

Mecanismos moleculares da via de reparo do DNA na Anemia de Fanconi: implicações na instabilidade cromossômica e predisposição tumoral

Letícia de Barros Godoi^{1*}, Beatriz Vitória Coutinho Barbosa², Alexandre Magno Leite Torres², James de Oliveira Junior², Izabela Oliveira de Barros³

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: leticiabgodoi@gmail.com)

²Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Mestranda em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Histórico do Artigo: Submetido em: 20/07/2026 – Revisado em: 11/09/2026 – Aceito em: 21/09/2026

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara e grave, de herança autossômica recessiva, caracterizada por falência progressiva da medula óssea, múltiplos defeitos congênitos e um risco significativamente elevado de desenvolver câncer. Sua patogênese reside em problemas intrínsecos nos mecanismos de reparo do DNA, o que compromete a integridade do material genético das células. Mutações em genes específicos, como FANCA, FANCB, FANCC e FANCD2, entre outros, que são essenciais para a reparação do DNA, impedem que as células consertem eficazmente os danos. Isso leva ao acúmulo de danos genéticos, como quebras e rearranjos cromossômicos, resultando em instabilidade cromossômica e maior suscetibilidade a agentes genotóxicos. As manifestações clínicas da AF incluem baixa estatura, anomalias esqueléticas e renais, além de outras malformações. O risco elevado de câncer, especialmente leucemia mieloide aguda (LMA) e tumores sólidos, é uma consequência direta dessa instabilidade genômica. A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares da AF é fundamental para desenvolver tratamentos mais eficazes e direcionados. A pesquisa é crucial para entender a complexidade da doença e criar estratégias terapêuticas inovadoras. Estudos recentes destacam a importância de variantes patogênicas em genes da via FA/BRCA na modulação do risco de câncer, reforçando a necessidade de abordagens personalizadas para cada paciente. A pesquisa contínua sobre esses mecanismos é vital para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados, impulsionando o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes. Oferece novas perspectivas para intervenções clínicas e manejo da doença, essencial para o avanço no tratamento e suporte aos pacientes.

Palavras-Chaves: Fanconi, Reparo, Instabilidade.

Molecular mechanisms of the DNA repair pathway in Fanconi anemia: implications for chromosomal instability and tumor predisposition

ABSTRACT

Fanconi anemia (FA) is a rare and serious genetic disease, inherited in an autosomal recessive manner, characterized by progressive bone marrow failure, multiple birth defects, and a significantly increased risk of developing cancer. Its pathogenesis lies in intrinsic problems in DNA repair mechanisms, which compromise the integrity of the cells' genetic material. Mutations in specific genes, such as FANCA, FANCB, FANCC, and FANCD2, among others, which are essential for DNA repair, prevent cells from effectively repairing damage. This leads to the accumulation of genetic damage, such as chromosomal breaks and rearrangements, resulting in chromosomal instability and increased susceptibility to genotoxic agents. Clinical manifestations of FA include short stature, skeletal and renal anomalies, and other malformations. The elevated risk of cancer, especially acute myeloid leukemia (AML) and solid tumors, is a direct consequence of this genomic instability. A thorough understanding of the molecular mechanisms of FA is fundamental to developing more effective and targeted treatments. Research is crucial to understanding the complexity of the disease and creating innovative therapeutic strategies. Recent studies highlight the importance of pathogenic variants in FA/BRCA pathway genes in modulating cancer risk, reinforcing the need for personalized approaches for each patient. Ongoing research into these mechanisms is vital to improving the prognosis and quality of life of those affected, driving the development of safer and more effective therapies. It offers new perspectives for clinical interventions and disease management, essential for advancing treatment and patient support.

Keywords: Fanconi, Repair, Instability.

Godoi LB, Barbosa BV, Torres AM, Oliveira Junior J, Barros IO. Mecanismos moleculares da via de reparo do DNA na Anemia de Fanconi: implicações na instabilidade cromossômica e predisposição tumoral. *Revista Universitária Brasileira*. 2026;4(5):74 – 89.



Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* (CC BY 4.0)

1. Introdução

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença hereditária autossômica de caráter recessivo que se manifesta nos primeiros anos de vida provocando anormalidades hematológicas, sendo capaz de desencadear a anemia aplástica (AA) podendo então levar a falência medular progressiva, além de anomalias congênitas as quais levam posteriormente a má formação ou até mesmo a ausência de ossos no indivíduo propriamente dito, a AF é classificada como uma doença genética rara, de manifestação clínica heterogênea, presente em diferentes grupos étnicos, com incidência estimada de aproximadamente um caso a cada 360 mil nascimentos¹. Sua etiologia está associada a mutações em múltiplos genes envolvidos na patogênese da síndrome, incluindo formas de herança ligadas ao cromossomo X, os quais desempenham papel fundamental na regulação dos mecanismos de reparo do ácido desoxirribonucleico^{1,2}.

A AF caracteriza-se por um comprometimento progressivo do sistema hematológico, decorrente de falência medular generalizada, associada a elevado risco de desenvolvimento de neoplasias. Trata-se de uma condição grave, frequentemente de evolução fatal, cujas manifestações clínicas costumam surgir ainda na infância, sendo a expectativa de vida dos indivíduos acometidos variável e depende da gravidade do quadro clínico, situando-se, em média, entre 16 e 25 anos, podendo oscilar de menos de um ano até aproximadamente 50 anos, com média aproximada de 23 anos^{2, 5}.

A causa mais comum, que leva ao surgimento da AF, está diretamente associada com as mutações gênicas que ocorrem por meio do reparo do DNA e pela estabilidade genômica, as manifestações clínicas da Anemia de Fanconi podem ser organizadas em quatro principais categorias: malformações congênitas observadas ao nascimento; distúrbios endócrinos associados ao atraso no crescimento e no desenvolvimento; ocorrência de tumores sólidos; e alterações hematológicas, especialmente relacionadas à falência progressiva da medula óssea^{3,4}.

