

# GENES BRCA NAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

## BRCA GENES IN BREAST NEOPLASMS

BÁRBARA MOREIRA RIBEIRO<sup>1</sup>, MARINA ALMEIDA BENEVENUTI<sup>1</sup>, NAIARA KELLY RIBEIRO ALVES<sup>1</sup>, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR<sup>2</sup>, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR<sup>3\*</sup>

1. Acadêmicas do curso de Graduação de Biomedicina da Faculdade Única; 2. Professora mestre do curso de Biomedicina da Faculdade ÚNICA; 3. Professor do curso de Biomedicina da Faculdade Única.

\* Rua Salermo n° 299, Bairro Betânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-241 [dr.arilton@gmail.com](mailto:dr.arilton@gmail.com)

Recebido em 16/06/2015. Aceito para publicação em 30/09/2015

### RESUMO

O câncer de mama, é uma neoplasia maligna caracterizada pela multiplicação desordenada das células anormais, tem um alto grau de agressividade devido às modificações genéticas e seu poder de disseminação para outros órgãos. Um dos fatores de risco mais expressivos quando se trata do câncer de mama é a história familiar, que pode estar relacionado a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 conhecidos como supressores tumorais responsáveis por manter a integridade do DNA, alterações nesses genes podem levar a variações na transcrição e nas vias de reparo do DNA, ocasionando consequentemente um acúmulo de mutações, e o tumor. Atualmente já é possível detectar uma mutação genética antes do tumor, no caso de indivíduos com histórico familiar significativo um aconselhamento genético é bem válido, um pré-diagnóstico reduz bastante o risco de ocorrência da doença, além de tranquilizar o indivíduo e evita problemas futuros.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias mamárias, Genética, Genes BRCA.

### ABSTRACT

Breast cancer is a malignant neoplasm characterized by uncontrolled proliferation of abnormal cells, has a high degree of aggressiveness due to genetic modification and its ability to spread to other organs. One of the most significant risk factors when it comes to breast cancer is family history, which maybe related to mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes known as tumor suppressor responsible for maintaining the integrity of DNA, changes in these genes can lead to variations in transcription and in DNA repair path ways, thus causing an accumulation of mutation sand the tumor. Currently it is possible to detect a genetic mutation before the tumor, in the case of individual swith significant family history and genetic counseling is valid, a pre-diagnosis greatly reduces the risk of the disease and to reassure the individual and prevent further problems.

**KEYWORDS:** Breast cancer. Genetics. BRCA genes.

### 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comuns associado a mais de 1.300.000 casos e 450.000 óbitos anuais no mundo. Estes valores representam aproximadamente 22% de todos os casos de câncer registrados. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) ocorreram aproximadamente 52.680 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>.

Existem diversos fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama: fatores associados ao histórico reprodutivo, hormonal e menstrual das mulheres, idade, nível de atividade física, consumo de álcool, exposição à radiação ionizante, histórico familiar da doença, alta densidade do tecido mamário, dentre outros<sup>1</sup>.

Apesar de aproximadamente 10% - 30% dos casos de câncer de mama serem atribuídos a fatores hereditários, somente de 5% - 10% dos casos são correlacionados com um fator hereditário de alta de penetrância, enquanto que somente poucos destes casos (4% - 5%) são explicados por mutações em genes de alta penetrância transmitidas de forma autossômica dominante<sup>1</sup>.

Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco de câncer de mama hereditário. As prevalências estimadas para portadores de mutações em BRCA1 é de 0,11% e de BRCA2 é de 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário. Avanços tecnológicos recentes na área de sequenciamento paralelo em larga escala identificaram que os restantes 50% dos casos de câncer de mama se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância. Vários

1http://www3.hermespardini.com.br/pagina/911/painel-cancer-de-mama---next-generation-sequencing--ngs-.aspx

destes genes já foram previamente identificados e associados a outras neoplasias<sup>1</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa realizada por meio de consulta à periódicos e artigos virtuais via *Scientific Eçetronic Library Online* (SciELO). As palavras-chave utilizadas: prematuridade, pré-termo, parto prematuro, assistência ao prematuro. Organizado na seguinte estrutura: neoplasias mamárias, genética e genes BRCA. A busca resultou na utilização de 11 estudos, compreendendo o período de 2001 à 2013.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Neoplasia mamária hereditária

