

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Sophia Mascagni Silva

**CARACTERIZAÇÃO E IMPLICAÇÕES DA SÍNDROME DE NEOPLASIA
HEREDITÁRIA MULTILOCUS (MINAS): NOVAS DESCOBERTAS E
PERSPECTIVAS**

São Paulo

2023

Sophia Mascagni Silva

**CARACTERIZAÇÃO E IMPLICAÇÕES DA SÍNDROME DE NEOPLASIA
HEREDITÁRIA MULTILOCUS (MINAS): NOVAS DESCOBERTAS E
PERSPECTIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pela Profa. Dra. Marjorie Mendes Marini,
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Silva, Sophia Mascagni

Caracterização e implicações da síndrome de neoplasia hereditária multilocus (MINAS): novas descobertas e perspectivas / Sophia Mascagni Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
46 p.

Orientação de Marjorie Mendes Marini.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Neoplasias - genética 2. Síndromes neoplásicas hereditárias 3. Síndrome da neoplasia hereditária multilocus 4. Variantes patogênicas I. Marini, Marjorie Mendes II. Centro Universitário São Camilo III. Título

RESUMO

As Síndromes de predisposição hereditárias ao câncer (SPHC) representam entre 5 a 10% dos tumores malignos existentes e são caracterizadas por alterações genéticas que aumentam as chances de determinados tipos de tumores se desenvolverem em indivíduos da mesma família. Nessas síndromes observa-se a presença de variantes germinativas patogênicas em genes de predisposição ao câncer (GPCs) que acometem múltiplos membros da mesma família. Atualmente sabe-se que uma pequena parcela dos pacientes portadores de SPHC, também apresentam a Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus, do inglês Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS). O termo MINAS, é utilizado para descrever pacientes portadores de duas ou mais variantes germinativas patogênicas em genes de predisposição ao câncer distintos, associados a alta ou moderada penetrância. Com o expressivo crescimento do diagnóstico genético por metodologias de sequenciamento de exoma e genoma na pesquisa e com o uso de painéis multigenes na medicina personalizada, é visto um aumento de notificações de indivíduos portadores de MINAS. Na maioria dos casos, evidências sugerem efeitos aditivos resultando da combinação das variantes encontradas em pacientes com MINAS. Apesar das recentes descobertas e do crescente número de publicações e notificações, as implicações clínicas de portadores de MINAS ainda carece de estudos, sendo necessárias mais evidências sobre etiologia dos tumores, efeitos aditivos, sinérgicos e riscos modificados nesses indivíduos. O objetivo deste trabalho é descrever e caracterizar as síndromes de Neoplasia Hereditária Multilocus por meio de uma revisão bibliográfica integrativa e uma análise crítica de dados.

Palavras-chave: tumores hereditários; síndromes de predisposição hereditária ao câncer; variantes patogênicas; síndromes de neoplasia hereditária multilocus.

ABSTRACT

The inherited cancer predisposition syndromes represent between 5 and 10% of existing malignant tumors and are characterized by genetic changes that increase the chances of certain types of tumors developing in individuals from the same family. In these syndromes, the presence of pathogenic germline variants in cancer predisposition genes (CPGs) is observed, affecting multiple members of the same family. It is now known that a small proportion of patients with HPS also have Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS). The term MINAS is used to describe patients with two or more pathogenic germline variants in distinct cancer predisposition genes, associated with high or moderate penetrance. With the significant growth of genetic diagnosis by exome and genome sequencing methodologies in research and with the use of multigene panels in personalized medicine, an increase in reports of individuals carrying MINAS is seen. In most cases, evidence suggests additive effects resulting from the combination of variants found in patients with MINAS. Despite recent findings and the increasing number of publications and notifications, the clinical implications of MINAS carriers still lack studies, and more evidence is needed on tumor etiology, additive and synergistic effects, and modified risks in these individuals. The aim of this paper is to describe and characterize Multilocus Inherited Neoplasia syndromes through an integrative literature review and critical data analysis.

Keywords: hereditary tumors; hereditary cancer predisposition syndromes; pathogenic variants; multilocus hereditary neoplasm syndromes.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	OBJETIVOS GERAIS	10
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3	METODOLOGIA	11
4	SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIAS AO CÂNCER (SPHCs)	12
4.1	O QUE SÃO AS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIAS AO CÂNCER	12
4.2	PENETRÂNCIA GENÉTICA	14
4.3	CICLO CELULAR E MECANISMOS DE REPARO DO DNA	16
5	AS PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA	18
5.1	SÍNDROME DE LI-FRAUMENI	19
5.2	SÍNDROMES DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO (HBOC)	21
5.3	SÍNDROME DE LYNCH	23
5.4	POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)	24
6	DIRETRIZES CLÍNICAS, TESTES GENÉTICOS E MANEJO DAS SPHC	25
7	SÍNDROME DE NEOPLASIA HEREDITÁRIA MULTILOCUS	26
7.1	DEFININDO A SÍNDROME DE NEOPLASIA HEREDITÁRIA MULTILOCUS	26
7.2	BASE DE DADOS QUE ABRIGA ENTRADAS DE CASOS DE MINAS	28
7.3	ANÁLISE CRÍTICA DE DADOS DA FERRAMENTA LEIDEN OPEN VARIANT DATABASE	29
7.4	CASOS BRCA1 E BRCA2 CONCOMITANTES	29
7.5	CASOS DE MAMA NÃO BRCA CONCOMITANTES	37
7.6	OUTRAS COMBINAÇÕES DE GENES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER	38
8	CONCLUSÕES	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC Carcinoma adrenocortical

BER Reparo por excisão de bases

CCR Carcinoma colorretal

CM Câncer de mama

CO Câncer de ovário

CP Câncer de próstata

GPCs Genes de predisposição ao Câncer

HBOC Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário

HR Recombinação homóloga

JA: Judeus ashkenazi

LOVD Leiden open variation database

MINAS Síndrome de neoplasia hereditária multilocus

MMR Reparo incompatível

NER Reparo por excisão de nucleotídeos

NGS Sequenciamento de nova geração

NHEJ Junção de extremidades não homólogas

PAF Polipose adenomatosa familiar

SLF Síndrome de Li-fraumeni

SNPs Polimorfismos de Nucleotídeo Único

SPHCs Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer

1 INTRODUÇÃO

A identificação de pacientes e familiares portadores das síndromes de predisposição hereditária ao câncer foi facilitada com a implementação do sequenciamento de diversos genes na prática clínica, tornando possível a triagem de um número cada vez maior de indivíduos. Com a expansão dos genes avaliados por sequenciamento, bem como a necessidade de uma compreensão mais abrangente do manejo clínico, várias diretrizes para testes genéticos foram desenvolvidas (LITTON; BURSTEIN; TURNER, 2019).

As primeiras diretrizes para rastreamento de variantes hereditárias patogênicas ou provavelmente patogênicas levava diretamente em conta a história familiar do probando afetado. Era feita a análise de um ou poucos genes específicos de alto risco, como no caso dos genes *BRCA1/BRCA2* associados à Síndrome de Câncer de mama e Ovário Hereditário (TSAOUSIS et al., 2019). Com a popularização e barateamento da metodologia de Sequenciamento de Nova Geração (NGS), o foco atual passou para os painéis de múltiplos genes de variadas penetrâncias, aumentando a possibilidade de rastreio de novas variantes e fenótipos. A penetrância diz respeito a probabilidade de um genótipo expressar seu fenótipo correspondente.

Para a identificação de mutações, existem distintas metodologias como no caso do arrayCGH e a metodologia de MLPA utilizada para verificar alterações cromossômicas e no número de cópias de genes. Atualmente o NGS é uma metodologia capaz de identificar praticamente todos os tipos de alterações moleculares, exceto alterações cromossômicas que não levam a perda de funções. Dessa forma, é possível propor diferentes estratégias de NGS para avaliação de variantes germinativas de acordo com o alvo, como o sequenciamento do genoma completo, sequenciamento de exoma, avaliação de hotspots mutacionais e ainda painéis de genes alvo baseados em evidências (ANKALA; HEGDE, 2014)

A utilidade clínica dos testes de painéis de câncer inclui a investigação da base genética para a resposta de um indivíduo à terapias específicas disponíveis. Esses testes comerciais podem apresentar uma dezena a uma centena de genes relacionados a uma síndrome, o que confere potencial para identificação de

portadores de mutações para síndromes de predisposição ao câncer nos casos de famílias com fenótipos atípicos (LADUCA et al., 2014).

Hoje é amplamente conhecido que as Síndromes de Predisposição Hereditárias ao câncer (SPHC) representam entre 5 a 10% dos tumores malignos existentes e são caracterizadas por alterações genéticas que aumentam as chances de determinados tipos de tumores se desenvolverem em indivíduos da mesma família. Nessas síndromes observa-se a presença de variantes germinativas patogênicas em genes de predisposição ao câncer (GPCs) que acometem múltiplos membros da mesma família. O padrão de herança desses genes é prevalentemente autossômico dominante e a tumorigênese geralmente é mediada por genes supressores de tumor (CHAVARRI-GUERRA et al., 2020).

Pesquisas recentes mostraram que uma pequena parcela dos portadores das SPHC (cerca de 1%) também apresenta a síndrome de neoplasia hereditária multilocus, do inglês Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS). Esse termo foi cunhado em 2015 por Whithworth e colaboradores em uma revisão da *JAMA Oncology* para descrever pacientes que apresentam duas ou mais variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas (P/PP) em mais de um gene (WHITWORTH et al., 2016). Apesar dos avanços na área, a caracterização clínica e fenotípica ainda permanece um pouco incerta.

Na maioria dos casos, evidências sugerem efeitos aditivos resultando da combinação das variantes encontradas em pacientes com MINAS (MCGUIGAN et al., 2022). Apesar das recentes descobertas e do crescente número de publicações e notificações, as implicações clínicas de portadores de MINAS ainda carece de estudos, sendo necessárias mais evidências sobre etiologia dos tumores, efeitos aditivos, sinérgicos e riscos modificados nesses indivíduos.

A identificação de variantes germinativas patogênicas em mais de um gene de predisposição ao câncer (GPC) pode ter implicações distintas para o risco de câncer e para o manejo do paciente e seus familiares, que não são claramente previsíveis. Dessa forma, é necessário entender a relação entre variantes germinativas patogênicas e etiologia dos tumores em pacientes com MINAS.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Caracterizar as alterações moleculares e fenotípicas de pacientes portadores de MINAS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discutir metodologias de diagnóstico empregadas e implicações da Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus em pacientes com câncer.
- Descrever as Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer mais prevalentes nesses pacientes, bem como genes mais afetados.
- Identificar eventos mais prevalentes de MINAS.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica integrativa e uma análise crítica de dados. Para a revisão bibliográfica foram utilizadas referências publicadas em português e inglês, utilizando as seguintes palavras-chave: “Variantes germinativas patogênicas”; “Síndrome de neoplasia hereditária multilocus”; “Genes de predisposição ao câncer” e “Síndromes de predisposição hereditária ao câncer”.

Os estudos encontrados foram filtrados de acordo com artigos que englobam a temática de Síndromes de predisposição hereditária ao câncer e MINAS encontrados nas bases de dados Medline e Scielo. As datas de publicação são dos anos de 2001 a 2022.

