

A ASSOCIAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 ÀS FORMAS HEREDITÁRIAS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER DE PRÓSTATA

ASSOCIATION OF BRCA1 and BRCA2 GENES TO HEREDITARY BREAST CANCER FORMS AND PROSTATE CANCER

SAMARA LUÍZA SILVA¹, MAIELE CARVALHO DE MENDONÇA¹, NATÁLIA ALVES SOUZA ALMEIDA¹, MICAEL CAMPOS COELHO¹, ALINE MARIANO DASILVA¹, FERNANDO FERREIRA RIBEIRO¹, ANDRÉ LUIZ FALEIRO SOARES², ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{3*}

1. Acadêmicos do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Biomédico e professor do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Professor do curso de Biomedicina e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga.

Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 18/11/2015

RESUMO

O câncer de mama e o câncer de próstata (CaPr) estão entre os mais frequentes que acometem a população feminina e masculina, respectivamente, com alto índice de óbitos. Vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento dessas neoplasias, dentre estes, há a predisposição genética, comum aos dois tipos de cânceres, embora aconteçam em gêneros distintos. Os genes BRCA1 e BRCA2 participam de eventos importantes do ciclo celular e estabilidade genômica, e mutações nesses genes representam alto risco no desenvolvimento dessas patologias. As mutações em BRCA1 representam maior risco às mulheres, para o desenvolvimento do câncer de mama, representando 20% dos casos; para os homens, mutações em BRCA2 são mais significativas, sendo que nesses casos, o câncer é mais agressivo e a sobrevida menor. O rastreamento dessas mutações torna-se importante, pois podem conduzir a um diagnóstico precoce dos genes mutados, uma vez que portadores dessas mutações possuem chances elevadas de sofrer da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama, câncer de próstata, genes BRCA1. BRCA2.

ABSTRACT

Breast cancer and prostate cancer (PrCa) are among the most frequent involving the female and male population, respectively, with high death rates. Several factors are related to the development of these cancers, among them, there is a genetic predisposition, common to both types of cancers, although happening at different genders. The BRCA1 and BRCA2 genes participate in important events of the cell cycle and genomic stability, and mutations in these genes represent a high risk of developing these diseases. Mutations in BRCA1 represent

greater risk to women, to the development of breast cancer, accounting for 20% of cases; for men, mutations in BRCA2 are more significant, and in such cases, the cancer is more aggressive and shorter survival. The screening of these mutations becomes important because it can lead to early diagnosis of mutated genes, since patients with these mutations have high chances of suffering from the disease.

KEYWORDS: Breast cancer, prostate cancer, BRCA1. BRCA2 genes

1. INTRODUÇÃO

O câncer é definido como uma doença multicausal crônica, podendo ter causas externas, quando se refere ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade, ou ainda ter causas internas, que geralmente são determinadas geneticamente. Ambas as causas podem estar ainda inter-relacionadas¹. O termo câncer de maneira genérica define um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma característica da doença é a criação rápida de células anormais que crescem para além dos seus limites habituais, e que podem então invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, o último processo é referido como metástase. As metástases são a principal causa de morte por câncer².

Com base em dados atuais do relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/OMS), os novos casos de cânceres mundiais dobraram nas últimas três décadas. No Brasil o câncer é o segundo maior causador de óbitos, ficando atrás somente de patologias cardiovasculares³.

Entre a população mundial feminina, o câncer de mama é o segundo mais frequente, sendo que dos cânceres detectado em mulheres, 20% é o câncer de mama. Os principais fatores de riscos estão relacionados a vida reprodutiva da mulher, assim como, menarca precoce, multiparidade, idade da primeira gestação superior a 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. A idade também é um fator de risco, sendo considerado um dos fatores mais importantes. Acomete principalmente mulheres acima de 50 anos. Existem estudos que mostram a relação entre o fator de risco idade, com dois tipos de câncer de mama⁴.

