Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Desafios na classificação de variantes no gene *PMS2:* uma análise crítica de dados conflitantes no ClinVar

Challenges in *PMS2* variant classification: a critical analysis of conflicting data in ClinVar

Desafíos en la clasificación de variantes del gen *PMS2*: un análisis crítico de datos conflictuantes en ClinVar

Letícia da Silva de Oliveira[1], Ricardo Zanetti Gomes[1], Tatiana Menezes Garcia Cordeiro[1], Felício de Freitas Netto[1].

RESUMO

Objetivo: Caracterizar as variantes conflitantes do gene *PMS2* registradas no ClinVar, descrevendo sua distribuição por tipo molecular e temporal, e analisar a magnitude e os padrões de discordância interlaboratorial, a fim de identificar lacunas curatoriais e necessidades de padronização. **Métodos:** Estudo transversal, analítico e exploratório, baseado em 432 variantes conflitantes do *PMS2* depositadas no ClinVar. Foram incluídas submissões de instituições reconhecidas, com informações públicas e clinicamente relevantes. As variantes foram categorizadas segundo critérios ACMG/AMP e analisadas quanto ao tipo molecular e ano de submissão. **Resultados:** Variantes missense foram predominantes (68,3%), seguidas pelas intrônicas (15,1%) e sinônimas (12,5%). Houve aumento progressivo de submissões missense a partir de 2017. Observou-se estabilidade das classificações como variantes de significado incerto (VUS), crescimento gradual das patogênicas e frequência constante das benignas. Os principais conflitos ocorreram entre VUS e patogênicas (n=161), seguidos por VUS e benignas (n=33). **Conclusão:** O estudo demonstra a persistência de discordâncias na classificação de variantes do *PMS2*, evidenciando a complexidade de sua curadoria. Os achados reforçam a necessidade de padronização classificatória para diagnósticos mais consistentes e maior segurança no aconselhamento genético.

Palavras-chave: ClinVar, Discordância classificatória, *PMS2*, Síndrome de Lynch, Variantes genéticas.

ABSTRACT

Objective: To characterize conflicting variants of the *PMS2* gene recorded in ClinVar, describing their distribution by molecular and temporal type, and to analyze the magnitude and patterns of interlaboratory discordance in order to identify curatorial gaps and standardization needs. **Methods:** Cross-sectional, analytical, and exploratory study based on 432 conflicting *PMS2* variants deposited in ClinVar. Only submissions from recognized institutions with public and clinically relevant information were included. Variants were categorized according to ACMG/AMP criteria and analyzed in terms of molecular type and year of submission. **Results:** Missense variants were predominant (68.3%), followed by intronic (15.1%) and synonymous (12.5%) variants. A progressive increase in missense submissions was observed from 2017 onwards. Classifications as variants of uncertain significance (VUS) remained stable, pathogenic variants showed gradual growth, and benign variants maintained a constant frequency. The main conflicts occurred between VUS and pathogenic variants (n=161), followed by VUS and benign variants (n=33). **Conclusion:** The study demonstrates the persistence of discordances in the classification of *PMS2* variants, highlighting the complexity of their curation. These findings reinforce the need for classification standardization to ensure more consistent diagnoses and greater safety in genetic counseling.

Keywords: ClinVar, Classification discordance, *PMS2*, Lynch syndrome, Genetic variants.

[1] Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa – PR.

SUBMETIDO EM: 10/2025 | **ACEITO EM: 11/2025** | **PUBLICADO EM: 12/2025**

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar las variantes conflictivas del gen *PMS2* registradas en ClinVar, describiendo su distribución por tipo molecular y temporal, y analizar la magnitud y los patrones de discordancia interlaboratorio con el fin de identificar vacíos curatoriales y necesidades de estandarización. **Métodos:** Estudio transversal, analítico y exploratorio basado en 432 variantes conflictivas de *PMS2* depositadas en ClinVar. Se incluyeron únicamente las presentaciones de instituciones reconocidas, con información pública y clínicamente relevante. Las variantes se categorizaron según los criterios ACMG/AMP y se analizaron en función del tipo molecular y del año de presentación. **Resultados:** Las variantes missense fueron predominantes (68,3%), seguidas por las intrónicas (15,1%) y las sinónimas (12,5%). Se observó un aumento progresivo de las presentaciones missense a partir de 2017. Las clasificaciones como variantes de significado incierto (VUS) se mantuvieron estables, las variantes patogénicas mostraron un crecimiento gradual y las benignas permanecieron constantes. Los principales conflictos se dieron entre VUS y variantes patogénicas (n=161), seguidas por VUS y variantes benignas (n=33). **Conclusión:** El estudio demuestra la persistencia de discordancias en la clasificación de variantes de *PMS2,* evidenciando la complejidad de su curaduría. Los hallazgos refuerzan la necesidad de estandarización clasificatoria para lograr diagnósticos más consistentes y una mayor seguridad en el asesoramiento genético.

