

UTILIZAÇÃO DOS MARCADORES MOLECULARES BRCA1 E BRCA2 NO PROGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

Lisiane dos Santos Lopes*

Jacqueline Ramos Machado Braga**

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias que apresentam crescente ocorrência em todo o mundo. Descobrir se o paciente é portador ou não da mutação BRCA1 e BRCA2 está se tornando uma prática mais comum entre as mulheres. Ao saber o resultado, a paciente fica ciente de suas probabilidades futuras de desenvolver um câncer de mama. Esses genes, considerados supressores tumorais, codificam proteínas nucleares que estão relacionadas com várias funções no ciclo celular, e a sua inativação pode conduzir à instabilidade genômica, defeitos no reparo da dupla fita do DNA e, conseqüentemente, favorecer mutações adicionais em outros genes que estão envolvidos com o processo de multiplicação e diferenciação celular. O presente artigo faz uma revisão sobre os genes de suscetibilidade do câncer de mama BRCA-1 e BRCA-2, com vistas ao entendimento da predisposição genética dessa patologia, descrevendo, a partir da literatura científica disponível, a importância dos marcadores moleculares BRCA1 e BRCA2 no prognóstico do câncer de mama. Desta forma, essa revisão sistemática buscou na literatura diversos estudos referentes ao câncer de mama de origem genética, suas características e interação com os marcadores moleculares BRCA1 e BRCA2, a partir das plataformas de busca PubMed, SciELO e Portal de Periódicos CAPES. No levantamento bibliográfico, foram empregados os seguintes descritores: câncer de mama, BRCA1, BRCA2, aconselhamento genético e mastectomia, sendo considerados artigos publicados nos idiomas português e inglês, limitados ao intervalo decorrido de 2010 a 2016. Foram encontrados 905 estudos nas bases de dados consultadas, sendo selecionados 52 artigos que mais se aproximaram do objetivo da revisão. Foi identificada a importância da pesquisa dos genes BRCA 1 e 2 em pacientes que possuem casos de câncer de mama na família. A hereditariedade mostrou-se o fator principal neste tipo de câncer, e a descoberta de novas mutações pode proporcionar um diagnóstico mais precoce, reduzindo a progressão da doença e aumentando, conseqüentemente, a expectativa de vida das mulheres acometidas.

Palavras-chave: Câncer de mama. Aconselhamento genético. Genes. Mutações.

* Especialista em Análises Clínicas, Universidade Católica do Salvador. *E-mail:* lisilopes1@hotmail.com.

** Doutora em Imunologia (UFBA), Professora da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB), Cruz das Almas – BA, Brasil. *E-mail:* jacquebraga@globo.com

1 Introdução

O câncer de mama hereditário é uma doença autossômica dominante, caracterizada principalmente por mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 (*Breast Cancer 1* e *Breast Cancer 2*), que proporcionam um alto risco (85%) para o desenvolvimento do câncer de mama. As alterações nestes genes podem ser transmitidas aos descendentes a partir dos seus genitores paterno e/ou materno (FIGUEREDO, 2014).

O câncer de mama é uma patologia complexa, que possui alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Tumores mamários podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas (CIRQUEIRA et al, 2011). O câncer mamário é uma patologia crônica, caracterizada pelo crescimento celular desordenado e progressivo, gerando lesões no DNA das células. Algumas dessas lesões não são reparadas ou são reparadas de forma incorreta, resultando nas mutações. O processo de neoplasia ocorre quando estas mutações alteram a função do gene que regula direta ou indiretamente a proliferação ou a sobrevivência das células (INUMARU et al, 2011).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil é o câncer de mama, seguido do câncer de pele não melanoma (INCA, 2016). A cada ano, um milhão de novos casos de câncer de mama são detectados no mundo, tendo seu quadro agravado pelo fato de o diagnóstico ainda ser estabelecido tardiamente (OLIVEIRA et al, 2011; OMOBINI et al, 2011).

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo na incidência do câncer mamário. O INCA fez uma estimativa de 57.960 novos casos de câncer de mama para o ano de 2016 no Brasil, sendo a maior causa de óbitos na população feminina, principalmente na faixa etária entre 40 e 69 anos. Soma-se às crescentes taxas de incidência de mortalidade, a constatação de que, no Brasil, o diagnóstico da doença ocorre quando a mesma já se encontra em estágio avançado de progressão (BARRETO et al, 2012).

O tipo de neoplasia maligna de mama feminina mais comum é o carcinoma ductal, que acomete as células dos ductos mamários, podendo apresentar-se na forma *in situ*, quando não passa das primeiras camadas de tecido destes ductos; ou invasor, quando invade o tecido circunjacente. Destacam-se também dentre os tipos de câncer de mama, o carcinoma lobular, muito frequente e que acomete as duas mamas; e o tipo inflamatório, mais raro, porém bastante agressivo, comprometendo toda a mama, deixando-a vermelha, edemaciada e quente (CORRÊA et al, 2010).