A estrutura do corpo humano é formada por um conjunto de células que passaram por um processo de proliferação e divisão controlado de forma rigorosa. As alterações ou erros neste processo levam a determinadas doenças muitas vezes irreversíveis, como as neoplasias malignas. Este processo é complexo e ainda se encontra em exploração, contudo o que se pode afirmar é que durante a fase de multiplicação as células podem passar a acumular diversas mutações, com origens diversas, como fatores químicos, físicos e biológicos, que acarretam danos no material genético. As mutações também podem ser por predisposição hereditária. Apesar de a todos os momentos o próprio organismo efetuar o reparo das células que sofreram mutação, através de mecanismo próprio, alguma parcela ainda deixa de ser reparada, repassando esta mutação às diversas células filhas<sup>2</sup>.

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente no mundo e mais comum entre as mulheres. Ocorre quando as células do local começam a se reproduzir de forma desordenada e rápida<sup>3</sup>. As neoplasias malignas epiteliais da mama são caracterizadas como sendo do tipo não invasivo, como o carcinoma ductal e o lobular; e os tipos invasivos, como o carcinoma ductal invasivo, lobular invasivo, mucinoso, medular, papilífero, tubular, doença de Paget. Dentre os tumores mistos epiteliais mesênquimais, temos o tumor filóide maligno e o carcinosarcoma<sup>4</sup>.

O câncer de mama tipo medular tem uma forte relação com a mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2. Estes genes pertencem a uma classe conhecida como supressores tumorais<sup>5</sup>, e possui a função de codificar proteínas que realizam a regulação do crescimento celular e sua diferenciação. São denominados zeladores do DNA ou proteínas de reparo, pois participam das

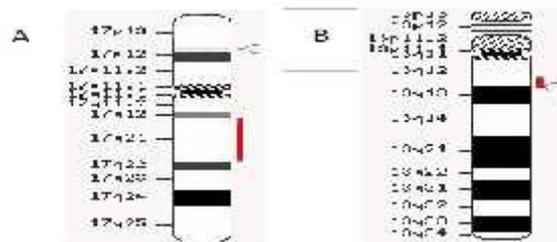
etapas da via de reparo de quebras bifilamentares de DNA, e quando deixam de atuar, permitem que células com mutações continuem a se multiplicar, acumulando danos no material genético, dando origem ao tumor<sup>6</sup>.

Podem ser agrupados em duas categorias: a dos *gatekeepers* e a dos *caretakers*. Os genes *gatekeepers* regulam negativamente a proliferação celular ou positivamente a morte celular programada (apoptose), protegendo a célula de um crescimento desordenado. As mutações que inativam estes genes contribuem diretamente para o desenvolvimento do tumor e o crescimento neoplásico pode ser bloqueado pela restauração da função *gatekeeper*<sup>3</sup>.

Ao contrário do que se observa com os oncogenes, a presença do alelo selvagem de um gene *gatekeeper* é suficiente para assegurar o controle da proliferação celular. Somente quando ambos os alelos são inativados é que o fenótipo transformante se manifesta. Os genes supressores de tumor da categoria *caretakers* suprimem indiretamente o crescimento neoplásico, codificando proteínas que atuam na manutenção da integridade do genoma<sup>3</sup>.

### Estrutura e função dos genes

O gene BRCA 1 foi localizado no cromossomo 17q12-23 (Figura 1) e é composto por 24 éxons. Destes, 22 codificam uma proteína constituída por 1863 aminoácidos. O gene BRCA 2 foi encontrado no braço longo do cromossomo 13q12-13 (Figura 1), possui 27 éxons e codifica uma proteína de 3418 aminoácidos. Possuem basicamente as mesmas funções<sup>6</sup>.