Já entre a população masculina o tipo de câncer mais comum é o CaPr, representando uma média de 10% de todos os cânceres, sendo também o sexto câncer mais acometido no mundo. Na população brasileira, o CaPr é o segundo mais comum entre os homens. Os principais fatores de risco para o câncer de próstata são a idade, raça e hereditariedade. No fator idade, os casos de CaPr acometem cerca de 65% em homens com mais de 65 anos. O índice de mortalidade devido a esta patologia é 2,4 vezes maior em pessoas afro-americana do que as pessoas da raça branca. O fator da hereditariedade merece destaque, pois se um familiar de primeiro grau tem a doença, o risco mínimo do homem em ter a doença é duas vezes maior, e caso ocorra mais casos de CaPr em outros parente do mesmo grau, este risco é de 5 a 11 vezes maior^{4,5}.

Os cânceres hereditários são doenças genéticas, nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Elas ocorrem por transmissão vertical ou por meio de um padrão de herança mendeliano em geral do tipo autossômico dominante, além de apresentarem elevada taxa de penetrância. Algumas características estão associadas ao câncer hereditário, como: idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia em um mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas. Os genes BRCA1 e BRCA2 estão relacionados ao surgimento de algumas neoplasias hereditárias⁶.

O gene BRCA1 está localizado nas bandas 12-21 do braço longo do cromossomo 17, (17q12-21). O gene BRCA2 se localiza no braço no braço longo do cromossomo 13, nas bandas 12 e 13, (13q12-13). Do ponto de vista estrutural, ambos os genes são bastante complexos (ESCOBAR, 2011). Portadores de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão susceptíveis ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e próstata⁷.

É importante ressaltar a importância do CaPr no quadro de Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC), pois se observou que esse foi o segundo câncer mais frequente entre o primeiro e segundo graus de parentesco entre as pacientes que apresentavam histórico familiar de HBOC⁸.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura sobre a relação dos genes BRCA1 e BRCA2 no desenvolvimento do câncer de mama e do câncer de próstata. Utilizou-se sites gratuitos com acesso a arquivos de produção científica, como teses, dissertações, artigos, periódicos, além de livros de literatura médica. Foi adotado como critério de escolha as publicações mais relevantes sobre o tema publicadas no período de 2008 a 2014. As palavras utilizadas na busca foram câncer de mama, câncer de próstata, mutações germinativas em BRCA, mutações nos genes BRCA, gene BRCA1, gene BRCA2, câncer de próstata e BRCA, câncer de mama e BRCA, os mesmos termos também foram pesquisados na língua inglesa.

3. DESENVOLVIMENTO

Estrutura e funções dos genes BRCA1 e BRCA2

Os genes BRCA1 e BRCA2 são considerados genes supressores tumorais. Os genes atuam como “cuidadores do genoma” do inglês “*caretakers*”, preservando a estabilidade cromossômica e, quando inativados, o acúmulo de mutações em múltiplos genes é facilitado. Os genes BRCA1 e BRCA2 exercem importante papel nos mecanismos do metabolismo celular. Como no processo de divisão celular, no reparo de danos ao DNA e na regulação da expressão gênica. Defeitos nesses genes são responsáveis por alterações na transcrição e nas vias de reparo a danos no DNA, tal fato tem como consequência o acúmulo de mutações e a instabilidade cromossômica. Mutações nestes genes conferem um alto risco de desenvolvimento de câncer⁹.

O ciclo celular tem sua progressão controlada por “*checkpoints*”, são pontos específicos do ciclo em que a estrutura celular e a integridade do DNA são avaliadas para que a célula possa progredir para a fase seguinte do ciclo. O gene BRCA1 interage com proteínas responsáveis por conduzir a passagem de fases, essas proteínas funcionam como substratos para os CDK's (quinases dependentes de ciclinas), que têm como função básica a fosforilação de proteína-substrato, pela transferência de um grupo fosfato para aminoácidos. As CDK's são ativadas e inativas ao longo do ciclo, elas dependem de uma proteína regulatória que é sintetizada e degradada ao longo de todas as fases do ciclo, as ciclinas, de acordo com a fase em que se encontra, em consequência, são produzidos padrões cíclicos de fosforilação proteica, que iniciam ou controlam os principais acontecimentos do ciclo celular¹⁰. O gene BRCA1 interfere na transição da fase G1/S, unindo-se a forma hipofosforilada da proteína RB, interrompendo assim o ciclo, essa proteína funciona como substrato para os CDK's, ligando-se ao fator E2F, impedindo as células de progredirem para a fase S do

