



ONCO SCHOOL

ESCOLA DE FORMAÇÃO AEOP

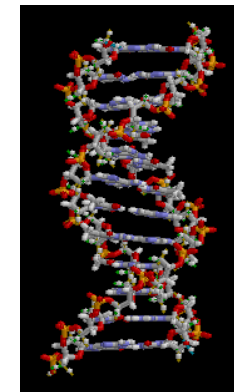
Mutações Genéticas Associadas ao Cancro do Ovário

Luzia Garrido

Consulta de Oncogenética

Centro Hospitalar e Universitário São João

27-11-2020



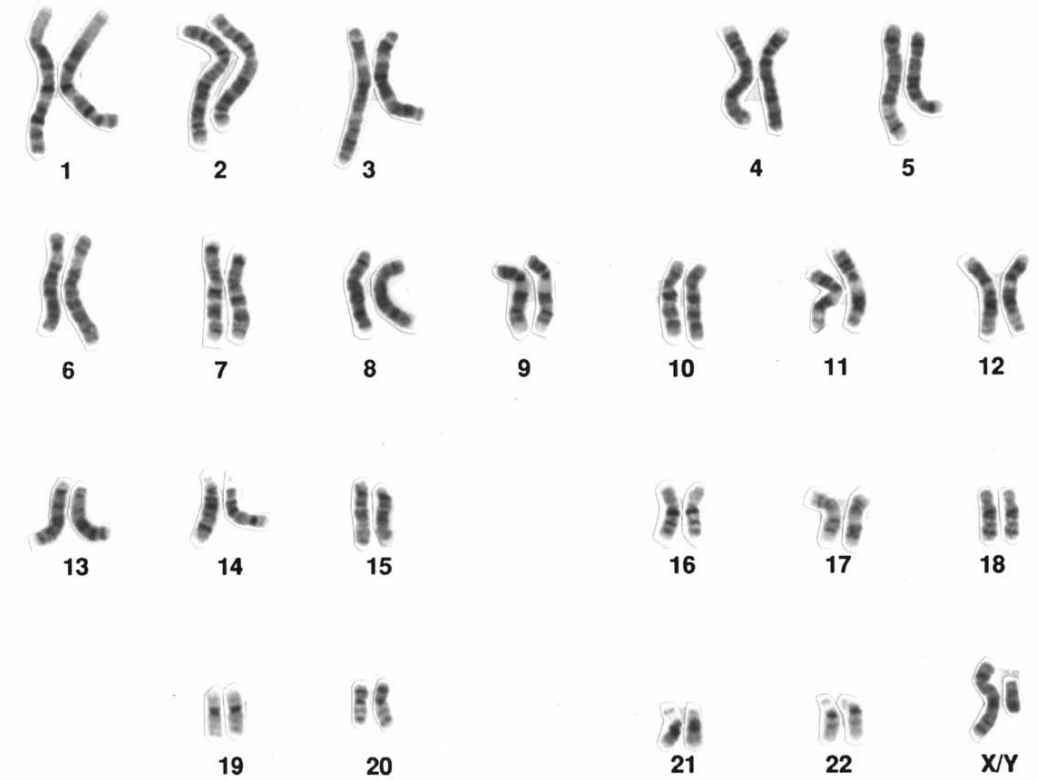
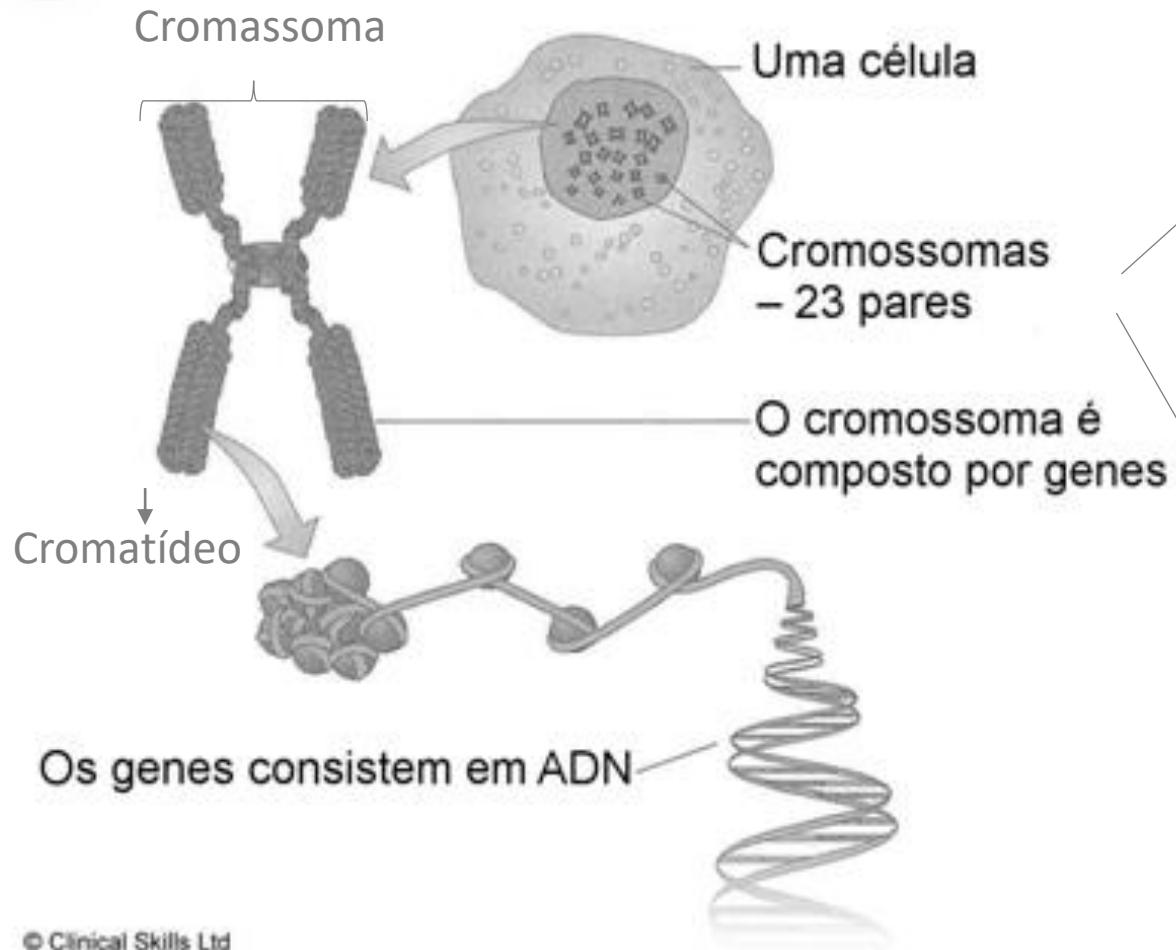
Diz-se que **todos os cancros são genéticos** pois o cancro surge na sequência da acumulação de uma grande quantidade de **danos** não reparados **no ADN** de uma célula, podendo estes ter causa multifatorial.



Variantes genéticas = Mutações genéticas
(erros no DNA de uma célula que levam à produção anormal das proteínas que codificam)



Localização do Material Genético



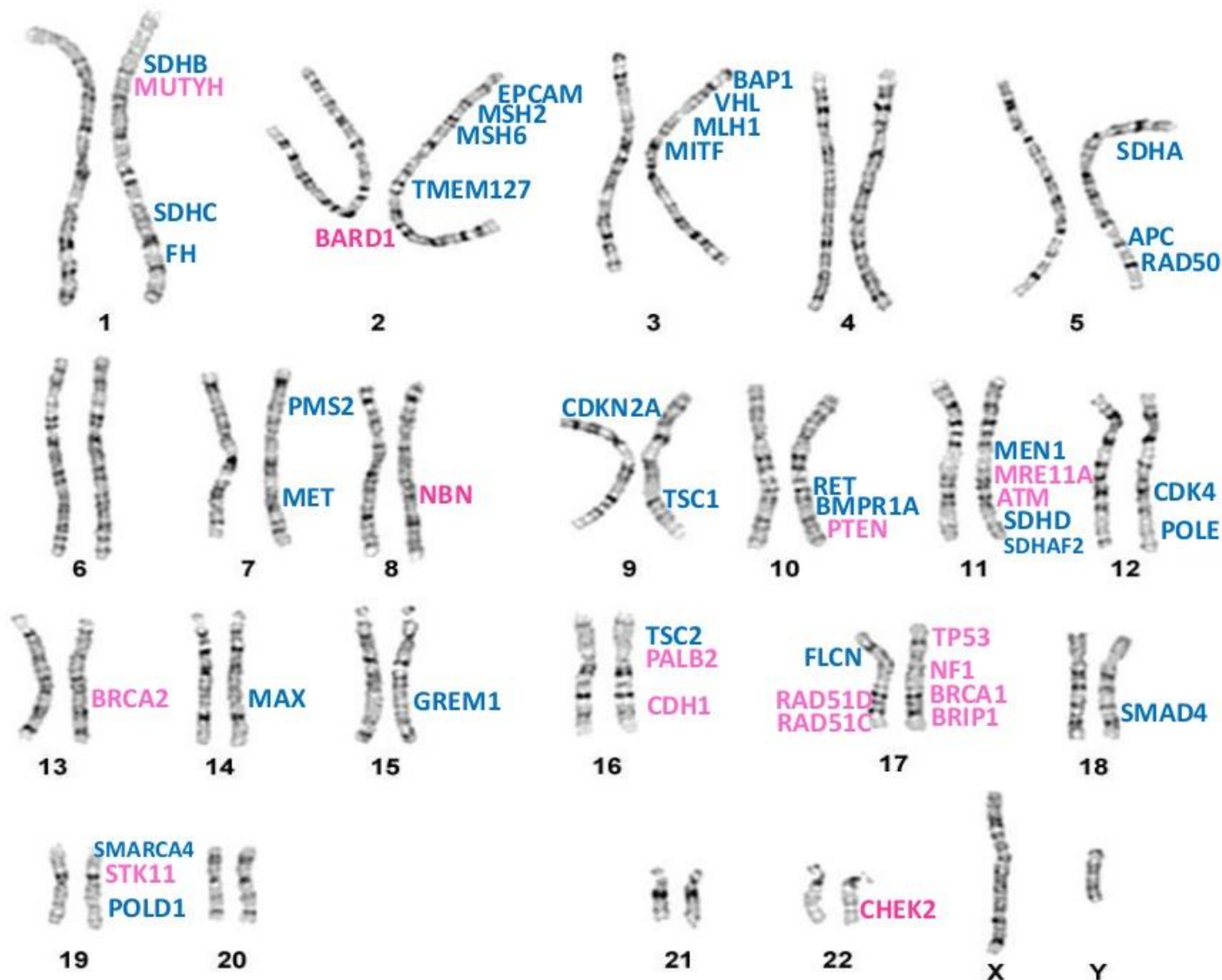
Cariótipo

Cromossomas Sexuais/
Heterossomas

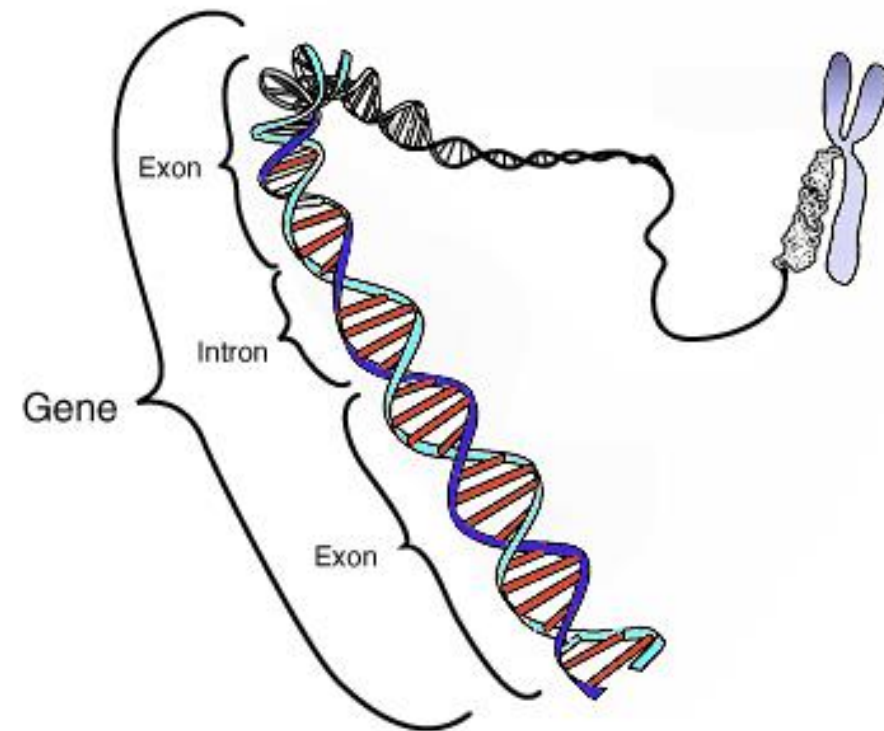
cromossomas
que determinam
o sexo

Autossomas

restantes
cromossomas



Sandra Brown, 2015



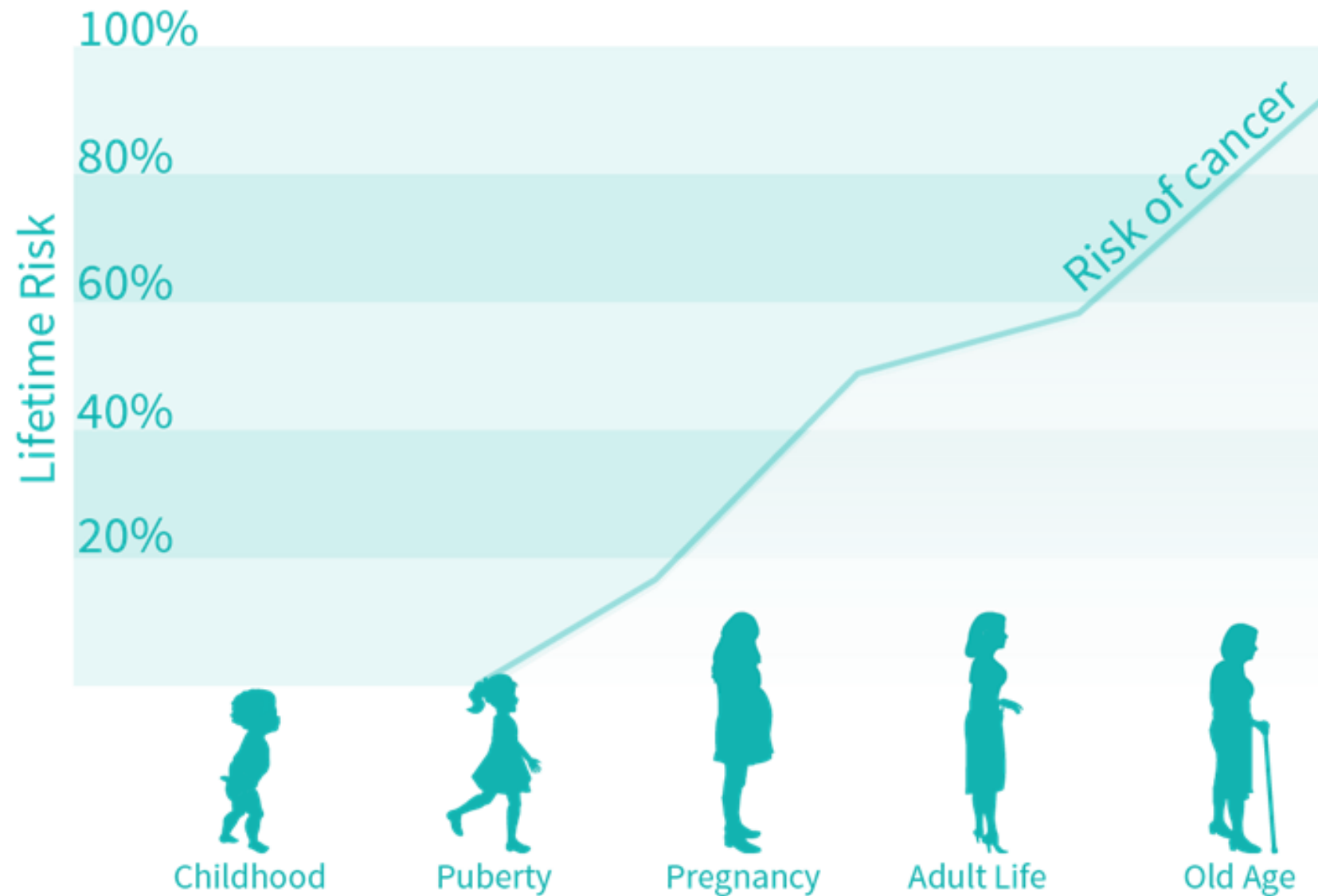
Fonte: Wikipédia.org

GENE

Unidade fundamental da hereditariedade. Cada gene codifica uma proteína. Foram identificados até agora entre **20.000 e 25.000 genes.**