Os fatores de risco para a neoplasia de mama compreendem fatores ambientais, constituídos pelos agentes físicos, químicos e biológicos, capazes de causar danos ao genoma; e fatores de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal, que podem estar também associados a variações individuais na suscetibilidade a esse tipo de patologia (BATISTON et al, 2011; VIANA; MONTANHA, 2010). Estudos apontam que todos os cânceres de mama têm origem genética. Acredita-se que 90-95% sejam esporádicos (não familiares), decorrentes de mutações somáticas que se verificam durante a vida, e que 5 a 10% sejam hereditários (familiares), devido a uma herança de uma mutação germinativa ao nascimento, que confere suscetibilidade ao câncer de mama. Esse tipo pode ser explicado por alterações nos genes BRCA1, BRCA2, TP53 e PTEN (SOUZA et al, 2012).

Mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, têm um risco cumulativo (55-85%) ao longo da vida de desenvolver uma neoplasia mamária invasiva, principalmente a partir dos 70 anos. O risco de desenvolver a doença, contudo, se inicia a partir dos 25 anos de idade (PIERCEL et al, 2010).

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 conferem um alto risco de desenvolvimento de câncer mamário, porém não ocasionam diretamente seu surgimento. Assim, pacientes e familiares com a presença desses genes alterados estão cada dia mais preocupados com o surgimento da patologia, o que os leva a buscar alternativas para conhecer e mi-

nimizar o risco. As prevenções primárias ocorrem antes da instalação da doença, geralmente relacionadas ao estilo de vida da paciente. As prevenções secundárias ocorrem com o início da instalação da doença, ainda assintomática, podendo ser descoberta a partir de exames profiláticos. A prevenção terciária se inicia quando já existe doença instalada (MONTEIRO et al, 2011).

O aconselhamento genético tem como objetivo fornecer informações detalhadas sobre determinada condição que pode ser ou é genética, com o intuito de prevenir ou detectar doenças de caráter genético, de maneira precoce. Para identificar essas mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, são necessários testes genéticos. No Brasil, esse serviço ainda é muito escasso e sua acessibilidade está limitada à população das regiões Sul e Sudeste. Existem diversos métodos para identificação dessas mutações, e o método utilizado depende dos recursos do laboratório, assim como da existência da mutação conhecida na família, e do grupo étnico ao qual pertence a paciente (LAJUS, 2010).

Grandes são os esforços para a melhoria no controle do câncer de mama, tanto no âmbito preventivo e diagnóstico, como no terapêutico e cirúrgico. Apesar de grandes avanços terem sido realizados nos últimos anos, a luta contra o câncer de mama permanece, havendo ainda a necessidade de maior conhecimento sobre sua etiologia e seus fatores de risco. Dentre os estudos para detecção preventiva do câncer de mama destacam-se os métodos que utilizam análises de expressão de determinados genes envolvidos nos processos carcinogênicos. Estudos têm demonstrado que alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão intimamente relacionadas com a progressão tumoral. Nesse contexto, a utilização de marcadores genéticos merece atenção como possíveis ferramentas para diagnóstico, prognóstico, e como detectores de fatores de risco para o câncer de mama, por fornecerem informações que podem ajudar no prognóstico preventivo, e na melhoria da qualidade de vida de mulheres, contribuindo para o entendimento do cará-

ter multifatorial da doença e na redução dos custos públicos decorrentes do tratamento.

2 Metodologia

Realizou-se uma revisão de literatura no período de março a outubro de 2016, cujos critérios de inclusão foram artigos que abordam os aspectos de predisposição genética ao câncer de mama publicados nos últimos seis anos (2010 a 2016). A busca ocorreu em periódicos nacionais e internacionais disponibilizados nas bases de dados: PubMed, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES. No levantamento bibliográfico, foram empregados os seguintes descritores: Câncer de mama, BRCA1, BRCA2, Aconselhamento genético e mastectomia, sendo considerados artigos publicados nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, não foram levados em conta trabalhos anteriores ao ano de 2010, que não estivessem nos idiomas mencionados e que não abordassem o conteúdo específico. Foram encontrados 905 estudos nas bases de dados consultadas, sendo selecionados 52 artigos que mais se aproximaram do objetivo da revisão.

3 Resultado e discussão

3.1 Câncer de mama e suscetibilidade genética

Câncer é a nomenclatura dada a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas. O câncer de mama é relativamente raro antes dos 35 anos, entretanto acima dessa idade sua incidência é progressiva, especialmente após os 50 anos (ANDRADE, 2014). No Brasil, no ano de 2013, o número de mortes causadas pelo câncer de mama foi de 14.388, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (INCA, 2016).

O câncer é uma patologia genética causada pelo acúmulo progressivo de mutações somáticas em genes que codificam proteínas envolvidas na regulação da proliferação celular. Essas mutações conferem o crescimento às células alteradas, resultando no acúmulo progressivo de modificações do DNA, o que possibilita o surgimento de neoplasias malignas, favorecendo o crescimento das células alteradas, e conduzindo-as à formação de tumores e, posteriormente, em alguns casos, metástase (SOUZA et al, 2012; ARAÚJO, 2012; PIRANDA et al, 2013). O processo de carcinogênese ocorre de forma lenta, em que uma célula cancerosa pode levar anos para proliferar e dar origem a um tumor (VIANA; MONTANHA, 2010).

