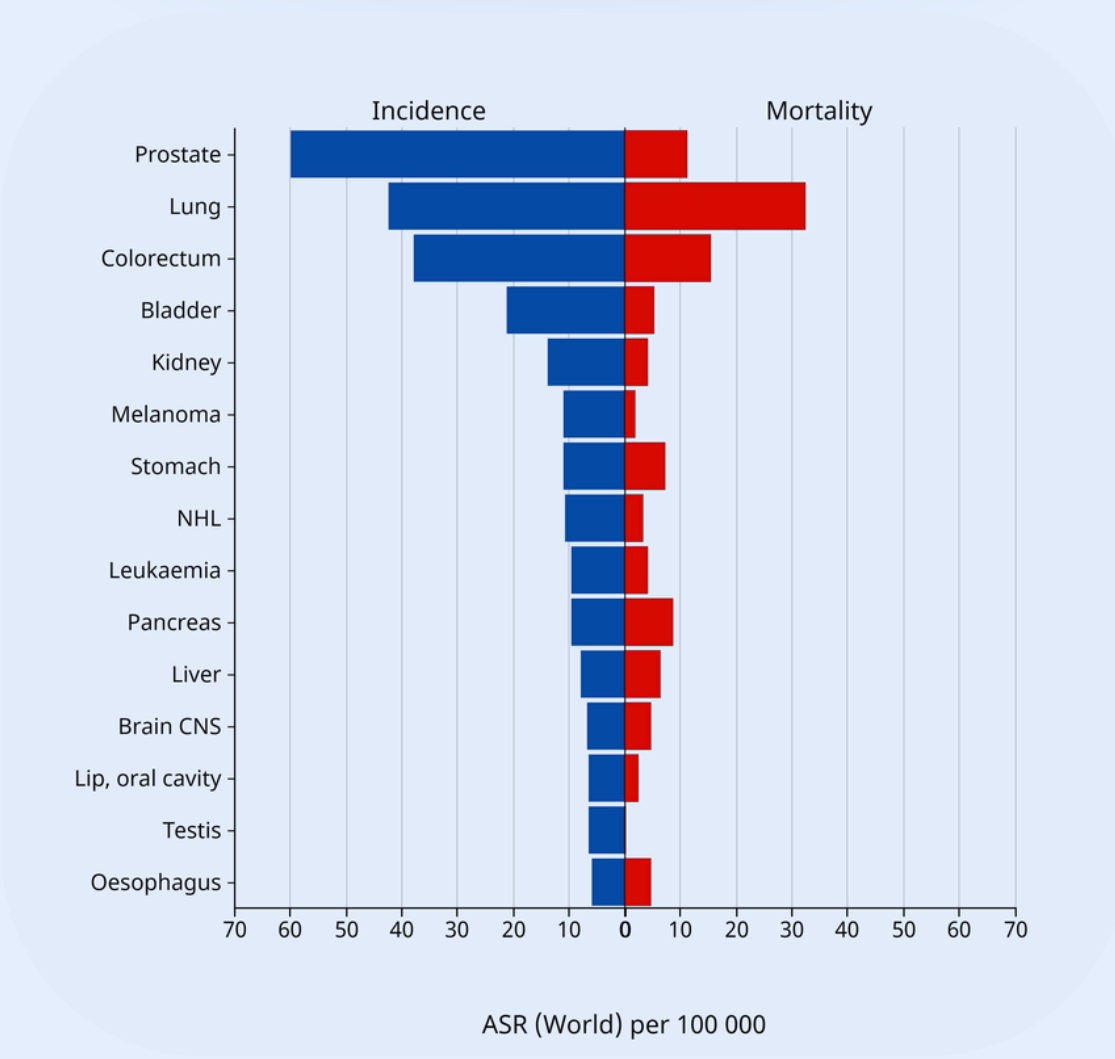
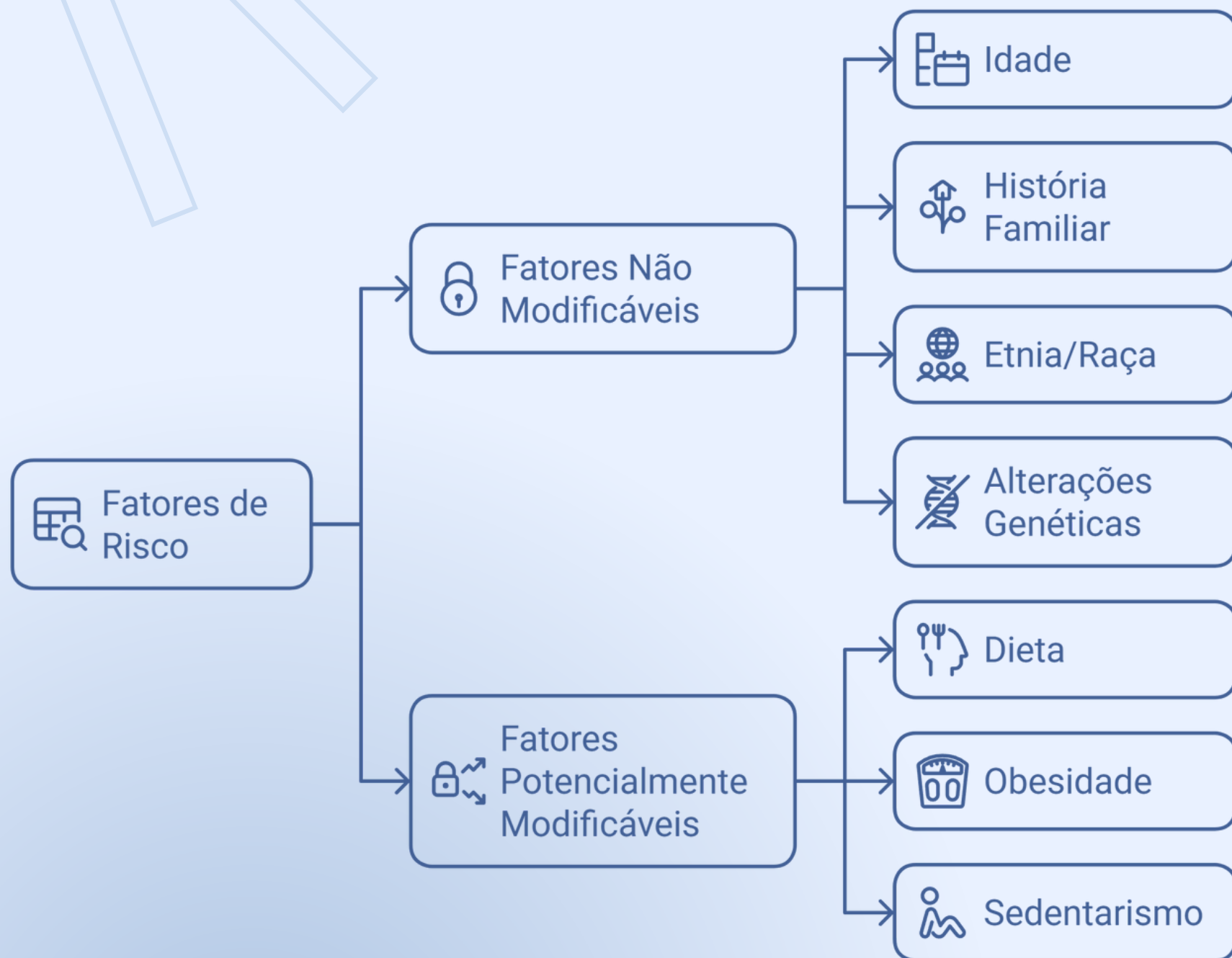
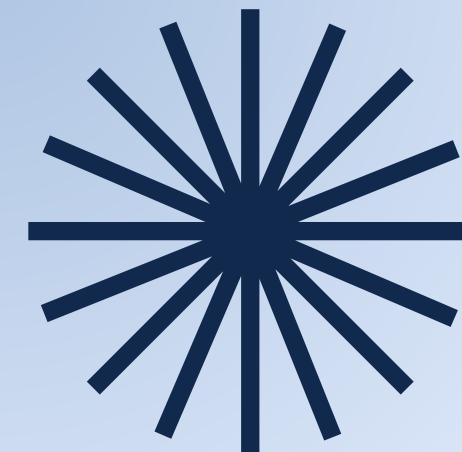