Nem todos os genes codificam proteínas e nem todos os genes estão ativos

Risco de Cancro ao longo da vida



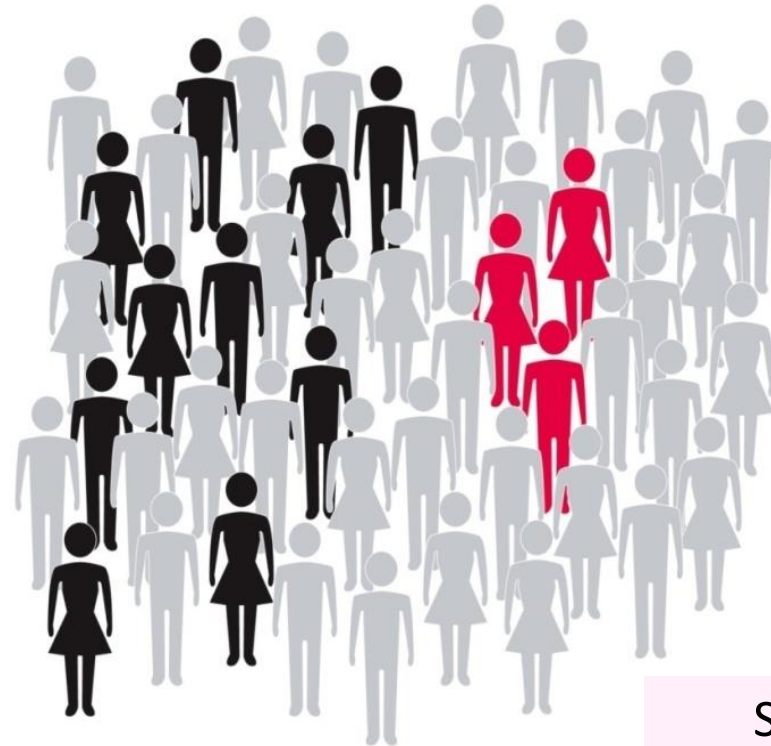
São feitos a nível mundial cerca de 238.000 diagnósticos de cancro do ovário/ano (cerca 474 em Portugal)

sponcologia,2016



~10% de todos os cancros com predisposição genética

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13413/>



São raras as formas hereditárias de cancro

Muitos cancros exibem agregação familiar

Agregação familiar é ≠ de hereditário

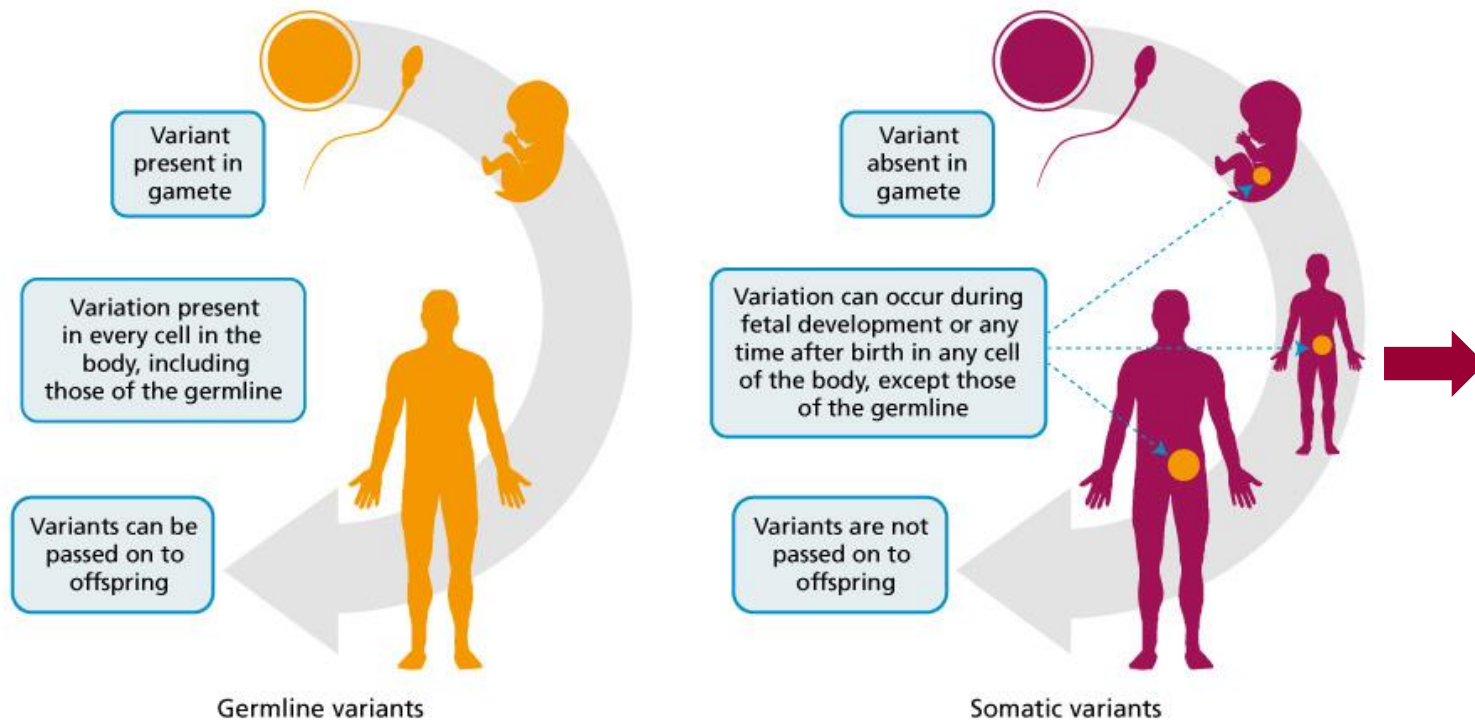
High penetrance
genetic susceptibility

High risk

Agregação
familiar
é ≠ de
hereditário



As Variantes Genéticas podem ser **Germinativas** ou **Somáticas** dependendo da sua origem



Genética Somática

- Variantes **presentes apenas dentro de uma seleção de células** como por exemplo um tumor, pois resultam de uma alteração genética espontânea adquirida por uma célula e transmitida às células filhas através da divisão celular;
- **Não são hereditárias.**

Genética Constitucional

- Ocorrem no tecido germinativo e **estão presentes em todas as células do corpo**;
- São **hereditárias** e podem ser transmitidas à descendência;
- É recomendado o **estudo genético dos familiares**, a fim de adotar medidas preventivas e redutoras de risco nos portadores e descartar os não portadores de uma vigilância desnecessária.

Porquê?

- ✓ Pode permitir **identificar risco** aumentado em **familiares** (cancro hereditário)
 - ✓ Pode permitir a adoção de **estratégias redutoras de risco**
 - ✓ Pode permitir **dispensar familiares** de programas de rastreio intensivo
 - ✓ Pode **evitar a transmissão do risco aos filhos** (seleção de embriões não afetados –Diagnóstico Genético Pré-Implantação)
 - ✓ Pode permitir **escolher o tratamento mais eficaz** em cada fase da doença
-

História pessoal

- Cancros **mútiplos, bilaterais** ou multifocais
 - Diagnóstico em **idade jovem**
 - Localização invulgar
 - Histologia pouco comum (p. ex. carcinoma medular da mama)
 - Associação a síndrome genética ou doença rara
 - Tumor associado a malformação congénita
 - Tumor associado a múltiplas lesões precursoras
-

Associado à Síndrome de Cancro de Mama e Ovário Hereditário

História pessoal

- Cancro da **mama** ≤ 45 anos
 - Cancro da **mama triplo negativo** ≤ 60 anos
 - Cancro da **mama bilateral** (pelo menos 1 ≤ 50 anos)
 - **Homem** com **cancro da mama** em qualquer idade
 - Cancro do **Ovário do tipo epitelial não mucinoso** (incluindo os cancros da trompa de Falópio e do peritoneu) em qualquer idade
 - Cancro do **pâncreas** em qualquer idade
 - Cancro da **próstata metastizado** em qualquer idade
 - **Neoplasias múltiplas** (cancro da mama \pm cancro do ovário \pm cancro da próstata \pm cancro gástrico \pm cancro do pâncreas \pm sarcoma \pm leucemia \pm tumor SNC \pm melanoma)
 - **Variante somática** identificada com implicações clínicas se **também identificada na linha germinativa**
-

História familiar

- Familiar de 1º grau com cancro hereditário
 - 2 ou mais familiares de 1º grau com o **mesmo tipo de cancro** ou **cancros relacionados** (por ex: mama e ovário; colon e endométrio ...)
 - 2 ou mais familiares de 1º grau com **tumores raros**
 - 3 ou mais familiares em 2 gerações consecutivas com o mesmo tipo de cancro.
-

Associado à Síndrome de Cancro de Mama e Ovário Hereditário

História familiar

- **Familiar com variante patogénica/provavelmente patogénica (BRCA1, BRCA2, outro gene CMOH)**
 - **3 casos de cancro da mama em 2 gerações consecutivas 1 ≤ 50 anos** em familiar 1º grau
 - Cancro da **mama** e cancro do **ovário** em familiares **1º grau**
 - **Ascendência judaica** e **≥ 1** cancro da **mama** ou **ovário**
 - **2 casos de cancro do ovário**
 - Agregação de casos de cancro da **mama** e cancro da **próstata** (pelo menos **2 casos**, 1 deles ≤ **65 anos**)
-

Associado à Síndrome de Lynch

História familiar

- Família com **Critérios de Amsterdão II** (3 familiares com tumores HNPCC, 2 gerações consecutivas, 1 familiar de 1º grau dos outros 2, 1 < 50 anos)
- **3 familiares de 1º grau** com CCR na mesma geração

Riscos cumulativos aos 70 anos

| | |
|------------|-----------|
| Cólon | 52% - 82% |
| Endométrio | 25% - 60% |
| Ovário | 4% - 12% |

Quando propor estudo?

- ✓ **Suspeita de cancro hereditário**

Sangue periférico

- ✓ **Alterações genéticas podem influenciar tratamento**

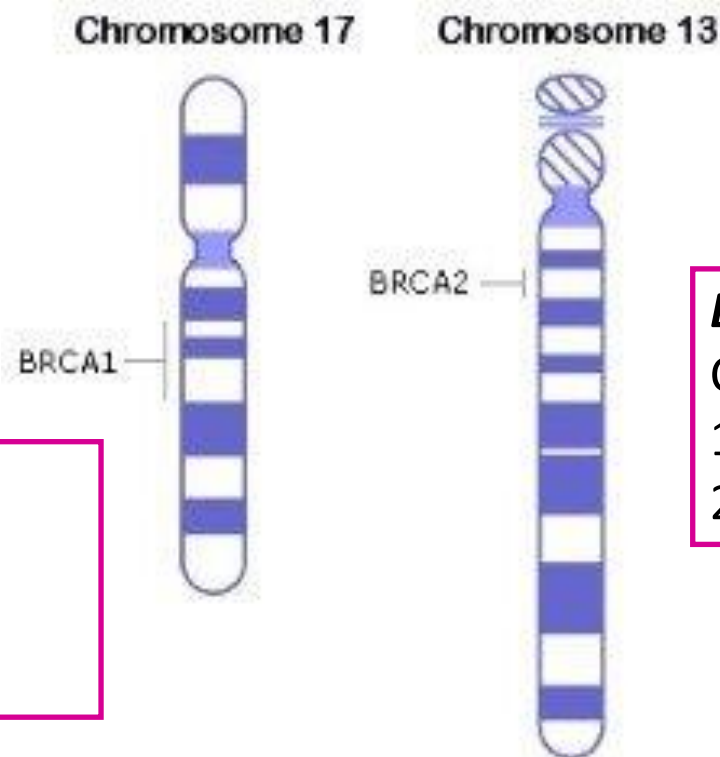
Alterações germinativas → Sangue periférico

Alterações somáticas → Tumor

Na base da hereditariedade do Cancro do Ovário (fenótipo) estão maioritariamente os genes **BRCA1** e **BRCA2** (genótipo).