A Epigenética relaciona-se aos eventos fisiológicos fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de células normais. Esses eventos ocorrem no núcleo e citoplasma, tendo como alvo a cromatina, que, sem alterar a sequência do DNA, regula a transcrição gênica. A informação epigenética não é codificada pela sequência do DNA, mas sim por modificações reversíveis do mesmo e/ou das histonas, as quais podem ser transmitidas de células mães para filhas. Durante a tumorigênese, ocorre uma perda progressiva de metilação do DNA global, enquanto que na região promotora acontece a hipermetilação do DNA, o que pode acarretar na instabilidade genômica, cujo mecanismo ainda não é totalmente esclarecido (RAMALHO, 2012; SANTORI; FRASSON, 2015). Admite-se que muitos genes estão envolvidos nessas vias de controle e reparo do DNA, dentre os quais destacam-se o BRCA1 e o BRCA2, já bem estabelecidos como componentes importantes na origem genética e na progressão tumoral das neoplasias mamárias (FIGUEiredo, 2014).

Sob o ponto de vista genético, existem, ao menos, três subgrupos de câncer de mama invasivo (CMI), com relevância prognóstica e terapêutica. O CMI do tipo Luminal, caracterizado por uma alta expressão de receptores estrogênicos (RE); o CMI HER-2 positivo, que apresenta o genótipo RE ne-

gativo e se associa com a superexpressão de genes relacionados a uma maior agressividade biológica; e o CMI basal like, que possui um fenótipo triplo negativo, pois apresenta negatividade para os RE, receptores de progesterona (RP) e receptores HER-2 (CESAR et al, 2012; OLIVEIRA, 2013).

As alterações genéticas e os mecanismos epigenéticos, em uma única célula da unidade ducto-tubular da mama, podem originar o câncer de mama. Uma célula-tronco embrionária ou somática dá origem a uma célula alterada, que vai se desenvolver e se proliferar de acordo com as características fenotípicas que adquirem a partir de danos ao DNA causados por exposições, instabilidade genômica e pela perda da integridade dos mecanismos de reparo do DNA (HARTWING et al, 2014).

A célula alterada evolui para um dos dois tipos de células neoplásicas mamárias: as epiteliais luminiais, que vão expressar receptores hormonais ou estrogênicos; e as células basais mioepiteliais, que formam tumores basaloides sem expressão de receptores hormonais. Assim, de acordo com a expressão de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e expressão de proteínas (HER-2), são classificados os tipos moleculares de câncer de mama. Mulheres que expressam mutações nos genes BRCA1 apresentam expressão negativa de receptores de estrogênio, progesterona e proteínas, sendo esse tipo chamado de triplo negativo. Os perfis de fenótipo para o triplo negativo correspondem a uma neoplasia de pior prognóstico, com maior probabilidade de resultar em metástase. Entretanto, mulheres com mutações conjuntas de BRCA1 e BRCA2 desenvolvem o carcinoma ductal invasivo ou infiltrado, que apresenta características semelhantes ao câncer esporádico (SANTORI; FRASSON, 2015).

3.2 Genes BRCA 1 e BRCA 2

O BRCA1 foi o primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, mapeado em 1994, e identificado no braço longo do cromossomo 17, região 12.21. No ano seguinte, o BRCA2 foi mapeado no braço

curto do cromossomo 13, região 12.13. Estes genes atuam como supressores tumorais, reprimindo indiretamente o ciclo celular e, conseqüentemente, o crescimento neoplásico. As proteínas codificadas pelos dois genes de susceptibilidade de mama BRCA1 e BRCA2 atuam objetivando a proteção do genoma celular. Estas proteínas trabalham em diferentes fases da resposta aos danos no DNA, e na reparação do mesmo. O BRCA1 atua na ativação do ponto de checagem e reparação do DNA, enquanto que o BRCA2 é um mediador do principal mecanismo de recombinação homóloga (ROY et al, 2012; SILVA, 2013; SILVEIRA et al, 2016).

Durante a embriogênese, a homozigose para mutações patogênicas no gene BRCA1 é sempre letal, enquanto que no BRCA2, as mutações em ambos os alelos podem estar na origem da anemia de Fanconi ou ser causa de morte embrionária precoce. As proteínas BRCA desempenham importantes funções em diferentes processos celulares, incluindo a ativação e a regulação transcricional, o reparo nas lesões no DNA, além do controle do ciclo celular, proliferação e diferenciação celular. A recombinação homóloga e reparo do DNA são sugeridos por uma forte interação bioquímica dos genes BRCA1 e BRCA2 com proteínas envolvidas nesse processo. Múltiplas modificações ocorrem na proteína BRCA1 em resposta ao dano no DNA, incluindo um padrão de fosforilação distinto daquele que ocorre durante a transição G1-S do ciclo celular. Além disso, a expressão de mRNA para BRCA1 e para os receptores de estrogênio está estritamente ligada, o que sugere uma relação funcional entre estes genes (DE PAULA et al, 2012).