**Figura 1.** (A) Localização do gene BRCA1 e (B) Localização do gene BRCA2<sup>7</sup>. Fonte: <http://revistas.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/viewFile/1898/1192>

A atuação do gene BRCA 1 se dá 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, não permitindo a entrada da célula na fase S, durante o ciclo celular, quando é percebido alguma mutação na mesma. Também pode interagir com a proteína p53, responsável pelo controle Checkpoint G1/ S, e sua ausência pode prejudicar a realização do Checkpoint, acarretando danos ao DNA para a próxima fase do ciclo celular. O gene BRCA 2 não está ligado

<sup>2</sup> *Ibidem*

<sup>3</sup> [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v04/pdf/revisao3.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf)

<sup>4</sup> <http://www.fepar.edu.br/revistaeletronica/index.php/revfepar/article/viewFile/31/41>

<sup>5</sup> *Ibidem*

<sup>6</sup> <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>

<sup>7</sup> <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>

diretamente a este processo, conforme relata os estudos, contudo foi evidenciado que a sua perda provoca instabilidade, desencadeando mutações em outros genes, que provocam o descontrole do processo de Checkpoint, resultando nas neoplasias malignas, assim considera-se o que o gene BRCA 2 possui indiretamente um papel importante na regulação do processo de reparo das células<sup>6</sup>.

### Diagnóstico clínico e molecular

Além do histórico familiar, bem como os testes de probabilidades, efetuados a partir do heredograma, há também as pesquisas que sequenciam as regiões que codificam nos genes BRCA1 e BRCA2, em busca de mutações. A identificação destas mutações podem ser realizadas a partir de duas técnicas distintas: a) Sequenciamento dos exons codificadores dos genes BRCA 1 e BRCA 2 e comparação desta sequência com uma sequência referência (sem alterações) (Figura2), ou b) rastreamento de mutações, onde diversas técnicas podem ser aplicadas, como *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification – MLPA* (Figura 3).

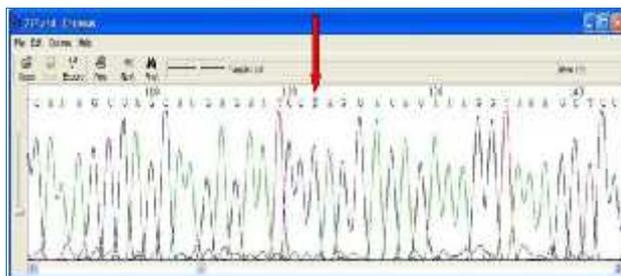


Figura 2. Comparação de amostras positivas

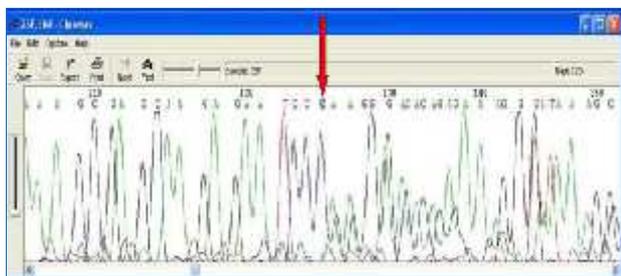


Figura 3. Técnica de rastreamento de mutações *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification – MLPA*. A.

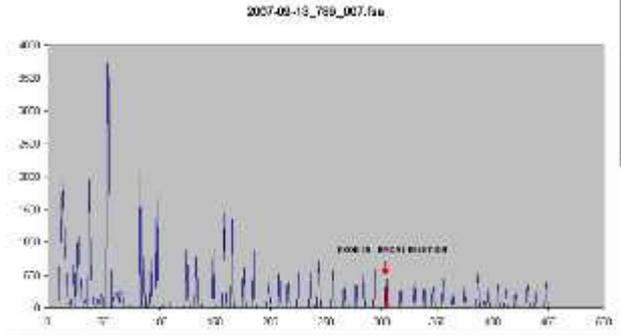


Figura 4. Amostra Normal.