Além das manifestações clínicas e hematológicas, a AF apresenta alterações importantes nos mecanismos de reparo do DNA, especialmente na via FA/BRCA, responsável pela correção de danos genéticos e manutenção da estabilidade dos genes. Defeitos nessa via comprometem o reparo das ligações cruzadas do DNA, favorecendo o acúmulo de mutações celulares e instabilidade cromossômica^{4,5}.

Atualmente, diversos genes associados à Anemia de Fanconi já foram identificados, sendo responsáveis pela codificação de proteínas que atuam no reconhecimento e reparo de danos ao DNA. Alterações nesses genes tornam as células mais sensíveis a agentes genotóxicos e contribuem para falhas nos mecanismos de manutenção do material genético⁵.

Como consequência, ocorre aumento da instabilidade cromossômica, caracterizada por quebras e rearranjos cromossômicos que favorecem o desenvolvimento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Dessa forma, o estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na via de reparo do DNA torna-se essencial para compreender a fisiopatologia da doença e sua relação com a predisposição tumoral⁶. O presente trabalho tem como objetivo geral descrever os principais aspectos fisiopatológicos da doença, destacando suas bases genéticas, manifestações clínicas, mecanismos de reparo do DNA e sua relação com o desenvolvimento de neoplasias.

2. Material e Métodos

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para a construção deste trabalho, foi realizado um levantamento sistematizado de estudos publicados no período de 2021 a 2026, contemplando artigos originais, artigos de revisão, ensaios clínicos e investigações experimentais que abordassem os mecanismos moleculares da via de reparo do DNA na Anemia de Fanconi, bem como seus impactos na instabilidade cromossômica e na predisposição tumoral. A busca foi conduzida nas bases de dados científicas, PubMed e SciELO. Os estudos identificados foram avaliados quanto à adequação ao tema, qualidade metodológica, disponibilidade do texto completo e clareza na apresentação de resultados relacionados às vias

celulares e moleculares de reparo de danos ao DNA, às proteínas do complexo Fanconi e às alterações genômicas associadas à carcinogênese.

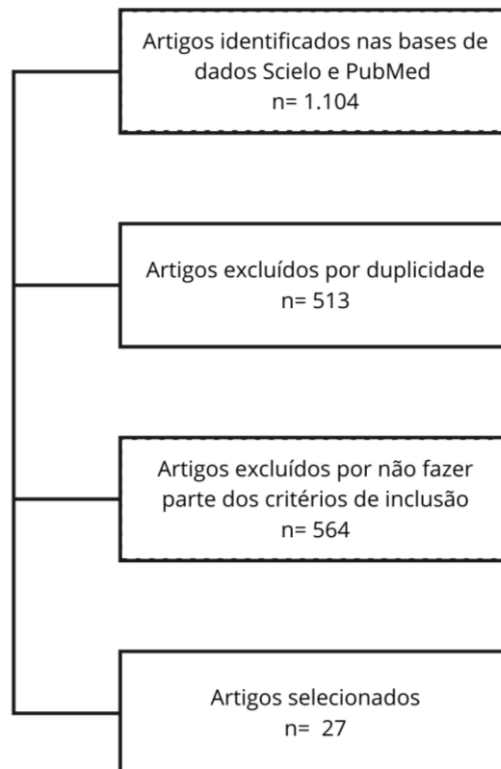
Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos que atendessem aos objetivos do estudo, estivesse dentro do período da pesquisa, que tivesse relevância metodológica e nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados, relatos de experiência, artigos e dissertações que não se encaixasse nos critérios estabelecidos.

Foi realizado também um levantamento geral sobre o tema proposto, buscando entender de maneira mais ampla com os estudos que já existem nas bases de dados. Após isso, foi possível montar nossa base para o estudo, realizando uma revisão de artigos e materiais científicos, comparando pontos em comum e novas abordagens.

A estratégia de busca utilizou operadores booleanos combinando descritores, obtidos pelo Decs (Descritores em Ciências da Saúde) relacionadas ao tema, empregando as seguintes sintaxes: (“Fanconi anemia” OR “Fanconi anemia pathway”) AND (“DNA repair” OR “DNA damage response”) AND (“chromosomal instability” OR “genomic instability”) AND (“tumor predisposition” OR carcinogenesis OR cancer).

Figura 1 – Fluxograma de seleção

Figure 1 - Selection flowchar



Fonte: Elaboração própria

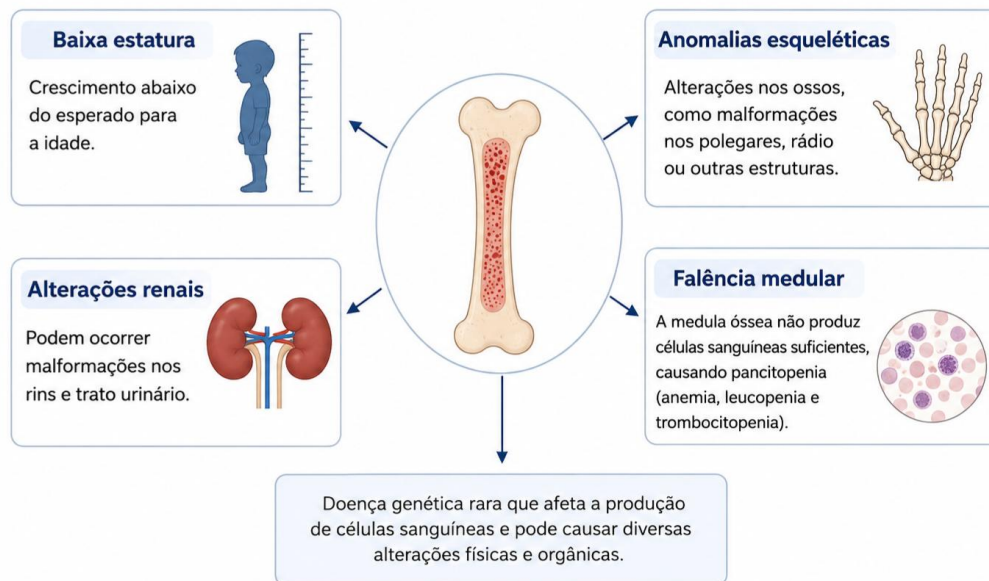
Source: Own preparation

3. Resultados e Discussão

3.1 Anemia de fanconi: aspectos clínicos e genéticos

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva, caracterizada pela falência da medula óssea, pela presença de múltiplas malformações congênitas e uma alta predisposição ao desenvolvimento de neoplasias malignas. Clinicamente, os pacientes com AF frequentemente apresentam pancitopenia, baixa estatura, anomalias esqueléticas e outras anomalias congênitas, devido a quadros clínicos diferentes que acabam dificultando o diagnóstico precoce⁷.