Também foi realizada a análise crítica de dados, utilizando a ferramenta Leiden Open Variant Database (LOVD), base de dados pública que abriga entradas de casos de portadores da Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus (MINAS). Os casos de MINAS encontrados na plataforma LOVD e utilizadas para o desenvolvimento do trabalho variam de 1997 a 2014 e todos estão associados a alguma publicação. Não foram incluídos os dados não referenciados presentes na plataforma.

4 SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIAS AO CÂNCER (SPHCs)

4.1 O QUE SÃO AS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIAS AO CÂNCER

O modelo genético da carcinogênese está intimamente ligado aos oncogenes e genes supressores de tumor, duas classes de genes que devem atuar de maneira coordenada para que o ciclo celular e vias celulares estejam reguladas (GYAMFI; KIM; CHOI, 2022). A ativação de oncogenes promove ganho de função à célula, já a inativação de genes supressores tumorais resulta em perda de função, ambos os cenários levam ao desenvolvimento de malignidade. Dessa forma, alterações de pequena ou grande escala podem ser herdadas ou ocorrer de maneira somática nessas classes de genes levando ao desenvolvimento de câncer. (FREITAS SAITO et al., Fundamentos de Oncologia Molecular. São Paulo: Editora Atheneu, 2015)

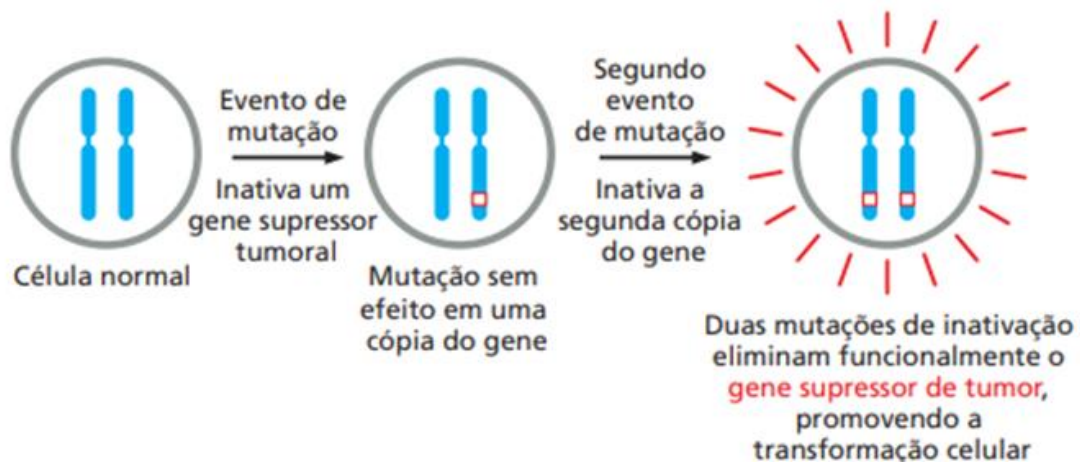
Segundo os padrões de herança mendelianos existem três modos básicos de herança para doenças monogênicas, ou seja, doenças ligadas a um único gene: Autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X (SCHACHERER et al., 2016). No caso da herança autossômica dominante, uma característica será expressa apenas com um alelo do gene defeituoso herdado. A herança autossômica recessiva indica que é necessário herdar duas cópias do gene defeituoso para que a característica seja expressa. Por fim a herança ligada ao X significa que o gene está localizado no cromossomo sexual X, sendo mais prevalente no sexo masculino. Quando traços ou características são visivelmente expressos, são definidos como fenótipos (GALE et al., 2010).

Muitas doenças são consequência de múltiplas alterações herdadas. A maioria dos cânceres não foge desse padrão e são poligênicos, ou seja, muitos loci genéticos estão envolvidos, cada um contribuindo com uma pequena parcela para o risco de câncer. Atualmente, o desafio é desenvolver métodos apropriados de triagem e prevenção do câncer, focando em terapias direcionadas para o tratamento. (KACHURI et al., 2020)

A maioria das mutações que ocorrem em genes supressores tumorais são de natureza recessiva, sendo assim, existe uma teoria que descreve que ambos os alelos

de um gene supressor de tumor requerem perda de função para que a célula se torne cancerosa. Essa teoria é conhecida como a hipótese dos dois golpes (ou two-hits) e foi proposta em 1971 pelo geneticista Alfred Knudson durante seus estudos em pacientes portadores de retinoblastoma (**figura 1**), um câncer de retina infantil ligado a variantes herdadas no gene *RB1* (HINO; KOBAYASHI, 2017). A hipótese dos dois golpes é um dos eventos que podem caracterizar a perda de heterozigose.

Figura 1 – Hipótese dos dois hits



Fonte: Adaptado de Biologia Molecular da Célula, Alberts 6ª edição

Diferentemente do câncer esporádico, que é o resultado do acúmulo de mutações, o câncer germinativo é transmitido entre gerações de uma mesma família de acordo com os padrões de herança mendelianos autossômico dominante e autossômico recessivo. Nesse contexto surgem as Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC), síndromes importantes que representam de 5 a 10% de todos os pacientes com câncer. As SPHCs são caracterizadas pela prevalência de genes supressores tumorais envolvidos e presença de variantes germinativas patogênicas de alta a moderada penetrância em genes de predisposição ao câncer (GPC) (BROWN et al., 2020).

Embora os padrões de herança mais observados nos GPCs sejam autossômicos dominantes e autossômicos recessivos, sabe-se que boa parte deles não seguem esses padrões, pois apresentam penetrância incompleta ou reduzida. Isso indica que nem todos os indivíduos que carregam um genótipo específico, irão

expressar o fenótipo relativo a uma doença. Diferentes mutações em um mesmo gene podem apresentar penetrância variada. Um exemplo são as mutações nonsense e frameshift em *RB* que têm alta penetrância, enquanto mutações missense e de sítio de splice apresentam expressividade variada no mesmo gene. (TAEUBNER et al., 2018)

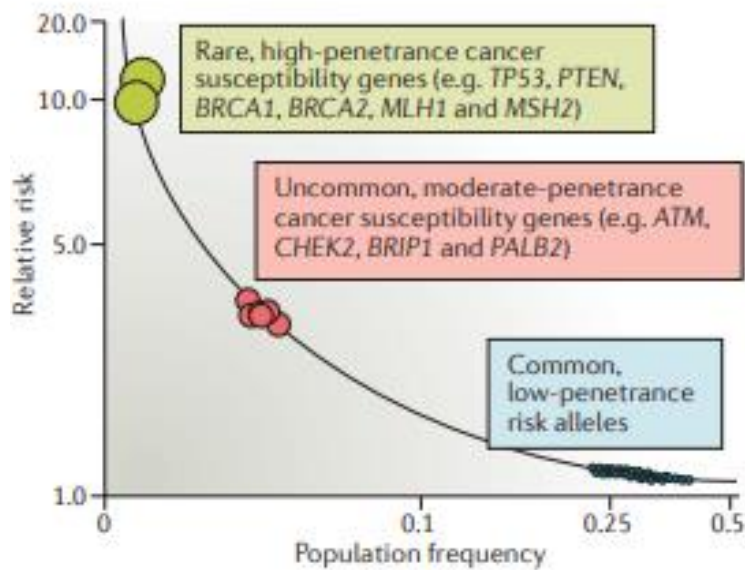
4.2 PENETRÂNCIA GENÉTICA

A penetrância diz respeito a porcentagem de indivíduos com mutação no gene que desenvolvem o fenótipo correspondente à síndrome. Genes podem ser classificados em alta, moderada ou baixa penetrância. Quanto maior a penetrância do gene, maior a chance de o fenótipo ocorrer. A frequência populacional de variantes germinativas em genes de alta penetrância é muito rara, porém quando presentes em um indivíduo existe alta chance do desenvolvimento de um tumor. Na **figura 2** está bem representada a arquitetura genética do risco de câncer em relação a penetrância. Exemplos de genes de alta penetrância são: *TP53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* e *MSH2*. (SUD; KINNERSLEY; HOULSTON, 2017)

Quando o gene apresenta penetrância moderada, isso indica que os alelos são mais frequentes na população. Mutações nesses genes levam a um risco relativo 5 vezes maior do desenvolvimento de um tumor quando comparado a população normal (sem mutação). Apesar disso, a penetrância nem sempre é completa. Exemplos de genes de moderada penetrância são: *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* e *PALB2*. (DALIVANDAN; PLUMMER; GAYTHER, 2021)

Já os genes de baixa penetrância, também são conhecidos como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de risco, que são alterações polimórficas que ocorrem em mais de 1% da população. Genes de baixa penetrância podem levar a um pequeno aumento de risco de desenvolvimento do tumor e atualmente são muito estudados no score de risco poligênico, pontuação usada para estimar o risco genético de doença ao longo da vida de um indivíduo (LEWIS; VASSOS, 2020)

Figura 2 – Arquitetura genética do risco de câncer



Fonte: Sud, Amit et al, 2017

Nota: O gráfico demonstra a frequência populacional e o risco relativo de desenvolver câncer de acordo com a penetrância genética.

É importante destacar que nem todos os cânceres que acometem mais de um membro de uma mesma família são causados por síndromes de câncer familiar. Fatores não genéticos como a idade, sexo e hábitos do indivíduo e eventos estocásticos como fatores ambientais, exposição prolongada ao sol e infecções virais prévias, podem causar o mesmo tipo de câncer entre gerações da mesma família.(BLACKADAR, 2016)

Nas SPHC membros de uma família afetada têm mais chance de desenvolver determinados tipos de câncer, já que variantes genéticas passíveis de causar câncer são frequentemente encontradas em indivíduos de diferentes gerações de uma família. A suspeita dessas síndromes está relacionada a algumas características comuns como: Muitos casos do mesmo tipo de câncer na família, membros acometidos precocemente pela doença, múltiplos cânceres em uma única pessoa, câncer infantil em irmãos, neoplasias bilaterais e câncer ocorrendo no sexo geralmente não afetado (como câncer de mama no sexo masculino) (CARBONE et al., 2020).

Existem centenas de genes de predisposição ao câncer (GPCs) envolvidos nas SPHC e com análises mutacionais de genoma e exoma esse número tende a aumentar com o passar dos anos. Tanto a função desses genes quanto a expressão e padrões de herança são variáveis, levando a fenótipos também muito variáveis. (RAHMAN et al., 2014).

4.3 CICLO CELULAR E MECANISMOS DE REPARO DO DNA

A maior parte das alterações encontradas nos genes podem impactar o ciclo celular. O ciclo celular é o processo de crescimento e proliferação de células, em que cada célula replica seu genoma e se divide em duas células-filhas. Consiste em 4 fases consecutivas: G1, S, G2 e M, e requer a ocorrência programada de uma grande série de eventos. Existe uma estreita relação entre a regulação do ciclo celular e a etiologia do câncer, pois células cancerígenas são caracterizadas por instabilidade genômica, apresentando um ciclo celular descontrolado. (Viner-Breuer et al., 2019).