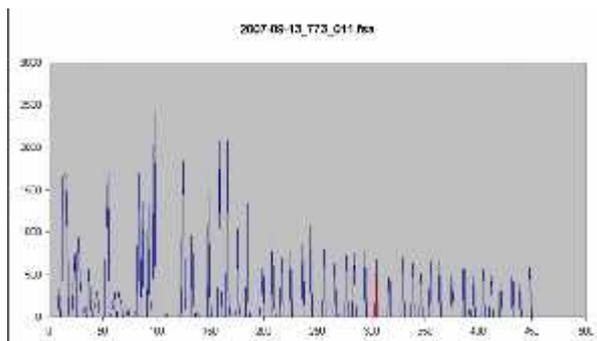


Figura 5. Amostra de paciente portador de mutação – BRCA 1.

### Câncer de mama associada a mutações nos genes BRCA

As mutações nos genes BRCA 1 e 2, são herdadas por padrão Mendeliano, ou seja um único alelo mutado, gerando em sua prole 50% a mutação parental. O risco de câncer de mama por mutação deste gene, aumenta quando há parente de primeiro grau com o câncer de mama. Neste caso, o mapeamento genético seria uma maneira de se antecipar a doença. Pacientes cujo resultado do mapeamento para o gene BRCA 1 e 2 deram negativos, possuem o mesmo risco de desenvolver a doença que uma pessoa sem história familiar<sup>8</sup>.

Durante a embriogênese, a homozigotia para mutações patogênicas no gene BRCA 1, são sempre letais, enquanto que no gene BRCA 2 as mutações em ambos os alelos podem estar na origem da anemia de Fanconi ou ser o motivo da morte embrionária<sup>9</sup>.

As neoplasias mamárias, por mutação dos genes supressores, possuem características distintas que surgem qual gene esta envolvido. O carcinoma ductal invasor sugere o envolvimento do gene BRCA 1. Possui elevada proliferação e são deficientes para três receptores celulares: receptor de estrogênio, de progesterona e fatores de crescimento epidermal (Her2/neo). O gene BRCA 2 também é negativo para determinação dos receptores de estrogênio e progesterona<sup>10</sup>.

Estudos indicam que o gene BRCA 1 possa inibir a transcrição de genes reguladores pelo receptor de estrogênio criando maior estabilidade ao material genético, em fases onde há uma rápida proliferação celular, por exemplo, em fase de gestação e puberdade, protegendo o tecido mamário<sup>3</sup>.

A proteína BRCA 1 é constituída por vários domínios, que atuam na manutenção da estabilidade da proteína, e ao longo do processo de transcrição da célula. Os domínios da proteína BRCA 2 atuam na regulação da recombinação homóloga. A sua inativação faz com

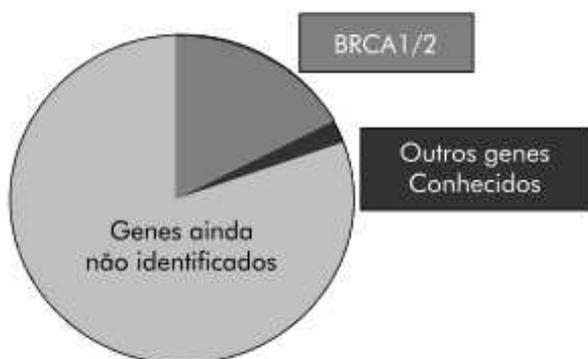
<sup>8</sup> *Ibidem*

<sup>9</sup> <http://hdl.handle.net/10773/10136>

<sup>10</sup> <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/5167/3733>

que as células fiquem dependentes de forma menos eficientes de reparação<sup>11</sup>.

As neoplasias nos genes BRCA 1 e 2 estão relacionados com aproximadamente 20% do total do risco familiar, os demais relacionam-se ao efeitos produzidos pelas mutações nos demais genes (Figura 2).