Palabras clave: ClinVar, Discordancia clasificatoria, PMS2, Síndrome de Lynch, Variantes genéticas.

INTRODUÇÃO

O avanço simultâneo de fatores clínicos, tecnológicos e normativos tem impulsionado uma nova era na genética clínica, em que a interpretação acurada de variantes genéticas se tornou peça central para o diagnóstico molecular e para a definição de condutas de prevenção e tratamento. Nesse contexto, compreender como as alterações no genoma influenciam a saúde e a predisposição a doenças é indispensável para o avanço da medicina de precisão (YANG S, et al., 2017; MOODY EW, et al., 2019).

Com o intuito de promover consistência e precisão na interpretação de variantes, dois marcos colaborativos tornaram-se referenciais internacionais. O primeiro são as diretrizes conjuntas do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) e da Association for Molecular Pathology (AMP), publicadas em 2015, que estabeleceram uma metodologia sistemática para a classificação de variantes germinativas. O segundo é o ClinVar, repositório público mantido pelo National Institutes of Health (NIH), que reúne variantes identificadas em contexto clínico acompanhadas de suas respectivas interpretações (YANG S, et al., 2017; MOODY EW, et al., 2019).

Ao centralizar informações, o ClinVar permite comparações diretas entre laboratórios e grupos de pesquisa, alinhando-se às categorias preconizadas pelo ACMG/AMP: benignas, provavelmente benignas, variantes de significado incerto (VUS), provavelmente patogênicas e patogênicas. Entretanto, como as interpretações refletem o conjunto de dados disponíveis em cada momento, novas evidências frequentemente resultam em divergências e conflitos classificatórios entre diferentes instituições (IDOS G e VALLE L, 2004; MATOY EJ, et al., 2024; SHIRTS BH, et al., 2018; RAYNER E, et al., 2022).

Dentre os genes analisados rotineiramente na prática clínica e laboratorial, o *PMS2* ocupa posição de destaque por integrar o sistema de reparo de DNA por incompatibilidade de pares de bases (mismatch repair, MMR). Embora seja considerado de menor penetrância relativa em comparação a outros genes MMR, variantes de perda de função heterozigotas comprometem a atividade da proteína codificada por esse gene, favorecendo o acúmulo progressivo de mutações somáticas e contribuindo para a carcinogênese. Alterações no *PMS2* estão associadas à Síndrome de Lynch, caracterizada pela predisposição a tumores colorretais, endometriais, gástricos e ovarianos (YANG S, et al., 2017; MUNTEANU CV, et al., 2024; FRANCIS RA, et al., 2024).

A curadoria de variantes no *PMS2*, no entanto, enfrenta entraves notórios. No ClinVar, observa-se ampla diversidade de consequências moleculares atribuídas a esse gene, incluindo mutações missense, nonsense, frameshift, alterações em sítios de splicing e em regiões não codificantes (untranslated region, UTR). Em especial, variantes raras missense representam parcela significativa das alterações identificadas e figuram entre as mais desafiadoras de serem interpretadas, dada a escassez de dados funcionais robustos e

evidências clínicas consistentes. Isso explica por que grande parte das variantes permanece classificada como VUS, em contraste com a pequena proporção designada como patogênica ou provavelmente patogênica IDOS G e VALLE L, 2004; RAYNER E, et al., 2022; MUNTEANU CV, et al., 2024; FRANCIS RA, et al., 2024).

Essa limitação metodológica repercute diretamente na prática clínica. Como as recomendações de manejo são restritas às variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, a elevada frequência de VUS no *PMS2* compromete o aconselhamento genético, podendo atrasar medidas de vigilância e gerar impacto emocional significativo sobre pacientes e familiares. A ausência de ferramentas preditivas capazes de orientar de forma objetiva a reclassificação dessas variantes reforça a necessidade de iniciativas sistemáticas e atualizadas de homogeneização classificatória (YANG S, et al., 2017; MOODY EW, et al., 2019; MATOY EJ, et al., 2024; MUNTEANU CV, et al., 2024).