A atuação do gene BRCA1 ocorre pela sua ligação à proteína RB, em sua forma hipofosforilada, entre as fases G1/S, paralisando o ciclo celular. Essa proteína é um substrato para os complexos CDKs, ligando-se ao fator E2F, o que não permite a entrada da célula na fase S, quando é detectada alguma alteração. Esse gene também pode interagir com a proteína p53, responsável pelo controle do *checkpoint* G1/S, sendo que a sua ausência pode resultar em

alterações no *checkpoint*, e conseqüentes danos no DNA na próxima fase do ciclo celular (RIBEIRO, et al, 2015).

O papel de reparo do DNA cromossômico com quebra da dupla fita ocorre durante as fases S e G2 do ciclo celular, quando a cromátide irmã intacta pode servir como molde para reparo. Isto é crucial para a manutenção da fidelidade de replicação, pois é nesta fase que a célula tem maior quantidade de proteínas BRCA1. A BRCA2 é fundamental para a recombinação homóloga quando interage com a proteína RAD51. Células deficientes de RAD51 exibem fenótipo similar às células deficientes de BRCA2, o que fornece evidência genética de que interações entre BRCA2 e RAD51 são fundamentais para a manutenção da divisão celular e da estrutura dos cromossomos (HAMEL et al, 2010; GAUBEUR et al, 2015).

Estudos demonstram que mutações na linhagem germinativa dos genes BRCA2 em células tumorais influenciam na sobrevivência, na susceptibilidade e no desenvolvimento inicial do tumor. A instabilidade genética originada pela perda da função do BRCA2 também pode desencadear mutações em genes de *checkpoint* do ciclo celular, assim como a perda das funções do gene BRCA2, podendo levar ao descontrole dos *checkpoints* e, conseqüentemente, a uma proliferação descontrolada e crescimento invasivo, característicos de neoplasias (ROY, 2011).

Considerando que o câncer de mama hereditário é uma condição autossômica dominante, a paciente afetada pode ser portadora de um alelo normal, porém, na maioria dos casos, esse alelo é perdido, resultando na perda total da função. A mutação é transmitida verticalmente, a enfermidade se apresenta em cada geração, e o portador da mutação tem 50% de risco de transmitir a mutação para seus descendentes. Entretanto, o fato de possuir mutação no BRCA1 ou BRCA2 não significa que a portadora desenvolverá o câncer de mama, mas sim que a mesma possui um alto risco (85%) de probabilidade de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Aproximadamente 30% dos cânceres hereditários de mama e de ová-

rio se devem às mutações nesses genes (CESAR et al, 2012; GOMES; ALMEIDA, 2014).

Alterações no gene BRCA1 são raras na população em geral, e mutações germinativas no mesmo estão associadas ao risco de desenvolvimento de tumores positivos de mama que não expressam os receptores hormonais, estrógeno e progesterona. Entretanto, alterações no gene BRCA2, promovem uma associação relativa ao risco de desenvolvimento de tumores positivos para receptores hormonais (CLARK et al, 2011; SCHINEIDER et al, 2011).

Mais de 2000 tipos diferentes de mutações foram relatados aos genes BRCA 1 e 2, incluindo deleções e muitas substituições de um único nucleotídeo em regiões codificadoras e não codificadoras destes genes. Os tipos mais comuns de mutações patogênicas são atribuídos a pequenas inserções, deleções, variações missense e mutações nos sítios de splicing, que podem resultar na produção de proteínas não funcionais (FAZILATY; HEDHPOUR, 2014).

Algumas mutações são mais prevalentes em indivíduos de grupos étnicos específicos ou geográficos devido à presença de mutações fundadoras nestas populações. As maiores taxas de prevalência de alterações em BRCA1 e BRCA2 foram descritas em Judeus Ashkenazi, com cerca de 2%. Estas mutações incluem inserções (5382insC), e deleções (185delAG) no BRCA1 e (6174delT) no BRCA2, com taxas de prevalência de 0,13%, 1,09% e 1,52% respectivamente, e prevalência global de 12,25%. Outras mutações já foram descritas em várias populações. Na Islândia, uma mutação fundadora BRCA2 comum (999del5), ocorre em 0,6% da população geral, entre os pacientes com câncer de mama, sendo a prevalência de mutações BRCA1 e BRCA2 variável de acordo com a etnia, idade e história familiar dos pacientes. Com 23%, as Bahamas é o país com maior frequência conhecida de mutações fundadoras encontradas no BRCA1 dentre os casos de câncer de mama (DUNENBERG et al 2011).