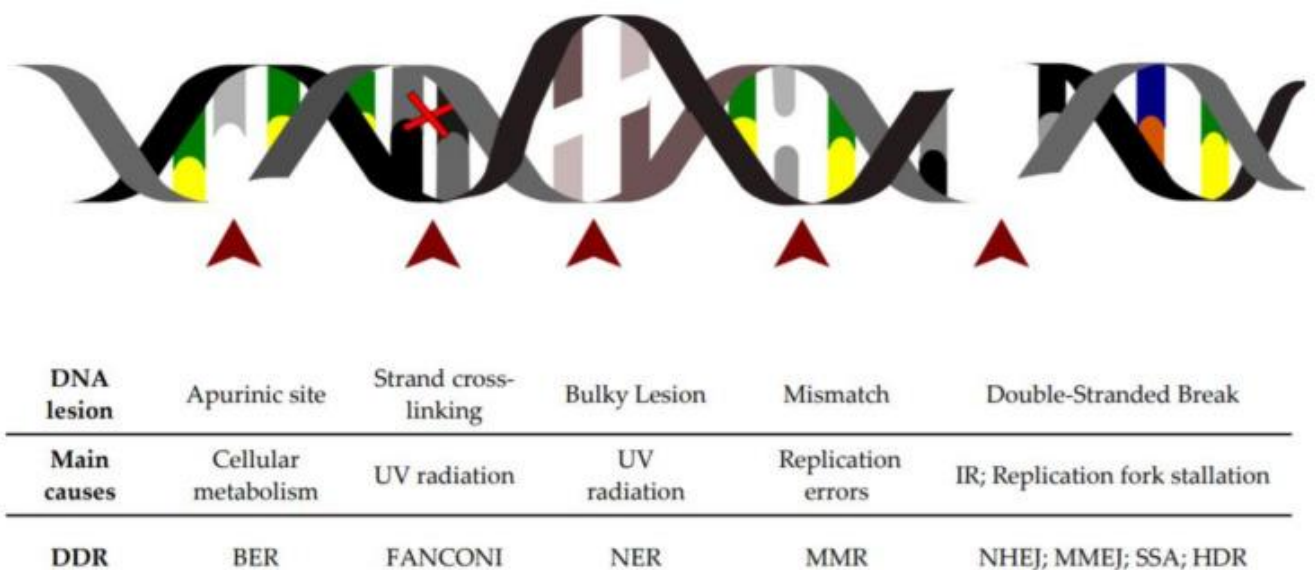
O Sistema de controle do ciclo celular depende de proteínas-quinase dependentes de ciclina (CDKs) ativadas ciclicamente. A ciclina forma um complexo com uma CDK e assim é ativada, desencadeando eventos específicos em cada fase do ciclo (Ding et al., 2020). Uma mutação pode conferir uma vantagem seletiva a uma célula, permitindo que ela cresça e se divida rapidamente, o que pode levar à formação de um clone mutante que se desenvolve fora do contexto original. Conforme o clone cresce, evolui e se dissemina, pode afetar várias outras células (Cooper et al., 2000)

Danos no DNA são definidos como qualquer modificação do DNA que altera suas propriedades de codificação ou função normal na transcrição ou replicação (Basu, 2018). Esses danos ocorrem diariamente em nossas células de forma endógena ou exógena, porém o genoma nuclear é tão importante para manter as funções celulares e para a manutenção da vida que possui mecanismos de reparo dedicados e energeticamente caros para corrigir rapidamente os danos ao DNA (Yousefzadeh et al., 2021).

Erros espontâneos durante a replicação do DNA podem resultar na incorporação de nucleotídeos errados na molécula recém-sintetizada, causando

pareamento de bases incompatíveis. Danos oxidativos causados por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio também induzem instabilidade no genoma e mutações (POETSCH, 2020). Além disso, fontes exógenas, como radiações ionizante, radiação cósmica, substâncias químicas mutagênicas e luz ultravioleta (UV) contribuem para a carga de lesões de DNA. Também podem ocorrer quebras de fita simples e da dupla fita de DNA (DSBs), um tipo de dano mais perigoso que pode resultar em perda de grandes regiões cromossômicas (CARUSILLO; MUSSOLINO, 2020a). A diversidade de tipos de lesão de DNA requer múltiplos mecanismos de reparo amplamente distintos para evitar que as mutações afetem a função celular. (JACKSON; BARTEK, 2009). Na figura 3 estão resumidos os principais tipos de lesão do DNA.

Figura 3: Esquema dos tipos de lesão de DNA, sua principal causa e a via de reparo do DNA envolvida.



BER: Reparo por excisão de bases; NER: Reparo por excisão de nucleotídeos; MMR: Reparo de incompatibilidade; NHEJ: Junção de extremidades não homólogas; HRR: Reparo por recombinação homóloga; MMJ: união de extremidade mediada por microhomologia; HDR: reparo direcionado por homologia; SSA: recozimento de fita simples.

Fonte: CARUSILLO; MUSSOLINO, 2020

Algumas das principais vias de reparo do DNA são: Reparo por excisão de bases (BER), reparo por excisão de nucleotídeos (NER), reparo de incompatibilidade (MMR), recombinação homóloga (HR) e junção de extremidades não homólogas (NHEJ). Algumas lesões específicas também podem ser removidas por reversão química direta e reparo de ligação cruzada entre fitas (ICL). (CHATTERJEE; WALKER, 2017)

O reparo por excisão de base (BER) evoluiu para preservar a integridade do DNA após o estresse oxidativo celular e em resposta a influências exógenas. A via é um processo coordenado e sequencial envolvendo 30 proteínas ou mais em que quebras de cadeia simples são geradas como intermediárias durante o processo de reparo (GRUNDY; PARSONS, 2020). Já o reparo por excisão de nucleotídeos (NER) remove os nucleotídeos danificados por incisões duplas envolvendo o local da lesão e liberando um fragmento de DNA de fita simples contendo o dano. Em contraste com o BER, que identifica as estruturas específicas de bases modificadas, o NER reconhece distorções de fita dupla induzidas por danos ou RNA polimerase II paralisada por lesões. (ZHANG; YIN; HU, 2022)

O reparo do DNA por recombinação homóloga (HRR) é um processo pelo qual o DNA quebra as ligações cruzadas entre fitas e cromátides irmãs são usadas como modelo para o reparo. Dessa forma, os danos ao DNA são removidos sem erros. O HRR bem-sucedido depende de várias proteínas que funcionam adequadamente, com as proteínas *BRCA1* e *BRCA2* desempenhando papéis importantes. (CREEDEN et al., 2021)

A junção de extremidades não homólogas (NHEJ) também é uma das vias responsáveis pelo reparo de quebras de fita dupla (DSB). DSBs não reparados resultam em células em apoptose ou senescência, enquanto o processamento incorreto de DSBs pode levar à instabilidade genômica e carcinogênese. A NHEJ medeia a religação direta da molécula de DNA quebrada.

5 AS PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA

Com o aumento do número de casos de câncer em todo o mundo, é essencial o desenvolvimento de novas políticas públicas para controle e prevenção desse grupo de doenças. As estimativas são de que até 2030 sejam esperados mais de 25 milhões

de novos casos diagnosticados, o que reflete um grande problema de saúde pública mundial. Estudos de incidência de câncer mostraram que no Brasil espera-se aproximadamente 704.000 novos casos de câncer para o triênio de 2023-2025. Entre os anos de 2020 e 2021 as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) foram de 685.000 casos de câncer no Brasil, sendo que de 34 a 68 mil são casos de câncer hereditário. (SANTOS et al., 2023)

O número exato de Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer ainda não é conhecido, pois as estratégias para identificação dessas síndromes ainda são subutilizadas. Com novos estudos na área e recomendações de diretrizes das sociedades de oncologia, é possível que sejam identificadas novas SPHCs. A divisão de controle de câncer e doenças populacionais do National Cancer institute (NIH) determina que existam mais de 50 síndromes de câncer descritas até o momento. (BROWN et al., 2020)

Novos casos de câncer hereditário poderiam ser prevenidos caso a família afetada soubesse do componente hereditário e do alto risco de desenvolvimento de malignidades. Dessa forma observa-se a necessidade de estudar as SPHC, que refletem diretamente nas implicações de diagnóstico e prognóstico em toda a vida do paciente. Existem várias SPHC, sendo algumas das síndromes de câncer mais conhecidas: Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC), Síndrome de Li-fraumeni (SLF), Síndrome de Lynch, Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), Retinoblastoma, Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN), Câncer Gástrico difuso hereditário (GIST), Polipose associada a MUTYH (MAP), Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) e Síndrome de Cowden (SYNGAL et al., 2015). A seguir serão discutidas características genéticas e clínicas de 4 síndromes de importante relevância na prática clínica.

5.1 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

A Síndrome de Li-fraumeni (SLF) vem ganhando cada vez mais destaque em estudos de Síndromes hereditárias no Brasil, devido principalmente a presença de uma variante fundadora brasileira no gene *TP53*, NM_000546.6:c.1010G>A (p.Arg337His), frequente nas regiões sul e sudeste do país. Uma das populações mais estudadas é a de portadores de carcinoma adrenocortical pediátrico (ACC) que muitas

vezes apresentam a *p.R337H* ou outras variantes nesse gene. A SLF é uma síndrome de herança autossômica dominante com expressão clínica variável e que leva ao desenvolvimento de diferentes tipos de tumores malignos como: Sarcomas de tecido mole, osteosarcoma, câncer da mama, tumores cerebrais, leucemia e carcinoma adrenocortical (ACHATZ; ZAMBETTI, 2016)

Em um estudo publicado em 2020 pelo departamento de oncologia molecular do Hospital de Câncer de Barretos, foram avaliados 502 pacientes com sarcoma não selecionados por idade ou histórico familiar, na tentativa de analisar o impacto da variante germinativa brasileira em TP53. Do total avaliado, 40 casos carregam a mutação, sendo a maioria (30 casos) provenientes do Sudeste do Brasil. O que demonstra a alta prevalência de casos de SLF nessa região, apesar disso observa-se que a ocorrência da mutação não é geograficamente restrita, já que existem casos nas regiões centro-oeste e norte. O estudo enfatiza a importância nacional dessa condição e que a disseminação entre outras regiões reflete a migração interna dentro do Brasil (**Figura 4**) e tem impacto direto na saúde pública, uma vez que a mutação predispõe os portadores a múltiplos tipos de câncer. (VOLC et al., 2020)

Figura 4: Local de nascimento dos portadores da mutação R337H da coorte analisada



Fonte: VOLC et al., 2020

O *P53* é um gene supressor tumoral e desempenha um papel significativo na promoção da apoptose e na parada do ciclo celular. Mutações em *P53* podem ser um fator chave da carcinogênese celular, fazendo com que o gene obtenha traços oncogênicos chamados ganho de função (GOF), incluindo progressão maligna, invasão, metástase e até mesmo resistência à quimioterapia (LI et al., 2020).