Nesse sentido, o papel do ClinGen tem sido crucial ao fornecer atualizações contínuas e refinamentos dos critérios interpretativos, alinhados às diretrizes do ACMG/AMP. Mais recentemente, em 2023, um grupo brasileiro, liderado pelo Hospital Israelita Albert Einstein, publicou um artigo que adaptou esses parâmetros à realidade nacional, representando até o momento o esforço mais próximo de um consenso brasileiro, ainda inexistente, para a classificação de variantes germinativas. Essa contribuição ressalta a importância de iniciativas locais que promovem uniformidade e credibilidade no cenário global de curadoria de variantes (QUAIO CRDC, et al., 2023).

Frente a esse panorama, torna-se necessário analisar de forma sistemática as variantes do *PMS2* depositadas no ClinVar, a fim de compreender a distribuição das categorias de patogenicidade, identificar os tipos de variantes mais frequentes e mensurar a ocorrência de interpretações conflitantes. O presente estudo busca, portanto, evidenciar as principais lacunas e inconsistências na classificação das variantes desse gene, destacando a necessidade de padronização segundo as diretrizes do ACMG/AMP, as atualizações propostas pelo ClinGen e as adaptações recentemente sugeridas em território brasileiro. Ao fazê-lo, pretende-se contribuir para o aprimoramento da prática clínica, ampliar o acesso a estratégias de rastreamento e prevenção do câncer hereditário, e estimular a construção de consensos nacionais em consonância com as recomendações internacionais.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, analítico e exploratório.

Fonte dos dados e critérios de inclusão

As análises foram conduzidas a partir das variantes genéticas depositadas no ClinVar, considerando exclusivamente aquelas localizadas no gene *PMS2* que apresentavam interpretações conflitantes entre diferentes laboratórios curadores. Foram incluídas apenas submissões provenientes de instituições com credibilidade reconhecida, cujas informações estavam disponíveis em caráter público e atendiam aos critérios de revisão clínica estabelecidos pelo repositório. Entradas redundantes, incompletas ou sem relevância clínica foram excluídas do conjunto analisado.

Processamento e categorização das variantes

O pré-processamento dos dados envolveu depuração e padronização das informações, assegurando a consistência entre descrições moleculares e classificações clínicas. As variantes foram categorizadas segundo os critérios do ACMG/AMP em: benignas, VUS e patogênicas. Adicionalmente, registrou-se o tipo molecular (missense, nonsense, frameshift, splicing, UTR, intrônica, sinônima e inframe) e o ano de submissão.

Análise descritiva e exploratória

A distribuição das variantes foi descrita em termos de frequência absoluta e relativa, estratificada por categoria clínica e tipo molecular. Para avaliar a evolução temporal das interpretações, analisaram-se as

submissões anuais, de modo a identificar padrões de reclassificação e tendências na consolidação do conhecimento acerca do *PMS2*.

Avaliação da discordância interinstitucional

Com o objetivo de mensurar a consistência entre laboratórios, construiu-se uma matriz de discordância interinstitucional, na qual foram quantificadas todas as ocorrências em que uma mesma variante recebeu classificações divergentes.

Testes de concordância

Considerou-se a aplicação de métricas estatísticas de concordância, como o índice kappa de Fleiss, adequado para múltiplos avaliadores independentes, e o índice kappa ponderado de Cohen, aplicável a pares de avaliadores. Entretanto, a baixa sobreposição de classificações por um mesmo par de laboratórios inviabilizou a aplicação desses testes, comprometendo os pressupostos de pareamento necessários. De modo semelhante, o teste de simetria de Bowker, dependente de matrizes completas r × r, não pôde ser utilizado devido à natureza esparsa do conjunto. O reconhecimento dessas limitações motivou a adoção de uma abordagem predominantemente descritiva e exploratória.