ciclo. Ainda entre as fases G1/S, a falta do BRCA1 pode diminuir a expressão da proteína p21, que é ativada pela proteína p53 e é responsável por controlar o checkpoint G1/S, ativando a p21; a diminuição de expressão da p21 interfere nesse ponto de checagem, de forma a conduzir o DNA danificado para a próxima fase do ciclo. Na interrupção do ciclo, o gene BRCA1 está relacionado quando sua superexpressão ativa um inibidor de CDK, que é a p21, que se liga ao complexo CDK inativando-os, e esses complexos são fundamentais nas transições de cada fase do ciclo^{11,12}.

Não existem provas de que o gene BRCA2 está relacionado à regulação do ciclo celular, no entanto ele está mais relacionado a reparos no DNA. O BRCA2 é muito importante no processo de recombinação homóloga, checkpoint na mitose e a localização do centrôssomo no momento da divisão citoplasmática, sendo essencial na manutenção e estabilidade do genoma. Há duas vias de reparo em casos de quebra da dupla fita de DNA, recombinação homóloga, que resolve o problema com um cromossomo homólogo; e a recombinação não homóloga, em que a união da fita é através de uma sequência homóloga ou não. O BRCA1 pode participar dos dois processos, em associação ao complexo RAD50/MRE11/NBS1, que é necessário no processo de reparos no DNA. O BRCA2 é importante na recombinação homóloga, junto com a proteína RAD51, há uma interação da RAD51 com os genes BRCA, formando um complexo estável durante a fase S e após danos no DNA. O complexo BRCA2/RAD51 está relacionado a correta divisão das células e a estrutura cromossômica^{12,13}.

Mutações e rearranjos gênicos em BRCA1 e BRCA2

Sobre as mutações BRCA1 e BRCA2 existe um amplo espectro de alterações que estão distribuídas em: mutações sinônimas, que consistem na troca de um nucleotídeo, mas não alteram o aminoácido codificado; mutações de sentido trocado (*missense*) que alteram um nucleotídeo ocasionando a substituição do aminoácido afetado; mutações de mudança de matriz de leitura (*frameshift*) como deleções e inserções que alteram a leitura do RNA; mutações sem sentido (*nonsense*) que consistem na troca de um nucleotídeo convertendo o códon afetado em um códon de terminação; e as mutações que afetam o processamento do RNA mensageiro (*splicing*). A tabela 1 mostra as principais alterações ocorridas nos genes BRCA1 e BRCA2¹⁴.

Rearranjos gênicos grandes foram encontrados em famílias HBOC e representam uma pequena, mas significativa proporção de casos em várias populações. Os grandes rearranjos gênicos são mutações normalmente

patogênicas, uma vez que são deleções ou inserções de grandes sequências genômicas nas regiões codificantes dos genes BRCA1 e BRCA2 geralmente levam a um peptídeo mutante de estrutura e/ou função anormal¹⁴. A maioria das mutações são encontradas em BRCA1, e variam de 0,5 a 23,8 kb (kilobase) e incluem, deleções ou duplicações de grandes fragmentos de gene, incluindo um ou mais éxons. Sendo que já foi descrita uma grande deleção genômica, resultando assim na omissão do éxon3 no mRNA do BRCA1 maduro. Essa deleção cria um códon de parada prematuro, porém mantém a sequência de leitura⁷.

Tabela 1 – Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 descritas no HGMD (The HumanMutationDatabase).

Tipos	Número de mutações	
	BRCA1	BRCA2
Não-sinônima/Stop codon	381	270
Em sítios de splicing	95	58
Pequenas deleções	349	341
Pequenas inserções	120	126
In/dels	16	14
Grandes deleções	116	24
Grandes inserções/duplicações	22	8
Rearranjos complexos	15	6
Total	1114	847

Fonte: CURY, 2012¹⁴.

Prevalências de portadores de mutações em BRCA1 e BRCA2 são 0,11% e 0,12% respectivamente, na população geral. Já em famílias com três ou mais casos de câncer de mama, mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, são responsáveis aproximadamente por 20% do total do risco familiar. O restante da porcentagem se deve a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de elevada penetrância, por exemplo: p53, PTEN e ATM, além de alterações em genes ainda não descritos, encontrados na maioria dos casos¹⁵.

