

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

Grupo de Oncogenética

PROJETOS COM FINANCIAMENTO INTERNO

HPC – “Predisposição hereditária para cancro da próstata” (PI 63-CI-IPOP-24-2015), Budget: 75K€ (2015-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição (2000 caracteres, sem espaços)

Este projeto tem como objetivo descobrir a variação germinativa subjacente à suscetibilidade ao cancro da próstata, descobrindo a herdabilidade em falta através da combinação de sequenciação de exomas e análises de haplótipos numa população com fortes efeitos fundadores. Em parte também financiado pelos projectos anteriores da FCT “The role of chromosome segregation machinery defects in genetic predisposition to prostate cancer” (POCI-01-0145-FEDER-028245; 236.030,31€; PI Paula Paulo) and “Inherited predisposition to prostate cancer: finding the missing heritability by combining exome sequencing and haplotype analyses in a population with strong founder effects” (PTDC/DTPPIC/1308/2014; 196.030,00 €; PI Manuel Teixeira).

Publications:

- Silva MP, Ferreira LT, Brás NF, Torres L, Brandão A, Pinheiro M, Cardoso M, Resende A, Vieira J, Palmeira C, Martins G, Silva M, Pinto C, Peixoto A, Silva J, Henrique R, Maia S, Maiato H, Teixeira MR, Paulo P. **BUB1B monoallelic germline variants contribute to prostate cancer predisposition by triggering chromosomal instability.** J Biomed Sci. 2024; 31(1):74. doi: 10.1186/s12929-024-01056-z. PMID: 39014450.
- Paulo P, Cardoso M, Brandão A, Pinto P, Falconi A, Pinheiro M, Cerveira N, Silva R, Santos C, Pinto C, Peixoto A, Maia S, Teixeira MR. **Genetic landscape of homologous recombination repair genes in early-onset/familial prostate cancer patients.** Genes Chromosomes Cancer. 2023; 62(12):710-720. doi: 10.1002/gcc.23190. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37436117.
- Cardoso M, Maia S, Brandão A, Sahasrabudhe R, Lott P, Belter N, Carvajal-Carmona LG, Paulo P, Teixeira MR. **Exome sequencing of affected duos and trios uncovers PRUNE2 as a novel prostate cancer predisposition gene.** Br J Cancer. 2023; 128(6):1077-1085. doi: 10.1038/s41416-022-02125-6. PMID: 36564567.
- Brandão A, Paulo P, Maia S, Pinheiro M, Peixoto A, Cardoso M, Silva MP, Santos C, Eeles RA, Kote-Jarai Z, Muir K, Ukgpcs Collaborators, Schleutker J, Wang Y, Pashayan N, Batra J, Apcb BioResource, Grönberg H, Neal DE, Nordestgaard BG, Tangen CM, Southey MC, Wolk A, Albanes D, Haiman CA, Travis RC, Stanford JL, Mucci LA, West CML, Nielsen SF, Kibel AS, Cussenot O, Berndt SI, Koutros S, Sørensen KD, Cybulski C, Grindedal EM, Park JY, Ingles SA, Maier C, Hamilton RJ, Rosenstein BS, Vega A, The Impact Study Steering Committee And Collaborators, Kogevinas M, Wiklund F, Penney KL, Brenner H, John EM, Kaneva R, Logothetis CJ, Neuhausen SL, Ruyck K, Razack A, Newcomb LF, Canary Pass Investigators, Lessel D, Usmani N, Claessens F, Gago-Dominguez M, Townsend PA, Roobol MJ,

The Profile Study Steering Committee, The Practical Consortium, Teixeira MR. **The CHEK2 Variant C.349A>G Is Associated with Prostate Cancer Risk and Carriers Share a Common Ancestor**. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(11):3254. doi: 10.3390/cancers12113254. PMID: 33158149.

- Paulo P, Maia S, Pinto C, Pinto P, Monteiro A, Peixoto A, Teixeira MR. **Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer**. *PLoS Genet*. 2018; 14(4):e1007355. doi: 10.1371/journal.pgen.1007355. PMID: 29659569.
- Maia S, Cardoso M, Paulo P, Pinheiro M, Pinto P, Santos C, Pinto C, Peixoto A, Henrique R, Teixeira MR. **The role of germline mutations in the BRCA1/2 and mismatch repair genes in men ascertained for early-onset and/or familial prostate cancer**. *Fam Cancer*. 2016; 15(1):111-21. doi: 10.1007/s10689-015-9832-x. PMID: 26289772.
- Maia S, Cardoso M, Pinto P, Pinheiro M, Santos C, Peixoto A, Bento MJ, Oliveira J, Henrique R, Jerónimo C, Teixeira MR. **Identification of Two Novel HOXB13 Germline Mutations in Portuguese Prostate Cancer Patients**. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132728. doi: 10.1371/journal.pone.0132728. PMID: 26176944.