Embora o R337H seja o único alelo fundador TP53 generalizado relatado, variantes e polimorfismos adicionais no haplótipo TP53 -R337H contribuem para a variação fenotípica e risco de câncer. Foi verificado que o gene *XAF1* atua como um modificador da função de *p53*, aumentando a suscetibilidade ao câncer, dessa forma a triagem para ambas as variantes e análise de segregação precisa ser considerada no contexto da síndrome de Li-fraumeni (PINTO et al., 2020)

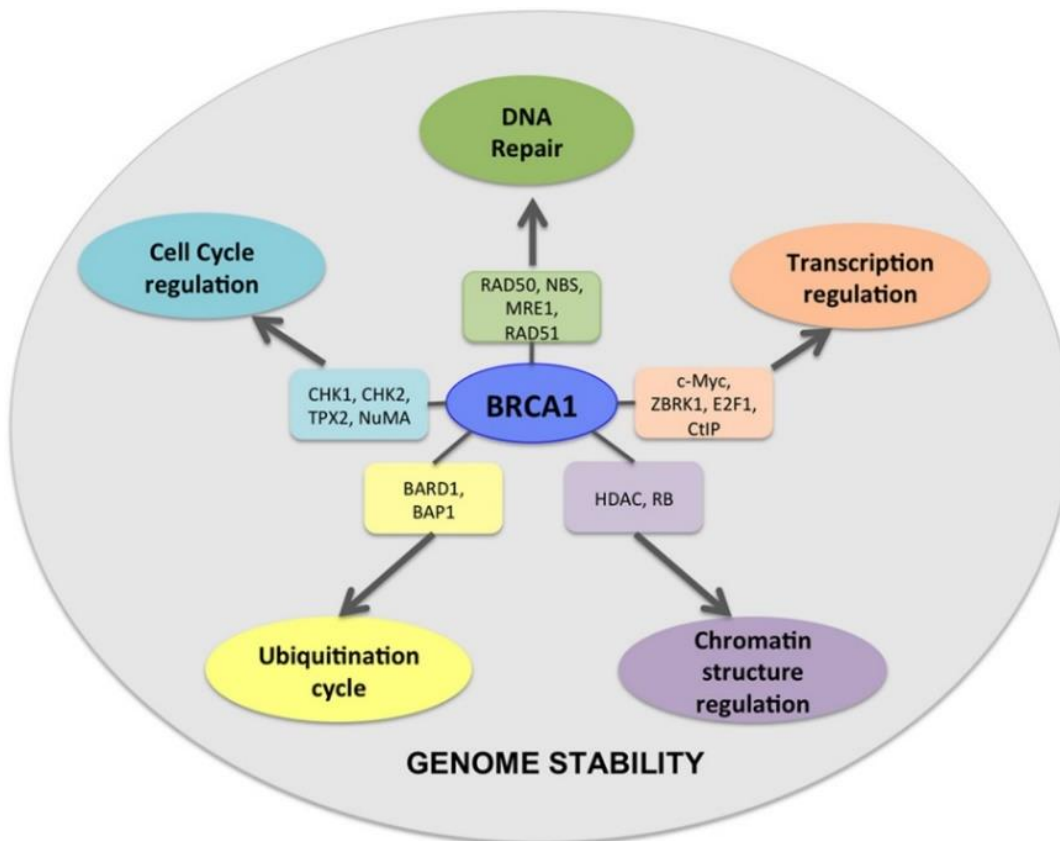
5.2 SÍNDROMES DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO (HBOC)

Os genes de susceptibilidade ao câncer de mama amplamente conhecidos são *BRCA1* e *BRCA2*, sendo genes de alta penetrância e variantes germinativas patogênicas muito associadas a síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC), síndrome que apresenta herança autossômica dominante. Portadores de variantes nesses genes têm risco de 10 a 20 vezes maior de desenvolver câncer de mama do que aqueles que não apresentam mutação em *BRCA* (MAHDAVI et al., 2019).

Indivíduos com HBOC têm risco aumentado de desenvolver principalmente câncer de mama antes dos 50 anos e outras malignidades, incluindo melanoma, câncer pancreático e de próstata. *BRCA1/2* são genes supressores de tumor que reparam quebras de fita dupla de DNA via reparo de recombinação homóloga (HRR) para manter a estabilidade genômica. Durante a fase de síntese da progressão normal do ciclo celular, se o DNA for danificado, os complexos de proteína *BRCA1* recrutam complexos de proteína *BRCA2* para iniciar o reparo dirigido por homologia (CREEDEN et al., 2021). O *BRCA1* é uma proteína que atua na resposta ao dano do DNA e que funciona tanto na ativação do checkpoint quanto no reparo da dupla fita, enquanto o *BRCA2* é um mediador do mecanismo central da recombinação homóloga (ROY; CHUN; POWELL, 2012)

BRCA1 e BRCA2 estão relacionados com vias celulares importantes e desempenham múltiplas funções que vão desde a resposta ao dano do DNA e atividade de reparo do DNA, remodelação e transcrição da cromatina e ubiquitinação de proteínas (**Figura 5**). O reparo eficiente de quebras de fita dupla através da via HRR requer envolvimento funcional de BRCA1 e BRCA2 por meio de sua interação com inúmeras outras proteínas (MYLAVARAPU; DAS; ROY, 2018)

Figura 5 – Vias que o gene BRCA1 participa



Fonte: MYLAVARAPU; DAS; ROY, 2018

Da mesma forma como observamos na Síndrome de Li-fraumeni, a síndrome de câncer de mama e ovário hereditário é mais frequente em populações específicas, como no caso de judeus Ashkenazi, termo que define descendentes de judeus que viveram na Europa Central ou Oriental. A estimativa é que 1 a cada 40 indivíduos dessa população apresente variantes patogênicas em *BRCA1/2*, sendo 3 as principais variantes fundadoras dos judeus Ashkenazi: ***BRCA1 187delAG***, ***BRCA1 5385insC*** e ***BRCA2 6174delT*** (ROSENTHAL et al., 2015). Outros genes relacionados à via de

reparo do DNA também foram identificados em pacientes com HBOC por análises de painéis genéticos sendo alguns dos mais comuns: *ATM*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*. Quase todos os genes de suscetibilidade ao HBOC conhecidos codificam supressores de tumor que participam das vias de estabilidade do genoma, em particular a via de reparo de recombinação homóloga (HRR) e a via de reparo de incompatibilidade (MMR) (YOSHIDA, 2021).

Uma estratégia terapêutica muito utilizada nos casos de câncer de mama e ovário relacionado à BRCA são os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase, também conhecidos como inibidores da PARP (iPARP), polimerases que promovem reparo do DNA. Quando detectam dano, os PARP ativam a via de reparo por excisão de base e outros mecanismos de reparo por meio de sinalizações intracelulares. O tratamento com um inibidor de PARP (iPARP) atua eliminando seletivamente células cancerígenas com deficiências na recombinação homóloga e outros mecanismos de reparo do DNA, sendo os medicamentos aolaparibe, rucaparibe, niraparibe e talazoparibe, os quimioterápicos disponíveis mais amplamente utilizados e estudados em protocolos clínicos (SLADE, 2020)

5.3 SÍNDROME DE LYNCH

A síndrome de Lynch está classicamente associada a riscos aumentados de câncer colorretal e endometrial, mas também predispõe os indivíduos a outros tumores malignos, incluindo ovário, estômago, trato urinário, pâncreas, intestino delgado e um risco aumentado de câncer de mama e ovário. A síndrome de Lynch é causada por variantes patogênicas da linhagem germinativa nos genes Mismatch Repair (MMR) do DNA, sendo eles *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. As anormalidades genéticas associadas a Lynch frequentemente levam ao câncer em idades de 30 a 40 anos e em uma ampla gama de tecidos. (BILLER; SYNGAL; YURGELUN, 2019)

Mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na via MMR podem ser utilizadas como uma das formas de suspeita de diagnóstico de SL, pois a inativação desses genes pode levar a cânceres hereditários. Além de critérios clínicos utilizados para identificação de indivíduos com síndrome de Lynch, também são utilizados biomarcadores para identificação e triagem desses indivíduos, rastreando tumores para alta instabilidade de microssatélites (LI, 2008).

Segundo o Nacional Cancer Institute (NCI), a instabilidade de microsatélite é uma alteração que ocorre em células cancerígenas em que o número de bases de DNA repetidas em um microssatélite (uma sequência curta e repetida de DNA) é diferente do que era quando o microssatélite foi herdado. A MSI pode ser causada por erros que não são corrigidos quando o DNA é copiado em uma célula. A identificação de MSI em tumores pode ajudar a planejar o melhor tratamento

Três fenótipos distintos de MSI foram descritos. Se dois ou mais marcadores microssatélites estiverem mutados, o tumor é considerado MSI-alto (MSI-H); se apenas um estiver mutado, o tumor é definido como MSI-baixo (MSI-L); e se nenhum dos loci examinados demonstrar instabilidade, o tumor será considerado Microssatélite Estável (MSS). O status MSI-alto é preditivo de uma resposta positiva a imunoterapias. A presença de MSI também indica um bom resultado no câncer colorretal (CCR) e foi relatado que a taxa de sobrevivência de pacientes com CCR com MSI é até 15% maior em comparação com a de pacientes com CCR com tumores microssatélites estáveis (MSS) (KANG et al., 2018)

A prevalência de Síndrome de Lynch varia de acordo com a população, e mais de 50 mutações fundadoras nos genes MMR foram recentemente identificadas em grupos islandeses, canadenses franceses, afro-americanos, poloneses e latino-americanos, entre outros (BILLER; SYNGAL; YURGELUN, 2019).

5.4 POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é caracterizada pela presença de diversos pólipos adenomatosos no reto e cólon, ou seja, pólipos que podem progredir para carcinoma colorretal (CCR)(HALF; BERCOVICH; ROZEN, 2009). Indivíduos portadores dessa síndrome podem apresentar dezenas a milhares de pólipos e se não forem identificados e tratados precocemente há grande risco de desenvolvimento do câncer colorretal em idade média de 35 a 40 anos. A herança genética é caracterizada como dominante ou recessiva, dependendo do gene afetado. Variantes patogênicas no gene *APC* estão relacionadas a herança dominante, já o gene *MUTYH* é responsável pela forma recessiva da síndrome. Mutações bilalélicas no gene *MUTYH* desempenham um papel importante no desenvolvimento da polipose, levando a um quadro conhecido como polipose associada ao *MUTYH* (MAP) (VENESIO et al.,

2012). A PAF é rara e responsável por aproximadamente 1% dos casos de CCR, diferentemente da síndrome de Lynch que é mais associada ao câncer colorretal hereditário (JASPERSON et al., 2010).