Câncer de mama

O câncer de mama possui três formas: esporádica, familiar e hereditária. O câncer de mama hereditário compreende entre 5 a 10% (Figura 1)¹. Na fatia do câncer de mama hereditário, entre 25-40% dos casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 ou de BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver câncer de mama e um grau inferior ao câncer de ovário. Chama a atenção o fato de que o câncer de mama hereditário ocorre em uma idade mais jovem que os cânceres esporádicos. As mulheres de uma maneira geral, têm apenas 2% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos de idade, em contrapartida, uma mulher com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 tem de 33% a 50% de chance de desenvolvê-lo¹⁶.

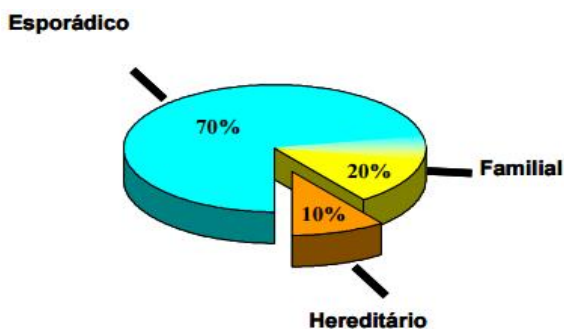


Figura 1. Representação esquemática dos tipos de câncer de mama e a contribuição de cada um dos tipos expressa em %. **Fonte:** EWALD, 2008⁷.

Estima-se que mutações germinativas em BRCA1 seja responsável por cerca de 45-50% de todos os casos de câncer de mama hereditário. Em BRCA2 é responsável por aproximadamente 30-40% de todos os casos de câncer de mama hereditário (Figura 2)⁷.

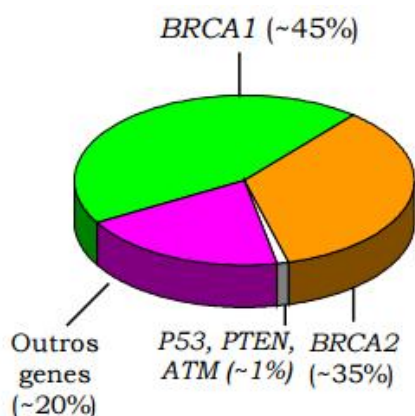


Figura 2. Representação esquemática dos principais genes associados às formas hereditárias de câncer de mama. **Fonte:** EWALD, 2008⁷.

Em famílias com múltiplos casos de câncer de mama, a doença está relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 50% dos casos e com o gene BRCA2 em cerca de 30% dos casos. Já em famílias com HBOC, a doença foi relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 80% e com o gene BRCA2 em cerca de 15% dos casos. O risco cumulativo de desenvolvimento do câncer de mama aos 70 anos é de 65% para gene BRCA1 e de 45% para o gene BRCA2¹⁷. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm envolvimento em casos de câncer de mama em ambos os sexos, e em outros sítios como, ovário, próstata, pâncreas, estômago e vias biliares¹⁷.

Ao que se refere a etiologia e patogenia do câncer de mama fatores hormonais e genéticos são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Carcinomas mamários são divididos em casos esporádicos (se relacionam com a exposição hormonal) e casos hereditários. Os carcinomas hereditários estão associados a mutações germinativas. Em algumas famílias, o risco

aumentado para o câncer de mama é o resultado de uma única mutação em um gene altamente penetrante. Dos cânceres atribuídos a mutações únicas, mutações em BRCA1 e BRCA2 são os principais responsáveis¹⁸.

Os cânceres mamários BRCA1 associados são comumente pouco diferenciados. Em patologia, o termo diferenciação faz referência à extensão com que as células do parênquima neoplásico lembram as células parenquimatosas normais correspondentes, tanto morfológica quanto funcionalmente. Os cânceres mamários BRCA1 associados têm “alterações medulares” (padrão de crescimento sincicial com margens impelidas e resposta linfocitária), e não expressam receptores hormonais ou superexpressam HER2/neu. Os conhecidos genes de alto risco para câncer mamário (BRCA1, BRCA2, p53, CHEK2) são responsáveis por cerca de um quarto dos cânceres mamários familiares. A busca do um gene “BRCA3” tem sido mal sucedida e outros genes de alta penetrância podem não existir. Sendo assim, que os cânceres familiares remanescentes são causados por múltiplos genes com fracos efeitos¹⁸.