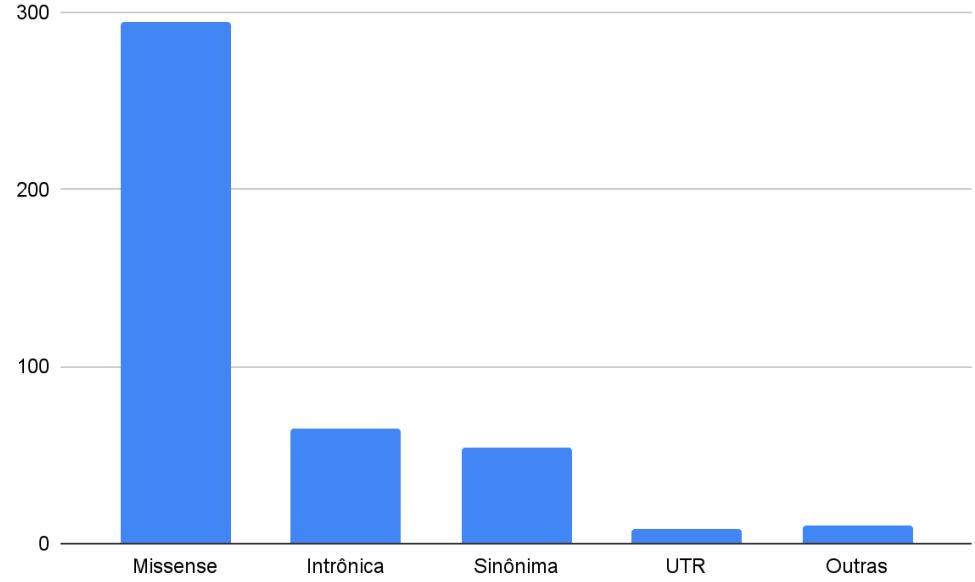
Ferramentas estatísticas e nível de significância

As análises foram conduzidas nas plataformas R (R Core Team, 2025) e Python (v3.11) e os resultados foram representados por mapas de calor e séries temporais.

RESULTADOS

Foram analisadas 432 variantes do gene *PMS2* com interpretações clínicas conflitantes registradas por diferentes laboratórios no ClinVar. A caracterização inicial considerou o tipo molecular das variantes e sua distribuição temporal ao longo dos anos. As variantes mais frequentes foram as missenses (n=295, 68,30%), seguidas pelas intrônicas (n=65, 15,05%) e sinônimas (n=54, 12,50%), como ilustra a **Figura 1**. A predominância de variantes missense é significativa, pois este tipo de alteração, cujo impacto funcional é frequentemente incerto, constitui a principal fonte de VUS e de discordâncias classificatórias.

Figura 1 - Distribuição e frequência das variantes conflitantes segundo o tipo molecular.

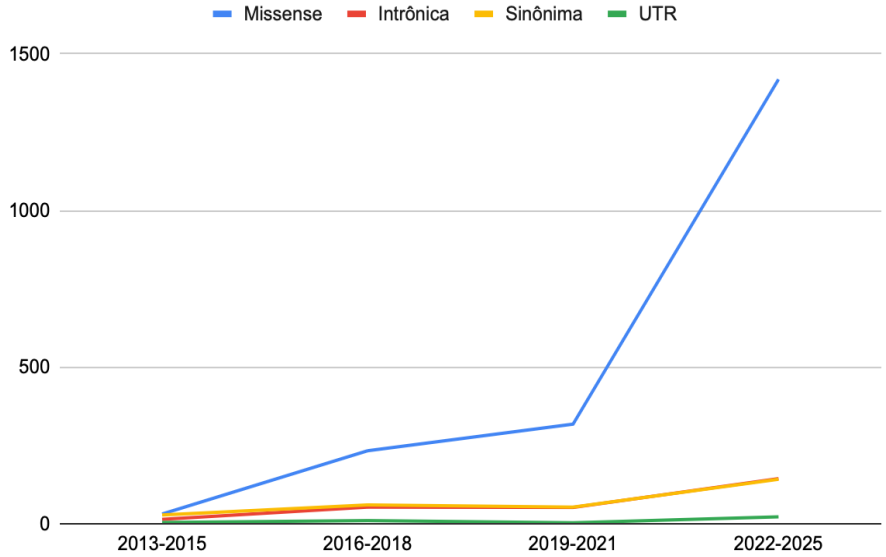


Fonte: Oliveira LS, et al., 2025.