**Figura 6.** Contribuição genética para o câncer de mama familiar.

Fonte: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v04/pdf/revisao3.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf)

### Epidemiologia molecular

Estudos realizados demonstraram que a neoplasia maligna possui ocorrência maior em mulheres que nunca tiveram filhos, ou que tiveram após os 30 anos de idade, e em mulheres com idade igual ou superior a 70 anos. Aproximadamente 70% dos achados mamários são de natureza maligna<sup>12</sup>, sendo que 7% têm origem hereditária. A mutação do gene BRCA 1 está relacionado a outros tipos de cânceres, como câncer de ovário e próstata, enquanto a mutação no gene BRCA 2 está relacionado ao câncer de mama tanto no sexo feminino como no masculino, além de neoplasias em outros sítios como ovário, próstata, pâncreas e vias biliares<sup>3</sup>. A frequência de pacientes diagnosticados com câncer de mama, por mutação nos genes BRCA 1/2, com idade inferior a 35 anos, teve variação de 5,9% a 12,9%, e entre pacientes com idade de 36 a 45 anos a variação foi de 2,4% a 4,9%. Destes 13% estão associados a um parente de primeiro grau<sup>3</sup>.

Achados na pesquisa do heredograma, também sugerem a mutação nos genes BRCA 1/2. São alguns destes: múltiplos casos de câncer de mama com diagnóstico antes dos 50 anos de idade, câncer de ovário associado ao histórico de câncer de mama ou no mesmo paciente, câncer de mama bilateral, populações específicas originadas de um ancestral comum (mutações fundadoras) e câncer de mama no sexo masculino<sup>13</sup>.

Pessoas que possuem o gene BRCA devem estar em constante monitoramento, iniciando ao longo dos 25 anos de idade. As recomendações são a mamografia

anual, ressonância magnética e auto-exame. Algumas técnicas preventivas, como a cirurgia profilática são utilizadas. Em caso de tratamento, a quimioterapia em quem possui a mutação dos genes BRCA é similar aos pacientes com câncer esporádicos<sup>12</sup>.

### 4. CONCLUSÕES

O câncer de mama representa um problema de saúde pública, por ser a neoplasia de maior incidência entre as mulheres. É uma doença que possui diversos fatores, que podem ser genéticos ou ambientais.

Dois genes, BRCA1 e BRCA2 foram identificados como a causa da maioria dos cânceres de mama herdados. Mutações que inativam esses genes facilitam o acúmulo de substâncias que levam ao processo de transformação neoplásica.

As famílias que possuem algum membro acometido por câncer de fatores genéticos devem ser instruídas quanto a possibilidade de também herdarem o câncer. A realização de diagnóstico precoce e um aconselhamento genético são fundamentais nesses casos.

### REFERÊNCIAS

- [1] Hermes Pardini. Painel Cancer de Mama, Next Generation Sequencing. Disponível em: <<http://www3.hermespardini.com.br/pagina/911/painel-cancer-de-mama---next-generation-sequencing--ngs-.aspx>>.
- [2] Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson e Thompson Genética Médica, 6ª edição, editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2002.
- [3] Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama, 2005. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v04/pdf/revisao3.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf).
- [4] Marques LO. Correlação dos achados clínicos, mamográficos e ultrassonográficos do carcinoma ductal invasivo isolado ou associado a outras neoplasias, 2011. Disponível em: <http://www.fepar.edu.br/revistaelectronica/index.php/revfepar/article/viewFile/31/41>.
- [5] Goldman L, Bennett JC. Tratado de Medicina Interna, 21ª edição, volume 1, editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2001.
- [6] Marafon CM. Genética do câncer de mama hereditário, 2007. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>, acesso em: 15 maio, 2013 17:51 horas.
- [7] Paula LB, Santos RS, Lima OS, Paula NM, Reis ÂAS. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas ligações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. 2010. Disponível em: <http://revistas.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/viewFile/1898/1192>. (Figura 1).
- [8] Petroni IE. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários. [mestrado] Rio Grande do Sul: Faculdade

<sup>11</sup> <http://hdl.handle.net/10773/10136>

<sup>12</sup> *Ibidem*

<sup>13</sup> *Ibidem*

de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008.

- [9] Batista RM. Caracterização das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10773/10136>>.
- [10] Lajus TBP. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. 2010. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/5167/3733>>.
- [11] Cruz ICF. Semiologia – bases para a pratica assistencial, edição única, editora Guanabara, Koogan, Rio de Janeiro. 2006.