Mary-Claire King



BRCA1

Clonado em 1994
17q21
24 exões

BRCA2

Clonado em 1995
13q12
27 exões

c.156_157insAlu no exão 3 do gene **BRCA2**

Erik Teugels (2005)

Representa:

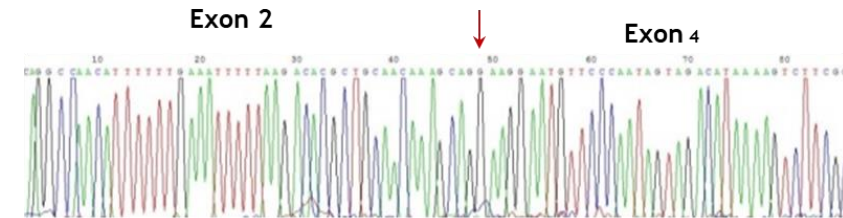
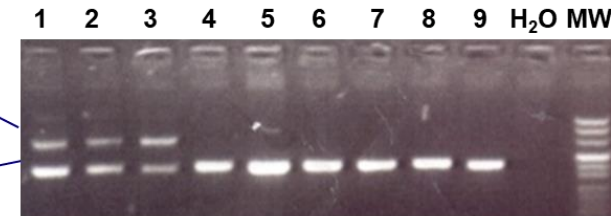
~30% de todos os casos de cancro mama/ovário

~50% das variantes no gene **BRCA2**

~1/3 variantes **BRCA1/2**

Fragmento extra ~800 bp

Fragmento esperado 425 bp



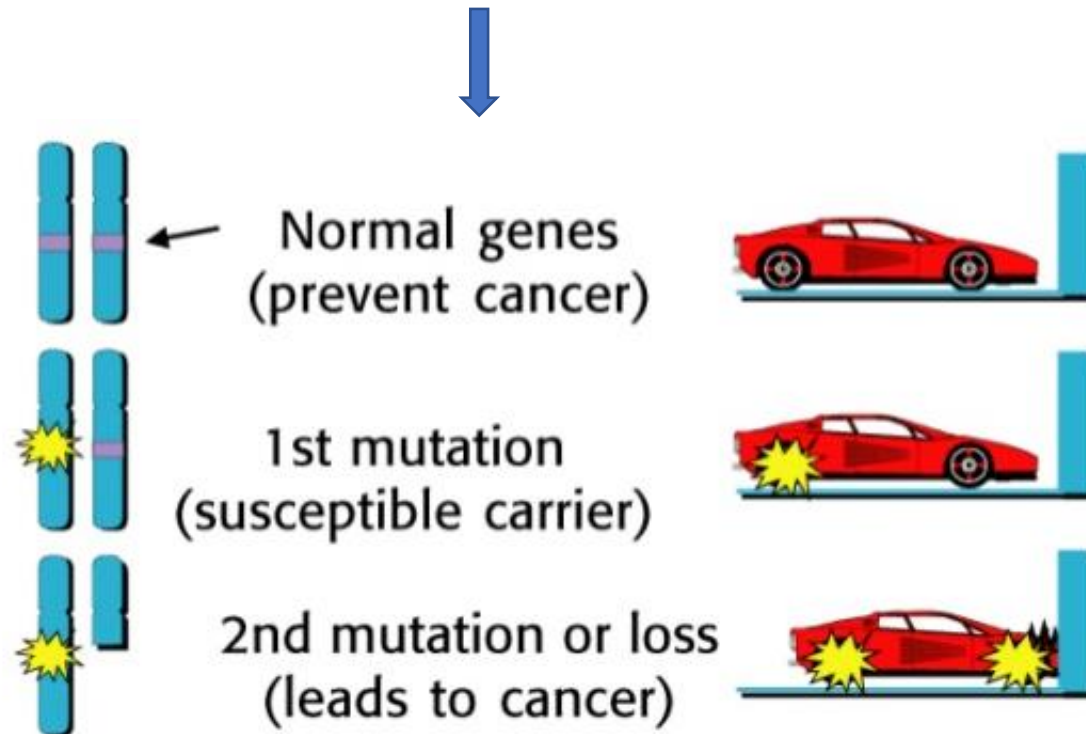
Machado et al, JCO 2007

c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5) no gene **BRCA1**

c.2037delinsCC (p.Lys679fs) no gene **BRCA1**

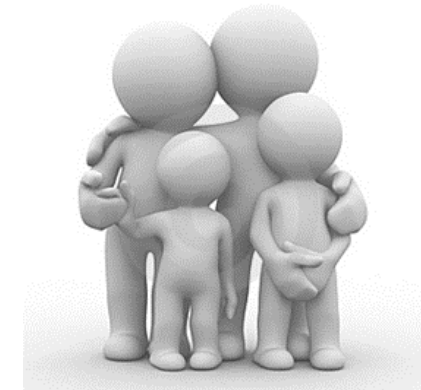
Genes supressores tumorais

- papel central na estabilidade genómica
- coopera na reparação do DNA danificado e na destruição da célula quando o DNA não pode ser reparado

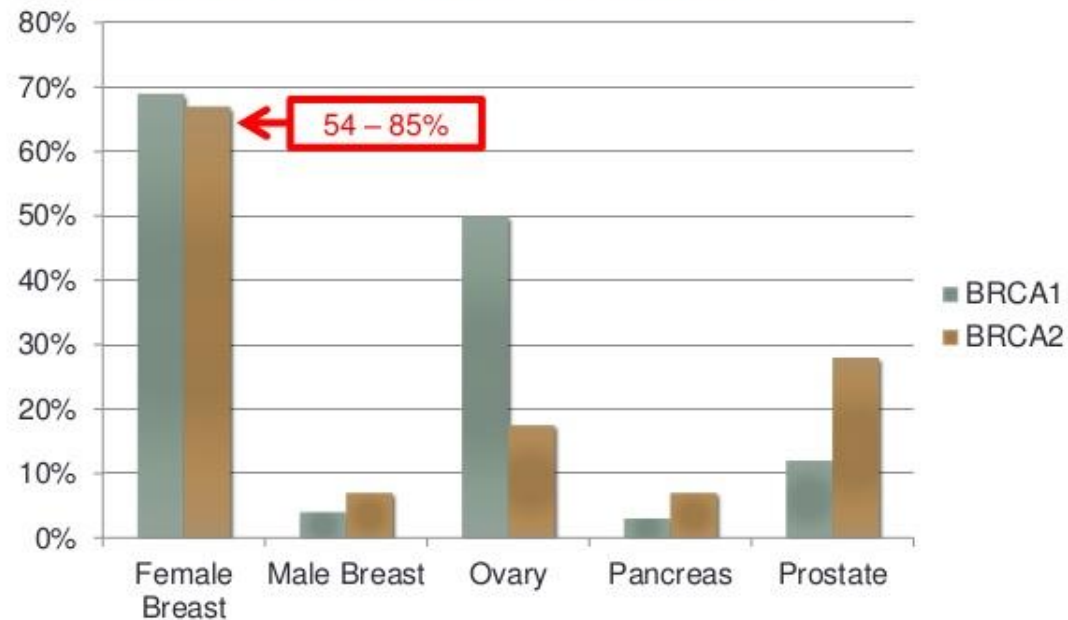


Hereditariedade
Autossomica
dominante

Síndrome de Cancro de
Mama e Ovário
Hereditário(SCMOH)



Cancer Risk in Carriers of Germ Line Mutations in *BRCA1* & *BRCA2*



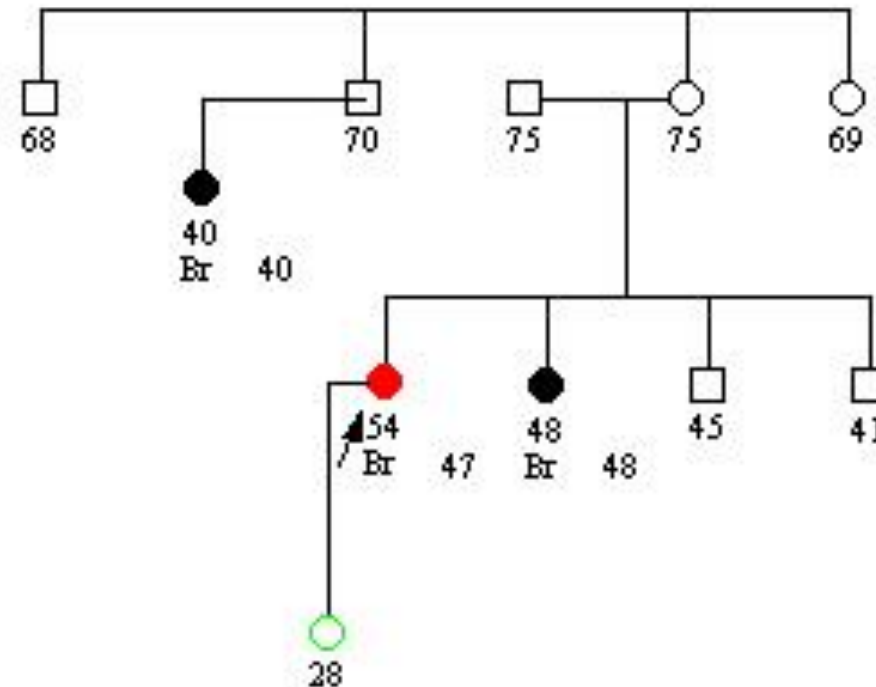
Presented by Judy Garber at 2015 ASCO Annual Meeting.

Portadores de variantes *BRCA* têm um risco aumentado de desenvolver cancro da **mama** (até 85%) e cancro do **ovário** (até 54%), bem como de cancro do pâncreas e da próstata ao longo da vida.

Toss et al., "Hereditary Ovarian Cancer: Not Only *BRCA* 1 and 2 Genes," *BioMed Research International*, vol. 2015,ID 341723, 11 pages, 2015

Quem estudar?

O estudo deve
começar **sempre por**
um familiar com
cancro!



1ª Fase

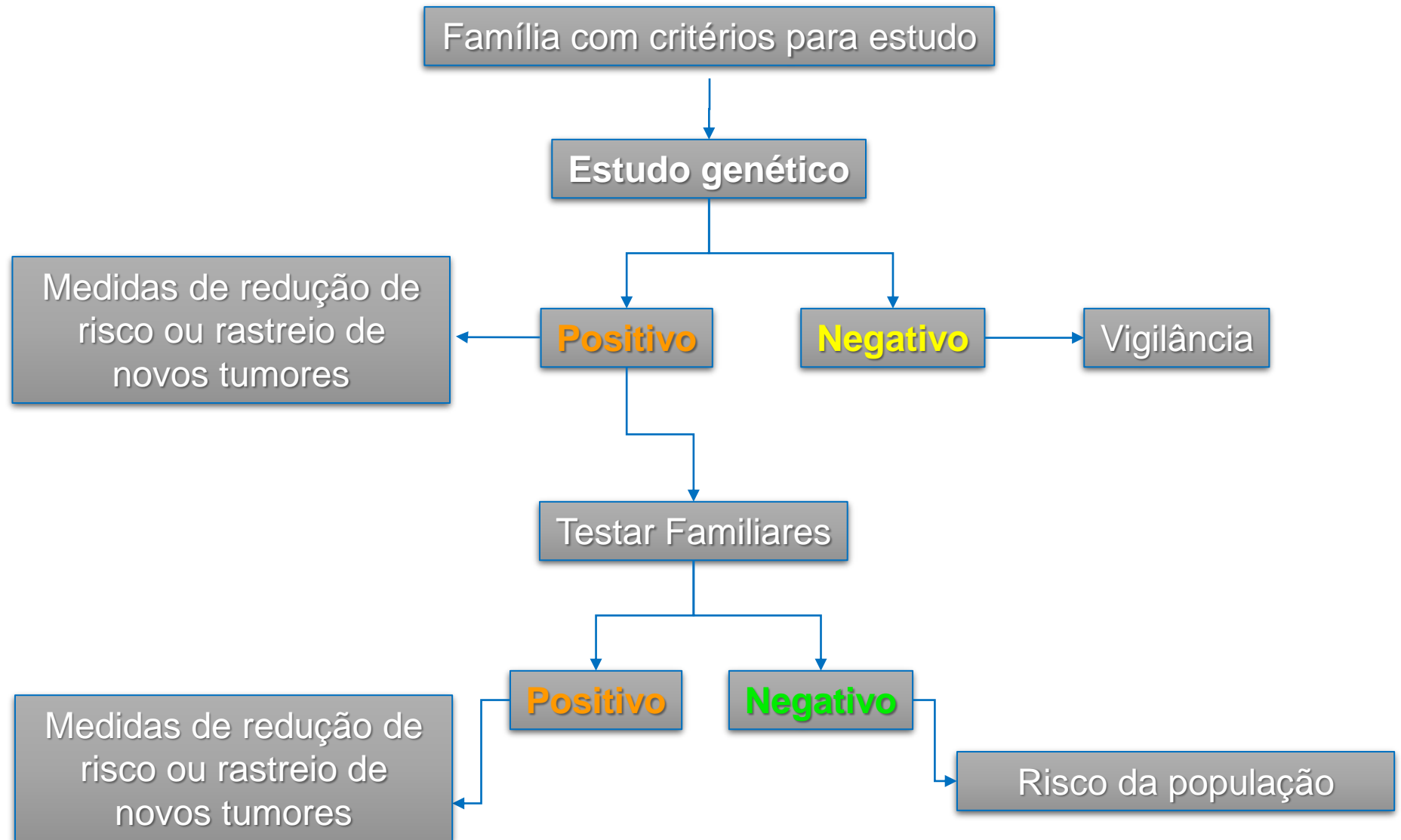
- Identificação de famílias / indivíduos de risco (história pessoal e familiar...)

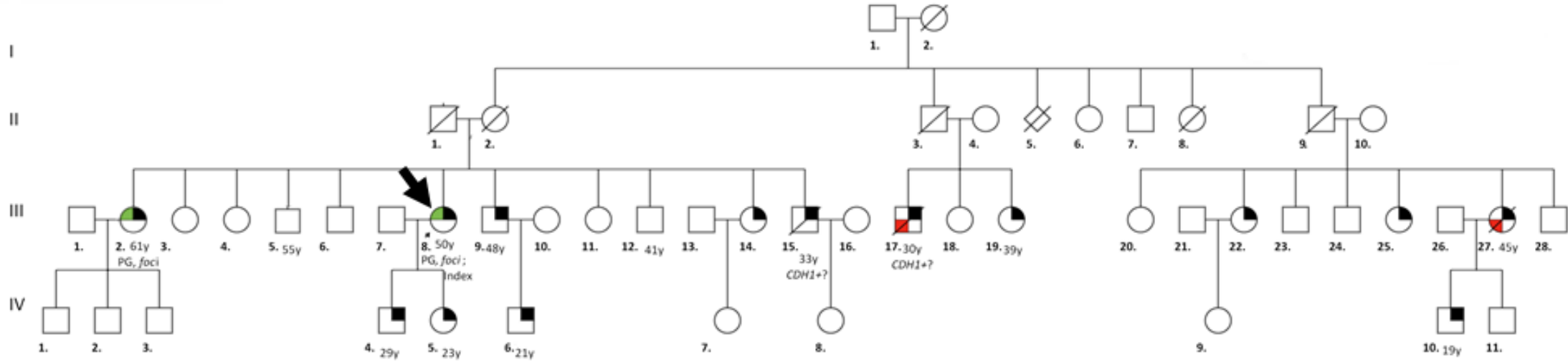
2ª Fase

- Realização de testes genéticos/clínicos específicos

3ª fase

- Identificação dos familiares em risco genético



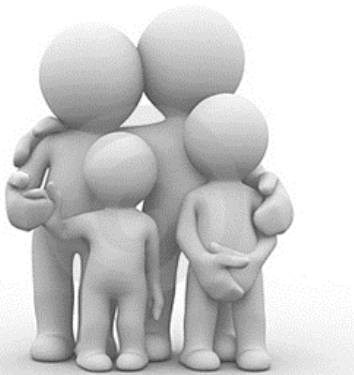


Estudo familiar:

- Em cascata
- **TODOS** os descendentes (**M/F**) de portadores de variantes patogénicas/provavelmente patogénicas têm critérios para estudo, independentemente do gene alterado.