A distribuição temporal das variantes, segmentada por tipo molecular, permitiu observar uma tendência de crescimento progressivo nas submissões de variantes missense, especialmente a partir de 2017. Tal crescimento também coincide com a ampliação do uso de painéis multigênicos e o aumento da cobertura de

sequenciamento, o que pode ter contribuído para maior detecção de variantes raras e, consequentemente, para o aumento de conflitos classificatórios. Em 2023, as classificações do tipo missense alcançaram um pico absoluto com 380 registros, aumentando ainda mais em 2024, com 651 submissões, como pode ser observado na **Figura 2**.

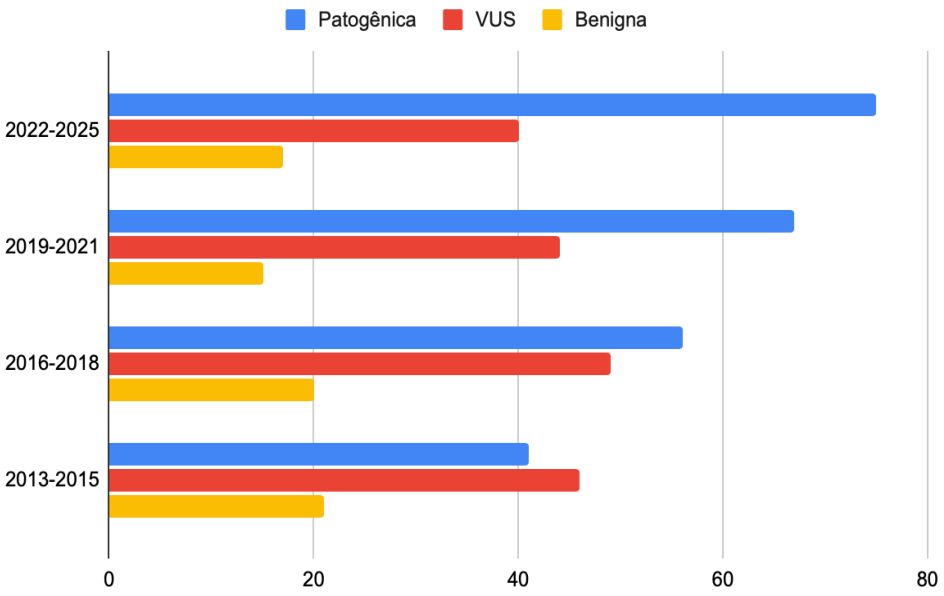
Figura 2 - Distribuição temporal das variantes no gene *PMS2* de 2013 a 2025.



Fonte: Oliveira LS, et al., 2025.

A análise temporal simulada das interpretações clínicas de variantes conflitantes no gene *PMS2*, distribuídas entre os anos de 2013 e 2025 (**Figura 3**), revelou padrões consistentes de estabilidade, crescimento e flutuação entre as categorias “benigna”, VUS e “patogênica”. Ao longo do período analisado, as classificações como VUS apresentaram um comportamento relativamente estável.

Figura 3 - Série temporal da classificação molecular das variantes no gene *PMS2* de 2013 a 2025 agrupadas nas categorias “benigna”, “significado incerto (VUS)” e “patogênica”. Observa-se um aumento sutil de variantes patogênicas e constância das variantes de significado incerto.