Fig.3

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Males, in 2022

Etiologia



É o fator de risco mais importante. A maioria dos diagnósticos ocorre acima dos 65 anos

Critérios de Johns Hopkins: ≥ 3 familiares de 1º grau afetados, ≥ 3 gerações sucessivas, ou ≥ 2 casos com diagnóstico < 56 anos.

Homens afrodescendentes têm maior risco de desenvolver e de apresentar formas mais agressivas da doença.

Síndromes hereditárias podem aumentar o risco em 40% a 50%



Outro fatores como dieta, hábitos tabagistas, obesidade, e sedentarismo foram confirmados como fatores de peso tanto na incidência como na mortalidade

Causas Genéticas

Objetivo: Encontrar causa da herdabilidade para aconselhamento genético

Hereditários por explicar (agregação familiar)
~13%

Hereditários explicados (mutações conhecidas)

~2%

Principais Síndromes:

- **HBOC:** Mutação em BRCA1/2, PALB2, ATM, CHEK2 — genes de homologous recombination (HR)
- **Lynch Syndrome:** Mutação em genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).
- **HOXB13**

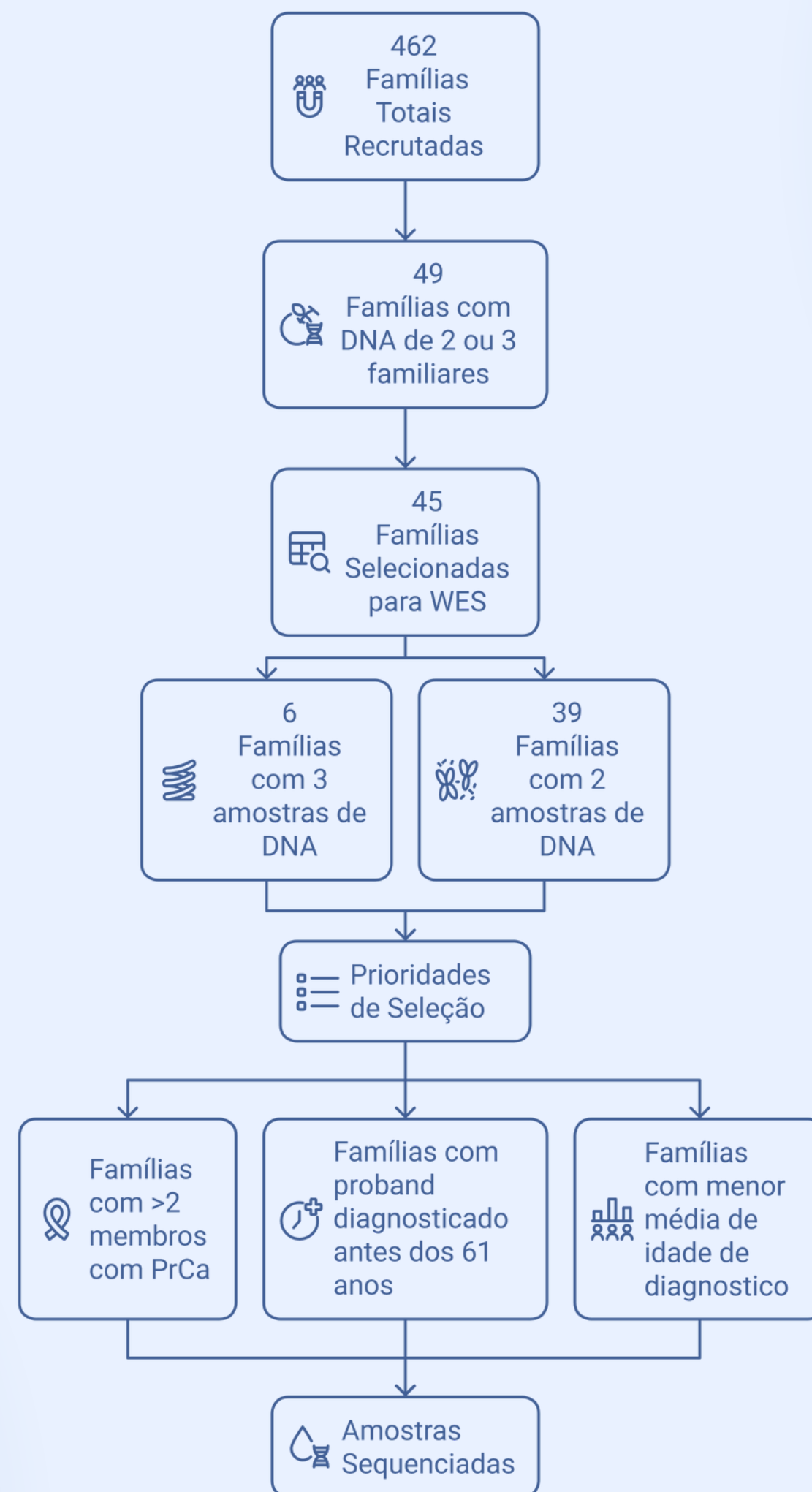
Esporádicos
85%

Kafka M, Surcel C, Heidegger I. Recent Insights on Genetic Testing in Primary Prostate Cancer. Mol Diagn Ther. 2021;25:425–38.

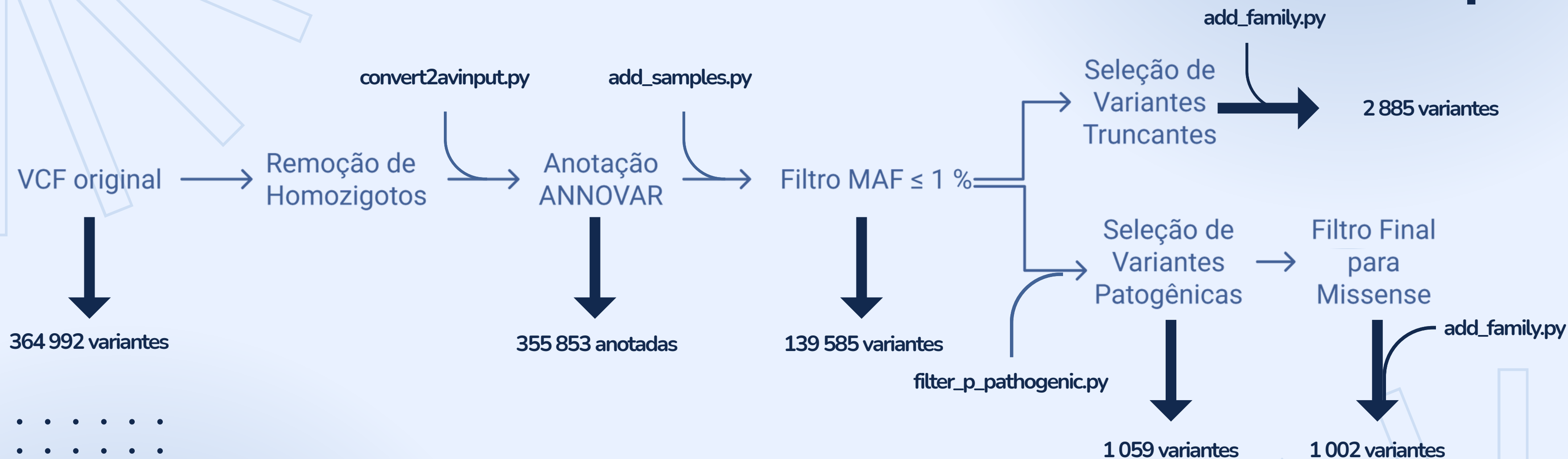
Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. JAMA Oncol. 2019;5(4):523–8.