Pacientes acometidos por PAF podem ser assintomáticos até que os adenomas sejam grandes e numerosos a ponto de causar sangramento retal ou mesmo anemia, também podem existir sintomas gastro-intestinais como dores abdominais e diarreia. Outra síndrome associada a PAF é a polipose adenomatosa familiar atenuada (AFAP), uma variante menos agressiva da PAF que se caracteriza por menos pólipos adenomatosos colorretais (geralmente 10 a 100), idade tardia de aparecimento do adenoma e no desenvolvimento do câncer (GROEN et al., 2008)

6 DIRETRIZES CLÍNICAS, TESTES GENÉTICOS E MANEJO DAS SPHC

Uma avaliação de risco de câncer por um médico geneticista é essencial para identificar pacientes e familiares que podem ser portadores de alguma SPHC. Ao suspeitar a síndrome recomenda-se o encaminhamento a um especialista em genética de câncer ou a um profissional de saúde com experiência em genética para coleta expandida de informações de histórico familiar, avaliação de risco e aconselhamento genético, o que pode levar a testes genéticos e rastreamento de câncer específicos ou medidas de redução de risco. (Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793, 2019)

Os painéis de genes de câncer são conjuntos específicos de genes, selecionados com base no seu envolvimento conhecido ou potencial no desenvolvimento de câncer. Esses painéis são desenvolvidos para captar uma quantidade abrangente de alterações, incluindo variantes de nucleotídeos simples, inserções/deleções, variações do número de cópias e rearranjos estruturais nos genes visados. O tamanho de um painel genético varia de acordo com a fabricante do mesmo. O UK Cancer Genetics Group publicou diretrizes sobre quais genes incluir em painéis de câncer com base na validade clínica e forneceu propostas de gerenciamento. Na figura abaixo (figura 6) estão indicados os principais genes utilizados em painéis genéticos de câncer de mama, ovário e colorretal. (KAMPS et al., 2017)

Breast Cancer	Ovarian cancer	Colorectal cancer / polyposis
<ul style="list-style-type: none"> • <i>ATM</i> (truncating variants and <i>ATM</i> c.7271T>G) • <i>BRCA1</i> • <i>BRCA2</i> • <i>CHEK2</i> (truncating variants) • <i>PALB2</i> • <i>PTEN</i> • <i>STK11</i> • <i>TP53</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1</i> • <i>BRCA2</i> • <i>BRIP1</i> • <i>MLH1</i> • <i>MSH2</i> • <i>MSH6</i> • <i>RAD51C</i> • <i>RAD51D</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>APC</i> • <i>BMPR1A</i> • <i>EPCAM</i> (del exons 8-9) • <i>GREM1</i> (upstream dup, optional) • <i>MLH1</i> • <i>MSH2</i> • <i>MSH6</i> • <i>MUTYH</i> • <i>NTHL1</i> (optional) • <i>PMS2</i> • <i>POLE</i> • <i>POLD1</i> • <i>PTEN</i> • <i>SMAD4</i> • <i>STK11</i>

Fonte: Adaptado de KAMPS et al., 2017

A identificação de bons candidatos para testes genéticos moleculares depende em parte da síndrome hereditária e de seu fenótipo específico. Por exemplo, Indivíduos sem história pessoal de câncer, mas com história familiar conhecida de câncer de mama, ovário, endométrio ou colorretal de início precoce (< 60 anos de idade) devem ser encaminhados para testes genéticos. O agrupamento de múltiplos cânceres em 2 ou 3 gerações sucessivas também pode estar associado a uma síndrome hereditária. Muitas diretrizes práticas disponíveis abordaram o gerenciamento do risco futuro de câncer associado a mutações germinativas e focam em estratégias de vigilância e prevenção (TUNG et al., 2020).

7 SÍNDROME DE NEOPLASIA HEREDITÁRIA MULTILOCUS

7.1 DEFININDO A SÍNDROME DE NEOPLASIA HEREDITÁRIA MULTILOCUS

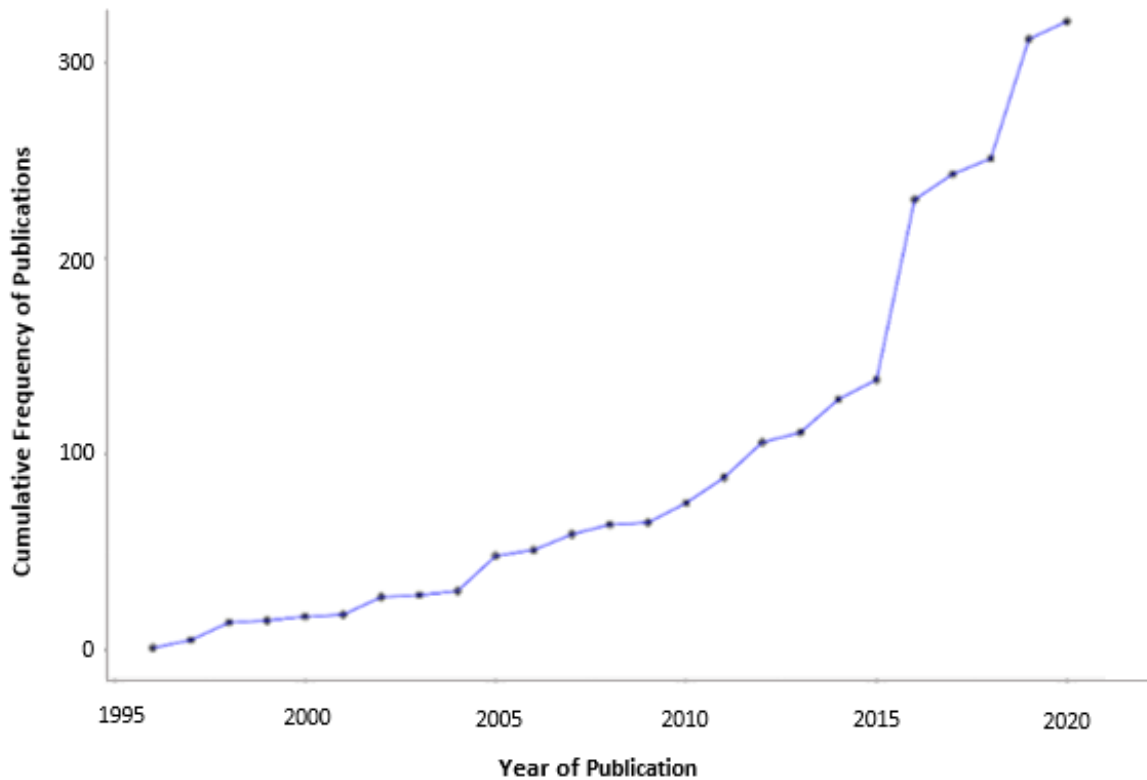
Aproximadamente 1% dos portadores de síndromes de predisposição hereditária ao câncer (HCPS) apresentam variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/PP) de moderada a alta penetrância em mais de um gene de predisposição ao câncer (GPC). Essa condição foi recentemente descrita

como Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus (MINAS). (STRADELLA et al., 2019)

A incidência de variantes patogênicas em GPC na maioria das populações é muito baixa, mas em alguns grupos, as mutações fundadoras podem ser muito frequentes (por exemplo, variantes patogênicas *BRCA1* na população judaica Ashkenazi). Portanto, as chances de um indivíduo ter uma variante patogênica em mais de um GPC seriam remotas. No entanto, à medida que os testes genéticos se expandem e os painéis de testes genéticos se tornam mais abrangentes, um número crescente de indivíduos que abrigam variantes patogênicas em dois ou mais GPC está sendo detectado. (MCGUIGAN et al., 2022)

A maioria dos casos estudados na era pré-painel eram pacientes com câncer de mama e ovário ou colorretal, nos quais apenas alguns genes suspeitos eram analisados. Sendo assim, a maioria dos exemplos com mutações duplas são pacientes com mutações germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* ou com variantes nos genes do sistema de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR) que apresenta fenótipo grave de síndrome de Lynch, claramente definido (WHITWORTH et al., 2016). Com a expansão de testes de painel genético, indivíduos portadores de MINAS passaram a ser cada vez mais identificados (**Gráfico 1**), porém as implicações clínicas ainda são desconhecidas, já que combinações individuais de GPCs são raras. Os fenótipos mais descritos de pacientes com MINAS são: HBOC, Li-fraumeni, FAP e Câncer Colorretal.

Gráfico 1: Frequência cumulativa de indivíduos relatados com casos MINAS de 1996 a 2020.



Fonte: Adaptado de MCGUIGAN et al., 2022

7.2 BASE DE DADOS QUE ABRIGA ENTRADAS DE CASOS DE MINAS

A plataforma Leiden Open Variant Database (LOVD) é uma base de dados que exibe variantes genéticas e o efeito dessas variantes no fenótipo do indivíduo. O banco de dados apresenta curadoria das variantes depositadas de acordo com as recomendações da Human Genome Variation Society (HGVS). Dentro da LOVD estão alocadas as entradas de portadores da Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus (doença número #04296) e atualmente a base de dados de MINAS conta com 138 submissões de portadores da síndrome. Até o momento estão disponíveis 42 artigos de referência que reportam esses indivíduos. A maior parte das submissões (96/138) pertence ao grupo de James Whitworth, que em 2016 cunhou o termo “Multilocus Inherited Neoplasia Alleles Syndrome”, sendo também o grupo com mais publicações sobre o tema.

Em 2022 foi publicado um artigo de revisão sistemática por esse mesmo grupo que identificou em toda a literatura 385 portadores da síndrome e fez uma análise das combinações das variantes mais prevalentes e seus efeitos (MCGUIGAN et al., 2022). Foi analisada a frequência de casos de MINAS na literatura, as associações fenotípicas mais encontradas, estudos tumorais e mecanismos de tumorigênese.

7.3 ANÁLISE CRÍTICA DE DADOS DA FERRAMENTA LEIDEN OPEN VARIANT DATABASE

Para realizar a análise crítica dos dados deste trabalho, foram verificadas as submissões mais frequentes na plataforma. Observou-se alta prevalência de casos de portadores com variantes em *BRCA1* e *BRCA2*, tornando as variantes nesses genes o foco principal desta análise. Além disso, serão discutidos os achados de casos de MINAS que foram identificados exclusivamente na plataforma LOVD.

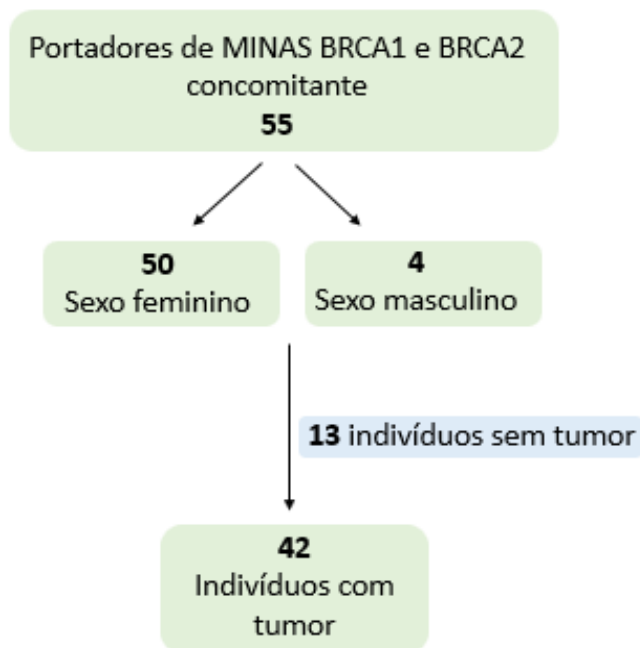
Foram coletadas as seguintes informações presentes nos relatos de caso reportados: Gênero do indivíduo, tipos de tumores, idade de acometimento, genes e variantes identificadas. A discussão dos casos de MINAS foi dividida em três grupos: Casos *BRCA1/BRCA2*, casos não *BRCA1* e *BRCA2* concomitantes e em outras combinações de GPCs. Há uma série de casos mais recentes do Brasil submetidos na plataforma em 2023, mas não estão associados a publicações, por esse motivo esses casos foram desconsiderados na análise de dados deste projeto.