Figura 2 – Principais manifestações clínicas associadas à Anemia de Fanconi.
Figure 2 - Main clinical manifestations associated with Fanconi anemia.

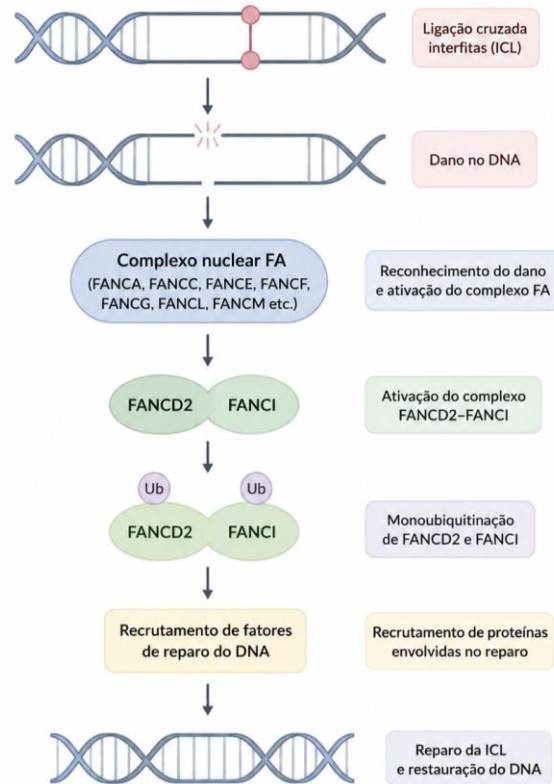


Fonte: Elaboração própria
Source: Own preparation

Do ponto de vista molecular, AF está associada a mutações bialélicas em mais de 20 genes da via de reparo da Anemia de Fanconi, esses genes codificam proteínas essenciais para a detecção, sinalização e reparo de ligações cruzadas interfitas (ICLs) no DNA, que são lesões altamente tóxicas que bloqueiam a replicação e transcrição do DNA. A via FA/BRCA promove a monoubiquitinação do complexo FANCI–FANCD2, onde recruta as proteínas de recombinação homóloga para realizar o reparo das ICLs. Quando esse sistema falha, ocorre o acúmulo de danos no DNA, levando a quebras cromossômicas e rearranjos estruturais, características centrais da fisiopatologia da AF.^{3,4}

A instabilidade cromossômica decorrente dessa deficiência no reparo do DNA é uma das marcas biológicas mais importantes da doença, ela se manifesta, sobretudo, pela hipersensibilidade celular a agentes que induzem ligações cruzadas no DNA, como a mitomicina C e o diepoxibutano. A exposição a esses agentes resulta em aberrações cromossômicas típicas, incluindo cromossomos radiais, dicêntricos e fragmentos acêntricos, achados frequentemente utilizados como critério diagnóstico nos testes citogenéticos da AF.⁴

Figura 3 – Via molecular FA/BRCA no reparo de danos do DNA na Anemia de Fanconi.
 Figure 3 - The FA/BRCA molecular pathway in DNA damage repair in Fanconi anemia.



Fonte: Elaboração própria
 Source: Own preparation

Além de comprometer a sobrevivência e a função dos progenitores hematopoiéticos, contribuindo diretamente para a falência da medula óssea, a incapacidade de reparar adequadamente os danos ao DNA cria um ambiente celular favorável à transformação maligna. Como consequência, pacientes com AF apresentam risco elevado para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, como síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, bem como tumores sólidos, especialmente carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço e do esôfago. Esses tumores tendem a surgir em idades mais precoces quando comparados à população geral³.

Estudos mais recentes também têm destacado a relevância clínica dos indivíduos heterozigotos portadores de variantes patogênicas em genes da via FA, evidências sugerem que alterações em genes como FANCA, FANCC e BRCA2 podem estar associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de determinadas neoplasias, além de contribuir para maior instabilidade genômica e carga mutacional tumoral. Esses achados reforçam a importância da via de reparo da Anemia de Fanconi não apenas no contexto da doença clássica, mas também como um componente essencial na proteção contra o câncer na população em geral⁵.

Dessa forma, a AF deve ser compreendida como uma condição genética sistêmica e complexa, caracterizada principalmente por alterações nos mecanismos responsáveis pelo reparo do DNA e pela manutenção da estabilidade genômica. As falhas presentes na via FA/BRCA comprometem a capacidade celular de corrigir danos genéticos, especialmente as ligações cruzadas interfítas do DNA, resultando no

acúmulo progressivo de mutações e alterações cromossômicas. Esse comprometimento afeta diretamente a proliferação e a sobrevivência celular, contribuindo para o surgimento das principais manifestações clínicas da doença, como falência medular, pancitopenia e anomalias congênitas. Além disso, a instabilidade cromossômica devido esses defeitos ajudam nos processos de transformação de neoplasias, causando a elevada predisposição ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica^{5,7}.

Nesse contexto, o entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na Anemia de Fanconi torna-se fundamental para ampliar o conhecimento acerca da fisiopatologia da doença e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas⁷.

3.2 Mecanismos moleculares da via de reparo de DNA

O ácido desoxirribonucleico (DNA), localizado no núcleo em células eucarióticas e no nucleóide em células procariontes, é uma molécula mestra que armazena e transmite as informações genéticas essenciais para o funcionamento das células. A sua estrutura molecular consiste em uma dupla hélice com duas fitas de nucleotídeos. Essa molécula tem em sua composição uma pentose, um grupo fosfato e bases nitrogenadas, purinas, adenina e guanina, e pirimidinas, citosina e timina⁸.