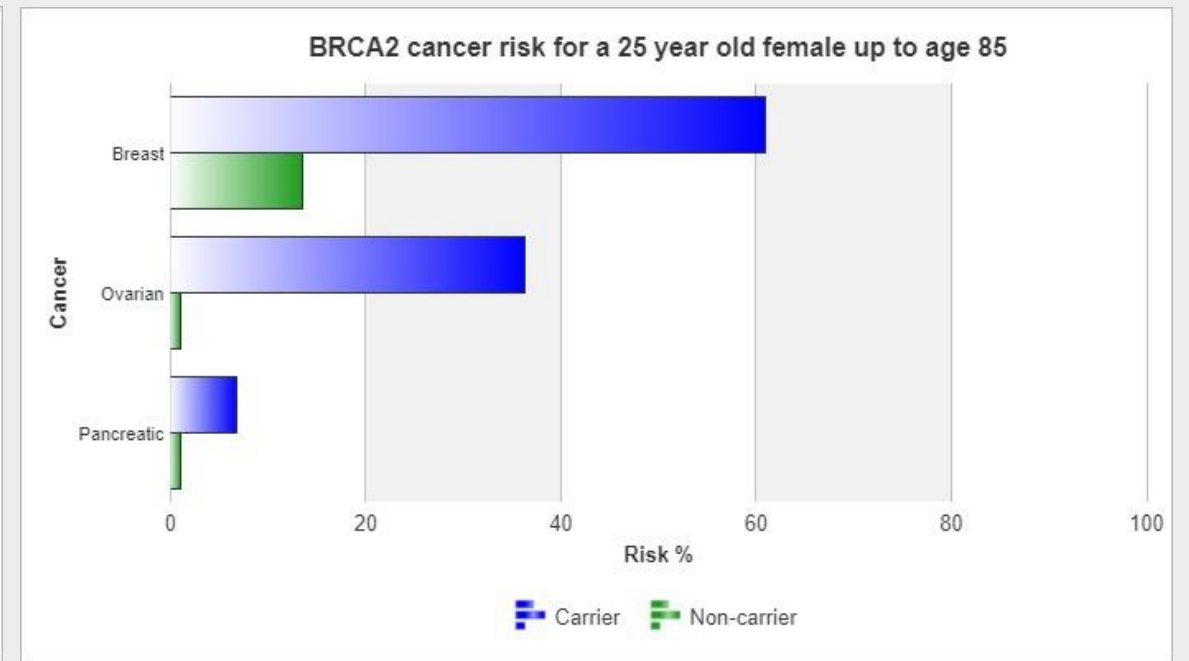
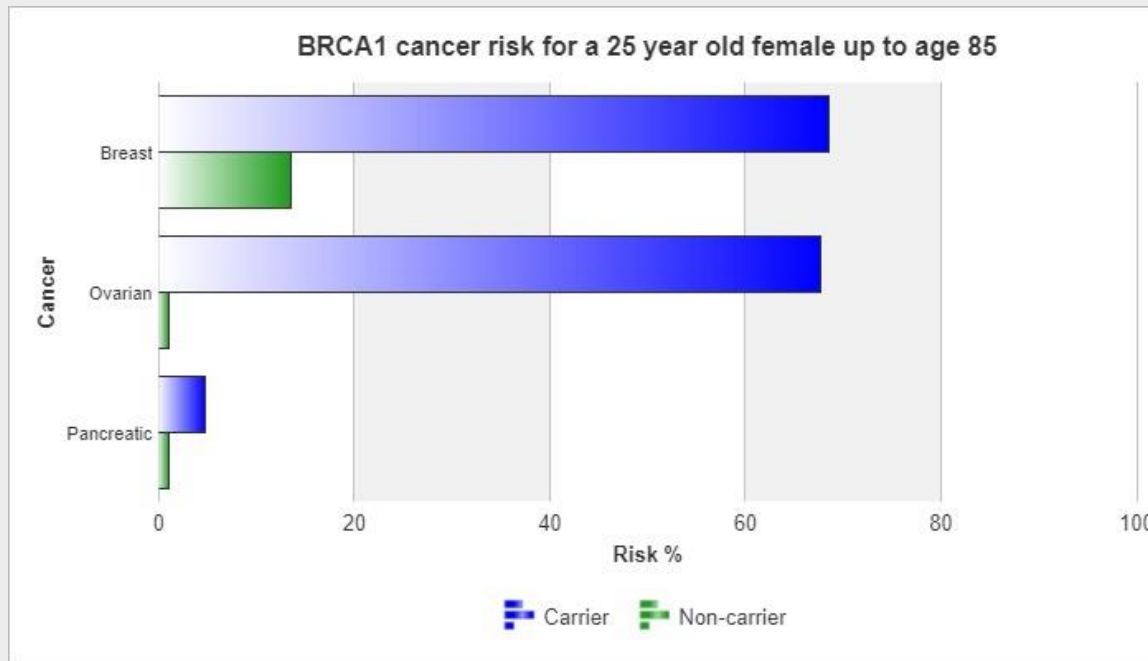
Identificar os familiares assintomáticos **portadores** da variante em causa podendo estes beneficiar de estratégias redutoras de risco

Poupar os indivíduos **não portadores** da variante familiar de uma vigilância desnecessária



Risco de Cancro associado aos genes *BRCA*

Em portadores



Fonte: ask2me.org



Rastreio

Para o risco de Cancro da Mama na Mulher

- Auto-exame: >18 anos; mensalmente (opcional)
- Início do rastreio, propriamente dito, aos **25 anos** ou dez anos antes do primeiro caso de cancro na família
 - **Exame clínico** – 6/6 meses
 - **25 – 29 anos** – **RM**, 1x ano
 - **30 – 80 anos** – RM + **mamografia** 1x ano (alternados)
 - > 80 anos – mamografia (e ecografia anual se mama com densidade elevada)
- Discutir opção de mastectomia redutora de risco



Nota: As RMs devem ser realizadas entre o 7º e o 15º dia após o primeiro dia do cataménio

Para o risco de Cancro da Mama e Próstata no Homem

- Início do rastreio – **40 anos**
- Rastreio de cancro da mama
 - **Ecografia anual** (considerar mamografia em doentes obesos ou com ginecomastia)
- Rastreio de cancro da próstata
 - **PSA e toque retal** – anual
- Fim do rastreio – 80 anos

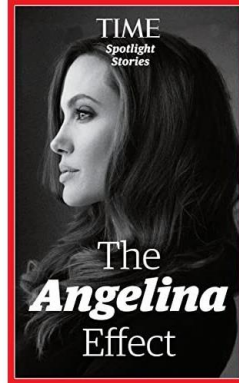


Para o risco de Cancro do Ovário e Trompas

- Início do rastreio – **30 anos**
- Final do rastreio – 70 anos
- **CA125** (> 5º dia após o início do cataménio) e **ecografia anexial transvaginal** (entre o 1º-10º dia após o início do cataménio) – semestral



Cirurgias Redutoras de Risco (CRR)



Mastectomia Redutora de Risco

- Em **mulheres assintomáticas** (Bilateral)
 - Não está indicada a realização de biópsia de gânglio sentinela
 - Deve ser realizada antes dos 50 anos
- Em **mulheres sintomáticas**
 - Mulheres com **identificação da variante ANTES da cirurgia oncológica** - indicação para mastectomia contralateral redutora de risco
 - Mulheres com identificação da variante **APÓS a cirurgia oncológica** - avaliar caso-a-caso; a decisão também depende do prognóstico do cancro da mama

Salpingo-ooforectomia bilateral

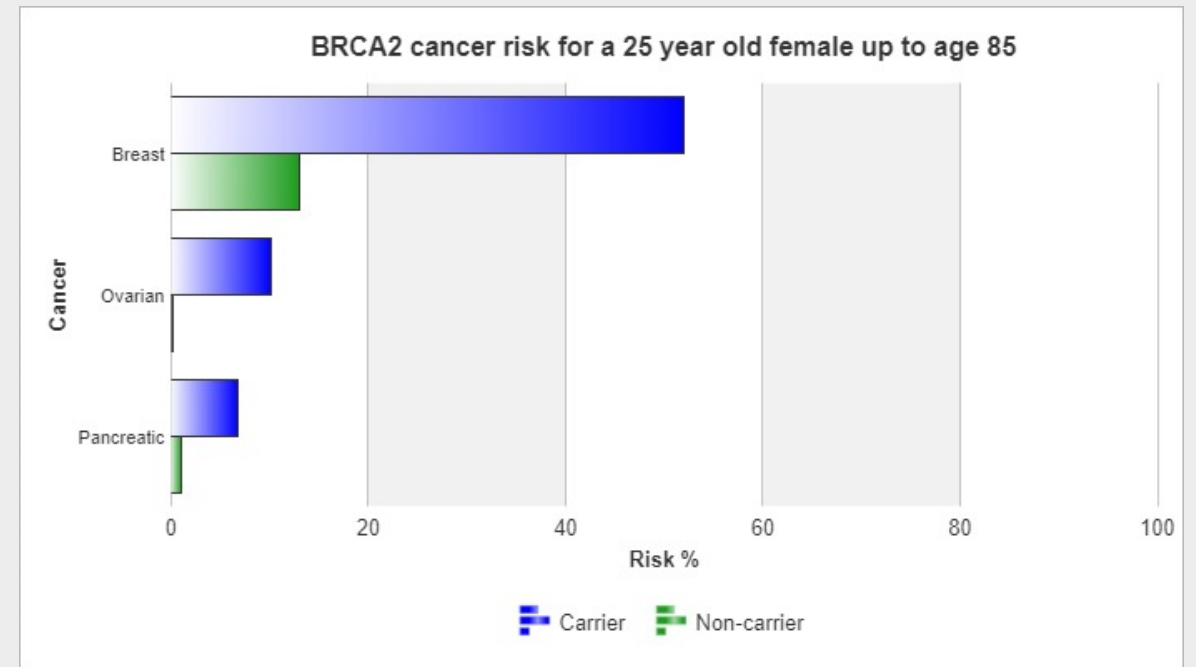
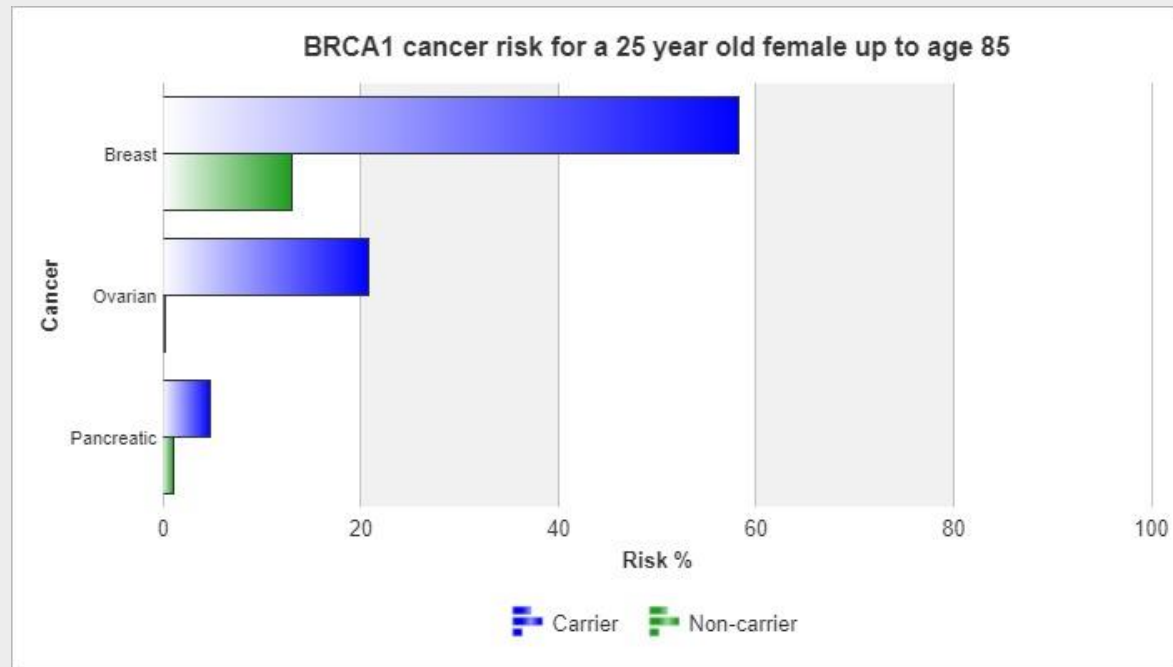
- *BRCA1* – 35-40 anos (fim do projeto reprodutivo)
- *BRCA 2* – 40-45 anos
 - NOTA – a idade da cirurgia deve levar em consideração a idade do primeiro cancro do ovário da família, podendo ser inferior á recomendada*
- Aspectos técnicos
 - remoção da **totalidade** das trompas
 - lavado peritoneal
 - exame histológico: micro-secção dos ovários e trompas, com atenção especial às fímbrias (*protocolo College of American Pathologists*)

Todas as mulheres **devem ser informadas** da possibilidade de realizar **Diagnóstico Pré-Implantatório**

A decisão para realizar uma CRR é tomada caso-a-caso; depende do risco de vir a desenvolver cancro (gene e variante descrita; história familiar) e implica sempre um consentimento devidamente informado da consulente.

Risco de Cancro associado aos genes *BRCA*

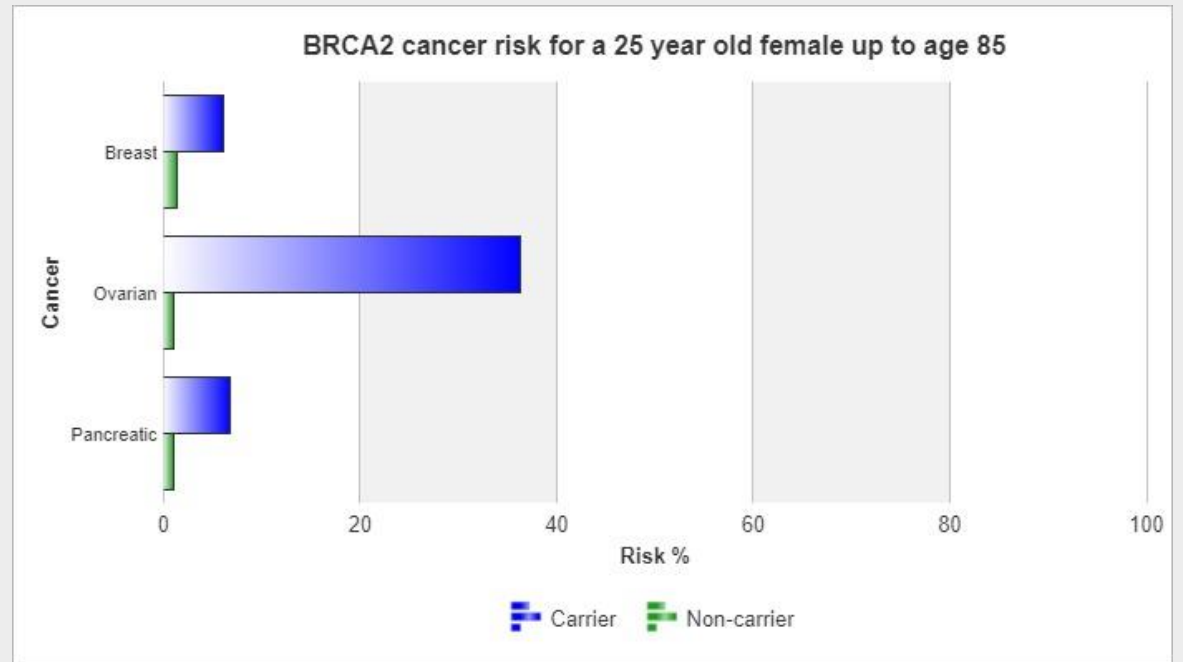
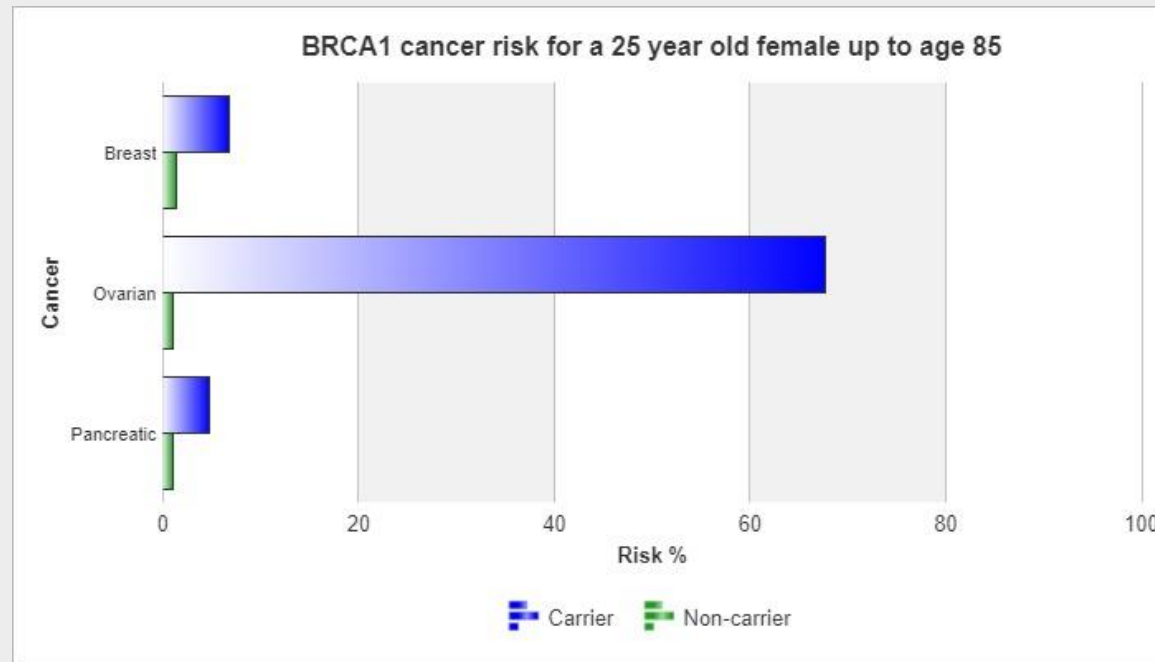
The patient has had the following surgeries: Oophorectomy