7.4 CASOS BRCA1 E BRCA2 CONCOMITANTES

A co-ocorrência de indivíduos com variantes em *BRCA1* e *BRCA2* é o caso mais conhecido de pacientes duplo heterozigotos (DH). Como discutido anteriormente a presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é um evento raro, sendo mais provável de ocorrer na população judaica Ashkenazi. Sabe-se que mulheres duplo heterozigotas caucasianas podem desenvolver câncer de mama em uma idade mais precoce e têm uma doença mais grave, em comparação com portadores de uma única mutação BRCA heterozigótica. Apesar disso ainda não se sabe se tumores primário duplos são mais frequentes em portadoras de MINAS com essas combinações. (VIETRI et al., 2013)

Na plataforma LOVD foram reportados 55 casos de MINAS com variantes concomitantes em *BRCA1* e *BRCA2*, sendo 50 indivíduos do sexo feminino e 4 do sexo masculino. Esses casos foram descritos em diversos países sendo eles: Estados Unidos, Espanha, Coreia, Alemanha, Holanda, Reino Unido, África do Sul, Canadá, Itália, Coreia, Austrália, Israel e Hungria. O período da publicação desses relatos de caso varia de 1997 a 2016. Treze pacientes submetidos na base de dados não apresentavam tumores, mas eram portadores de MINAS e ao todo há 42 indivíduos com tumor. Na **figura 7** há um fluxograma resumindo a descrição da análise de dados de casos *BRCA1* e *BRCA2* concomitantes.

Figura 7: Fluxograma da análise de dados



Nota: O fluxograma indica os dados de indivíduos MINAS com co-ocorrência de variantes em BRCA

No quadro a seguir (**quadro 1**) estão resumidos os casos dos 42 portadores de MINAS com mutação em *BRCA1* e *BRCA2* e que apresentaram desenvolvimento de tumor maligno ao longo da vida:

Quadro 1: Portadores de MINAS com variante em *BRCA1* e *BRCA2* identificados na plataforma LOVD

ID	Referência	Sexo	Tumores	Gene 1	Variante 1	Gene 2	Variante 2
47332	Augustyn et al, 2011	F	Câncer de ovário bilateral (50 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.161del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.1672delC</i>
47353	Augustyn et al, 2012	F	Câncer de mama (40 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.2080delA</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.1672delC</i>
47354	Bell et al, 2002	F	Câncer de mama (33, 44 e 47 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5385insC</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5057delTG</i>
47357	Caldes et al, 2002	M	Câncer de próstata (66 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5382insC</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6174delT</i>
47358	Caldes et al, 2002	F	Câncer de mama (70 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5123C>A</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6275_6276delTT</i>
47359	Caldes et al, 2002	F	Câncer de mama (66 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5123C>A</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6275_6276delTT</i>
47360	Caldes et al, 2002	F	Câncer de mama (28 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5123C>A</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6275_6276delTT</i>
47364	Choi et al, 2006	F	Carcinoma ductal invasivo (26 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.1504_1508del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.2798_2799del</i>
47365	Choi et al, 2006	F	Carcinoma ductal invasivo (33 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.4981G>T</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47366	Heidemann et al, 2012	F	Câncer de mama (37 e 39 anos); Câncer de ovário (63 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5645C>G</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5266dup</i>
47368	Heidemann et al, 2012	F	Câncer de mama (32 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5722_5723del</i>
47369	Heidemann et al, 2012	F	Câncer de mama (31 e 35 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.962G>A</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.2231C>G</i>
47370	Heidemann et al, 2012	F	Câncer de mama (39 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3910del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.2830A>T</i>
47371	Heidemann et al, 2012	F	Câncer cervical (26 anos); Câncer de mama (40 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3700_3704del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.1813dup</i>

47372	Leegte et al, 2005	F	Cistadenocarcinoma seroso papilífero do ovário (40 anos); Câncer de mama ductal invasivo (45 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.2685_2686del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47373	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama ductal (28 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47375	Leegte et al, 2005	F	Carcinoma de mama lobular invasivo (51 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5266dup</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47376	Liede et al, 1998	F	Adenocarcinoma de mama (35 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.2389G>T</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.3068dup</i>
47378	Loubser et al, 2012	F	Carcinoma ductal (42 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.2641G>T</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.7934del</i>
47380	Musolino et al, 2005	F	Carcinoma de mama ductal invasivo (37 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.4285_4286insG</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.7738C>T</i>
47381	Noh et al, 2012	F	Carcinoma ductal invasivo (26 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3627dup</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6724_6725del</i>
47382	Noh et al, 2013	F	Carcinoma ductal invasivo (45 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.390C>A</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.3018del</i>
47383	Pilato et al, 2010	F	Carcinoma intraductal de mama (38 anos); Adenocarcinoma papilífero de ovário (42 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5263_5264dup</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5796_5797del</i>
47384	Smith et al, 2008	F	Câncer de mama (34 e 53 anos); Carcinoma colorectal (35 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3331_3334del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.631+2T>G</i>
47386	Tesoriero et al, 1999	F	Câncer de mama (< 40 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3770_3771del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47387	Friedman et al, 1998	F	Câncer de mama (38 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>

47388	Friedman et al, 1998	F	Câncer de ovário (57 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47390	Friedman et al, 1998	F	Câncer de mama (45 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47391	Ramus et al, 1997	F	Câncer de mama (48 anos); câncer de ovário (50 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47392	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama (39 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47393	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama (41 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47394	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama bilateral (34 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47395	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama (55 e 56 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47397	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama (40 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47398	Leegte et al, 2005	F	Câncer de mama (33 anos); Câncer de mama contralateral (49 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.68_69del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47400	Randall et al, 1998	F	Carcinoma lobular multifocal (30 anos); Câncer de ovário (41 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3770_3771del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5946del</i>
47865	Zuradelli et al, 2010	F	Câncer de mama (43 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.835del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.8195T>G</i>
47866	Zuradelli et al, 2010	F	Câncer de mama ductal (30 anos); Carcinoma papilar ovariano (36 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.3916_3917del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.5380del</i>
47867	Zuradelli et al, 2010	F	Carcinoma ductal invasivo (46 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.1687C>T</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.6469C>T</i>

47873	Heidemann et al, 2012	F	Câncer colorretal (58 anos); Câncer de ovário (61 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5277+1del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.658_659del</i>
47875	Noh et al, 2012	F	Carcinoma ductal invasivo (35 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.5030_5033del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.1399A>T</i>
47876	Zuradelli et al, 2010	F	Carcinoma ductal invasivo (52 anos); Adenocarcinoma de ovário (52 anos)	<i>BRCA1</i>	<i>c.2405_2406del</i>	<i>BRCA2</i>	<i>c.4285C>T</i>

Dentre os pacientes do sexo masculino, apenas 1 apresentou tumor maligno, sendo um câncer de próstata aos 66 anos (ID: 47357), as variantes identificadas nesse paciente foram *BRCA1 c.5382insC* e *BRCA2 c.6174delT*. A variante *BRCA1 c.5382insC* renomeada como *BRCA1 c.5266dupC*, foi originalmente descrita como mutação fundadora na população judaica Ashkenazi (JA). Uma proporção significativa de diagnósticos de câncer de próstata (CP) pode estar associada a um forte componente hereditário e atualmente sabe-se que os genes BRCA aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de próstata. (HEISE et al., 2022)

A mutação *BRCA2 c.6174delT* também está associada ao câncer de mama e, portanto, estudada extensivamente por sua suposta associação com câncer de próstata. A frequência de portadores da mutação *c.6174delT* na população judaica Ashkenazi (JA) em geral é estimada em aproximadamente 1% (OSTRANDER; UDLER, 2008). Estudos de Struewing *et al* demonstraram que o risco cumulativo de CP aos 70 anos foi estimado em 16% para *portadores de BRCA2* em comparação com 3,8% para não portadores (STRUEWING et al., 1997).

A coorte de pacientes do sexo feminino com tumor maligno representa 41 indivíduos no recorte analisado, 30 casos são de pacientes com câncer de mama do tipo histológico carcinoma e adenocarcinoma com variantes em BRCA1 e BRCA2. Nem todos os tipos histológicos dos tumores estão descritos, constando na base de dados apenas a descrição “câncer de mama”.

Carcinomas são tumores malignos que se formam no tecido epitelial e são a segunda neoplasia mais comum no sexo feminino. Geralmente os carcinomas são

classificados quanto a sua capacidade de proliferação, sendo: Carcinoma in situ, carcinoma invasivo e carcinoma metaplásico. (BANDYOPADHYAY; BLUTH; ALI-FEHMI, 2018)

Os tipos mais comuns de câncer de mama são o carcinoma ductal invasivo e o carcinoma lobular invasivo. No carcinoma ductal invasivo as células cancerígenas começam nos dutos e se proliferam para outras partes do tecido mamário. Células cancerígenas invasivas também podem se espalhar ou metastatizar para outras partes do corpo. No caso do carcinoma lobular invasivo as células cancerígenas começam nos lóbulos e depois se espalham dos lóbulos para os tecidos mamários próximos. Essas células cancerígenas invasivas também podem se espalhar para outras partes do corpo. Já o adenocarcinoma é uma neoplasia maligna que surge das células epiteliais das glândulas ou estruturas semelhantes a glândulas. (WATKINS, 2019)

A maioria das mulheres (33 casos) apresenta tumores de mama em idade menor que 50 anos e em seis casos foi observado mais de um tumor primário de mama em idades distintas (casos: 47354, 47366, 47369, 47384, 47395, 47398). As variantes mais prevalentes encontradas em *BRCA1* foram: *BRCA1 c.5123C>A* e *BRCA1 c.68_69del*. Em *BRCA2* também foi observada a prevalência de 2 variantes: *BRCA2 6275_6276delTT* e *BRCA2 c.5946del*. A variante *BRCA1 c.5123C>A* envolve a alteração de um nucleotídeo conservado localizado em um domínio da proteína conhecido como BRCT da proteína e, em vários estudos, foi demonstrado que em muitas famílias com câncer de mama e ovário, a variante co-segrega com a doença. (ANDRÉS et al., 2019)

Foram verificados 10 casos de múltiplos tumores em idades distintas, sendo associações mais observadas de câncer de mama e ovário (5 casos). Em 2 casos há associações entre câncer colorretal e outros tumores, sendo 1 de mama e 1 de ovário. Há ainda uma descrição de uma paciente acometida por câncer cervical e um tumor de mama.

Em alguns casos da coorte *BRCA* avaliada, mais de um membro da mesma família foi reportado na base de dados com a mesma combinação, porém foi vista a mesma combinação de variantes em 2 relatos de casos distintos: Friedman et al, 1998

e Leegte et al, 2005. No relato de caso de Friedman et al, 1998, três mutações fundadoras judaicas, *c.185delAG* e *c.5382insC* em *BRCA1* e *c.6174delT* em *BRCA2*, foram identificadas em pacientes Ashkenazi com câncer de mama (CM) e câncer de ovário (CO). O estudo foi conduzido em Israel e foram avaliados 1500 pacientes com câncer de mama ou ovário, os pacientes foram testados para as 3 variantes fundadoras Ashkenazi (FRIEDMAN et al., 1998). Quatro casos foram identificados como duplo heterozigotos (**quadro 2**)

Quadro 2: Casos de Friedman et al, 1998

Indivíduo	Genótipo	Status clínico	Idade de diagnóstico (anos)	Descendência judaica
Caso 1	185delAG/6174delT	CM	38	Sim
Caso 2	185delAG/6174delT	CO	57	Sim
Caso 3	185delAG/6174delT	Saudável	50	Sim
Caso 4	5382insC/6174delT	CM	45	Sim

CM: câncer de mama / CO: câncer de ovário

Todos os 4 indivíduos apresentam história familiar de câncer com pelo menos 1 familiar afetado. Os autores destacam que os resultados sugerem que os efeitos fenotípicos da dupla heterozigose para as mutações da linhagem germinativa *BRCA1* e *BRCA2* não são cumulativos.