CaGaGen – “Identificação de mutações germinativas por sequenciação de nova geração de painel de genes no cancro gástrico tubular e misto tubular-difuso familiar” (PI 84-CI-IPOP-56-2017), Orçamento: 90 mil € (2017-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto visa identificar genes adicionais envolvidos na predisposição hereditária para cancro gástrico difuso, tubular e misto, o que pode permitir vigilância clínica e/ou profilaxia orientada pelo genótipo.

Publicações:

- Guerra J, Estrada-Florez AP, Lott PC, Pinto C, Pinheiro M, Chiu KA, Montoya DJ, Zhang H, Polanco-Echeverry GM, Pinto P, Peixoto A, Santos C, Barbosa A, Silva J, Suarez-Olaya J, Castro-Valencia F, Molina G, Corvalán AH, Della Valle A, Castela JE, Fernandez-Fernandez N, Cid L, Rios-Sarabia N, Medrano R, Mantilla A, Echeverry de Polanco MM, Rivera-Herrera AL, Riaño-Moreno J, Parra-Medina R, González-Castrillón LM, Dominguez R, Isidoro AR, Silva F, Morgan DR, Cock-Rada AM, Sanabria-Salas MC, Bohorquez MH, Torres J, Teixeira MR, Carvajal-Carmona LG; Consorcio Galicia; Hispanic Gastric Cancer Genetics Collaborative Group. **The role of multi-organ cancer predisposition genes in the risk of inherited and histologically diverse gastric cancer**. *EBioMedicine*. 2025; 116:105759. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105759. PMID: 40446793.
- Guerra J, Pinto C, Pinto P, Pinheiro M, Santos C, Peixoto A, Escudeiro C, Barbosa A, Porto M, Francisco I, Lopes P, Isidoro AR, Cunha AL, Albuquerque C, Claro I, Oliveira C, Silva J, Teixeira MR. **Frequency of CDH1, CTNNA1 and CTNND1 germline variants in families with diffuse and mixed gastric cancer**. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(17):4313. doi: 10.3390/cancers15174313. PMID: 37686589.

- Fewings E, Larionov A, Redman J, Goldgraben MA, Scarth J, Richardson S, Brewer C, Davidson R, Ellis I, Evans DG, Halliday D, Izatt L, Marks P, McConnell V, Verbist L, Mayes R, Clark GR, Hadfield J, Chin SF, Teixeira MR, Giger OT, Hardwick R, di Pietro M, O'Donovan M, Pharoah P, Caldas C, Fitzgerald RC, Tischkowitz M.
Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3(7):489-498. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30079-7. PMID: 29706558.
- Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, Toal T, Estrada AP, Suarez JJ, Brea-Fernández A, Cameselle-Teijeiro J, Pinto C, Ramos I, Mantilla A, Prieto R, Corvalan A, Norero E, Alvarez C, Tapia T, Carvallo P, Gonzalez LM, Cock-Rada A, Solano A, Neffa F, Della Valle A, Yau C, Soares G, Borowsky A, Hu N, He LJ, Han XY; Latin American Gastric Cancer Genetics Collaborative Group; Taylor PR, Goldstein AM, Torres J, Echeverry M, Ruiz-Ponte C, Teixeira MR, Carvajal-Carmona LG.
Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which regulate DNA recombination repair, in patients with gastric cancer. Gastroenterology. 2017; 152(5):983-986.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.010. PMID: 28024868.

ETS-EGFR-PC – “Exploração in vitro do potencial terapêutico dos inibidores da via do EGFR em células de cancro da próstata com rearranjos ETS” (PI 207-CI-IPOP-30-2023), Orçamento: 55 mil € (2023-) (IP: Paula Paulo)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar o potencial terapêutico de inibidores de EGFR e STAT3 em linhas celulares de cancro da próstata com sobre-expressão de ETV1 ou ETV4 in vitro, isoladamente ou em combinação com um inibidor de GRPR.

Publicações:

- Paiva EG, Orr B, Azeredo A, Brandão A, Teixeira MR, Paulo P. **EGFR-STAT3 activation provides a therapeutic rationale for targeting aggressive ETV1-positive prostate cancer.** Mol Oncol. 2025;19(11): p.3287-3304. doi: 10.1002/1878-0261.70069. PMID: 40808640.

ctDNA-BRCA – “Identificação de mutações somáticas e germinativas no DNA tumoral circulante em pacientes com cancro do ovário e em portadores de mutação germinativa BRCA1/BRCA2 submetidos a rastreio de cancro” (PI 71-CI-IPOP-35-2016), Orçamento: 90 mil € (2016-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto visa explorar o uso de ctDNA como uma alternativa para testes genéticos preditivos não invasivos para terapia direcionada em pacientes com cancro do ovário com mutações germinativas ou somáticas de BRCA1/2, bem como no cenário de rastreio de cancro em portadores de alto risco com mutações germinativas nos genes *BRCA1/2*.