Essas bases nitrogenadas são conectadas entre si por ligações de hidrogênio, formando a dupla hélice do DNA. As ligações entre as bases acontecem de acordo com norma de que o pareamento deve ser específico e complementar. Logo, as bases pirimidinas pareiam com as bases purinas, mais precisamente a adenina forma duas ligações de hidrogênio com a timina e guanina forma três ligações de hidrogênio com a citosina, garantindo a estabilidade da molécula de DNA⁹.

O DNA tem o papel central de armazenar a informação genética. Durante a transcrição, uma das fitas é utilizada como molde para a síntese do RNA mensageiro (mRNA), que transporta a informação genética para os ribossomos para posterior tradução e síntese de proteínas. Além disso, a sua replicação ocorre de maneira conservativa com cada fita usada como molde para síntese de uma nova fita complementar. Sendo assim, cada célula-filha recebe uma molécula de DNA já sintetizada e outra recém-sintetizada, promovendo a adequada transmissão da informação genética⁹.

As células, ao serem constantemente expostas a agentes mutagênicos químicos e físicos, expõem o seu DNA a danos, como mutações, que, ao se acumularem, causam instabilidade genômica devido à desregulação do ciclo celular, o que pode ocasionar predisposição tumoral. Por sua vez, as células, com vista a preservar a integridade do ciclo celular, utilizam vias de reparo com mecanismos moleculares capazes de reparar diversos tipos de lesões, a exemplo da quebra de fita simples e quebra de fita dupla. As principais vias são: reparo por excisão de nucleotídeos (NER), reparo por excisão de bases (BER) e reparo por recombinação homóloga (HR)¹⁰.

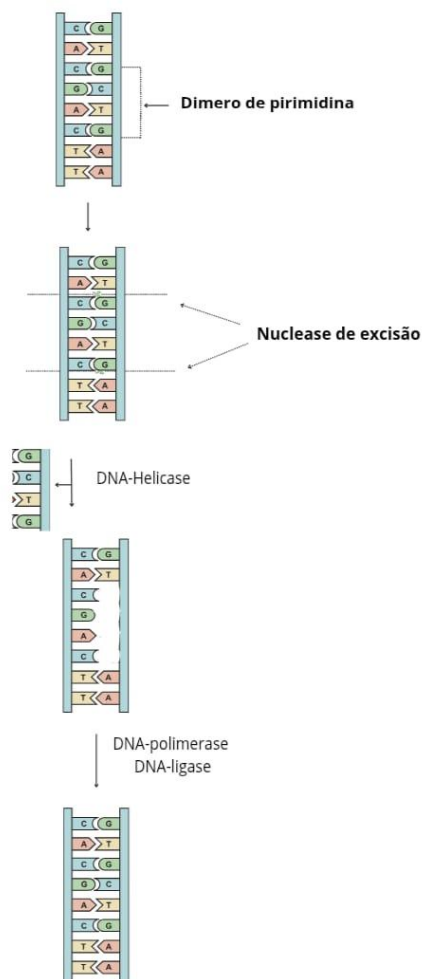
O reparo por excisão de nucleotídeos (NER) é um processo utilizado pelas células para reparar diferentes tipos de lesões, mas principalmente o dímero de timina, formado pela ligação covalente entre duas timinas e induzido pela radiação ultravioleta. O conjunto de proteínas UVRA, UVRB, UVRC e UVRD formam o complexo central desse reparo. Essa reparação de lesões começa com a criação de um complexo com três proteínas na dupla hélice do DNA, formando um trímero proteico com três moléculas, UVRA e UVRB, responsáveis pelo reconhecimento de danos que distorcem a dupla hélice¹⁰.

Ao reconhecer um dano, como por exemplo o dímero de timina, a ligação covalente é desfeita com a liberação de duas moléculas de UVRA, permanecendo apenas uma de UVRB. A proteína UVRC, então, se junta ao complexo no local danificado para promover dois cortes nas fitas do DNA. A UVRD, por sua vez, retira esse segmento cortado. Após isso, as proteínas do complexo são desacopladas, o que deixa uma lacuna que será, posteriormente, preenchida pela enzima DNA polimerase, que insere os devidos nucleotídeos, conectados por outra enzima, a DNA ligase¹¹.

Essa via de reparo possui duas subvias que se diferenciam em relação ao local de atuação. A NER

genômica global (GG-NER) detecta danos em todo o genoma e não possui relação de dependência com a transcrição. Por outro lado, a NER acoplada à transcrição (TC-NER) reconhece danos no DNA apenas em áreas com transcrição ativa, uma vez que sua ativação depende de falhas da RNA polimerase¹².

Figura 4 – Esquema ilustrativo do reparo por excisão de nucleotídeos.
Figure 4 - Illustrative diagram of nucleotide excision repair.



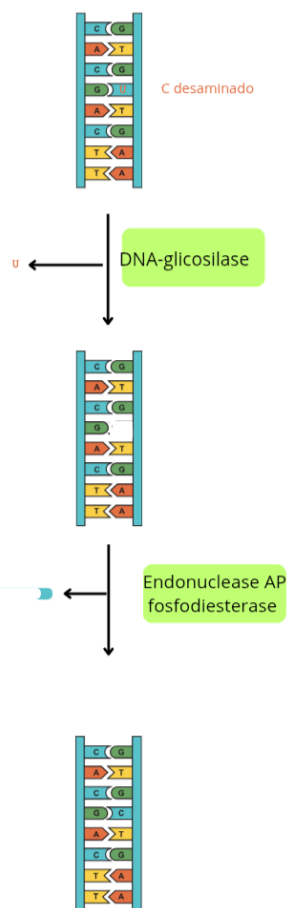
Fonte: Elaboração própria.
Source: Own preparation.

A via de reparo por excisão de bases (BER) tem como objetivo reparar pequenas lesões nas bases nitrogenadas. As enzimas DNA glicosilase e a AP endonuclease, que atuam nesse processo, são chamadas de enzimas de reparo. Um exemplo de dano nas bases nitrogenadas é a transferência da citosina por uracila devido à desaminação, perda da amina, da citosina¹³.