No estudo de Leegte et al, 2005 os autores apresentaram 4 relatos de caso e revisaram 30 casos já descritos na literatura (**quadro 3**). Nos 4 casos apresentados os probandos avaliados tinham história familiar de câncer. Os casos 3 e 4 possuem variantes fundadoras judaicas, porém a ascendência judaica nessas famílias é desconhecida. (LEEGTE et al., 2005)

Quadro 3: Casos de Leegte et al, 2005

Indivíduo	Genótipo	Status clínico	Descendência judaica
Caso 1	BRCA1 2804delAA/ BRCA2 3715delG	Cistoadenocarcinoma ovariano (40 anos); carcinoma ductal (45 anos)	Desconhecida
Caso 2	BRCA1 2804delAA/ BRCA2 4677delA	câncer de mama ductal (28 anos)	Desconhecida
Caso 3	BRCA1 185delAG/ BRCA2 6174delT	Saudável (40 anos)	Desconhecida
Caso 4	BRCA1 5382insC/ BRCA2 6174delT	Carcinoma lobular invasivo (51 anos)	Desconhecida

Outra variante de importante destaque é a BRCA1 c.2804delAA, variante fundadora holandesa presente no caso 1 e 2. A mutação fundadora *BRCA1* c.2685_2686delAA (ou 2804delAA) provavelmente se originou há aproximadamente 32 gerações (~200 anos) e também é mais frequentemente relatada na Bélgica. Essas mutações em países adjacentes provavelmente refletem à coexistência histórica de diferentes populações na mesma região. (JANAVIČIUS, 2010)

7.5 CASOS DE MAMA NÃO BRCA CONCOMITANTES

Os genes de suscetibilidade ao câncer de mama mais utilizados em testes genéticos são aqueles de alta penetrância. Devido ao desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento de próxima geração, prevê-se que mais genes que aumentam o risco do desenvolvimento de um câncer sejam incluídos. No entanto, pesquisas adicionais no manejo clínico de variantes de risco moderado e baixo são necessárias antes da implementação completa do teste de painel multigênico nos fluxos de trabalho clínicos (FILIPPINI; VEGA, 2013)

Na base de dados LOVD estão descritos outros casos de mama e fenótipos clínicos similares com síndrome de câncer de mama e ovário hereditário sem ocorrência de mutações em BRCA. Apesar disso a maior parte dos indivíduos com tumor de mama, ovário ou endométrio apresentam uma variante em BRCA1 ou BRCA2.

Foi observado em uma revisão conduzida por *Rebbeck et al* que na coorte avaliada há uma idade mais precoce no diagnóstico de câncer de mama (~4,5 anos a menos) e aumento da incidência de câncer de ovário em mulheres com MINAS *BRCA1 / BRCA2* em comparação com portadoras da variante patogênica *apenas em BRCA2* (REBBECK et al., 2016)

Em um estudo retrospectivo conduzido pelo Hospital Sírio Libanês, foram testadas 1.156 mulheres com CM de início precoce e/ou história familiar de câncer por um painel hereditário multigênico de linha germinativa. O painel incluía 12 genes de predisposição ao câncer de mama, sendo sete genes de alta penetrância (*BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PALB2, PTEN* e *STK11*) e quatro genes de penetrância moderada (*ATM, BRIP1, CHEK2, NBN* e *PMS2*). Catorze pacientes tiveram duas ou mais variantes em um gene de risco de CM. No estudo foi visto que indivíduos que apresentavam mais de uma variante germinativa tinham mais variantes patogênicas germinativas em *BRCA1, TP53* e *BRCA2* e que variantes de gene de penetrância moderada foram detectadas em combinação com os genes de alta penetrância (MEGID et al., 2022).

Na coorte de casos de mama não BRCA concomitante, todos os casos de CM bilateral ocorreram em indivíduos que abrigavam uma variante *em BRCA1* ou *BRCA2*. Os genes mais encontrados em combinação com BRCA 1 ou 2 foram: *MLH1, TP53* e *PTEN*.

7.6 OUTRAS COMBINAÇÕES DE GENES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER

Na base de dados do Leiden Open Variation Database foram observados diversos casos de com combinações em diferentes genes de predisposição ao câncer. Foram destacados 22 casos para discussão, em que há link de referência disponível e em que houve desenvolvimento de tumor maligno.

Dentre os 22 casos, 15 são de pacientes do sexo feminino e 7 do sexo masculino. A prevalência é de tumores de mama, tireóide e cólon. Os genes mais afetados são da família *BRCA* acompanhados por TP53, MLH1, MSH2, NF1 e PALB2.

No **quadro 4** estão descritos os casos selecionados. Foram compilados identificação da base de dados (ID), referência, sexo, tumor/ idade de acometimento e genes afetados.

Quadro 4: Casos de combinações de outros genes de predisposição ao câncer

ID	Referência	Sexo	Tumor/idade	Genes afetados
43754	Borg 2000, et al	F	Câncer de mama ductal invasivo (35 anos)	BRCA1, MLH1
47315	Pedroni 2013, et al	F	Câncer de mama (35 e 46 anos); Carcinoma endometrial (39 anos); Carcinoma de células renais claras (39 anos)	BRCA1, MLH1
47318	Kast 2012, et al	F	Adenocarcinoma endometrial (46 anos)	BRCA1, MSH6
47319	Thiffault 2004, et al	F	Carcinoma lobular e ductal in situ (32 anos); Adenocarcinoma endometrial (40 anos)	BRCA2, MSH2
47320	Foppiani 2008, et al	M	Melanoma (<55 anos); Carcinoma papilífero esclerótico de tireoide	CDKN2A, RET
47321	Manoukian 2007, et al	F	Câncer de mama (31 e 66 anos); Leiomioma (71 anos)	BRCA2, TP53
47322	Monnerat 2007, et al	F	melanoma (65 anos); câncer de mama (69 anos); Câncer de ovário (69 anos); Câncer de colon (74 anos)	BRCA2, TP53
47325	Ghataorhe 2007, et al	F	Câncer de mama (60 anos)	BRCA2, MEN1
47326	Kashiwada 2012, et al	F	Carcinoma de colon (28 anos)	APC, FLCN
47327	Kilmartin 1996, et al	M	Carcinoma retal (41 anos)	APC, VHL
47328	Plon 2008, et al	F	Liposarcoma (4 anos)	PTEN, TP53
47329	Zbuk 2007, et al	F	Câncer de tireóide papilífero (37 anos)	PTEN, SDHC
47330	Soravia 2005, et al	M	Adenocarcinoma de colon (25 anos)	APC, MSH2

47331	Uhrhammer and Bignon 2008, et al	M	Câncer de colon (16 anos)	APC, MSH2
47856	Mastroianno 2011, et al	M	Câncer de tireóide papilífero (46 anos); tumor gástrico (47 anos); Tumor hipofisário (38 anos)	MEN1, RET
47857	Mastroianno 2011, et al	M	Câncer de tireóide papilífero (40 anos)	MEN1, RET
47859	Mastroianno 2011, et al	F	Tumor hipofisário (15 anos)	MEN1, RET
47860	Valle 2004, et al	F	Câncer de tireóide papilífero (? anos)	APC, PTEN
47861	Lindor 2012, et al	M	Carcinoma retal (14 anos); Adenocarcinoma duodenal (54 anos)	APC, MLH1
47864	Pern 2012, et al	F	Meningeoma (< 65 anos); Câncer de mama ductal (65 anos)	BRCA1, PALB2
47872	Campos 2013, et al	F	Carcinoma ductal infiltrante de mama (35 anos)	BRCA1, NF1

No relato de caso de Mastroianno et al, em que há 3 casos reportados na tabela acima, foi descrita a co-existência de síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) e tipo 2 (MEN2) em uma grande família italiana. Essas síndromes hereditárias apresentam padrão de herança autossômico dominante e descrevem um grupo de distúrbios heterogêneos, caracterizados por uma predisposição para tumores envolvendo duas ou mais glândulas endócrinas (MCDONNELL et al., 2019). Três tumores são os principais associados a MEN1, sendo eles: Adenomas da paratireoide, tumores endócrinos enteropancreáticos e tumor hipofisário. Os tumores mais associados a MEN2 incluem carcinoma medular de tireoide e feocrocitomas (BRANDI et al., 2001).

MEN2 é causada por mutações germinativas deletérias encontradas exclusivamente dentro do proto-oncogene RET. Foi vista a coexistência de uma variante em MEN 1 e uma mutação no éxon 11 do proto-oncogene RET em quatro indivíduos da mesma família, sendo que um dos indivíduos não apresentou desenvolvimento de tumor. Os autores destacaram que não foi observado acometimento precoce de tumores e nem um comportamento mais agressivo das

neoplasias devido a soma do fenótipo de ambas as síndromes. (MASTROIANNO et al., 2011)

O relato de caso apresentado por Borg, et al descreve a identificação de mutações *MLH1* em 2 famílias com critérios de Síndrome de Lynch em que ambos os portadores do gene masculino e feminino foram afetados com câncer de mama. A paciente reportada apresentou 3 alterações germinativas distintas, sendo 2 mutações missense *MLH1* e uma mutação truncada *BRCA*.

Combinações envolvendo os genes APC e PTEN também foram comuns na análise de dados realizada. A perda da função do gene APC resulta em proliferação celular aberrante, levando à formação de polipose adenomatosa (LIANG et al., 2020). Estudos demonstraram mais de 80% de portadores de CCR apresentam mutação em APC (ZHANG; SHAY, 2017)

PTEN é um gene supressor de tumor que é deletado, mutado ou hipermetilado epigeneticamente em uma variedade de humanos malignidades. O PTEN atua como um regulador negativo dessa via específica. A expressão normal de PTEN induz o crescimento supressão promovendo a parada do ciclo celular (ARCIERO et al., 2019). A perda de função do supressor de tumor PTEN é um dos eventos mais comuns observados em muitos tipos de câncer como glioblastomas, câncer endometrial, câncer de mama, próstata e pulmão (ÁLVAREZ-GARCIA et al., 2019)

8 CONCLUSÕES

Como discutido, portadores de MINAS geralmente apresentam histórico familiar de câncer e podem desenvolver tumores malignos em idade precoce. Devido a esse risco aumentado, portadores da síndrome e indivíduos com histórico familiar conhecido de MINAS devem realizar exames regulares de câncer. Medidas preventivas também devem ser consideradas, como cirurgias profiláticas, para reduzir o risco de tumores específicos.

Raramente é possível saber qual o efeito das variantes relacionada ao surgimento de tumores nesses indivíduos. A combinação de GPCs específicos pode ter ligação com um grupo de tumores relacionado, como nos casos das combinações de genes BRCA em síndromes de câncer de mama e ovário hereditário. Apesar disso, nos casos em que são observados múltiplos tumores atípicos não relacionados a GPCs específicos, torna-se mais difícil identificar o efeito dessas variantes no fenótipo clínico dos pacientes.

Para esclarecer o efeito da co-ocorrência dessas variantes é necessário verificar dados de co-segregação, análise funcional ou perfil de tumor. As diretrizes deixam claro que nessas situações, aconselhamento genético, vigilância clínica e testes em cascata devem ser oferecidos, uma vez que essas mutações estão em genes de utilidade clínica claramente conhecida.

A Síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus pode ter um efeito aditivo no aumento do risco de um indivíduo desenvolver certos tipos de câncer. Por exemplo, a síndrome de Lynch que é causada por mutações hereditárias em genes envolvidos no reparo de DNA e os indivíduos com síndrome de Lynch têm um risco maior de desenvolver câncer colorretal, endometrial, ovario e outros tipos de câncer. No entanto, se um indivíduo com síndrome de Lynch também carrega mutações em outros genes associados ao câncer, como BRCA1 ou BRCA2, seu risco de desenvolver câncer pode ser ainda maior do que se tivesse apenas a síndrome de Lynch. Também é discutido o efeito sinérgico de MINAS em que algumas combinações de CSG poderiam resultar em casos mais graves, fenótipos como

idades mais precoces no início ou a ocorrência de tipos de tumor que são atípicos para os GPCs relevantes

Para avaliar a contribuição de ambas as mutações no desenvolvimento de um tumor podem ser realizadas análises moleculares, como a análise de perda de heterozigose (LOH).

Em conclusão, a síndrome de Neoplasia Hereditária Multilocus apresenta desafios na compreensão dos efeitos das variantes genéticas e na identificação de seu impacto no fenótipo clínico. A combinação de medidas preventivas, acompanhamento médico regular, aconselhamento genético e análises moleculares são fundamentais para gerenciar o risco de câncer em portadores de MINAS.

REFERÊNCIAS

- ACHATZ, M. I.; ZAMBETTI, G. P. The inherited p53 mutation in the Brazilian population. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 12, 2016.
- ÁLVAREZ-GARCIA, V. et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. **Seminars in Cancer Biology**, v. 59, p. 66–79, 1 dez. 2019.
- ANDRÉS, R. et al. Double heterozygous mutation in the BRCA1 and ATM genes involved in development of primary metachronous tumours: a case report. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 177, n. 3, p. 767–770, 1 out. 2019.
- ARCIERO, C. A. et al. ER+/HER2+ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER-/HER2+ Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 19, n. 4, p. 236–245, 1 ago. 2019.
- BANDYOPADHYAY, S.; BLUTH, M. H.; ALI-FEHMI, R. Breast Carcinoma: Updates in Molecular Profiling 2018. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 38, n. 2, p. 401–420, 1 jun. 2018.
- BASU, A. K. DNA damage, mutagenesis and cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, 1 abr. 2018.
- BILLER, L. H.; SYNGAL, S.; YURGELUN, M. B. Recent advances in Lynch syndrome. **Familial Cancer**, v. 18, n. 2, p. 211–219, 15 abr. 2019.
- BLACKADAR, C. B. Historical review of the causes of cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 1, p. 54–86, 10 fev. 2016.
- BRANDI, M. L. et al. **CONSENSUS Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/86/12/5658/2849111>>.
- BROWN, G. R. et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes. **JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 33, n. 12, p. 10–16, 1 dez. 2020.
- CARBONE, M. et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene–environment interactions. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 9, p. 533–549, 1 set. 2020.
- CARUSILLO, A.; MUSSOLINO, C. DNA Damage: From Threat to Treatment. **Cells**, v. 9, n. 7, 10 jul. 2020a.
- CARUSILLO, A.; MUSSOLINO, C. **DNA Damage: From Threat to Treatment**. **CellsNLM (Medline)**, , 10 jul. 2020b.
- CHATTERJEE, N.; WALKER, G. C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 58, n. 5, p. 235–263, 1 jun. 2017.

CREEDEN, J. F. et al. Homologous recombination proficiency in ovarian and breast cancer patients. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021a.

CREEDEN, J. F. et al. Homologous recombination proficiency in ovarian and breast cancer patients. **BMC Cancer**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021b.

DALIVANDAN, S. T.; PLUMMER, J.; GAYTHER, S. A. Risks and function of breast cancer susceptibility alleles. **Cancers**, v. 13, n. 16, 2 ago. 2021.

DING, L. et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 1 mar. 2020.

EFFERY, J. et al. **THE RISK OF CANCER ASSOCIATED WITH SPECIFIC MUTATIONS OF BRCA1 AND BRCA2 AMONG ASHKENAZI JEWS A BSTRACT** Background Carriers of germ-line mutations inThe New England Journal of Medicine © Copyr ight. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.nhgri.>>.

FILIPPINI, S. E.; VEGA, A. **Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2**Frontiers in Bioscience. [s.l: s.n.].

GALE, T. et al. Explaining mendelian inheritance in genetic consultations: An IPR study of counselor and counselee experiences. **Journal of Genetic Counseling**, v. 19, n. 1, p. 55–67, fev. 2010.

GROEN, E. J. et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 15, n. 9, p. 2439–2450, set. 2008.

GRUNDY, G. J.; PARSONS, J. L. Base excision repair and its implications to cancer therapy. **Essays in biochemistry**, v. 64, n. 5, p. 831–843, 26 out. 2020.

GYAMFI, J.; KIM, J.; CHOI, J. **Cancer as a Metabolic Disorder. International Journal of Molecular Sciences**MDPI, , 1 fev. 2022.

HALF, E.; BERCOVICH, D.; ROZEN, P. Familial adenomatous polyposis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, n. 1, 2009.

HEISE, M. et al. Clinical Significance of Gene Mutations and Polymorphic Variants and their Association with Prostate Cancer Risk in Polish Men. **Cancer Control**, v. 29, 2022.

Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. **Obstetrics and Gynecology**, v. 134, n. 6, p. E143–E149, 1 dez. 2019.

HINO, O.; KOBAYASHI, T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. **Cancer Science**, v. 108, n. 1, p. 5–11, 1 jan. 2017.

JACKSON, S. P.; BARTEK, J. The DNA-damage response in human biology and disease. **Nature**, v. 461, n. 7267, p. 1071–1078, 22 out. 2009.

JANAVIČIUS, R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: Implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. **EPMA Journal**, v. 1, n. 3, p. 397–412, set. 2010.

- JASPERSON, K. W. et al. Hereditary and Familial Colon Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2044–2058, 2010.
- KACHURI, L. et al. Pan-cancer analysis demonstrates that integrating polygenic risk scores with modifiable risk factors improves risk prediction. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.
- KAMPS, R. et al. **Next-generation sequencing in oncology: Genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification**. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 1 fev. 2017.
- KANG, S. et al. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 9, 1 mar. 2018.
- LEEGTE, B. et al. Phenotypic expression of double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 germline mutations. **Journal of medical genetics**, v. 42, n. 3, 2005.
- LEWIS, C. M.; VASSOS, E. Polygenic risk scores: From research tools to clinical instruments. **Genome Medicine**, v. 12, n. 1, 18 maio 2020.
- LI, G. M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. **Cell Research**, v. 18, n. 1, p. 85–98, jan. 2008.
- LI, Y. et al. The function of a heterozygous p53 mutation in a Li-Fraumeni syndrome patient. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6, 1 jun. 2020.
- LIANG, S. et al. Gut microbiome associated with APC gene mutation in patients with intestinal adenomatous polyps. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 1, p. 135–146, 2020.
- MAHDAVI, M. et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 5, p. 5741–5750, 1 maio 2019.
- MASTROIANNO, S. et al. Coexistence of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2 in a large Italian family. **Endocrine**, v. 40, n. 3, p. 481–485, 2011.
- MCDONNELL, J. E. et al. Multiple endocrine neoplasia: an update. **Internal Medicine Journal**, v. 49, n. 8, p. 954–961, 2019.
- MCGUIGAN, A. et al. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update. **European Journal of Human Genetics**, v. 30, n. 3, p. 265–270, 1 mar. 2022.
- MEGID, T. B. C. et al. Double heterozygous pathogenic variants prevalence in a cohort of patients with hereditary breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 8 ago. 2022.
- MYLAVARAPU, S.; DAS, A.; ROY, M. Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy. **Frontiers in Oncology**, v. 8, n. FEB, 5 fev. 2018.

- OSTRANDER, E. A.; UDLER, M. S. The role of the BRCA2 gene in susceptibility to prostate cancer revisited. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 17, n. 8, p. 1843–1848, ago. 2008.
- PINTO, E. M. et al. **XAF1 as a modifier of p53 function and cancer susceptibility**. [s.l: s.n.].
- POETSCH, A. R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 18, p. 207–219, 1 jan. 2020.
- RAHMAN, N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. **Nature**, v. 505, n. 7483, p. 302–308, 2014.
- REBBECK, T. R. et al. Inheritance of deleterious mutations at both BRCA1 and BRCA2 in an international sample of 32,295 women. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 1, 11 nov. 2016.
- ROSENTHAL, E. et al. Incidence of BRCA1 and BRCA2 non-founder mutations in patients of Ashkenazi Jewish ancestry. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 149, n. 1, p. 223–227, 1 jan. 2015.
- ROY, R.; CHUN, J.; POWELL, S. N. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 1, p. 68–78, jan. 2012.
- SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023.
- SCHACHERER, J. Derrière la simplicité de l'hérédité mendélienne. **Comptes Rendus - Biologies**, v. 339, n. 7–8, p. 284–288, 1 jul. 2016.
- SLADE, D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. **Genes and Development**, v. 34, n. 5, p. 360–394, 1 mar. 2020.
- STRADELLA, A. et al. Does multilocus inherited neoplasia alleles syndrome have severe clinical expression? **Journal of medical genetics**, v. 56, n. 8, p. 521–525, 1 ago. 2019.
- SUD, A.; KINNERSLEY, B.; HOULSTON, R. S. Genome-wide association studies of cancer: Current insights and future perspectives. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 11, p. 692–704, 2017.
- SYNGAL, S. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 2, p. 223–262, 5 fev. 2015.
- TAEUBNER, J. et al. Penetrance and Expressivity in Inherited Cancer Predisposing Syndromes. **Trends in Cancer**, v. 4, n. 11, p. 718–728, 1 nov. 2018.
- TUNG, N. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, p. 2080–2106., jun. 2020.

VENESIO, T. et al. MUTYH-associated polyposis (MAP), the syndrome implicating base excision repair in inherited predisposition to colorectal tumors. **Frontiers in Oncology**, v. 2 AUG, 1 jan. 2012.

VIETRI, M. T. et al. Double heterozygosity in the BRCA1 and BRCA2 genes in Italian family. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 51, n. 12, p. 2319–2324, 1 dez. 2013.

VINER-BREUER, R. et al. The essentiality landscape of cell cycle related genes in human pluripotent and cancer cells. **Cell Division**, v. 14, n. 1, 23 dez. 2019.

VOLC, S. M. et al. The Brazilian TP53 mutation (R337H) and sarcomas. **PLoS ONE**, v. 15, n. 1, 1 jan. 2020.

WATKINS, E. J. Overview of breast cancer. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 32, n. 10, p. 13–17, 1 out. 2019.

YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. **Breast Cancer**, v. 28, n. 6, p. 1167–1180, 1 nov. 2021.

YOUSEFZADEH, M. et al. Dna damage—how and why we age? **eLife**, v. 10, p. 1–17, 1 jan. 2021.

ZHANG, L.; SHAY, J. W. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 8, 1 ago. 2017.

ZHANG, X.; YIN, M.; HU, J. Nucleotide excision repair: a versatile and smart toolkit. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 54, n. 6, p. 807–819, 2022.