Das S, Salami SS, Spratt DE, Kaffenberger SD, Jacobs MF, Morgan TM. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. J Urol. 2019;202(2):223–30.

Critérios de seleção



Data workflow



Scripts:

- `convert2avinput.py` – Normalização de variantes (VCF → AVINPUT)
- `add_samples.py` – Adicionar coluna “Samples” ao CSV anotado
- `filter_p_pathogenic.py` – Filtrar variantes potencialmente patogênicas
- `add_family.py` – Adicionar coluna “Family”

Analise em R

MAFtools

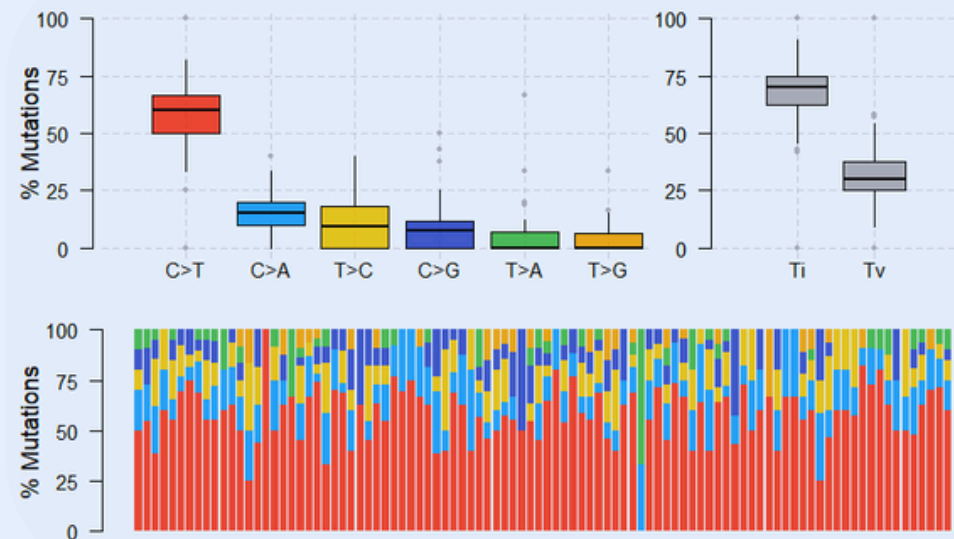


Fig 4 - plotTITv do objeto maf criado a partir do csv.