Logo, o processo de reparo se inicia com a retirada dessa uracila pela ação da enzima DNA glicosilase, formando uma lacuna conhecida como sítio apurínico/apirimidínico (AP), local sintetizado para restaurar a ligação de hidrogênio adequada. A DNA glicosilase retira apenas a uracila, restando o grupo fosfato e a

pentose. A AP endonuclease é responsável pela retirada dessas estruturas através da desoxirribose fosfodiesterase. Após a retirada, o DNA polimerase corrige o dano adicionando a citosina¹³.

Figura 5 – Esquema ilustrativo do reparo por excisão de bases.
Figure 5 - Illustrative diagram of excision repair of the bases.



Fonte: Elaboração própria.
Source: Own preparation.

O reparo por recombinação homóloga (HR) promove a correção de quebras de fita dupla (DSBs) e lesões durante a replicação. Para restaurar essas quebras, é utilizada uma sequência homóloga, a cromátide-irmã, para ser um molde. A sua ativação acontece principalmente nas fases S/G2 do ciclo celular¹⁴.

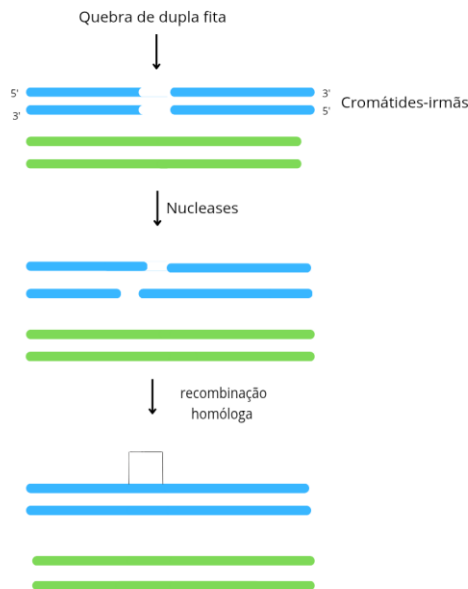
A via inicia-se a partir da detecção das DSBs pelo complexo MRN. Em seguida, as nucleases CtIP e Exo1 degradam as extremidades 5' da dupla fita danificada, sintetizando longas caudas de DNA de fita simples (ssDNA), que são revestidas pela proteína de replicação A (RPA), essencial para a estabilização dessas estruturas¹⁵.

A BRCA, proteína supressora de tumor, em conjunto com a proteína PALB2, substitui a RPA por RAD51, uma recombinase que vai formar nucleofilamentos no ssDNA para invadir a fita homóloga e criar um

intermediário estrutural, o displacement loop (D-loop), que vai guiar o reparo a partir de informações genéticas. Após a invasão, é criado o D-loop através do alongamento da fita de DNA, realizado por uma polimerase¹⁵.

Existem dois modelos principais para concluir a recombinação homóloga: o primeiro é a junção de Holliday, um complexo de DNA resolvido por nucleases; o segundo é a via de recozimento de fita dependente de síntese (SDSA), que conclui o reparo de DSBs sem cruzamentos¹⁵.

Figura 5 – esquema ilustrativo do reparo por recombinação homóloga.
Figure 5 - Illustrative diagram of homologous recombination repair.



Fonte: Elaboração própria.
Source: Own preparation.

A via da anemia de Fanconi (AF) é uma via de reparo de DNA especializada no reparo de ligações cruzadas intercadeias (ILCs). As ICLs formam uma ligação covalente entre as duas fitas de DNA, impedindo a abertura da dupla hélice pela enzima DNA- helicase durante a replicação. Essa lesão pode ser induzida por agentes quimioterápicos, como cisplatina, ciclofosfamida e mitomicina C, e também por produtos metabólicos, a exemplo do acetaldeído, produzido durante a peroxidação lipídica. O reconhecimento e a reparação desse dano acontecem através da junção dos mecanismos de reparo das vias NER e HR¹⁶.

A Replicação do DNA é o processo de duplicação do material genético das células. Na fase de iniciação a dupla hélice é desenrolada pela enzima helicase, formando uma estrutura no formato de Y, a forquilha de replicação. Ao reconhecer uma ICLs a forquilha se mantém inerte, uma vez que essa lesão impede a separação da dupla fita de DNA¹⁷.

A proteína FANCM, por sua vez, tem o papel de reconhecer essa estagnação na replicação e promover a ativação da Ataxia Telangiectasia and Rad-related (ATR), uma quinase, que irá estabilizar essa forquilha. Após isso, a ATR faz a fosforilação da proteína FANCL, que é a adição de um grupo fosfato a resíduos de serina nessa proteína, para estabilizar o heterodímero FANCD2-FANCI e facilitar a sua monoubiquitinação

pelo complexo core¹⁷.

O complexo core possui oito proteínas: FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL e FANCM que formam um multímero. Cada proteína possui um domínio estrutural de acordo com a função que irá exercer. A FANCL, principal proteína do complexo, possui o domínio RING, que exerce atividade catalítica na monoubiquitinação, que é um exemplo de ubiquitinação¹⁸.

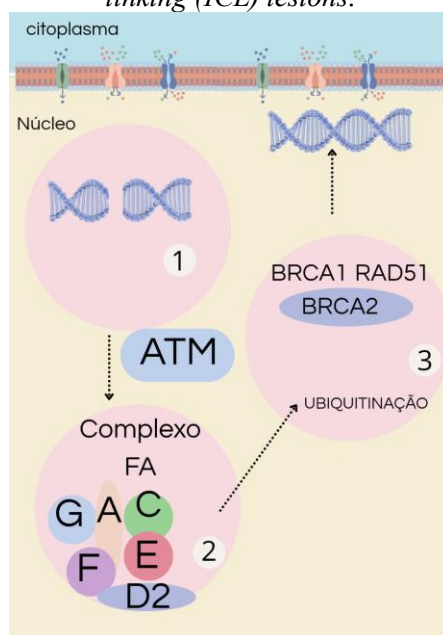
A ubiquitinação consiste na modificação pós-traducional (MPT) das proteínas para manter a homeostase celular. Tal processo tem como característica a transferência da proteína ubiquitina, que tem em sua composição cerca de 76 aminoácidos, para proteínas-alvo. Essa conjugação acontece com o auxílio de três enzimas: a E1, que ativa a ubiquitina, a E2, que conjuga a ubiquitina e a E3, que é a ubiquitina ligase, e pode acontecer de três formas: monoubiquitinação, multiubiquitinação e poliubiquitinação¹⁶.