Publicações:

- Barbosa A, Pinto P, Peixoto A, Guerra J, Pinheiro M, Santos C, Pinto C, Escudeiro C, Bartosch C, Santos R, Brandão A, Silva J, Teixeira MR. **Next generation sequencing of tumor and matched plasma samples: identification of somatic variants in ctDNA from ovarian cancer patients.** Front Oncol. 2021; 11:754094. doi: 10.3389/fonc.2021.754094. PMID: 34660321.
- Barbosa A, Pinto P, Peixoto A, Guerra J, Pinto C, Santos C, Pinheiro M, Escudeiro C, Bartosch C, Silva J, Teixeira MR. **Gene Panel Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients Significantly Increases the Yield of Clinically Actionable Germline Variants beyond BRCA1/BRCA2.** Cancers (Basel). 2020; 12(10):2834. doi: 10.3390/cancers12102834. PMID: 33008098.
- Peixoto A, Pinto P, Guerra J, Pinheiro M, Santos C, Pinto C, Santos R, Escudeiro C, Bartosch C, Canário R, Barbosa A, Gouveia A, Petiz A, Abreu MH, Sousa S, Pereira D, Silva J, Teixeira MR. **Tumor Testing for Somatic and Germline BRCA1/BRCA2 Variants in Ovarian Cancer Patients in the Context of Strong Founder Effects.** Front Oncol. 2020; 10:1318. doi: 10.3389/fonc.2020.01318. PMID: 32850417.
- Barbosa A, Peixoto A, Pinto P, Pinheiro M, Teixeira MR. **Potential clinical applications of circulating cell-free DNA in ovarian cancer patients.** Expert Rev Mol Med. 2018; 20:e6. doi: 10.1017/erm.2018.5. PMID: 30558693.

ctDNA-Cancer – “Validação de biópsias líquidas para testes preditivos de biomarcadores, monitorização da resposta terapêutica e identificação do mecanismo de resistência em pacientes com cancro” (PI 82-CI-IPOP-54-2017), Orçamento: 35 mil € (2017-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar a deteção de alterações genéticas no ctDNA como ferramenta para testes preditivos de biomarcadores, monitorização da resposta terapêutica e identificação de mecanismos de resistência em pacientes com cancro candidatos ou em tratamento com terapias biológicas dirigidas.

Publicações:

- Pinheiro M, Peixoto A, Rocha P, Veiga I, Pinto C, Santos C, Pinto P, Guerra J, Escudeiro C, Barbosa A, Silva J, Teixeira MR. **KRAS and NRAS mutational analysis in plasma ctDNA from patients with metastatic colorectal cancer by real-time PCR and digital PCR.** Int J Colorectal Dis. 2022; 37(4):895-905. doi: 10.1007/s00384-022-04126-6. PMID: 35303157.

HLEU – “Predisposição hereditária para neoplasias hematológicas malignas” (PI 206-CI-IPOP-29-2023), Orçamento: 5 mil € (2023-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo identificar variantes germinativas que sejam responsáveis por predisposição hereditária para neoplasias hematológicas malignas, com ou sem associação com outras neoplasias, em pacientes com histórico pessoal e/ou familiar da doença.

Publicações:

- Querido I, Pinto C, Arinto P, Brandão A, Santos C, Pinheiro M, Guerra J, Silva J, Peixoto A, Teixeira MR. **A Novel Deleterious Variant and a Founder Effect in Four New Families of MBD4-Associated Neoplasia Syndrome Recruited Over a Period of 20 Years**. Clin Genet. 2025. doi: 10.1111/cge.70014. Epub ahead of print. PMID: 40605265.

LUNG-ctDNA – “Caracterização de mecanismos de resistência a terapia-alvo em CPNPC positivo para EGFR/ALK/ROS1/BRAF NGS de painel de genes em DNA livre de células circulante” (PI 138-CI-IPOP-126-2019), Orçamento: 15 mil € (2021) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar a sensibilidade do NGS do ctDNA para detetar a alteração molecular primária em pacientes com CPNPC que progridem após tratamento direcionado de primeira linha com uma terapia biológica aprovada para esses subtipos moleculares, descrever o padrão de mecanismos de resistência em pacientes com CPNPC positivo para *EGFR*, *BRAF*, *ALK* ou *ROS1* que progrediu após tratamento de primeira linha, avaliar a taxa de acesso potencial a outras terapias direcionadas aprovadas ou *off-label*, e para avaliar o impacto potencial desta estratégia para reduzir a taxa de rebiópsias nestes pacientes.