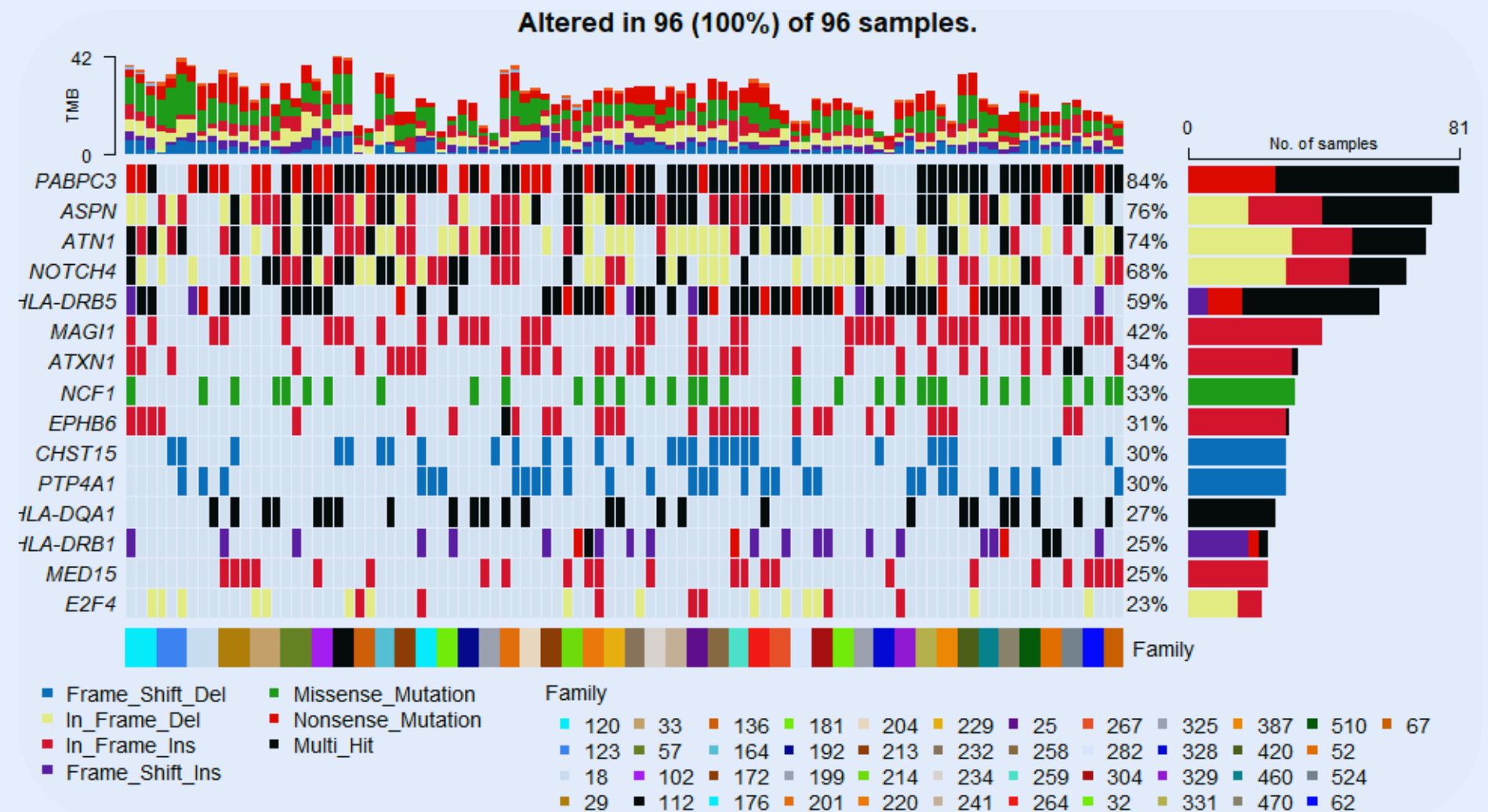


Fig 6- Oncoplot do objeto maf criado a partir do csv.