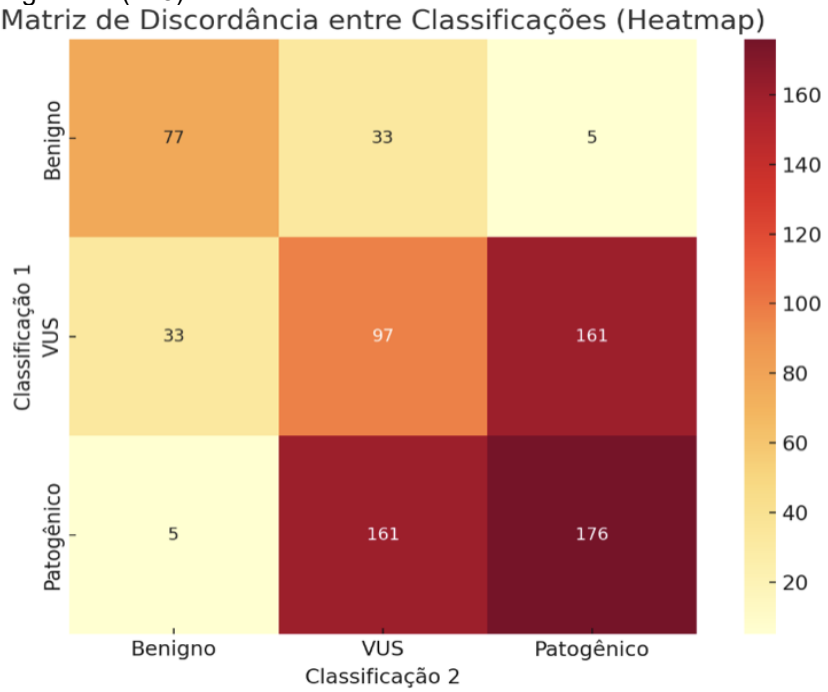


Fonte: Oliveira LS, et al., 2025.

A matriz de discordância entre classificações clínicas, representada visualmente pelo *heatmap* (**Figura 4**), fornece uma síntese quantitativa e qualitativa das divergências entre laboratórios quanto à interpretação das variantes conflitantes do gene *PMS2*. As categorias clínicas comparadas foram: “benigna”, “VUS” e “patogênica”, em uma matriz simétrica de frequência absoluta.

A diagonal principal do heatmap (células “benigno”-“benigno”, “VUS”-“VUS”, “patogênico”-“patogênico”) representa os casos de concordância entre diferentes laboratórios para a mesma variante. O maior valor de concordância foi observado entre laboratórios que classificaram variantes como patogênicas, com 176 ocorrências, seguido por VUS com 97 casos, e benigna com 77 ocorrências. Fora da diagonal, as células representam casos de discordância classificatória. A célula de maior intensidade e valor absoluto é o cruzamento entre “VUS” e “patogênico”, com 161 registros. As discordâncias entre “benigno” e “VUS” também foram frequentes, com 33 ocorrências, enquanto os conflitos mais críticos, entre “benigno” e “patogênico”, foram menos prevalentes, mas altamente significativos do ponto de vista clínico. A matriz de discordância revela o impacto clínico da incerteza, já que os 161 conflitos entre “VUS” e “patogênica” representam o principal dilema no aconselhamento genético, enquanto os conflitos diretos entre “benigno” e “patogênico”, embora mais raros, são os mais graves, com potencial para erros de manejo diametralmente opostos. As análises foram realizadas no software R (R Core Team, 2025).

Figura 4 - *Heatmap* de concordância e discordância na classificação de variantes do gene *PMS2* no ClinVar. Observa-se maior concordância para variantes patogênicas (n=176), seguida por VUS (n=97) e benignas (n=77). A principal discordância ocorreu entre VUS e patogênicas (n=161), com menor frequência, porém alta relevância clínica, para conflitos entre benignas e patogênicas (n=5).



Fonte: Oliveira LS, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A classificação molecular de variantes no gene *PMS2* permanece um dos maiores desafios da genética diagnóstica contemporânea. Esse cenário decorre de fatores intrínsecos ao gene, como sua alta homologia com pseudogenes, a variabilidade fenotípica associada à síndrome de Lynch e a escassez de evidências funcionais concretas. Como consequência, observa-se elevada proporção de variantes com interpretações conflitantes em bases públicas como o ClinVar, o que compromete a reprodutibilidade e a confiabilidade das decisões médicas baseadas em genômica (YANG S, et al., 2017; MOODY EW, et al., 2019).

A análise conduzida neste estudo evidencia a magnitude dessas discrepâncias. Identificou-se que a maior parte dos conflitos ocorre entre variantes classificadas como VUS e patogênicas, seguidas pelas discordâncias entre VUS e benignas. Esse padrão reforça que a categoria VUS é utilizada de forma recorrente como "zona intermediária" diante de cenários interpretativos ambíguos, refletindo tanto cautela clínica quanto a ausência de critérios consensuais suficientemente específicos para o *PMS2.* Essa ambiguidade evidencia a complexidade analítica inerente aos genes do sistema de reparo. A literatura recente corrobora que a aplicação das diretrizes de classificação a esses genes, incluindo PMS2, MLH1, MSH2 e MSH6, necessita de um contínuo refinamento e da deliberação de painéis de especialistas. A persistência de VUS, portanto, não sinaliza apenas uma lacuna de evidências para uma variante específica, mas também a necessidade de desenvolver especificações curatoriais mais robustas para todo este grupo de genes (WALKER, R et al., 2023; FRANCIS RA, et al., 2024; GUAN Y, et al., 2025; WANG C, et al., 2025).

