

DETECÇÃO DE VARIANTES PATOGÊNICAS NOS GENES *MRE11* E *RAD54L* EM PACIENTES COM PERFIL CLÍNICO PARA CÂNCER MAMA HEREDITÁRIO.

Paula Francinete F. Silva, Rebeca M. Goveia, Késsila M. Veiga , Manuela R. M. Rezende, Flávia B. De Souza , Lilian M. Sampaio, Joanine F. Tavares, Adelaide F. Costa, Andreia L. P. Silva, Nádia A. Bérghamo, Lucilene A. Ribeiro, R. Hattori , Elisângela P. Silveira Lacerda

Centro de Genética humana, Instituto de Ciencia biológica (ICB), Universidade Federal de Goiás (UFG)

INTRODUÇÃO

Cânceres de mama e ovário hereditários são frequentemente relacionados a variantes patogênicas nos genes *BRCA1/BRCA2*. Entretanto, muitos casos com perfil clínico sugestivo de câncer de mama hereditário não apresentam alterações nesses genes, indicando a possível participação de outros fatores genéticos. Diversos genes com baixa ou moderada penetrância já foram identificados, porém ainda existem poucos estudos de correlação capazes de esclarecer o real impacto dessas variantes no risco de desenvolvimento da doença.

OBJETIVO

Analisar a prevalência de variantes germinativas em genes considerados de baixa penetrância em pacientes com perfil clínico sugestivo de câncer de mama hereditário

METODOLOGIA

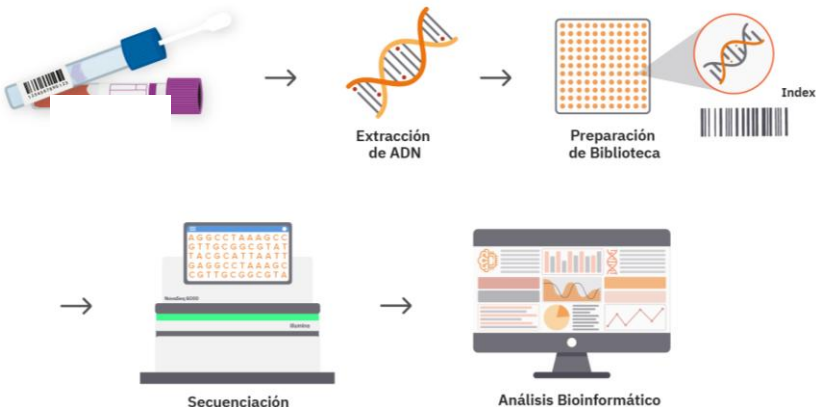


Figura 1 - Fluxograma das etapas metodológicas.

Foram analisados painéis genéticos de 257 pacientes com critérios para HBOC e negativos para variantes patogênicas de genes de alta/moderada penetrância. Os genes avaliados foram *CDK12*, *FANCD2*, *MRE11*, *NBN*, *PPP2R2A*, *RAD54L* e *RAD51B*. Foram selecionadas nove variantes, uma delas inédita. A predição *in silico* foi realizada pelos softwares SpliceAI, PrimateAI e VARITY, e a reclassificação seguiu os critérios ACMG/AMP, utilizando dados clínicos e bases como ClinVar, Varsome, Franklin, ABraOM e gnomAD (Figura 1).

RESULTADOS

Das nove variantes analisadas, sete que estavam descritas como VUS apresentaram critérios suficientes para reclassificação como provavelmente benignas (*CDK12*:c.-9G>A; *FANCD2*:c.122T>C; *FANCD2*:c.1436C>T; *MRE12*:c.529G>A; *RAD54L*:c.955C>T; *RAD54L*: c.1145G>A), a variante *RAD54L*:c.1624C>T, previamente classificada como provavelmente patogênica no ClinVar, manteve essa classificação após a análise. A nova variante *MRE11*:c.226delC atendeu aos critérios PVS1, PM2 e PP3, sendo classificada como patogênica.

Tabela 1 - Variantes germinativas identificadas em pacientes com perfil clínico para câncer mama hereditário

Gene	Variante (c.DNA)	Proteína (Tipo da variante)	Papel na via de reparo
<i>CDK12</i>	c.-9G>A	Região 5' UTR	Regulação de transcrição
<i>FANCD2</i>	c.122T>C	p.Val41Ala (missense)	Participa da Via Fanconi
<i>FANCD2</i>	c.1436C>T	p.Ala479Val (missense)	Participa da Via Fanconi
<i>MRE11</i>	c.529G>A	p.Ala177Thr (missense)	Complexo MRN
<i>RAD54L</i>	c.955C>T	p.Arg319Cys (missense)	Remodelador cromatina
<i>RAD54L</i>	c.1145G>A	p.Arg382His (missense)	Remodelador cromatina
<i>MRE11</i>	c.226delC	p.Gln76Argfs (frameshift)	Complexo MRN

Discussão

Neste estudo, foram reclassificadas nove variantes, incluindo uma inédita no gene *MRE11*, classificada como patogênica, e outra no *RAD54L*, como provavelmente patogênica, ambas relacionadas ao reparo de DNA. A perda de heterozigosidade nesses genes pode levar à perda completa de função, favorecendo o acúmulo de mutações e a instabilidade genômica, o que aumenta o risco de transformação maligna. Variantes bialélicas no gene *MRE11* estão associadas à Ataxia-Telangiectasia-Like Disorder (ATLD), enquanto variantes germinativas heterozígotas têm sido investigadas como potenciais fatores de predisposição ao câncer. Alguns estudos sugerem uma associação dessas variantes com risco aumentado para câncer de mama, embora as evidências ainda não sejam tão consistentes quanto as observadas para *BRCA1/BRCA2*.

CONCLUSÃO

Foram identificadas variantes patogênicas de baixa penetrância em pacientes com perfil para câncer de mama hereditário. Os resultados sugerem que alterações em genes de reparo de DNA podem aumentar o risco de câncer, destacando a necessidade de mais estudos para esclarecer seu impacto na predisposição ao câncer.

REFERÊNCIAS

STASTNA, B. et al. Germline pathogenic variants in the MRE11, RAD50, and NBN genes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, v. 155, n. 6, p. 1034-1048, 2024.

BARTKOVA, J. et al. MRE11 as a candidate familial cancer-preposing gene. *Human Mutation*, v. 29, n. 8, p. 961-968, 2008.

TARAPARA, B. et al. Role of MRE11 in DNA damage repair pathway dynamics and its implications in familial/hereditary breast cancer. *BMC Cancer*, v. 25, n. 1, p. 10482, 2025.

HELGADOTTIR, H. T. et al. Sequencing for germline mutations in Swedish breast cancer families reveals RAD54L as a candidate predisposition gene. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 15176, 2021.

WARD, L. D. et al. Rare coding variants in DNA damage repair genes associated with timing of natural menopause. *Cell Reports*, v. 39, n. 4, p. 110823, 2022.LI, Y. et al. Homologous recombination deficiency among patients with diverse germline mutations in HRR genes. *npj Precision Oncology*, v. 9, n. 1, p. 77, 2025.

AGRADECIMENTOS