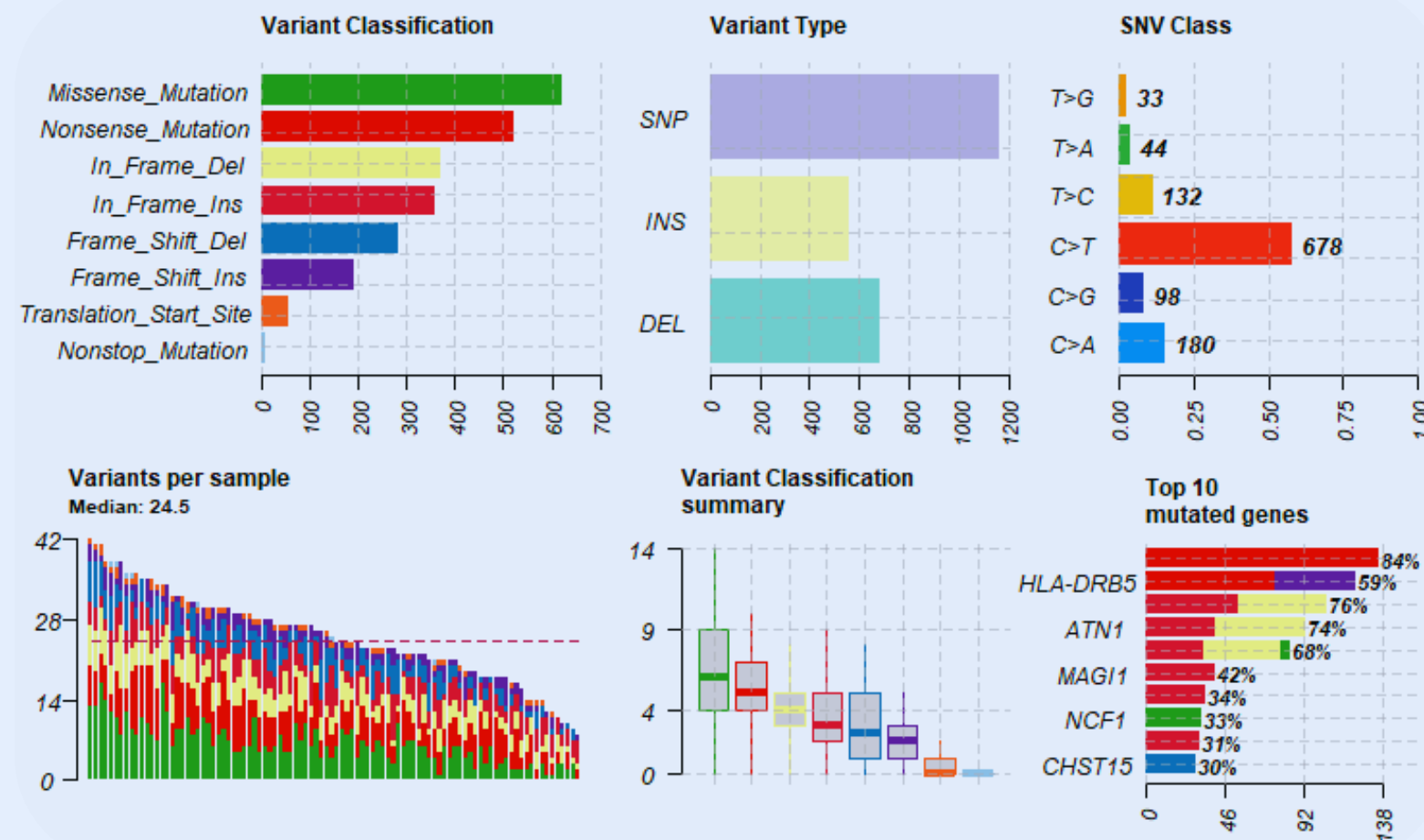
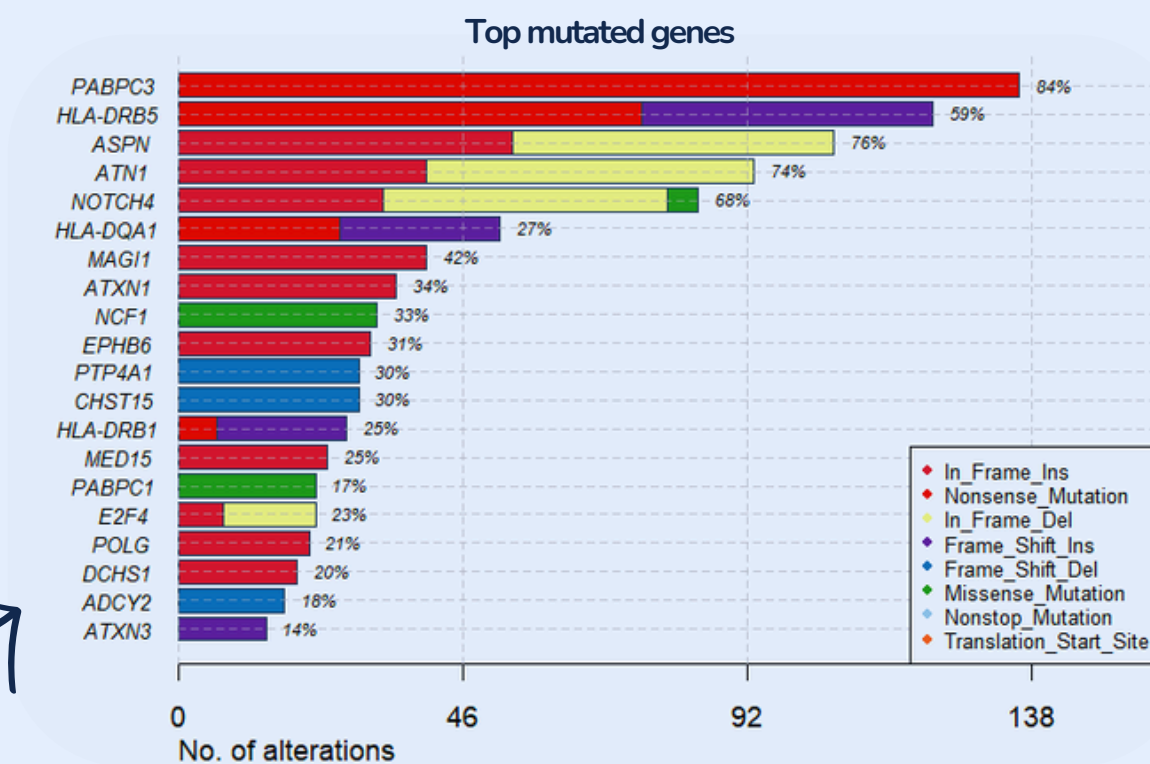