Câncer de próstata

Uma história familiar de CaPr é um forte fator de risco para a doença, isso indica que os fatores hereditários são importante nesta doença¹⁹. Existem diversos genes supressores de tumor que se relacionam com o CaPr. Dentre eles podem-se citar aqueles que regulam a divisão celular: RB, p53, PTEN, KLF6. Já nos genes BRCA1 e BRCA2, respectivamente, a função da proteína é o crescimento celular e reparação do DNA e a proliferação e diferenciação celular^{6,20}.

O risco de CaPr se eleva aproximadamente cinco vezes em portadores de mutações em BRCA2, em comparação com não portadores¹⁶. Mutações em BRCA1 ou BRCA2 são herdadas de forma autossômica dominante²¹. Estima-se que cerca de 2% dos casos de câncer de próstata diagnosticados em homens com idade igual ou menor a 55 anos abrigam uma mutação no gene BRCA2¹⁹.

Em contraste com as mulheres, que têm um maior risco de desenvolvimento de câncer em mutações do gene BRCA1, o gene BRCA2 é o mais importante para os homens. O espectro de cânceres é grande para BRCA2 e alguns estudos relatam que o risco geral de câncer para portadores BRCA2 masculino excede o risco de mulheres portadoras^{21,22}.

Norad *et al.* (2008)²³ ao comparar os genes BRCA1 e BRCA2, constatou que as mutações em BRCA2 ao culminarem no CaPr mostram-se mais agressivas em relação às mutações em BRCA1. Sendo de rápida progressão o CaPr em homens com a mutação BRCA2. Os autores compararam a sobrevida dos homens com uma mutação em BRCA2 com CaPr em relação a homens com uma mutação no gene BRCA1 que também

têm CaPr. Obtiveram a idade no momento do diagnóstico, a idade no momento da morte ou idade atual de 182 homens com CaPr de famílias com a mutação em BRCA2, e 119 homens com CaPr de famílias com a mutação BRCA1. A sobrevida média foi de 4 anos para os homens com a mutação BRCA2 enquanto que para os homens com a mutação em BRCA1 foi de 8 anos. Partindo deste fato, mostra-se importante desenvolver quimioterapias direcionadas para o tratamento do CaPr em homens com uma mutação BRCA2.

Na população judaica Ashkenazi, existem três mutações diferentes em genes BRCA1 e BRCA2 que são responsáveis pela maioria das mutações de BRCA visto nessa população. No gene BRCA 1 verifica-se as mutações 185delAG e 5382insC. No gene BRCA 2, a mutação mais frequente é 6174delT²¹.

A população Ashkenazi foi usada para examinar as associações entre o câncer de próstata e mutações em BRCA1 ou BRCA2 já que aproximadamente 2% dessa população carrega pelo menos uma das três mutações fundadoras (BRCA1 -185delAG e 5382insC e BRCA2 -6174delT) nestes dois genes. Para examinar melhor a associação entre estas três mutações e CaPr, foi realizado um estudo de 979 casos de CaPr e 1.251 controles entre os homens judeus Ashkenazi. Obtiveram como resultado, que o risco de câncer de próstata é aumentado para portadores da mutação BRCA2, mas não para portadores da mutação BRCA1. A associação das mutações 185delAG e 5382insC, ambas em BRCA1, para o desenvolvimento de CaPr não foram estatisticamente significativas. Esses resultados indicam que a mutação fundadora em BRCA2 confere 3 vezes a mais o risco elevado de CaPr de alto grau. Estes resultados devem ser cuidadosamente considerados no aconselhamento e/ou avaliação de opções terapêuticas, já que o CaPr por mutações em BRCA2 é mais agressivo e com pior sobrevida²².