Outro aspecto relevante revelado é a persistência temporal dos conflitos, alguns se mantendo por mais de uma década, mesmo após múltiplas reavaliações por diferentes instituições. Esse resultado indica que, no caso do *PMS2*, a atualização das evidências não tem sido suficiente para promover convergência classificatória. A dificuldade em estabelecer um consenso não se restringe à análise germinativa, sendo também observada na análise somática através da heterogeneidade nos ensaios de instabilidade de microssatélites (MSI) e na avaliação das proteínas de reparo. Essa constatação é crítica, pois revela que a incerteza permeia toda a cascata diagnóstica da Síndrome de Lynch, da triagem tumoral à confirmação germinativa, amplificando o potencial para erros de diagnóstico. A inviabilidade da aplicação de testes estatísticos de concordância, como os índices de Kappa ou o teste de Bowker, reflete a natureza esparsa e irregular dos dados do ClinVar, mas também expõe limitações estruturais no processo de curadoria internacional (RIEDINGER CJ, et al., 2024; YANG S, et al., 2017; UPADHYE I, et al., 2025; CHINCZEWSKI L, et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, a manutenção de variantes conflitantes no *PMS2* traz repercussões significativas. Pacientes e familiares podem ser submetidos a aconselhamento genético inseguro, a estratégias de vigilância insuficientes ou, em sentido inverso, a condutas médicas desnecessárias. A literatura já descreve que discordâncias entre classificações benignas e patogênicas, embora menos frequentes, representam os cenários mais críticos, dado seu potencial de alterar completamente a conduta clínica. O imperativo de uma classificação germinativa acurada é exacerbado pela possibilidade de resultados falso-negativos na triagem somática. A evidência de que certos tumores, mesmo com perfil de MMR proficiente, podem abrigar instabilidade de microssatélites ocultas, eleva a responsabilidade do teste genético direto. Quando a classificação de uma variante germinativa é incerta, cria-se um limbo diagnóstico que compromete severamente o manejo clínico e o rastreamento familiar, que são dependentes de uma definição de risco inequívoca. A ausência de um laudo definitivo pode levar, em última instância, à paralisia decisória, postergando indefinidamente a adoção de medidas preventivas cruciais para indivíduos de alto risco (IDOS G e VALLE L, 2004; MATOY EJ, et al., 2024; MATHÓ C, et al, 2025; HUANG J, et al., 2025).

A análise longitudinal reforça esse impacto, já que se evidenciou um crescimento progressivo das classificações patogênicas, possivelmente impulsionado pelo acúmulo de evidências funcionais, segregacionais e populacionais, além do maior uso clínico do sequenciamento genético nos últimos dez anos. Em contraste, as classificações benignas permaneceram estáveis, enquanto as VUS mantiveram-se altamente prevalentes. Esse padrão está em consonância com estudos funcionais e in silico que reforçam a dificuldade persistente na interpretação de variantes missense no *PMS2.* O trabalho contínuo de consórcios como o ClinGen, a fim de refinar os frameworks de classificação de variantes em genes de reparo, demonstra a complexidade e a natureza evolutiva deste desafio, reforçando que a padronização é um processo dinâmico, exigindo constante reavaliação das evidências científicas, e não um ponto final estático (RAYNER E, et al., 2022; WALKER R, et al., 2023; MUNTEANU CV, et al., 2024; IBRAHIMOV A e NOVRUZOVA F, 2025). Apesar da metodologia empregada, algumas limitações devem ser ponderadas para uma melhor interpretação dos resultados. A principal refere-se à natureza voluntária das submissões ao ClinVar, que gera viés de representatividade e dificulta o controle de qualidade das informações. Além disso, a ausência de uniformidade entre os critérios de cada laboratório impossibilita compreender plenamente as causas das

discordâncias. Essas limitações, contudo, não diminuem a relevância do achado central, isto é, a persistência e a magnitude dos conflitos classificatórios no gene *PMS2*.