Fonte: ask2me.org

Risco de Cancro associado aos genes *BRCA*

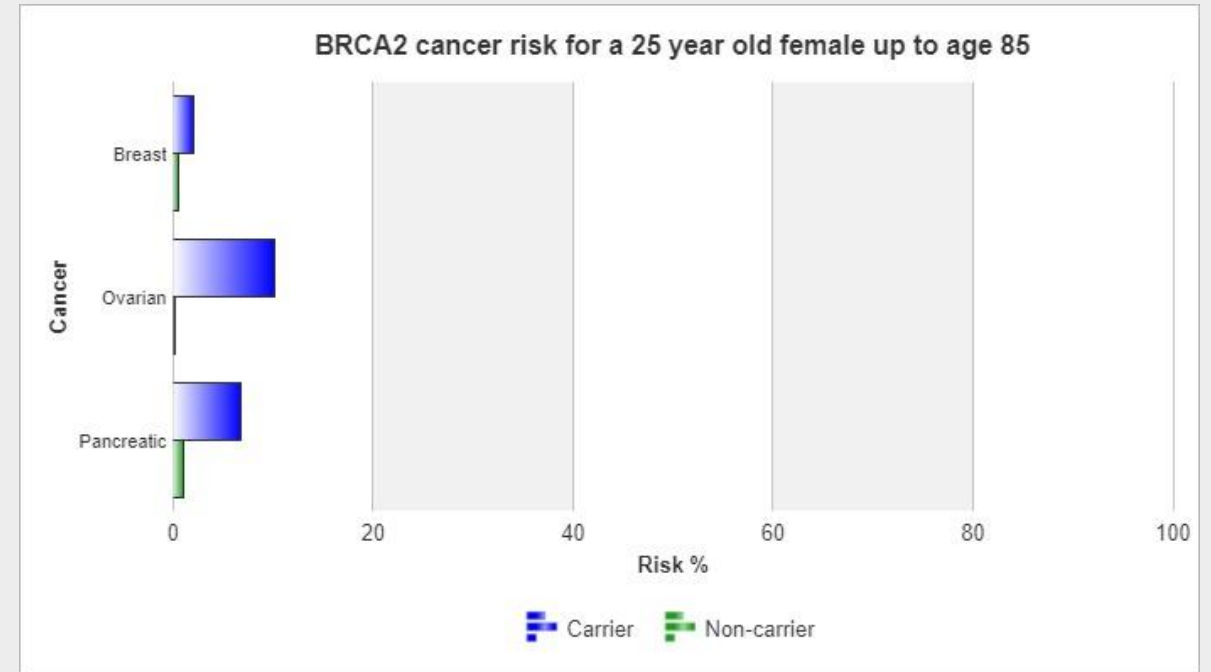
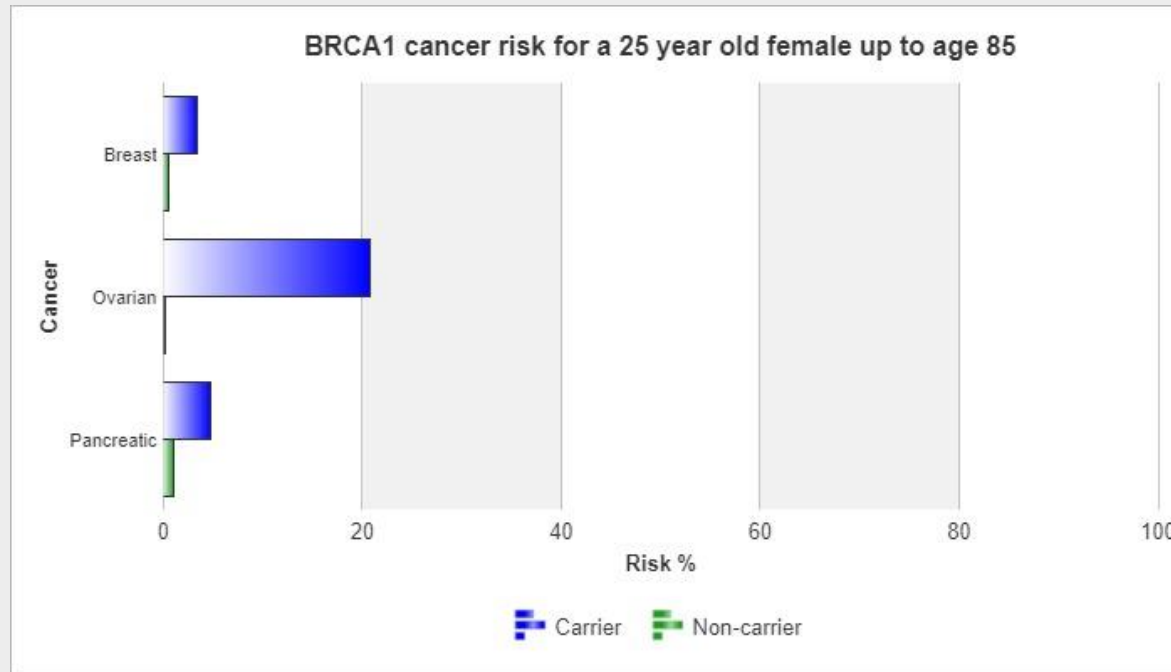
The patient has had the following surgeries: Mastectomy (bilateral)



Fonte: ask2me.org

Risco de Cancro associado aos genes *BRCA*

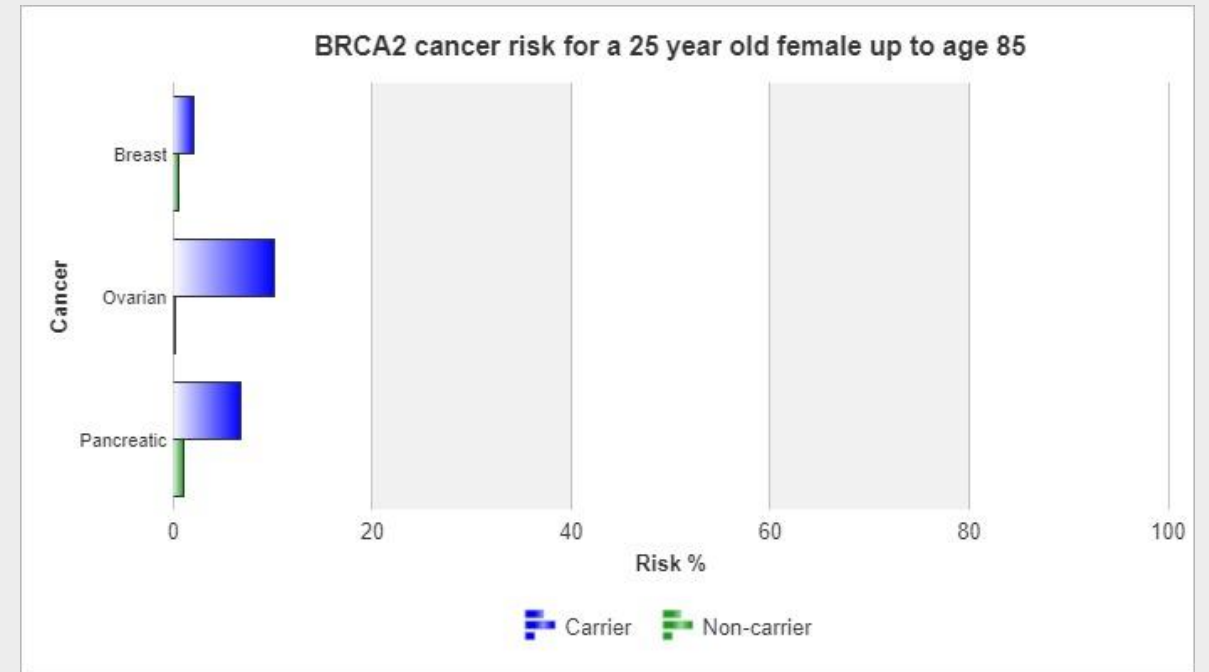
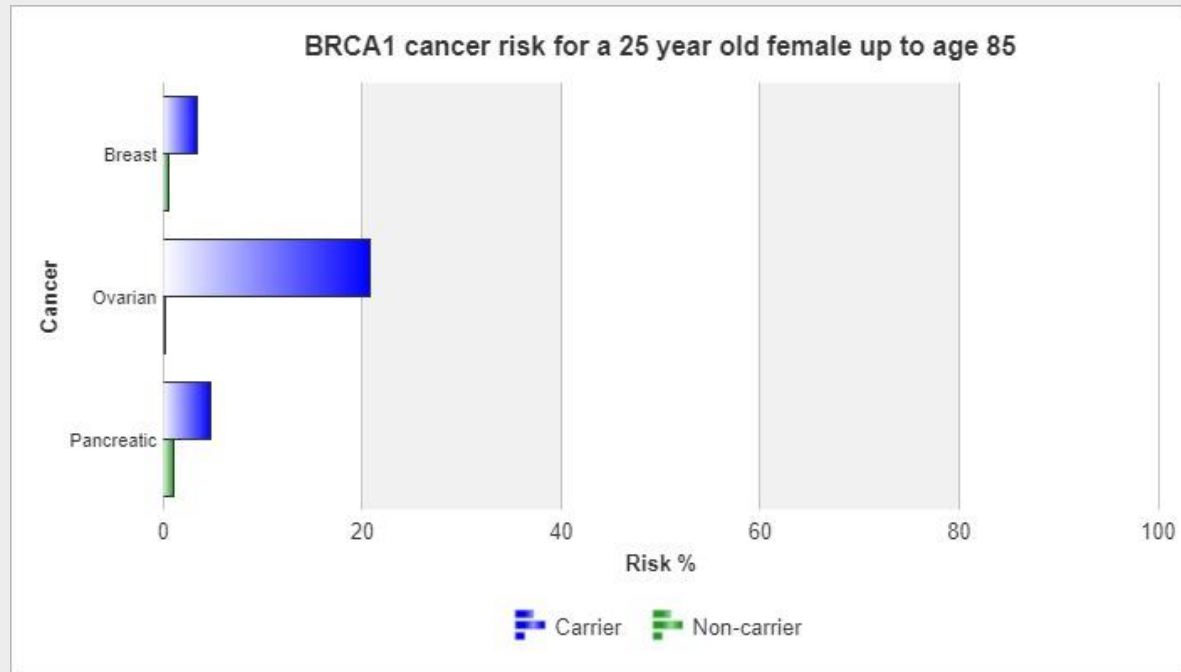
The patient has had the following surgeries: Mastectomy (bilateral), Oophorectomy



Fonte: ask2me.org

Risco de Cancro associado aos genes *BRCA*

The patient has had the following surgeries: Hysterectomy, Mastectomy (bilateral), Oophorectomy



Fonte: ask2me.org

Carcinomas não mucinosos do ovário

10-15% - Variantes **germinativas** *BRCA 1/2*

4 – 8% - Variantes **somáticas** *BRCA 1/2*



Platino sensíveis

Utilidade dos Inibidores da PARP

Indivíduos portadores de variantes *BRCA* apresentam melhor resposta terapêutica do que os WT)



Identificar a/as variantes genéticas associadas à condição clínica pode ser preditiva de tratamento e prognóstico

Synthetic lethality

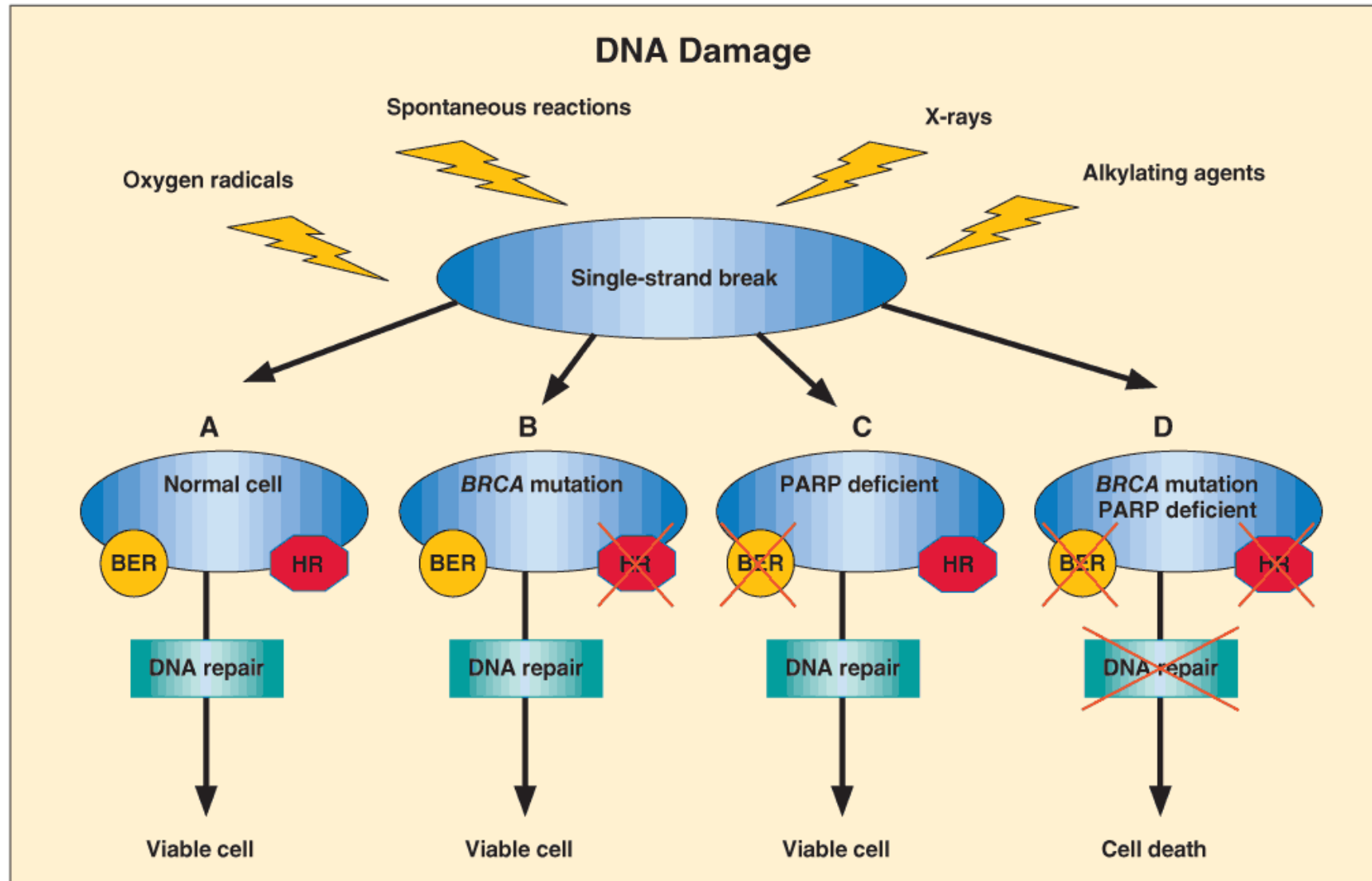


Figure 1: Schematic Illustration of Synthetic Lethality—BER = base excision repair (including single-strand break repair); HR = homologous recombination repair.