A monoubiquitinação é o processo chave para a reparação das ICLs. Após a exposição do sítio de ubiquitinação pela enzima ATR, a FANCL E2 forma um complexo específico com o UBE2T E3 para transferir uma molécula de ubiquitina para a lisina K561 no FANCD2. O complexo já ubiquitinado, recruta uma nuclease específica, a FAN1, que se âncora na forquilha de replicação estagnada. Essa enzima atuará como uma endonuclease cortando a extremidade 5', o que forma quebras de fita dupla na extremidade 3'¹⁷.

Esse corte deixa uma lacuna que será preenchida pela REV1, uma polimerase especializada de translesão, que salta os resíduos de ICLs, para sintetizar DNA e estabilizar a fita. Posteriormente, a quebra de dupla fita será reparada por recombinação homóloga e a replicação continuará após retirada do bloqueio causado pelas ICLs¹⁷.

Figura 6: Esquema simplificado da via de reparo da Anemia de Fanconi (AF) para lesões do tipo ligação cruzada intercadeias (ICLs).

Figure 6: Simplified diagram of the Fanconi Anemia (FA) repair pathway for interchain cross-linking (ICL) lesions.



Fonte: Elaboração própria.

Source: Own preparation.

3.3 Instabilidade genômica na anemia de Fanconi

A Anemia de Fanconi (AF) é uma síndrome hereditária de instabilidade cromossômica caracterizada por defeitos em genes envolvidos na via de reparo do DNA conhecida como via FA/BRCA. Essa via desempenha papel fundamental na identificação e correção de ligações cruzadas interfitas do DNA (DNA interstrand crosslinks – ICLs), lesões altamente tóxicas que impedem a replicação e a transcrição celular. Quando os mecanismos de reparo são comprometidos, tem o acúmulo de danos genéticos, favorecendo a instabilidade genômica e aumentando a susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias ^{4,17}.

A instabilidade genômica é considerada uma das principais características da Anemia de Fanconi, alterações patogênicas em genes da família FANC prejudicam a ativação coordenada das proteínas responsáveis pelo reconhecimento e reparo das lesões no DNA ⁴. Com isso, as células apresentam dificuldade em reparar as ligações cruzadas entre as fitas de DNA, levando ao acúmulo de quebras de dupla fita, bloqueio das forquilha de replicação e aumento da frequência de alterações cromossômicas ^{4,18}.

A deficiência da via FA/BRCA favorece a ativação de mecanismos alternativos de reparo mais suscetíveis a erros. Esses processos resultam na formação de dificuldades na formação cromossômicas complexas, translocações, fragmentações cromossômicas e cromossomos dicêntricos, consideradas uma das principais marcas citogenéticas da doença. Essas alterações comprometem a integridade do genoma e contribuem para a progressão da instabilidade cromossômica observada nos pacientes afetados ^{15,16}.

Além dos defeitos diretos no reparo do DNA, estudos recentes demonstram que proteínas da via Fanconi também participam da proteção das forquilha de replicação e da resposta replicativa. A perda dessas funções aumenta a facilidade celular a danos endógenos, o cúmulo dessas lesões favorece mutações sucessivas e alterações estruturais no genoma, intensificando o quadro de instabilidade genômica ^{17,18}.

As consequências clínicas da instabilidade genômica na Anemia de Fanconi são amplas e incluem falência progressiva da medula óssea, alterações do desenvolvimento, infertilidade e elevada predisposição ao câncer. Pacientes com AF apresentam riscos aumentado para leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e tumores sólidos, especialmente carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. A incapacidade de manter a estabilidade do genoma constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo agravamento associado à doença ¹⁸.

Portanto, a instabilidade genômica representa um elemento central na patogênese da Anemia de Fanconi. A falha na via FA/BRCA compromete a manutenção da integridade genética celular, favorecendo o acúmulo de danos cromossômicos e aumentando a predisposição tumoral. O entendimento desses mecanismos moleculares é fundamental para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas, terapêuticas e preventivas voltadas aos indivíduos afetados por essa síndrome hereditária ¹⁹.

3.4 Implicações na predisposição tumoral

A anemia de fanconi (AF) possui como uma de suas características marcantes, a predisposição ao câncer devido a instabilidade genômica gerada por defeitos no reparo de ligações intercruzadas no DNA. Alguns estudos já demonstram a correlação entre AF e neoplasias hematológicas e tumores sólidos, com pacientes apresentando manifestações clínicas em idades precoces²⁰.

A neoplasia hematológica mais comum é a leucemia mieloide aguda (LMA). Pacientes com AF possuem um risco relativo em torno de 700-900 vezes maior se comparado com a população geral. Essa neoplasia acontece devido ao acúmulo de mutações na célula-tronco hematopoética ocasionado pela significativa instabilidade genômica. O defeito no reparo das ligações cruzadas no DNA, característico da anemia de fanconi, causa diversos danos genéticos e quebras cromossômicas nas células da medula óssea²¹.

Posteriormente, os clones celulares gerados, com mutações somáticas adicionais, como monossomia 7 e trissomia 8, conseguem escapar dos mecanismos de apoptose, o que os confere a capacidade de se proliferar. Tal processo de clonagem celular acontece em conjunto com a falência medular ou síndrome

mielodisplásica, ocasionando uma proliferação desenfreada de blastos mieloides imaturos que corresponde em torno de 20% da medula óssea. A substituição das células da medula óssea saudáveis por esses blastos causam anemia, trombocitopenia e neutropenia²².

Quadro 01: principais estudos sobre pacientes com Anemia de Fanconi e Leucemia mielóide aguda.