Pertinência do rastreio de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2

O rastreamento de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* está comercialmente disponível e está sendo incorporado em protocolos de aconselhamento de risco de câncer para famílias com uma história forte de câncer de mama e/ou câncer de ovário. A busca de testes que detectam mutações em *BRCA1* e *BRCA2* é pensado para proporcionar o benefício de permitir que os indivíduos possam escolher a vigilância e estratégias preventivas que são mais adequadas para o seu nível de risco hereditário. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são transmitidos em um padrão autossômico dominante, resultando em ambos descendentes do sexo masculino e feminino de uma transportadora mutação que tem uma chance de 50% de

herdar o gene mutado. Pouca atenção, no entanto, tem sido dada às implicações do estado *BRCA1* e *BRCA2* transportadora entre os membros masculinos das famílias afetadas. Embora a maioria dos cânceres associados a mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são vistas em mulheres, homens com *BRCA2* mutado têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer. Os homens com mutações *BRCA1* e *BRCA2* estão em risco aumentado para o desenvolvimento de CaPr, como também o câncer de mama masculino. Dois por cento dos homens com CaPr que ocorreu antes da idade de 65 anos foram identificados com mutações em *BRCA2*, e o risco relativo associado com mutações *BRCA2* é de aproximadamente 4,6. Da mesma forma, os homens com mutações *BRCA1* têm um risco elevado para CaPr, particularmente antes dos 65 anos²⁴.

A história familiar de CaPr, particularmente em uma idade jovem, é um forte fator de risco. Houve relatos anteriores de aumento do risco de CaPr em portadores da mutação BRCA1 em homens que têm parentesco com mulheres com câncer de mama. Isso pode ter um impacto significativo sobre as possíveis estratégias de triagem e tratamentos direcionados²⁰. O CaPr entre os portadores de mutações em BRCA2 foi mostrado ser mais agressivo e com pior sobrevida¹⁹.

É de interesse examinar a utilidade do teste de antígeno prostático específico (PSA) para detectar câncer de próstata na população de alto risco. O PSA é considerado atualmente no Brasil, o mais importante marcador para detectar, estagiar e monitorar o CaPr. Em faixas etárias mais avançadas, os níveis séricos de PSA são aumentados. Desta forma, o PSA em associação com outros métodos diagnósticos, como por exemplo, o toque retal é essencial na detecção precoce do CaPr²⁷.

Foi estimado que cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama feminino e casos de câncer de ovário são devido à hereditariedade autossômica dominante de uma cópia mutada de um destes dois genes, BRCA1 ou BRCA2. Nessas famílias, o risco cumulativo de câncer de mama em mulheres com um gene *BRCA1* alterado é estimada em entre 56% e 87% aos 70 anos. Sendo que cerca da metade dos casos de câncer podem ocorrer antes dos 50 de idade. Já o gene *BRCA2* é responsável por 35% dos casos múltiplos de mama e câncer de ovário em famílias²⁴.

Levando em consideração o grau de parentesco, Felix analisou a frequência dos cânceres relacionados à HBOC, mama, ovário, próstata e pâncreas, chegou a conclusão que o câncer de mama foi o mais frequente em todos os graus de parentesco, seguido do câncer de próstata, ovário e pâncreas. Sua população amostral era composta por pacientes com história familiar de câncer (Figura 3).