Que estudo fazer?

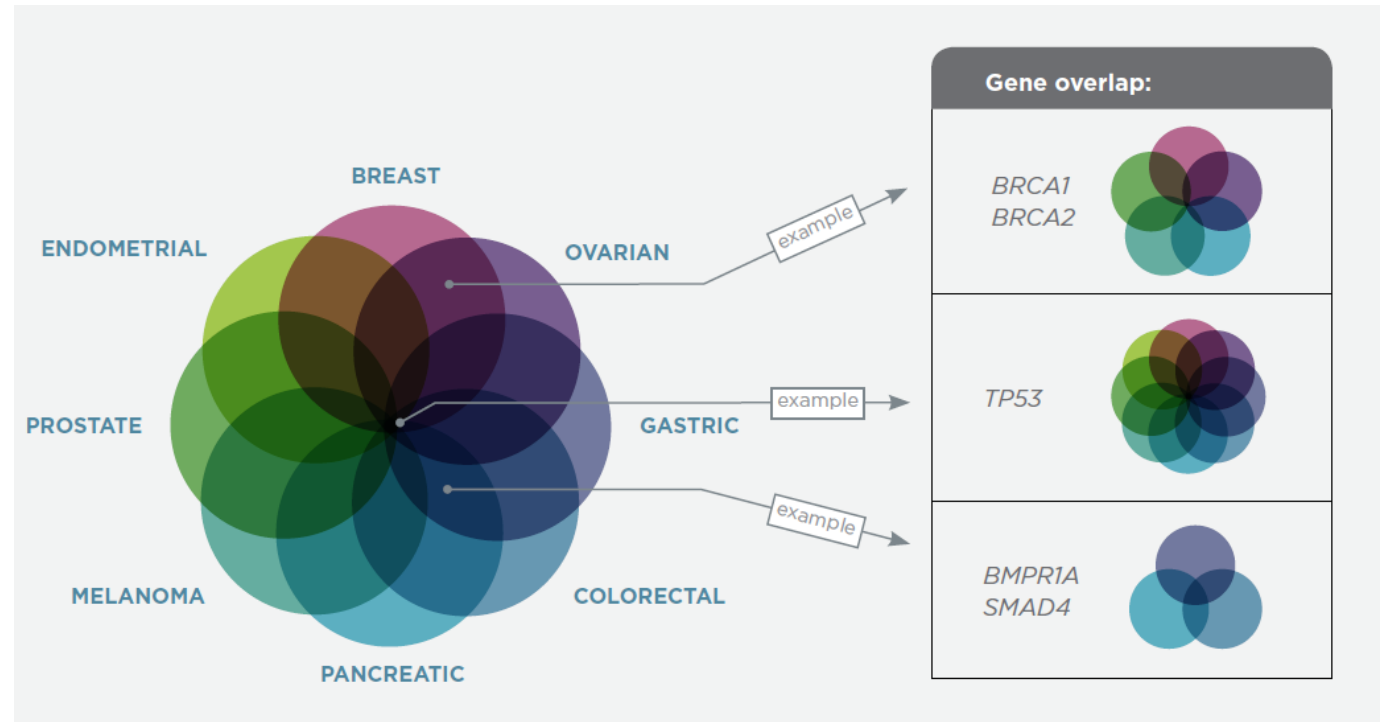
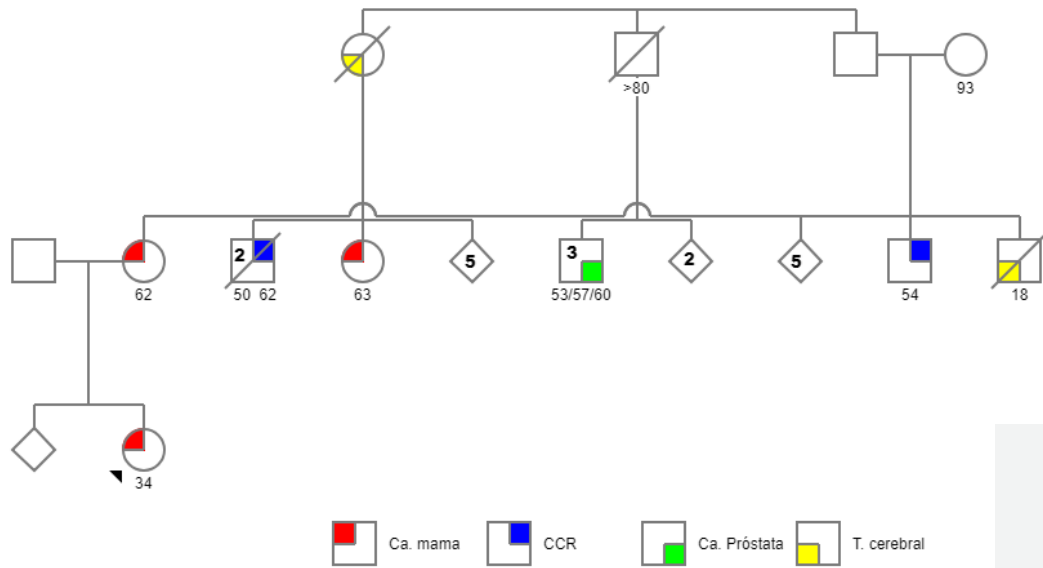


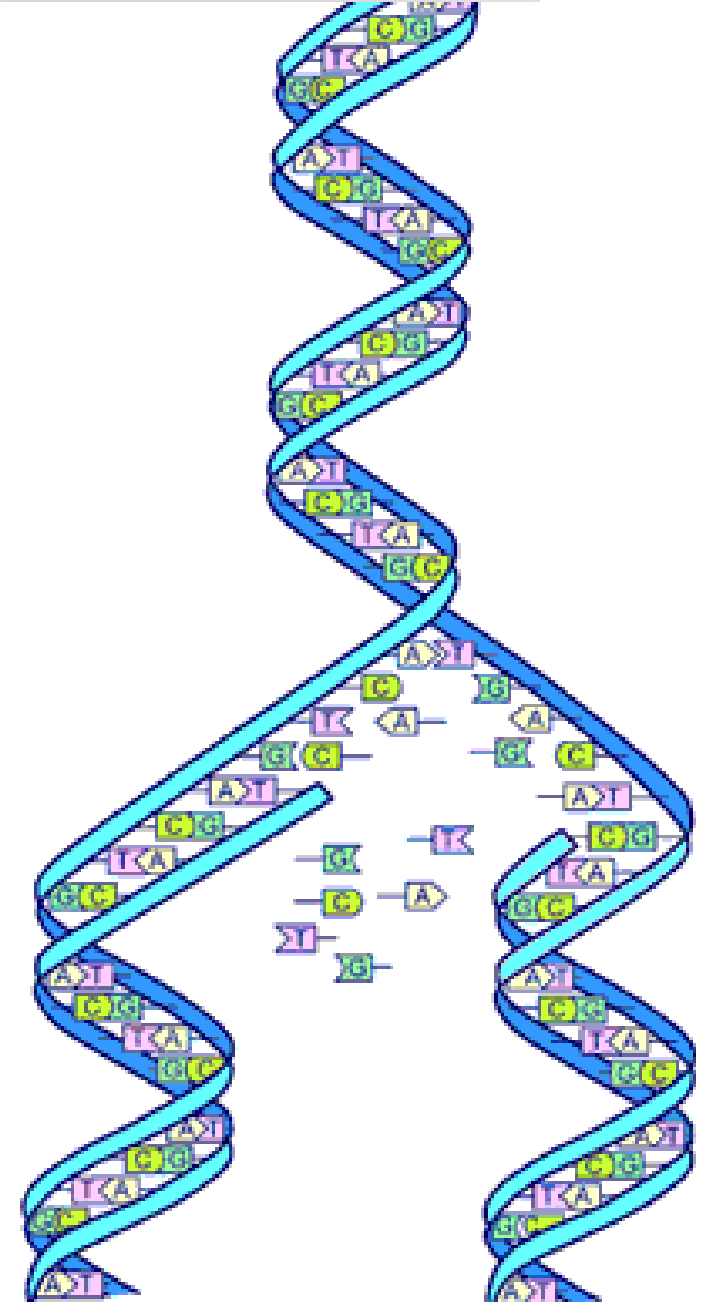
Table 2: High Penetrant Cancer Susceptibility Genes in Common Cancers^{2,8,9}

| Malignancy | High Penetrant Cancer Susceptibility Genes |
|-------------------|---|
| Breast Cancer | BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, CDH1 |
| Colon Cancer | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MYH, APC, STK11 |
| Uterine Cancer | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN |
| Ovarian Cancer | BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, p53 |
| Prostate Cancer | BRCA2, RNASEL, ELAC2, MSR1 |
| Pancreatic Cancer | BRCA2, STK11/LKB1, PALB2, PRSS1, SPINK1, CDKN2A |

July A. et al, 2015 <https://obroncology.com/>

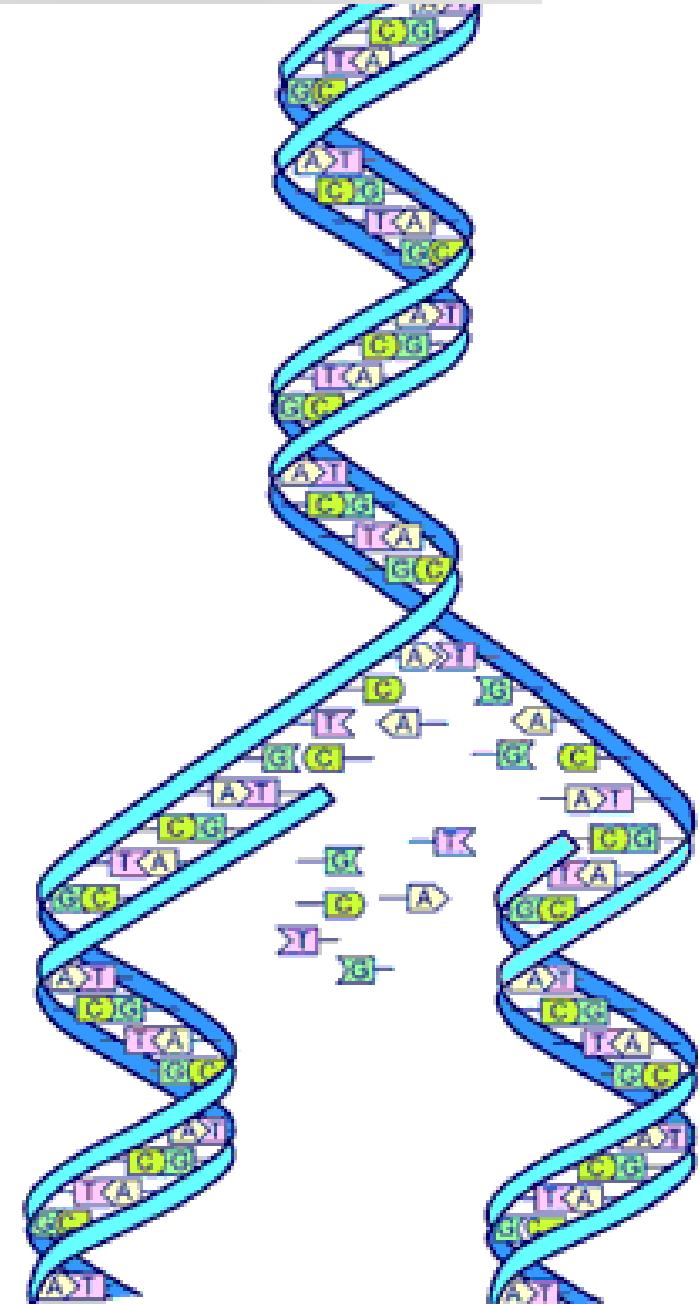
Gene Summary: High Penetrance Genes

| Syndrome | Gene | Cancers | Lifetime risk of breast cancer |
|-----------------------------------|-------|--|--------------------------------|
| Breast-Ovarian | BRCA1 | Female breast, Ovarian | 40-80% |
| Breast-Ovarian | BRCA2 | Female and male breast, ovarian, prostate and pancreatic | 20-80% |
| Li-Fraumeni | Tp53 | Breast, sarcoma, leukaemia, brain, adrenocortical, lung, ovarian | 56-90% |
| Cowden's | PTEN | Breast, thyroid, endometrial | > 80% |
| Peutz-Jeghers | STK11 | Breast, ovarian, cervical, uterine, testicular, colon, small bowel | 32-54% |
| Hereditary diffuse gastric cancer | CDH1 | Early onset diffuse gastric cancer, lobular breast cancer | 60% (lobular) |