O impacto biológico de diversas mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, pode ser facilmente inferido pela natureza das mesmas, como as mutações do

tipo frameshift, capazes de originarem alterações na matriz de leitura do DNA, e a criação de um códon de terminação prematuro. Da mesma forma, as mutações do tipo nonsense, que resultam da substituição de um nucleotídeo com consequente troca do aminoácido gerando um códon de parada, são capazes de originar transcritos instáveis ou resultar na perda de domínios funcionais importantes da proteína, sendo interpretadas como mutações patogênicas, haja vista a perda da função proteica (FELICIO, 2015).

3.3 Síndrome do câncer hereditário e o aconselhamento genético

A síndrome do câncer de mama genético está associada às mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Atualmente, é possível realizar testes genéticos para detectar essas mutações em pacientes com indicação (ZUBBHEM; GARICOCHEA, 2011). A prevalência de câncer de mama para portadores de mutações nos genes BRCA1 e 2 é, respectivamente, 0,11 e 0,12% na população geral, e entre 12,8 a 16% em famílias que possuem três ou mais casos de câncer de mama, sendo assim consideradas famílias de alto risco (SILVA, 2013).

A detecção de tumores hereditários é importante devido à possibilidade de recorrência na família, disponibilidade de estratégias específicas de acompanhamento e prevenção e, em alguns casos, a abordagens terapêuticas eficientes. O maior desafio é a detecção do câncer hereditário, haja vista necessitar de atenção diferenciada em relação àqueles chamados esporádicos. Algumas informações podem sugerir que o paciente com história pessoal de câncer possa ter uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer. Especificamente para a mama, a idade do aparecimento do primeiro tumor deve ser considerada relevante se ocorrer antes dos 50 anos. A investigação imuno-histoquímica pode revelar a ausência de receptores de estrógenos, progesterona e HER-2, sendo uma indicação para pesquisa de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em qualquer idade (FERRAZ; CURY, 2014).

De acordo com o alto grau de mortalidade causado pelo câncer de mama, e os diversos novos casos desta patologia que surgem anualmente, o aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os pacientes cujos tumores apresentem características hereditárias (MOREIRA et al, 2012). O aconselhamento genético (AG) visa avaliar, prevenir e diagnosticar previamente neoplasias. Assim, o sequenciamento dos genes das síndromes suspeitas deve sempre ser acompanhado do aconselhamento pré e pós-teste (FERRAZ; CURY, 2014).

No Brasil, o AG é iniciado em Universidades e centros de pesquisa, sendo atualmente realizado por diversas especialidades da área da saúde. Segundo a National Society of Genetic Counselors dos Estados Unidos, o AG é um processo que visa auxiliar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares decorrentes da contribuição genética para uma determinada afecção (FETT-CONTE et al, 2013). Os programas de triagem genética têm como objetivo detectar e prevenir doenças genéticas e anomalias populacionais. O AG, tem como finalidade garantir a autonomia das pessoas que recebem informação sobre os riscos de ocorrência ou recorrência familiar de anomalias genéticas. A entrevista e a avaliação de uma pessoa para uma condição genética requerem uma anamnese detalhada, exames físicos minuciosos e análise do histórico familiar (BERTOLLO, et al, 2013).

O AG oncológico, visa à avaliação dos riscos, prevenção e diagnóstico precoce de neoplasias. No primeiro momento da consulta, um heredograma é elaborado, traduzindo de modo gráfico o padrão de distribuição familiar de determinada neoplasia. Neste gráfico, detalha-se a etnia da família, tipos de tumor, localização dos tumores, e idade dos pacientes no momento do diagnóstico. Diante desses dados, são realizadas as avaliações e indicados os testes genéticos necessários. É um processo que se fundamenta na não diretividade e na não tendenciosidade, buscando melhorar o conhecimento e a compreensão a respeito das bases genéticas

das neoplasias, estimar riscos subjetivos e objetivos, risco pessoal ou familiar de desenvolver essas patologias, além de abordar as possíveis consequências da realização dos testes genéticos (SILVA et al, 2013; LAWALL et al, 2012).

Atualmente, o aumento de opções e tecnologias empregadas no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama vem prolongando a sobrevivência das mulheres acometidas (SANTOS; VIEIRA, 2011). Dentre os métodos mais utilizados no rastreamento do câncer de mama, destacam-se o autoexame de mama (AEM), o exame clínico das mamas (ECM) e o exame mamográfico ou mamografia (MMG). O AEM é um exame simples, realizado pela própria paciente por meio da palpação da mama. O ECM das mamas é aquele realizado anualmente por um profissional capacitado, enquanto que o MMG é a imagem da mama obtida através dos raios-X em baixas doses, sendo capaz de detectar pequenas alterações no tecido mamário (WEBER et al, 2013; MELO et al, 2013).