Em termos de perspectivas, torna-se evidente a necessidade de estratégias coordenadas de padronização, tanto no cenário internacional quanto no nacional. O papel do ClinGen, ao atualizar periodicamente os critérios do ACMG/AMP, é fundamental. Contudo, no Brasil ainda não há consenso formal, e o artigo publicado em 2023 pelo Hospital Israelita Albert Einstein representa até o momento o esforço mais próximo de um guia adaptado à realidade nacional. A consolidação de consensos regionais, alinhados às recomendações internacionais, é um passo crucial para uniformizar classificações e garantir maior equidade no aconselhamento genético.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram de forma inequívoca que o *PMS2* permanece um gene desafiador para a interpretação clínica de variantes, caracterizado por elevada proporção de VUS, conflitos persistentes e heterogeneidade interlaboratorial. Ao documentar empiricamente esses padrões, este trabalho não apenas evidencia lacunas críticas da prática atual, mas também fornece subsídios concretos para a formulação de diretrizes específicas por gene e para a construção de consensos nacionais. A padronização classificatória deve ser encarada como um imperativo técnico e ético da medicina genômica de precisão, essencial para aumentar a reprodutibilidade diagnóstica, reduzir incertezas clínicas e, em última instância, melhorar os desfechos de pacientes e famílias com predisposição hereditária ao câncer.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Estadual de Ponta Grossa.

REFERÊNCIAS

1. FRANCIS RA, et al. Variant of uncertain significance patterns among patients with early-onset colorectal cancer. Cancer Research Communications, 2024; 5(2):309-317.
2. IDOS G, VALLE L. Síndrome de Lynch. Em: ADAM MP, FELDMAN J, MIRZAA GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington; 1993–2025. Atualizado em 2021.
3. MATOY EJ, et al. In vitro data suggest a role for PMS2 Kozak sequence mutations in Lynch syndrome risk. HGG Advances, 2024; 5(3):100298.
4. MOODY EW, et al. Comparison of somatic and germline variant interpretation in hereditary cancer genes. JCO Precision Oncology, 2019; 3:1-8.
5. MUNTEANU CV, et al. In silico splicing analysis of the PMS2 gene: exploring alternative molecular mechanisms in PMS2-associated Lynch syndrome. BMC Genomic Data, 2024; 25(1):100.
6. QUAIO CRDC, et al. The Hospital Israelita Albert Einstein standards for constitutional sequence variants classification: version 2023. Human Genomics, 2023; 17(1):102.
7. RAYNER E, et al. Predictive functional assay-based classification of PMS2 variants in Lynch syndrome. Human Mutation, 2022; 43(9):1249-1258.
8. SHIRTS BH, et al. Using somatic mutations from tumors to classify variants in mismatch repair genes. American Journal of Human Genetics, 2018; 103(1):19-29.
9. 9.YANG S, et al. Sources of discordance among germ-line variant classifications in ClinVar. Genetics in Medicine, 2017; 19(10):1118-1126.
10. GUAN Y, et al. Population frequency of Predicted pathogenic MisMatch Repair (MMR) gene variants in Lynch syndrome from bioinformatic analyses of the general population. Scientific Reports, 2025; 15(1): 34545.
11. WANG C, et al. Evaluation of microsatellite instability patterns in mismatch repair deficiency: a retrospective analysis of 285 endometrial cancers. Frontiers in Immunology, 2025; 16: 1628979.
12. UPADHYE I, et al. Low yield of genetic testing in Serrated Polyposis Syndrome. Clinical and Translational

Gastroenterology, 2025; 2025 Sep 26.
13. IBRAHIMOV A, NOVRUZOVA F. Mismatch Repair Gene Deficiency in Ovarian Cancer: A Clinicopathological Analysis of MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 Mutations Across Histological Subtypes. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2025; 26(9): 3477-3483.
14. CHINCZEWSKI L, et al. The Charité protocol for surveillance, treatment and after-care management in women with Lynch syndrome. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2025; 2025 Aug 28.
15. MATHÓ C, et al. Genetic characterization of Lynch syndrome germline variants in a LATAM cohort using a customized NGS gene panel. Frontiers in Oncology, 2025; 15: 1589765.
16. RIEDINGER CJ, et al. Characterization of mismatch repair (MMR)/microsatellite instability (MSI) heterogeneity and discordance in tumors. Modern Pathology, 2024; 37(12):100425.
17. WALKER R, et al. DNA mismatch repair gene variant classification: challenges and updates in the ClinGen framework. Human Mutation, 2023; 44(7):567–578.
18. HUANG J, et al. Certain pMMR colorectal cancer patients should undergo MSI-PCR testing: focused on right colon and PIK3CA E20 mutation. BMC Cancer, 2025; 25:14484.