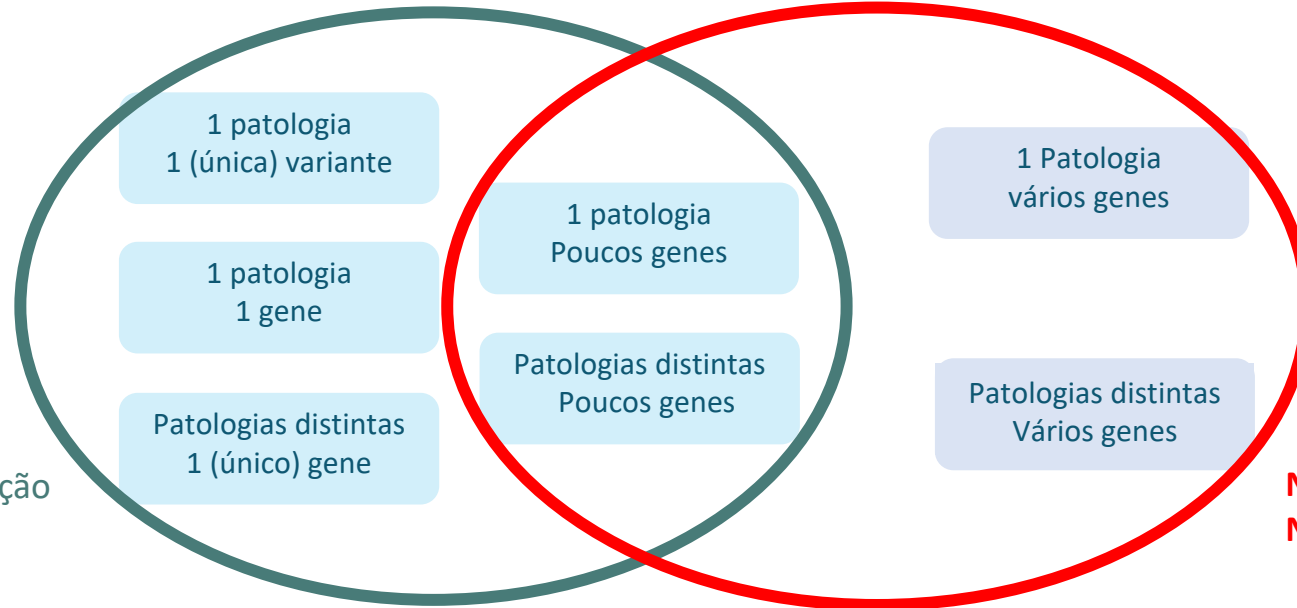
Gene Summary: Moderate Penetrance Genes

| Gene | Cancers | Lifetime risk of breast cancer |
|---------|--|--------------------------------|
| ATM | Breast and ovarian | 20-50 (depending on age)% |
| CHEK2 | Breast, colorectal, ovarian, bladder | 25-37% |
| PALB2 | Breast, pancreatic, ovarian, male breast | 20-40% |
| RAD51C | Breast, ovarian | variable |
| BRIP1 | Breast, ovarian, | variable |
| ABRAXAS | Breast | variable |

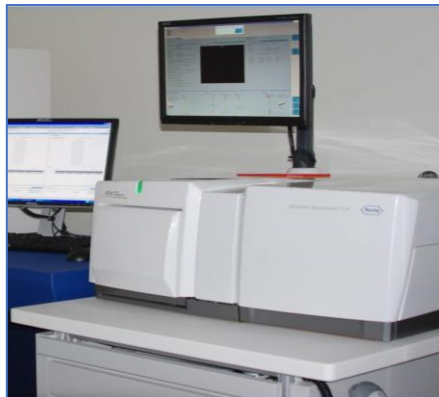
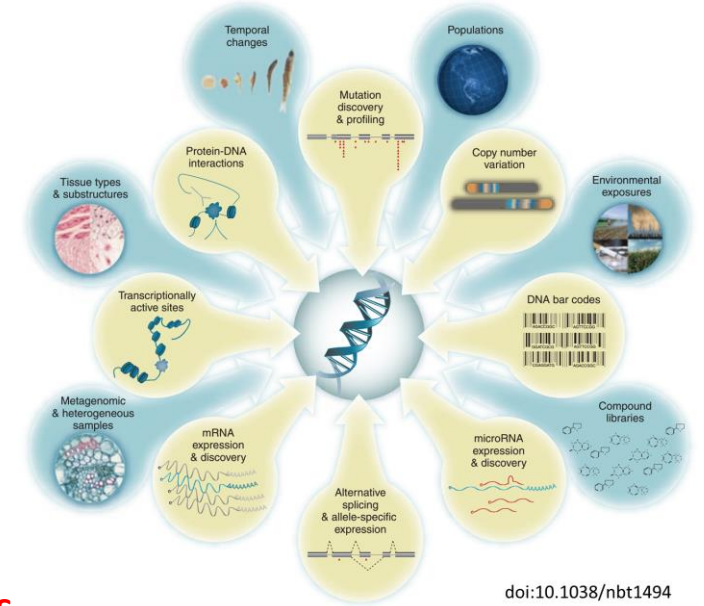


Evolução dos estudos genéticos

Sequenciação
Sanger



**NGS – Sequenciação
Nova Geração**





Clinic Case

BRCAPro 12.8%

BRCAPro 50%

BRCAPro 84%

BRCAPro 92%

DGGE BRCA1&2 (IPO P 2004)

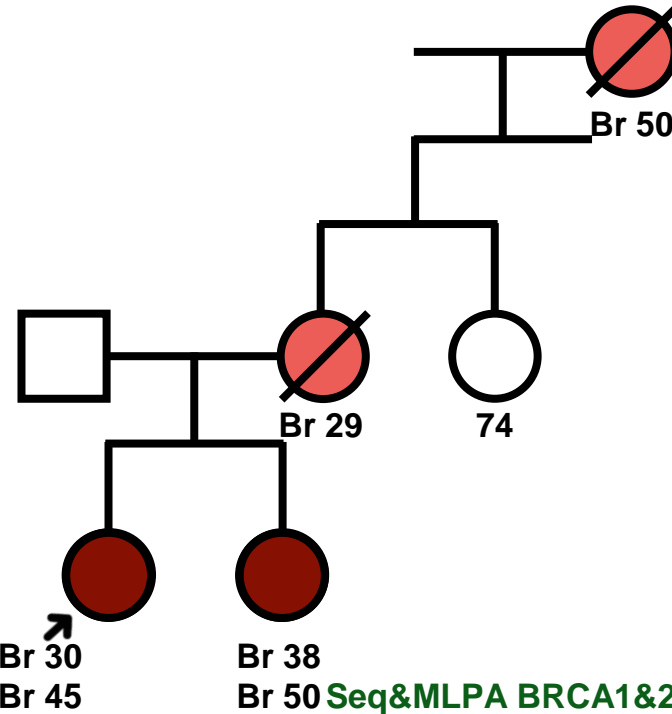
InsAlu (HB 2014)

NGS 18 genes* (HB 2014):

PALB2: c.1438A>T (p.Lys480*)

CHEK2: c.349A>G (p.Arg117Gly)

MUTYH: c.1187G>A (p.Gly396Asp)



PALB2: c.1438A>T (p.Lys480*)

CHEK2: c.349A>G (p.Arg117Gly)

Seq&MLPA BRCA1&2 (Mount Sinai 2014)

A história familiar é dinâmica...

... tal como a Ciência!

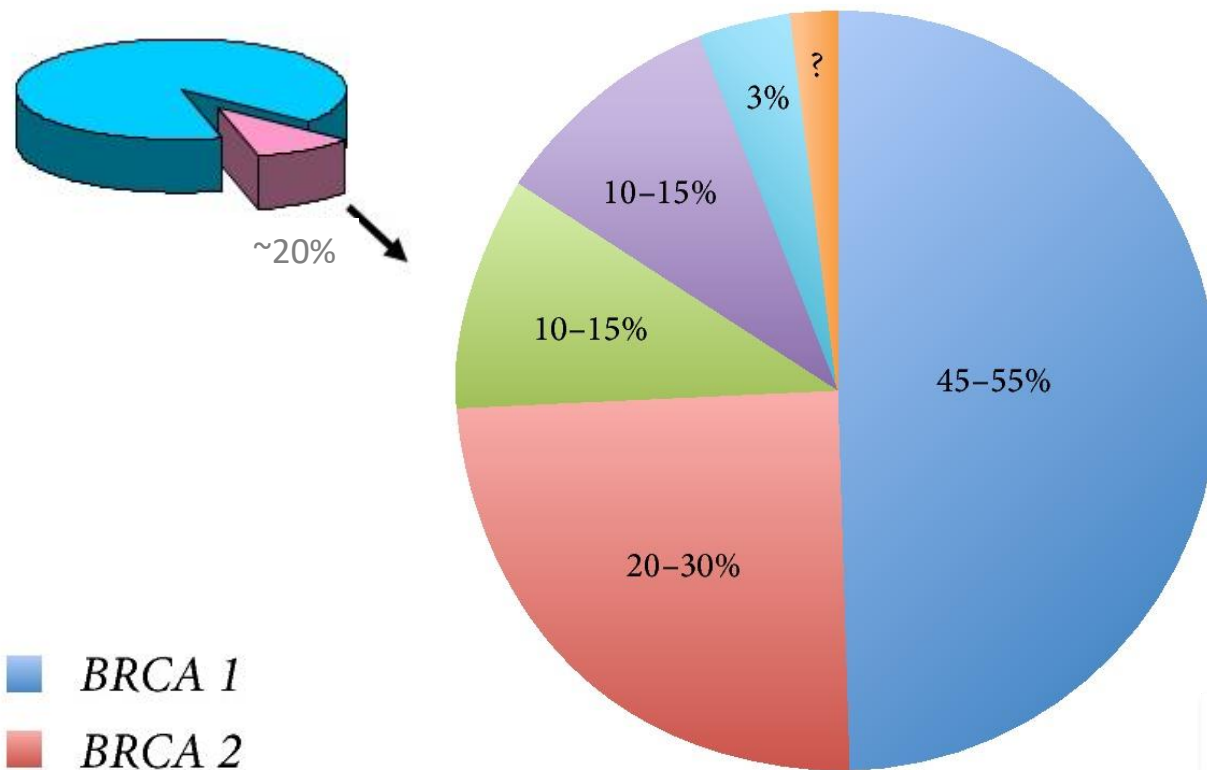


Hospital
Braga

Miguel Gonçalves Rocha

*ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, ERCC4, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53

Cancro do Ovário Hereditário



- *BRCA 1*
- *BRCA 2*
- Genes involved in DSB repair
- *MMR* genes (Lynch SDR)
- *TP53* (Li-Fraumeni SDR)
- Other genes

65-85% - *BRCA1* e *BRCA2*
 10-15% - Síndrome de Lynch
 10-20% - Outros genes

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2015, Article ID 341723, 11 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/341723>



Review Article

Hereditary Ovarian Cancer: Not Only *BRCA 1* and *2* Genes

Angela Toss,¹ Chiara Tomasello,¹ Elisabetta Razzaboni,¹ Giannina Contu,²
Giovanni Grandi,² Angelo Cagnacci,² Russell J. Schilder,³ and Laura Cortesi¹

¹Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases, University Hospital of Modena, 41124 Modena, Italy

²Department of Obstetrics Gynecology and Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Unit, University Hospital of Modena, 41124 Modena, Italy

³Department of Medical Oncology, Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA 19107, USA

Correspondence should be addressed to Angela Toss; angela.toss@unimore.it

Received 2 January 2015; Revised 27 April 2015; Accepted 29 April 2015

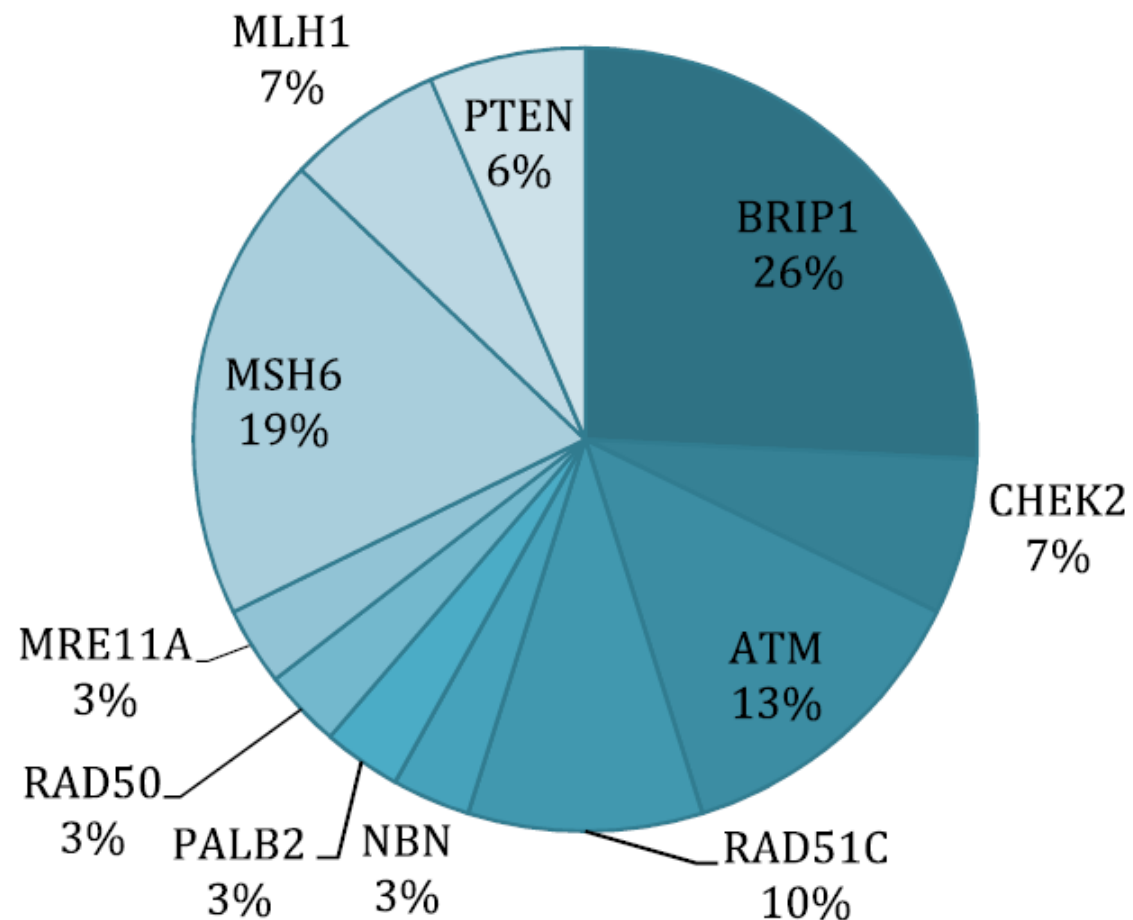
Academic Editor: Stefan Rimbach

Copyright © 2015 Angela Toss et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond *BRCA1/BRCA2*

Lindsey E. Minion^a, Jill S. Dolinsky^b, Dana M. Chase^c, Charles L. Dunlop^b,
Elizabeth C. Chao^{b,d}, Bradley J. Monk^{c,*}