Ao longo dos últimos 20 anos, diversos testes genéticos foram desenvolvidos para a confirmação molecular das síndromes de câncer hereditário. Dentre esses, os testes genéticos baseados no DNA utilizam, principalmente, o sequenciamento das regiões codificadoras (éxons) e das regiões de emenda (sítios de *splice*) dos genes, através das técnicas de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) e *Southern-blot*. O sequenciamento genético detecta inserções e deleções de pequenos tamanhos, além de mutações pontuais (troca de nucleotídeos). Já o MLPA é capaz de identificar inserções ou deleções de grande tamanho, frequentemente envolvendo éxons inteiros, os quais não são detectados pelo sequenciamento convencional. Esses dois testes descritos, são as técnicas mais utilizadas para detectar mutações nos genes (ROSA et al, 2012; MICHELLI et al, 2013).

As técnicas de biologia molecular são capazes de detectar essas mutações precocemente em indivíduos pertencentes às famílias com casos de segregação dos alelos mutados, podendo auxiliar na orientação

dos portadores quanto aos riscos. A realização dos testes moleculares é importante para famílias com conhecidas mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, objetivando separar mulheres que são portadoras, daquelas que não são. As mulheres com testes negativos têm os mesmos riscos das mulheres sem histórico familiar. Já para famílias que não têm conhecimento de tais mutações, esses testes buscam identificá-las. Fatores prognósticos são parâmetros que devem ser mensurados durante o diagnóstico, servindo como preditores da sobrevida da paciente (DE PAULA et al, 2012).

Seis fatores prognósticos principais foram estabelecidos pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos para a detecção do câncer de mama: o acometimento de linfonodos axilares, o subtipo histológico, o tamanho do tumor, o grau nuclear ou histológico, a presença ou ausência de receptores hormonais, e o índice proliferativo. Grande parte dos materiais recebidos nos laboratórios de anatomia patológica pode ser avaliada através da coloração de rotina (hematoxilina-eosina), ou da imuno-histoquímica para a visualização das reações antígeno anticorpo específico (ZANETTI et al, 2011; GOBBI, 2012).

A mastectomia é a principal forma de tratamento para o câncer de mama já instaurado, podendo ser do tipo conservadora ou não. Normalmente, este é encarado como um momento traumático para as mulheres, pois tal procedimento é considerado como uma mutilação, podendo afetar consideravelmente o estado psicológico da paciente. Em pacientes portadores da mutação no gene BRCA1 e BRCA2, a mastectomia profilática bilateral reduz de 85 a 100% os riscos de se desenvolver a doença

(MAIA et al, 2016; BANDEIRA et al, 2011). Além da cirurgia, o tratamento inclui ainda radioterapia, quimioterapia e uso de bloqueadores hormonais. O acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, contando com fisioterapeutas e psicólogos, é também considerado uma etapa importante no tratamento do câncer de mama (VALÉRIO, 2012).

4 Conclusão

O câncer de mama constitui-se num problema de saúde pública, por ser a neoplasia de maior incidência na população feminina. Os riscos individuais, decorrentes da presença de antecedentes em familiares portadores são tão marcadamente estabelecidos, que sua investigação vem ganhando importância crescente na pesquisa deste tipo de neoplasia.

A hereditariedade tem papel fundamental no desenvolvimento do câncer de mama, haja vista que, uma vez descobertos os genes responsáveis, é possível traçar condutas terapêuticas mais apropriadas para cada paciente. O controle do câncer de mama deve ser precoce, mas não se deve focar apenas nos fatores de risco, mas também nos fatores de proteção, pois a presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 é um fator que não pode ser alterado com o tratamento.

Assim, são de extrema importância os programas de acompanhamento para a população feminina, em especial aqueles direcionados a mulheres portadoras das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, utilizando como estratégia os exames preventivos, com vistas à detecção precoce dessa patologia, tornando o tratamento mais eficaz, e diminuindo os índices de mortalidade de mulheres a cada ano.

USE OF BRCA1 AND BRCA2 MOLECULAR MARKERS IN HEREDITARY BREAST CANCER PROGNOSIS

ABSTRACT

Breast cancer is a neoplasm that has exhibited increased incidence in the world. The discovery that the patient has or not the BRCA1 and BRCA2 mutation is becoming common practice among women. By knowing the result, the patient is aware of its future likelihood of developing breast

cancer. These genes are considered tumor suppressor genes, they encode nuclear proteins which are related to various functions in the cell cycle, and its inactivation may lead to genomic instability, defects in the repair of double stranded DNA and thus promote additional mutations in other genes which are involved in the proliferation and cell differentiation. This article is a review of the BRCA-1 and BRCA-2 breast cancer susceptibility genes and aims to understand the genetic predisposition of this condition, describing in the available scientific literature, the importance of BRCA1 and BRCA2 molecular markers in the prognosis of breast cancer. Therefore, this systematic review sought in the literature several studies related to genetic breast cancer, their characteristics and interaction with the molecular markers BRCA1 and BRCA2, in the search platforms PubMed, SciELO and CAPES Portal. In the literature review were employed the following keywords: breast cancer, BRCA1, BRCA2, genetic counseling, and mastectomy. It was considered articles published in Portuguese and English, limited to the interval elapsed from 2010 to 2016. We found 905 studies in the databases consulted, and selected 52 papers closest to the aim of revision. The importance of research of BRCA 1 and 2 genes in patients who have cases of breast cancer in the family has been identified. Heredity proved to be the main factor in this type of cancer, and the discovery of new mutations can provide an early diagnosis, reducing disease progression and increasing, therefore, the life expectancy of affected women.