VATER – “Padrão de alterações genéticas somáticas e germinativas em carcinomas ampulares” (PI 140-CI-IPOP-128-2020), Orçamento: 15 mil € (2019-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo realizar a pesquisa de mutações *BRCA1/BRCA2* em numa grande série de carcinomas da ampola de Vater para confirmar a associação que identificamos anteriormente de mutações nesses genes com esta neoplasia rara, para avaliar a presença de variantes deletérias da linha germinativa em outros genes envolvidos na reparação de DNA, nomeadamente, genes da via da anemia de Fanconi e genes envolvidos na recombinação homóloga em pacientes com carcinomas ampulares, e caracterizar o padrão de variantes somáticas em genes de reparação de ADN em carcinomas ampulares.

MetPC – “Detecção simultânea de mutações germinativas e somáticas em genes de reparação de DNA por sequenciação de nova geração de amostras de tumor e de DNA livre de células de doentes com cancro da próstata metastático” (PI 141-CI-IPOP-129-2020), Orçamento: 75 mil € (2021-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar a viabilidade e a sensibilidade da deteção de mutações germinativas e somáticas em genes de recombinação homóloga em DNA em circulação livre de células (cfDNA) em pacientes com cancro da próstata metastático que não possuem uma amostra de tumor de arquivo analisável ou disponível.

PATHSEARCH – “Compreender as bases poligénicas da predisposição hereditária para o cancro da próstata: uma abordagem integrativa multi-ómica que combina genómica e transcriptómica” (PI 161-CI-IPOP-154-2021), Orçamento: 10 mil € (2022-) (IP: Andreia Brandão)

Descrição do projeto

Este projeto visa compreender a base poligénica da predisposição hereditária para cancro da próstata utilizando uma abordagem integrativa multi-ómica, combinando estratégias genómicas e transcriptómicas.

TREATCILIA – “Exploração terapêutica dos defeitos da ciliogênese no cancro da próstata – construindo pontes” (PI 162-CI-IPOP-155-2021), Orçamento: 45 mil € (2022-) (PI: Paula Paulo)

Descrição do projeto

Este projeto visa utilizar estratégias baseadas em células para rastrear variantes genéticas e compostos direcionados a genes relacionados com os cílios para o desenvolvimento e terapia do cancro da próstata.

POLYRISK – “Impacto da sequenciação de nova geração multigénica e de risco poligénico na predisposição para cancro da mama” (PI 163-CI-IPOP-156-2021), Orçamento: 10 mil € (2022-) (PI: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar a prevalência de variantes patogénicas em genes de suscetibilidade em pacientes com cancro da mama que não preenchem aos critérios da NICE, mas que cumprem aos critérios MCGplus para testes genéticos.

ETS-EGFR-CRC – “Identificação de marcadores de resistência à terapia anti-EGFR no carcinoma colorretal” (PI 205-CI-IPOP-08-2023), Orçamento: 5 mil € (2023-) (PI: Paula Paulo)

Descrição do projeto

Este projeto visa compreender se a expressão de fatores de transcrição PEA3 e/ou GRPR está associada à resistência à terapia anti-EGFR em doentes com cancro colo-rectal RASwt, revelando eventualmente uma assinatura molecular que possa orientar abordagens terapêuticas alternativas.

ctDNA-Lynch – “Detecção de alterações genéticas oncogénicas no DNA tumoral livre em circulação como ferramenta para diagnóstico precoce de cancro e seguimento em pacientes com síndrome de Lynch” (PI 72-CI-IPOP-36-2016), Orçamento: 20 mil € (2016-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar a deteção de alterações genéticas no ctDNA como ferramenta para diagnóstico precoce e seguimento em pacientes e portadores de alto risco de síndrome de Lynch.

IPO4-HBOC – The role of IPO4 germline variants for breast/ovarian cancer predisposition in patients without mutations in known susceptibility genes (PI 276-CI-IPOP-11-2025), Orçamento: 20 mil € (2025-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo avaliar o papel de variantes germinativas no gene IPO4 para predisposição para cancro da mama/ovário em doentes sem mutações em genes de suscetibilidade conhecidos

GEN-CRC-PT – Unraveling the Genetic Landscape of Hereditary Colorectal Cancer Syndromes in the Portuguese Population (PI 275-CI-IPOP-96-2026), Budget: 20mil € (2026-) (IP: Manuel Teixeira)

Descrição do projeto

Este projeto tem como objetivo caracterizar as variantes genéticas associadas a síndromes hereditárias de predisposição para cancro colorretal na população portuguesa.