MLH1
MSH2
MSH6
PMS2
EPCAM

Mismatch repair
genes (MMR)
Síndrome de Lynch

ATM
BARD1
BRIP1
CHEK2
MRE11A
NBN
PALB2
RAD50
RAD51C

Genes envolvidos
na via da RH
(mesma via dos
genes *BRCA*) e de
risco moderado

CDH1
PTEN
STK11
TP53

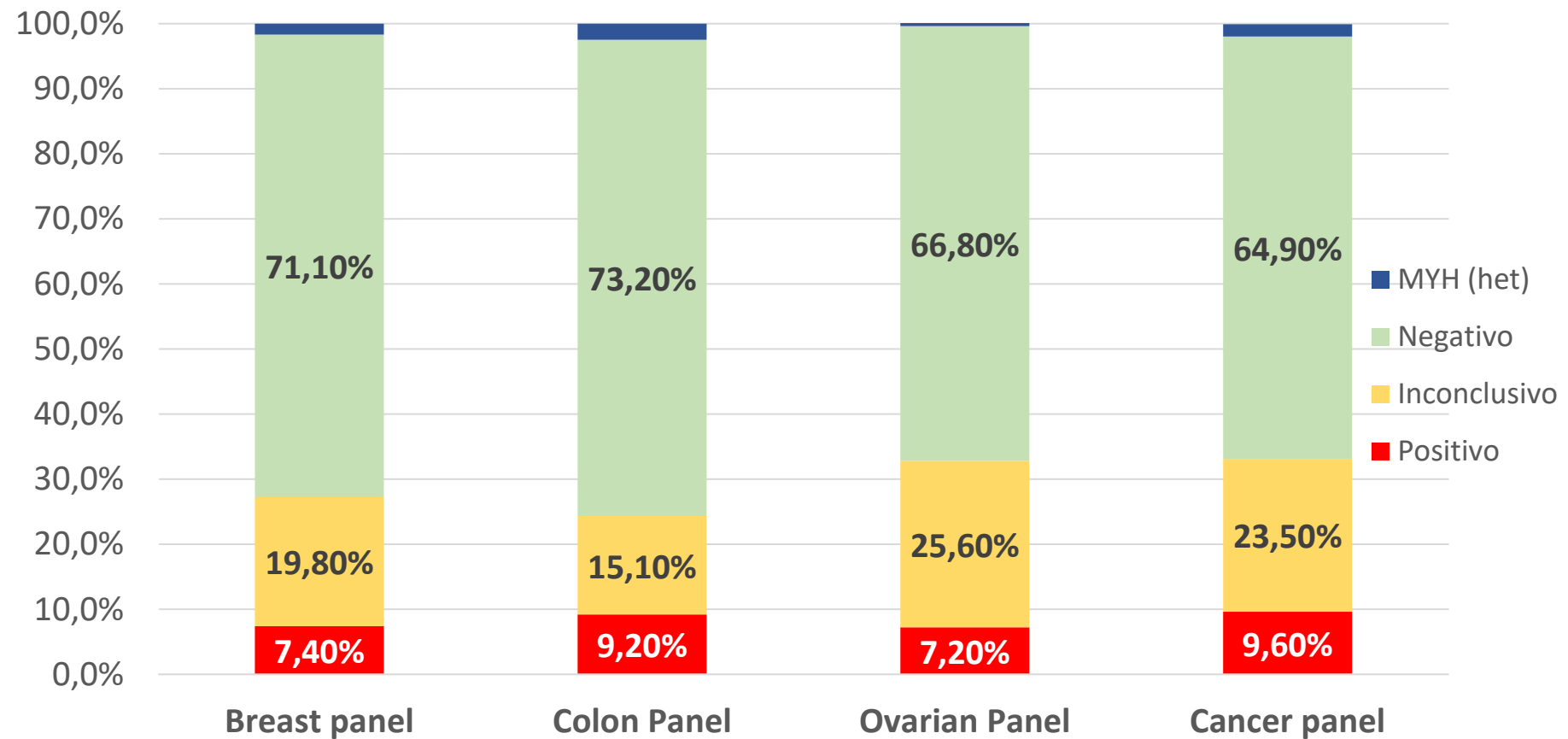
Genes de elevada
penetrância

MUTYH

Moderado risco

Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients

Holly LaDuca, MS¹, AJ Stuenkel, MS¹, Jill S. Dolinsky, MS¹, Steven Keiles, MS¹, Stephany Tandy, MS¹, Tina Pesaran, MA, MS¹, Elaine Chen, MS¹, Chia-Ling Gau, PhD¹, Erika Palmaer, BA¹, Kamelia Shoaepour, BS¹, Divya Shah, MS², Virginia Speare, PhD¹, Stephanie Gandomi, MS¹ and Elizabeth Chao, MD^{1,3}



APC, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53

How Far Do We Go With Genetic Evaluation? Gene, Panel, and Tumor Testing

Filipa Lynce, MD, and Claudine Isaacs, MD, FRCPC

| | Sequenciação convencional (1 gene) | Painéis multigene (NGS) |
|----------------|---|---|
| Prós | <ul style="list-style-type: none">▪ Teste baseado no fenótipo/história▪ Interpretação mais clara▪ Menor incidência de VUS▪ Mais rápido | <ul style="list-style-type: none">▪ Mais barato por gene▪ Mais rápido do que estudos sequenciais▪ Mais cómodo▪ Maior taxa de detecção |
| Contras | <ul style="list-style-type: none">▪ Maior incómodo para o doente (se necessários estudos sequenciais)▪ Menos abrangente | <ul style="list-style-type: none">▪ Incidência elevada de VUS▪ Difícil interpretação (se genes de penetrância reduzida/moderada)▪ Achados imprevistos/indesejados |

- **Patogénica** – Evidência inequívoca de causalidade
- **Provavelmente patogénica** – Dados disponíveis tornam muito provável a existência de causalidade entre a variante e o fenótipo em estudo.
- **Significado incerto** – Todas as variantes não classificáveis nas outras categorias (VUS ou VOUS).
- **Provavelmente benigna** – Dados disponíveis tornam muito provável a ausência de causalidade entre a variante e o fenótipo em estudo.
- **Benigna** – Evidência inequívoca de ausência de causalidade



- É atualmente possível estudar qualquer gene, painéis de genes, ou mesmo o exoma completo (ou genoma)
- Cabe ao laboratório de genética analisar, interpretar e classificar todas as variantes genéticas em genes clinicamente validados
- Cabe ao clínico (prescritor) fornecer toda a informação necessária para legitimar a análise de variantes genéticas em genes de significado clínico indeterminado.



Conclusões / Considerações

- ✓ Está indicada a pesquisa de variantes **BRCA1/2** no momento inicial do diagnóstico a **TODAS** as doentes com Cancro epitelial do Ovário não mucinoso, bem como a todas as que apresentam cancros da trompa de Falópio e primários do peritoneu
- ✓ O estudo deve **iniciar-se pela pesquisa de variantes somáticas BRCA** (material tumoral – importante a adequada seleção do material a estudar!) e em simultâneo pela pesquisa germinativa de **grandes deleções e duplicações** (MLPA) dos genes **BRCA1/2** e da variante fundadora **c.156_257 insAlu** do gene **BRCA2** (não identificadas no estudo tumoral embora igualmente preditivas de terapêutica dirigida)
- ✓ Se identificada **variante somática** patogénica/provavelmente patogénica deve ser oferecido o **estudo** da mesma a **nível germinativo** (eventuais estratégias redutoras de risco e rastreio familiar)
- ✓ Nas doentes sem variantes germinativas **BRCA1/2**, considerar o estudo de outros genes de suscetibilidade ao cancro hereditário (Lynch, outros) em função da história familiar



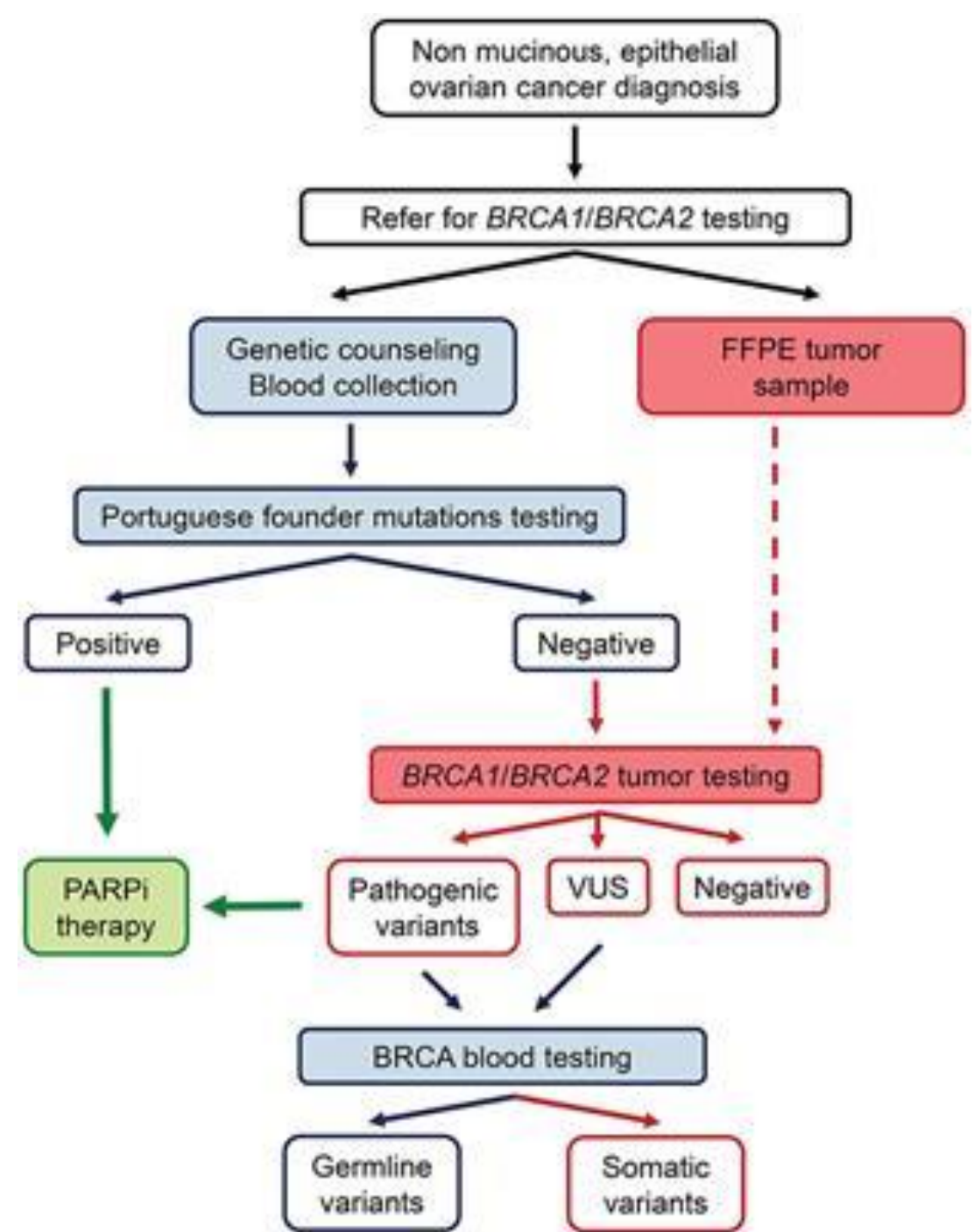
Conclusões / Considerações

- ✓ O **estudo genético** deve **iniciar** sempre por um **indivíduo doente**, não um familiar saudável
- ✓ Caso não haja doentes vivos, tentar estudo a partir de tumor (selecionar tecido não neoplásico)
- ✓ Considerar síndromes raras para além das “típicas”
- ✓ Os **painéis** multigene por **NGS** devem ser **selecionados com critério!** (sempre que possível, preferir painéis com n.º reduzido de genes)
- ✓ Os painéis alargados originam um n.º elevado de VUS
- ✓ Os **estudos preditivos/pré-sintomáticos** devem ser **precedidos de consulta de aconselhamento genético** (Lei N.º 12/2005)
- ✓ O **DGPI** pode impedir a transmissão do risco à descendência (Lei n.º 32/2006)



Tumor Testing for Somatic and Germline *BRCA1/BRCA2* Variants in Ovarian Cancer Patients in the Context of Strong Founder Effects

Ana Peixoto^{1,2†}, Pedro Pinto^{2†}, Joana Guerra², Manuela Pinheiro², Catarina Santos^{1,2}, Carla Pinto^{1,2}, Rui Santos², Carla Escudeiro², Carla Bartosch^{3,4}, Rita Canário^{2,4,5,6}, Ana Barbosa², Alfredo Gouveia⁷, Almerinda Petiz⁷, Miguel Henriques Abreu⁸, Susana Sousa⁸, Deolinda Pereira⁸, João Silva^{1,2} and Manuel R. Teixeira^{1,2,9*}



Lei n.º 12/2005

de 26 de Janeiro

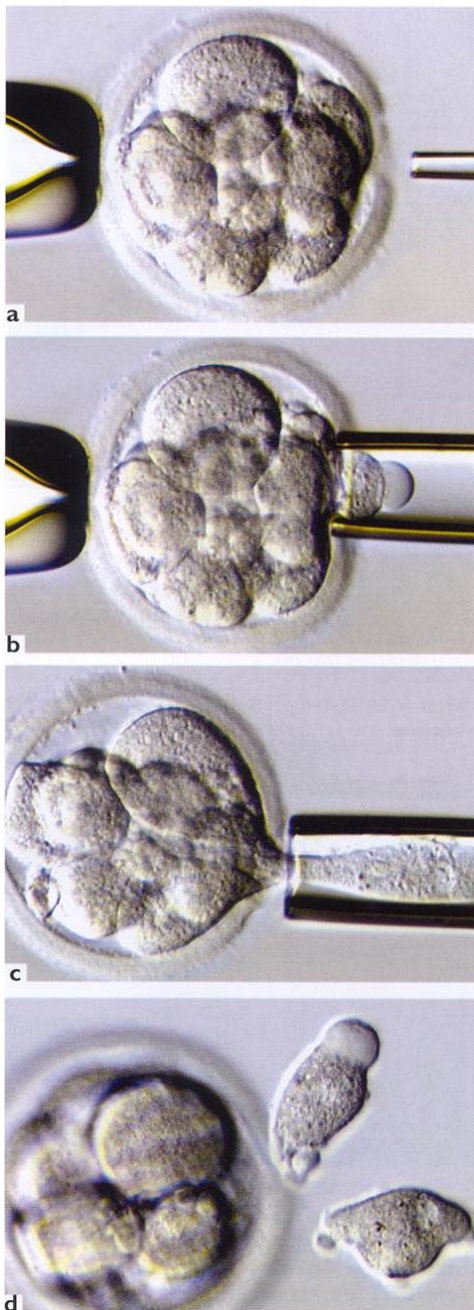
Informação genética pessoal e informação de saúde

Artigo 9.º

Testes genéticos

1 — A realização de testes genéticos diagnósticos ou de farmacogenética obedece aos princípios que regem a prestação de qualquer cuidado de saúde.

2 — A detecção do estado de heterozigotia para doenças recessivas, o diagnóstico pré-sintomático de doenças monogénicas e os testes de susceptibilidades genéticas em pessoas saudáveis só podem ser executados com autorização do próprio, a pedido de um médico com a especialidade de genética e na sequência da realização de consulta de aconselhamento genético, após consentimento informado, expresso por escrito.



Procriação medicamente assistida

Lei n.º 32/2006

Diário da República n.º 143/2006, Série I de 2006-07-26

Artigo 4.º

Recurso à PMA

1...

2 - A utilização de técnicas de PMA só pode verificar-se mediante diagnóstico de infertilidade ou ainda, sendo caso disso, para tratamento de **doença grave** ou do **risco de transmissão de doenças de origem genética**, infecciosa ou outras.