Keywords: Breast cancer. Genes. Genetic counseling. Mutations.

Referências

- ANDRADE, S. A. F. Câncer de mama: um problema de saúde pública. *Revista UNILUS*, v.11, n.23, p. 2318-2083, 2014.
- ARAÚJO, T. G. **Implicações clínicas de um anticorpo recombinante (FAB) construído e selecionado por Phage Display e avaliação do papel das citoqueratinas no câncer de mama.** 2012. 114f. [Tese] - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 2012.
- BANDEIRA, D. et. al. Repercussões da mastectomia nas esferas pessoal, social e familiar para mulheres mastectomizadas: uma revisão. *Revista Contexto e Saúde*. v.10, n.20, p.473-482, 2011.
- BARRETO, A. S. B.; MENDES, M. F. M.; THULER, L. C. S. Avaliação de uma estratégia para ampliar a adesão ao rastreamento do câncer de mama no Nordeste Brasileiro. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.34, n.2, p. 86-91, 2012.
- BATISTON, A.Pet. al. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, v.2, n. 11, p. 163-171, 2011.
- BERTOLLO, E.M.G. et. al. O processo do aconselhamento genético. *Arq. Ciênc Saúde.*, v.20, n. 1, p. 30-36, 2013.
- CESAR, P. G. C. et. al. Utilização da plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. *Arquivos Brasileiros de Ciência da Saúde*, v.37, n.3, p.154-161, 2012.
- CIRQUEIRA, M. B. et. al. Subtipos moleculares de Câncer de mama. *FEMINA*, v. 39, n.10, p. 490-503, 2011.
- CLARK, A. S.; DOMCHEK, S.M. Clinical management of hereditary breast cancer syndromes. *J Mammary Gland Biol and Neoplasia*, v.16, n.1, p.17-25, 2011.
- CORRÊA, P.B. et al. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 9, n.1, p.3-7, 2010.
- DE PAULA, L.B. et. al. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas relações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. *Estudos*, v.339, n.2, p.199-208, 2012.
- DUNENBERG, T. et. al. A high prevalence of BRCA1 mutations among breast cancer patients from the Bahamas. *Breast Cancer Research and Treatment*, v.125, n.2, p. 591-596, 2011.
- FAZILATY, H.; HEDHPOUR, P. Genetics of breast cancer bone metastasis: a sequential multistep pattern. *Clinical & Experimental Metastasis*, v.31, n.5, p. 595-612, 2014.

- FERRAZ, V.E.F.; CURY, N.M. Como o ginecologista pode orientar mulheres com antecedentes familiares de câncer? *Rev Bras Ginecol Obstet.*, v.30, n.8, p.335-339, 2014.
- FETT-CONTE, A.C. et. al. Aconselhamento genético: definindo alguns problemas e soluções. *Arq Ciênc Saúde*, v.20, n.1, p. 10-16, 2013.
- FELICIO, P. S. **Caracterização genética e epigenética do gene BRCA1 em mulheres brasileiras em risco para o câncer de mama hereditário.** 2015. 127 f. [Dissertação]. Fundação PIU XII - Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, 2015.
- FIGUEREDO, M. C. P. **Câncer de mama hereditário: rastreamento de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e busca de novos genes de susceptibilidade.** 2014 [Tese] - Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2014.
- GARICOCHEA, B.; BARROS, M.C.M. **Aconselhamento genético em câncer: temas em psicologia oncológica.** Summus, v. 1, n.1, p. 23-31, 2008.
- GAUBEUR, M. A.; MOURA, E. I.; CHAMMAS, R. Marcadores radiométricos de danos ao DNA: possíveis alvos e estado atual. *Rev Med.*, v.94, n.1, p.46-56, 2015.
- GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *Bras Patol Med Lab.*, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.
- GOMES, J. R.; ALMEIDA, T. L. Prevenção do câncer de mama. *Prática Hospitalar*, v.16, n.91, p.9-12, 2014.
- HAMEL, N. et. al. On the origin and diffusion of BRCA1c.5266dupC in European population. *Eur. J Hum Genet.*, v.19, n.3, p.300-306, 2010.
- HARTWING, F. P. et. al. Oncogenic somatic events in tissue-specific stem cells: A role in cancer recurrence. *Ageing Research reviews*. v.13, n.1, p. 100-106, 2014.
- INSTITUTONACIONALDOCÂNCER. **Tiposdecâncer: mama.** 2016. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 18 maio 2016.
- INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. P.; NAVE, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Caderno Saúde Pública*, v. 27, n.7, p.1259-1270, 2011.
- LAJUS, T. B. P. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v.9, n.3, p.252-256, 2010.
- LAWALL, F. A. A. et.al. Heranças familiares: entre os genes e os afetos. *Saúde Soc.*, v.21, n.2, p.458-464, 2012.
- MAIA, C. S. et. al. Câncer de mama: Profilaxia por mastectomia na presença de alterações dos Genes BRCA1 e BRCA2. *RSC online*, v.5, n.2, p.84-93, 2016.
- MELLO, W. A. et. al. Fatores associados na mortalidade por câncer de mama no Nordeste Paranaense. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, p.1809-1816, 2013.
- MICHELLI, R.A.D et. al. Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. *Rev Bras Mastologia*, v.23, n.2, p.52-58, 2013.
- MONTEIRO, G. A. et. al. O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. *Revista Centro Universitário São Camilo*, v. 5, n.4, p.443-450, 2011.
- MOREIRA, R. M. M.; MELO, D. G. Percepções dos médicos a respeito do aconselhamento genético do câncer: o exemplo do câncer colorretal. *Rev. Ciênc. Ext.*, v.8, n. 2, p.46-65, 2012.
- OLIVEIRA, E. X. G. et. al. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos laboratoriais. O caso do câncer de mama. *Cad. Saúde Pública*, v.2, n. 27, p. 317-326, 2011.
- OLIVEIRA, S. F. V. **Caracterização da expressão de genes da via de reparo do DNA FA-BRCA e do gene MTAP em carcinomas mamários.** 2013. 128f. [Tese] - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013. Disponível em: <<http://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/33791>>. Acesso em: 20 jul. 2016.
- OMOBINI N. A. et. al. Estudos com familiares de pacientes com câncer de mama: Abordando conhecimento sobre os fatores de risco. *Cienc Cuid Saúde*, v.10, n.1, p. 13-18, 2011.
- PIERCE, L. J. et. al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Research Treatment*, v.121, n.2, p.389-398, 2010.