Autor	Ano	Título	Objetivo	Resultados	Referências
Dutzmann CM et al.	2022	Câncer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia Telangiectasia: A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany	Analisar o risco de câncer ainda na infância em coorte alemã de pacientes com AF	7 casos de LMA na infância em 421 pacientes foram observados	²³
Altintas B et al.	2023	Genotype-phenotype and outcomes associations in patients With Fanconi Anemia: the National cancer Institute Cohort	Avaliar correlação entre genótipo-fenótipo e incidência de neoplasias	Incidência cumulativa de leucemia em torno de 6,5%. Pacientes com LMA, especialmente aqueles com mutações nos genes FANCD2/BRC A2, apresentaram, pior sobrevida.	²⁴
Behrens YL et al.	2021	A novel classification of hematologic conditions in patients With Fanconi Anemia	Apresentar nova classificação das condições hematológicas em pacientes com AF	Evolução clonal em pacientes com AF	²⁵
Chang L et al.	2022	Polyclonal evolution of Fanconi Anemia to MDS and AML	Averiguar a evolução policlonal da AF para SMD e LMA	Progressão policlonal para LMA, com acúmulo de mutações somáticas	²²

Fonte: autor, 2026

A análise dos estudos recentes sobre a leucemia mieloide aguda (LMA) em pacientes com Anemia de Fanconi (AF) evidencia o alto risco e a gravidade dessa complicação, reforçando o papel central da instabilidade genômica na patogênese da doença.

Dutzmann et al. (2022), em um importante estudo de coorte nacional alemão, quantificaram o risco de forma precisa. Em 421 pacientes, observaram um Standardized Incidence Ratio (SIR) de 445 para neoplasias mieloides e de 211 especificamente para LMA na infância. O risco cumulativo de qualquer câncer antes dos 18 anos foi de aproximadamente 10,6%, demonstrando que a LMA representa uma das principais ameaças à vida desses pacientes nas primeiras duas décadas de vida²³.

Altintas et al. (2023), ao fazer uso da coorte do National Cancer Institute (NCI), observaram incidência cumulativa de leucemia de cerca de 6,5%. Os autores enfatizaram a considerável interação genótipo-fenótipo, com pior sobrevida global nos casos de LMA, principalmente em pacientes portadores de mutações em FANCD1/BRCA2. Este estudo reforça que determinados subtipos genéticos apresentam evolução clínica mais agressiva²⁴.

Do ponto de vista mecanístico, Behrens et al. (2021) apresentaram uma nova classificação das manifestações hematológicas na AF, enfatizando a progressão sequencial típica: falência medular para síndrome mielodisplásica e (SMD) para LMA. Os autores destacaram alterações citogenéticas recorrentes, como ganho de 1q e deleção de 7q, que são marcadores de evolução clonal maligna²⁵.

Chang et al. (2022) trouxeram importante contribuição molecular ao demonstrarem que a transformação leucêmica na AF ocorre por evolução clonal policlonal, ao contrário da evolução monoclonal observada na maioria das LMA esporádicas. Esse padrão explica a complexidade citogenética, a resistência ao tratamento e a alta taxa de recidiva observada nesses pacientes²⁶.

Os tumores sólidos mais recorrentes em pacientes com AF e o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Os defeitos no reparo de ICLs promovem o acúmulo de mutações somáticas em tecidos epiteliais. Essas mutações ocorrem devido a alta sensibilidade das células epiteliais a danos exógenos, principalmente por aldeídos, como acetaldeído e formaldeído, que causam ICLs sem reparo, e por danos externos, a exemplo do tabaco²⁷.

Em comparação com indivíduos saudáveis, que tendem a manifestar esse carcinoma após os 60 anos, nos pacientes com AF isso ocorre já na fase adulta associado principalmente a cavidade oral, onde se comporta de forma agressiva, multifocal e apresenta elevada taxa de segundos tumores primários. Por apresentarem alta sensibilidade a agentes genotóxicos, devido a deficiência no reparo de DNA, o uso de quimioterapias e radioterapias devem ser limitados, o que confere um pior prognóstico²⁷.

4. Conclusão

A Anemia de Fanconi constitui uma síndrome genética complexa, caracterizada principalmente por alterações nos mecanismos de reparo do DNA e pela consequente instabilidade genômica. Ao longo deste estudo, foi possível compreender que as proteínas da via FA/BRCA desempenham papel essencial na manutenção da integridade do material genético, especialmente durante o reparo de ligações cruzadas interfitas. Quando ocorrem mutações nos genes que compõem essa via, as células tornam-se incapazes de reparar adequadamente os danos ao DNA, favorecendo o acúmulo de alterações cromossômicas e comprometendo a estabilidade do genoma.

As evidências apresentadas demonstram que a instabilidade cromossômica é um dos principais eventos envolvidos na fisiopatologia da doença, estando diretamente relacionada à falência progressiva da medula óssea, às alterações do desenvolvimento e ao surgimento precoce de neoplasias. A elevada incidência de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e tumores sólidos em pacientes com Anemia de Fanconi reforça a importância dos mecanismos de reparo do DNA na prevenção da transformação maligna celular.

Outro aspecto relevante observado nos estudos analisados refere-se à participação de variantes

patogênicas em genes da via Fanconi, como FANCA, FANCC e BRCA2, que também podem exercer impacto clínico em indivíduos heterozigotos. Esses achados sugerem que alterações nessa via não estão relacionadas apenas à manifestação clássica da doença, mas também podem contribuir para o aumento da suscetibilidade ao câncer em diferentes contextos biológicos, ampliando a relevância clínica e científica desses mecanismos.

Diante disso, conclui-se que o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos moleculares da via de reparo do DNA na Anemia de Fanconi é indispensável para a compreensão da sua fisiopatologia e de sua associação com a predisposição tumoral. Além de contribuir para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, esse conhecimento pode favorecer o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes, representando uma importante perspectiva para a redução das complicações da doença e para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

5. Agradecimentos

Agradecimento ao Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA.