Fig 5 - Summary do objeto maf criado a partir do csv.



Analise em R

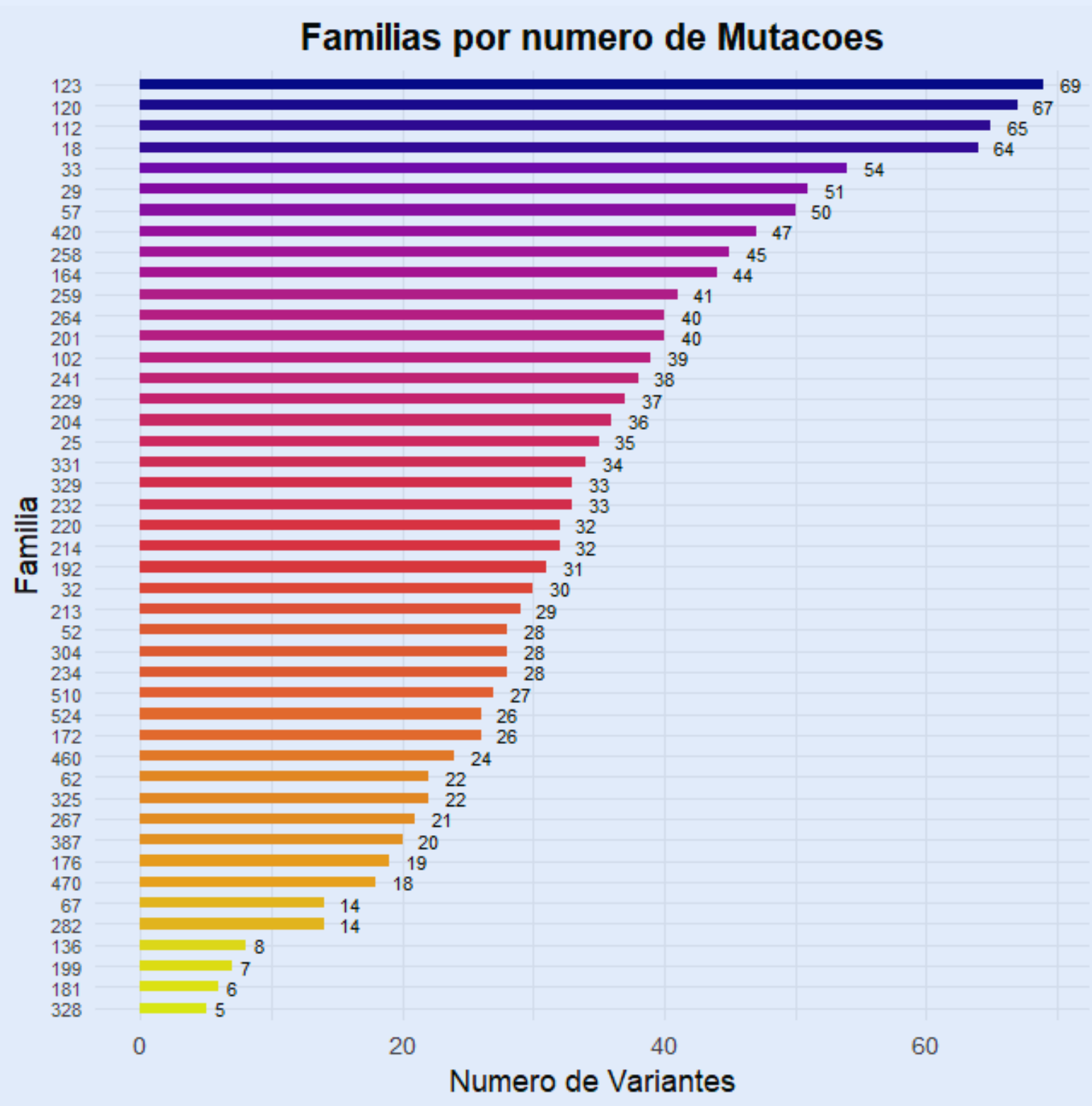


Fig 7 - Grafico de barras das familias por ordem de mutações

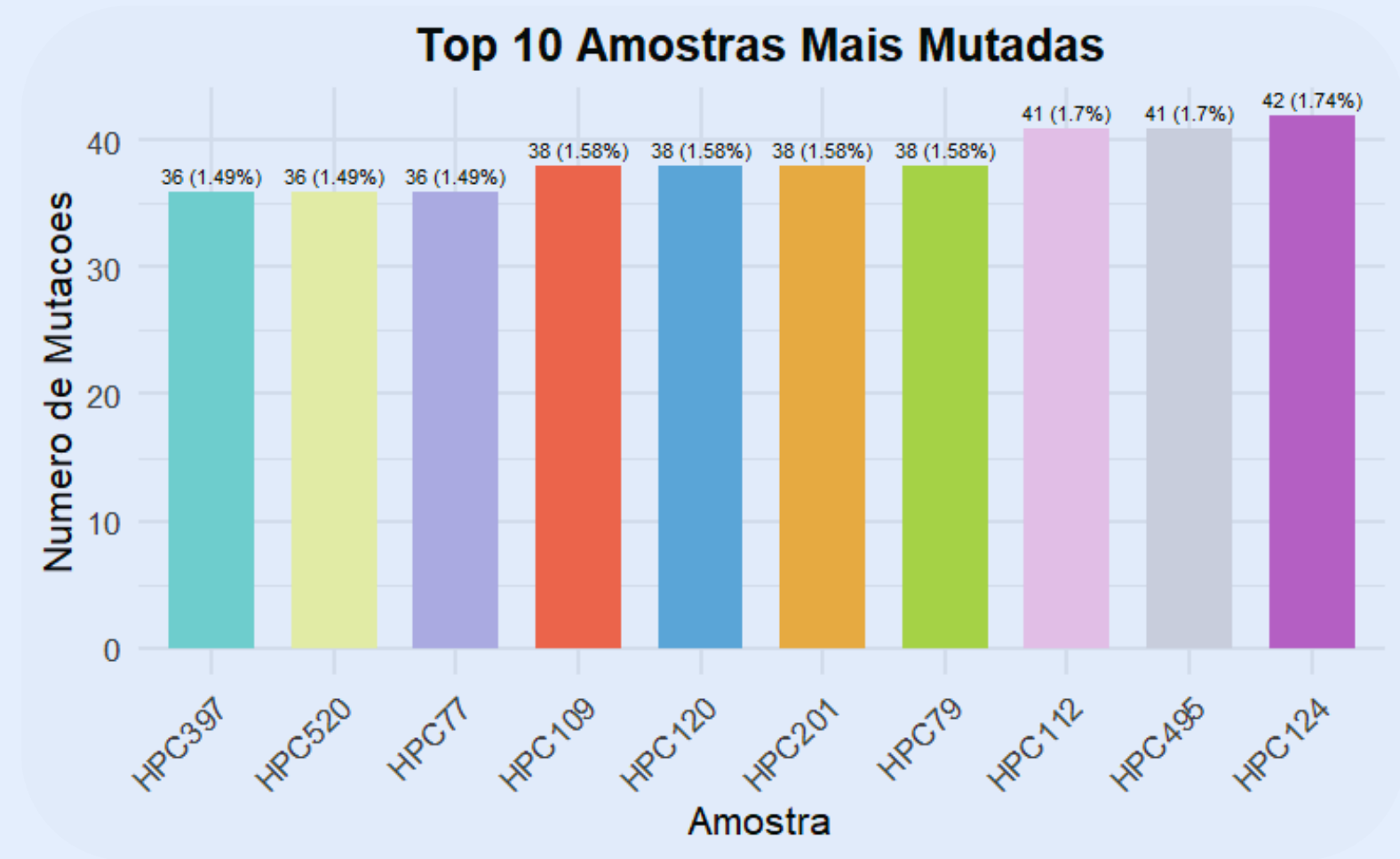


Fig 8 - Grafico de barras das 10 amostras mais mutadas

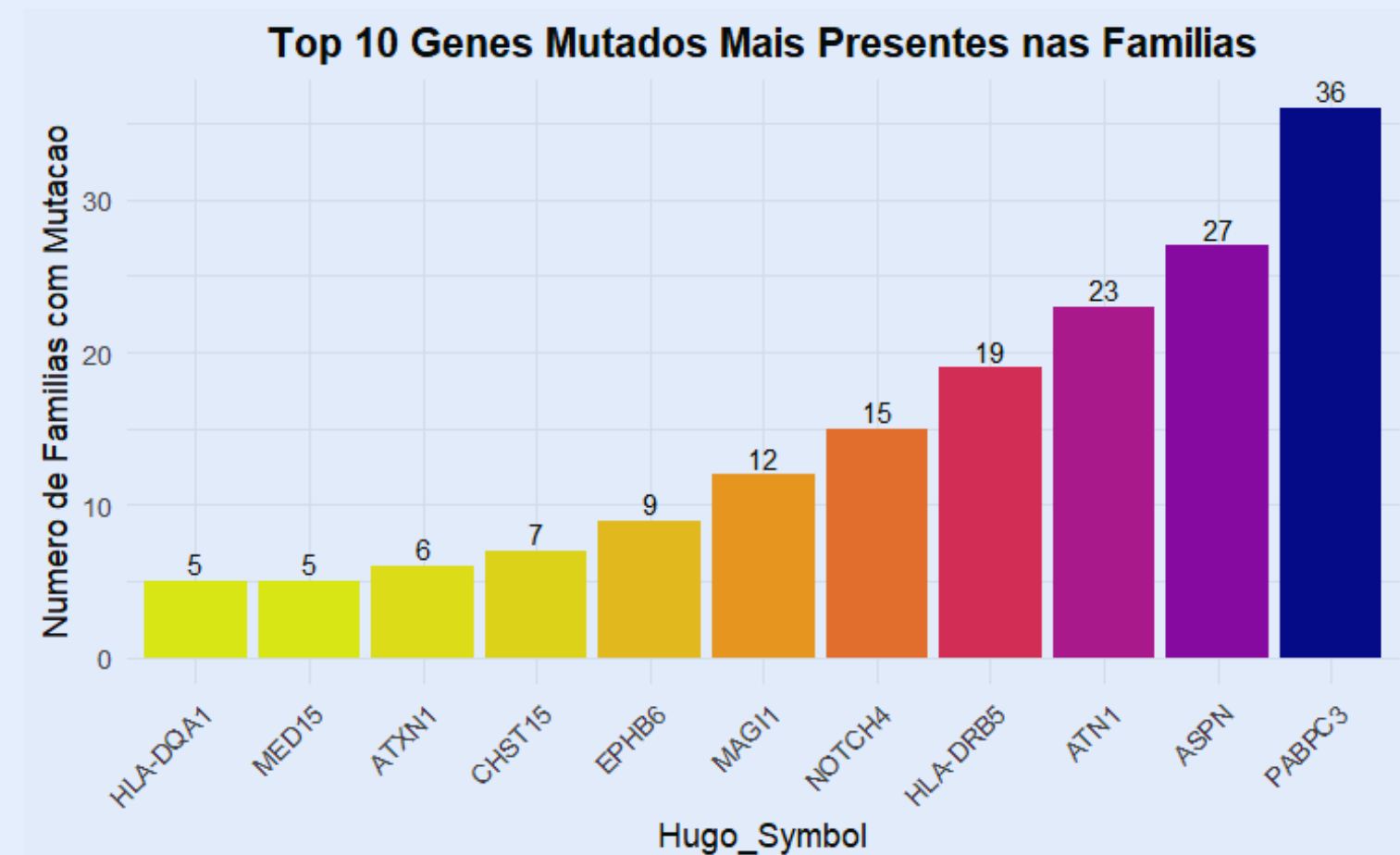


Fig 9 - Grafico de barras dos 10 genes mutados presentes em mais familias.

Objetivos

01.

Filtragem correta das variáveis, para um estudo e identificação dos genes significativamente alterados, usando ferramentas como MutSigCV e OncodriveFML.

02.

De seguida, Gene Set Enrichment Analysis, para identificar possíveis, processos biológicos e pathways implicados na susceptibilidade ao Cancro da Próstata .

03.

Analisar variantes segregadas na família, para poder encontrar causa de herdabilidade, para posterior aconselhamento genético.



THANK YOU



—