- PIRANDA, D. N.; FREITAS, D. R.; VIANNA, R. Farmacogenética e implicações terapêuticas no câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.39, n.3, p.449-452, 2013.
- RAMALHO, E. A. V. F. **Avaliação de alterações nos genes p53, BRCA1 e BRCA2 em carcinoma ductal invasivo da mama (CDI)**. 2012. [Dissertação] - Programa de Pós Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012. Disponível em: <<http://repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/10853/Eduardo%20Ramalho.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 10 jun. 2016.
- RIBEIRO, B. M. et. al. Genes BRCA nas neoplasias mamárias. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research- BJSCR**, v.12, n.3, p.48-52, 2015.
- ROY, R.; CHUN, J.; POWELL, S. N. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. **Nature Reviews Cancer**, v.12, n.1, p. 68-78, 2012.
- ROSA, A. A. S.; ABAD, M. B.; ROCHA, J. C. C. Fenótipos: nem tudo é o que parece. **Revista Brasileira de Mastologia**, v.22, n.1, p. 33-38, 2012.
- SANTORI, J.; FRASSON, A. L. **Mecanismos epigenéticos na carcinogênese mamária: o papel das sirtuínas**. Perspectiva. v.39, n.145, p. 19-28, 2015.
- SANTOS, D. B.; VIEIRA, E. M. Imagem corporal de mulheres com câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.5 n.16, p.2511-2522, 2011.
- SCHNEIDER, S. et. al. Estimativa da probabilidade de mutação germinativa através da história familiar. **Rev. HCPA**, v.31, n.1, p.99-110, 2011.
- SILVA, L. N. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. **Rev. Med. Res.**, v.15, n.3, p. 193-197, 2013.
- SILVA, T. B. C. et. al. Percepção de causas e risco oncológico, história familiar e comportamentos preventivos de usuários em aconselhamento oncogenético. **Rev Esc Enferm USP**, v.47, n.2, p. 377-384, 2013.
- SILVEIRA, N. M. T. et. al. Fatores genéticos associados ao câncer de mama masculino: Uma revisão de literatura. **Jornal Interdisciplinar de biociências**, v.1, n.2, p.27-30, 2016.
- SOUZA, M. A. et. al. Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama. **FEMINA**, v.40, n.4, p. 179- 186, 2012.
- VALÉRIO, E. G. Doenças da mama. **Revista HCPA**, v. 32, n.2, p.238-239, 2012.
- VIANA, A. C.; MONTANHA, C. Incidência de fatores de risco em mulheres com câncer de mama. **Revista UNILUS**, v. 7, n.12, p. 15-25, 2010.
- WEBER, A. A. P.; CORTE, E. D.; VARGAS, V. R. A. Análise de exames citopatológicos de mama e mamográficos no diagnóstico das doenças da mama, Santo Ângelo (RS), Brasil. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 22, n. 4, p.124-130, 2013.
- ZANETTI, J. S.; OLIVEIRA, L. R.; RIBEIRO, A. Câncer de mama: de perfis moleculares a células-tronco. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.9, n.1, p.277-292, 2011.
- ZUBBHEM, B. M.; GARICOCHÉ, A. B. Síndromes familiares de câncer de mama e ovário. **Acta Med.**, v.32, n.1, p.506-515, 2011.