6. Referências

1. Joshi G, Arthur NBJ, Geetha TS, Datari PVR, Modak K, Roy D, et al. Comprehensive laboratory diagnosis of Fanconi anaemia: comparison of cellular and molecular analysis. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2023 Mar 9; Available from: <https://jmg.bmj.com/content/early/2023/03/08/jmg-2022-108714.abstract>
2. Dantas DM, Pereira HWB. Anemia de Fanconi: métodos diagnósticos e a aplicabilidade da genética laboratorial. *Res Soc Dev*. 2024;13(4):e3513445492. doi:10.33448/rsd-v13i4.45492.
3. Nowzari H, Jorgensen MG, Ta TT, Contreras A, Slots J. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. *J Periodontol*. 2001;72(11):1601-1606. doi:10.1902/jop.2001.72.11.1601
4. Fang C, Zhu Z, Cao J, Huang J, Xu Y. Comprehensive review on Fanconi anemia: insights into DNA interstrand cross-links, repair pathways, and associated tumors. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025 Jul 30;20(1).
5. García-de-Teresa B, Rodríguez A, Frias S. Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences. *Genes*. 2020 Dec 21;11(12):1528.
6. Moreno O, Paredes A, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomedical Reports*. 2021 Jul 15;15(3).
7. Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Human Genetics*. 2022 May 21;141(12):1811–36.
8. Ghannam JY, Singh P. Biochemistry, DNA Structure. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
9. Kulkarni S, Brownlie J, Jeyapalan JN, Mongan NP, Rakha EA, Madhusudan S. Evolving DNA repair synthetic lethality targets in cancer. *Biosci Rep*. 2022 Dec 22;42(12):BSR20221713. doi:10.1042/BSR20221713. PMID: 36420962; PMCID: PMC9760629.

10. Krasikova Y, Rechkunova N, Lavrik O. Nucleotide Excision Repair: From Molecular Defects to Neurological Abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 9;22(12):6220. doi: 10.3390/ijms22126220. PMID: 34207557; PMCID: PMC8228863.
11. Seck, A., De Bonis, S., Saint-Pierre, C. *et al.* In vitro reconstitution of an efficient nucleotide excision repair system using mesophilic enzymes from *Deinococcus radiodurans*. *Commun Biol* **5**, 127 (2022). <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03064-x>.
12. Khobta A, Sarmini L. Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair: A Faster Solution or the Only Option? *Biomolecules.* 2025 Jul 16;15(7):1026. doi: 10.3390/biom15071026. PMID: 40723898; PMCID: PMC12293044.
13. Gohil D, et al. Base Excision Repair: Mechanisms and Impact in Biology and Medicine. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):11977. doi:10.3390/ijms241911977.
14. Sanchez A, Lee D, Kim DI and Miller KM (2021) Making Connections: Integrative Signaling Mechanisms Coordinate DNA Break Repair in Chromatin. *Front. Genet.* 12:747734. doi: 10.3389/fgene.2021.747734.
15. Mladenov E, Mladenova V, Stuschke M, Iliakis G. New Facets of DNA Double Strand Break Repair: Radiation Dose as Key Determinant of HR versus c-NHEJ Engagement. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 6;24(19):14956. doi: 10.3390/ijms241914956. PMID: 37834403; PMCID: PMC10573367.
16. Fang C, Zhu Z, Cao J, Huang J, Xu Y. Comprehensive review on Fanconi anemia: insights into DNA interstrand cross-links, repair pathways, and associated tumors. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Jul 30;20(1):389. doi: 10.1186/s13023-025-03896-w. PMID: 40739565; PMCID: PMC12312369.
17. Semlow DR, Walter JC. Mechanisms of Vertebrate DNA Interstrand Cross-Link Repair. *Annu Rev Biochem.* 2021;90:107-135.
18. Liu W, Palovcak A, Li F, Zafar A, Yuan F, Zhang Y. Fanconi anemia pathway as a prospective target for cancer intervention. *Cell & Bioscience.* 2020 Mar 16;10(1).
19. Ma, R., Xu, X. Deciphering the role of post-translational modifications in fanconi anemia proteins and their influence on tumorigenesis. *Cancer Gene Ther* 31, 1113–1123 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41417-024-00797-1>
20. Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea AD. The Fanconi Anemia Pathway in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2019 Mar;3:457-478. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30882047; PMCID: PMC6417835.
21. Feurstein S (2023) Emerging bone marrow failure syndromes- new pieces to an unsolved puzzle. *Front. Oncol.* 13:1128533. doi: 10.3389/fonc.2023.1128533.
22. Chang L, Cui Z, Shi D, Chu Y, Wang B, Wan Y, Ma Q, Zhang R, Li H, Cheng X, Cheng T, Zhu X, Li C,

- Yuan W. Polyclonal evolution of Fanconi anemia to MDS and AML revealed at single cell resolution. *Exp Hematol Oncol*. 2022 Sep 27;11(1):64. doi: 10.1186/s40164-022-00319-5. PMID: 36167633; PMCID: PMC9513989.
23. Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, Dörk T, Schindler D, Kalb R, Kratz CP. Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia-A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):32-39. doi: 10.1200/JCO.21.01495. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34597127; PMCID: PMC8683217.
24. Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica*. 2023 Jan 1;108(1):69-82. doi: 10.3324/haematol.2021.279981. PMID: 35417938; PMCID: PMC9827153.
25. Behrens YL, Göhring G, Bawadi R, Cöktü S, Reimer C, Hoffmann B, Sängler B, Käfer S, Thol F, Erlacher M, Niemeyer CM, Baumann I, Kalb R, Schindler D, Kratz CP. A novel classification of hematologic conditions in patients with Fanconi anemia. *Haematologica*. 2021 Nov 1;106(11):3000-3003. doi: 10.3324/haematol.2021.279332. PMID: 34196171; PMCID: PMC8561275.
26. Choi J, Jung M. Head and Neck Cancer in Fanconi Anemia: Clinical Challenges and Molecular Insights into a DNA Repair Disorder. *Cancers (Basel)*. 2025 Sep 18;17(18):3046. doi: 10.3390/cancers17183046. PMID: 40970532; PMCID: PMC12447561.
27. Tsur, N., Moskovitz, A., Zadik, Y. *et al*. Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma - a multi-center study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **282**, 4745–4754 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00405-025-09466-x>.