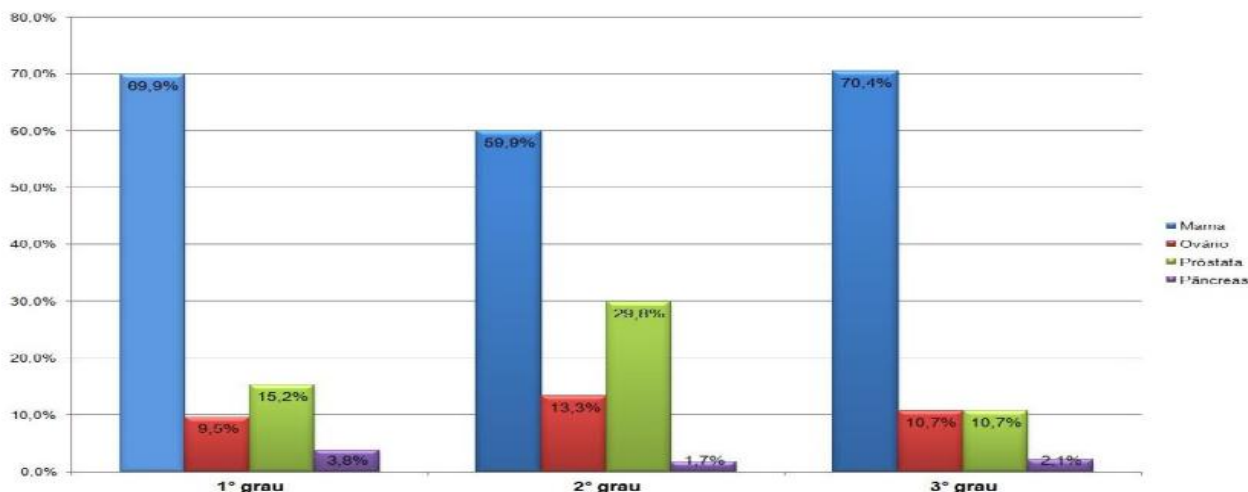


Figura 3. Frequência dos cânceres relacionados à HBOC segundo o grau de parentesco em pacientes com história familiar de câncer. Fonte: EWALD, 2008.

De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia as mulheres apresentam risco de desenvolvimento de câncer de mama de 20 a 25% quando possuem mutação genética do BRCA1 e BRCA2 e na situação de ser parente de primeiro grau de paciente com mutação BRCA1 ou BRCA2. São encaminhados para o aconselhamento genético, os indivíduos considerados de alto risco. Nesse caso, a hipótese diagnóstica pode ser confirmada e informações sobre a doença, sua forma de herança, estratégias de redução de risco e as chances de recorrência para outros familiares são assuntos que serão discutidos e detalhados. No aconselhamento genético é muito importante a obtenção da história familiar envolvendo pelo menos três gerações, a história familiar requer detalhes e sem a omissão de membros da família afetados com câncer ou não. A partir disto, é construído um heredograma, que será esclarecedor ao notar um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor²⁶.

O teste genético para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 é indicado quando uma família preenche os critérios da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Os critérios da ASCO são: 1. Três ou mais casos de câncer de mama e um caso de câncer de ovário em qualquer idade; 2. Mais de três casos de câncer de mama > 50 anos; ou 3. Par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (> 50 anos): 3.1. Dois casos de câncer de mama; 3.2. Dois casos de câncer de ovário; 3.3. Um caso de câncer de mama e um caso de câncer de ovário²⁶.

Quando uma mulher descobre ser portadora do gene mutante BRCA as orientações específicas para a sua conduta dependem basicamente da realização de tratamento oncológico até o momento, da idade da mulher e do desejo em manter a fertilidade e de amamentar. Aquelas pacientes que foram identificadas com alto risco

para o desenvolvimento de câncer de mama, mudanças nos hábitos de vida e tratamentos profiláticos devem ser sugeridos na tentativa de diminuição do risco da doença. A mastectomia profilática bilateral, também é uma alternativa, nos indivíduos em que a mutação genética for comprovada, que consiste na retirada do tecido glandular da mama. A redução do risco de câncer de mama em mulheres com mutações no BRCA é de aproximadamente 90%. A reconstrução mamária é feita com próteses de silicone²⁶.

Os meios mais eficazes para a detecção precoce de câncer de mama são o exame clínico de mamas e a mamografia. O INCA recomenda a realização do exame clínico de mamas anualmente, a partir dos 40 anos de idade; da mamografia, com intervalo máximo de dois anos, após os 50 anos; da combinação dos dois exames anualmente, a partir dos 35 anos, para os grupos com risco elevado²⁷.

Daly (2009)²⁴ faz importantes observações sobre a cautela e ao mesmo tempo a responsabilidade que é imputada ao paciente que se submete ao teste. Lembrando que o exame é solicitado mediante indicação médica. A decisão de fazer o teste genético para um gene de susceptibilidade ao câncer tem amplas implicações, não só para o indivíduo que está sendo testado, mas para outros membros da família. Quando uma mutação genética está isolado em um indivíduo, que implica automaticamente em um dos pais como o transmissor da mutação, ele também identifica irmãos e filhos como tendo um risco de 50% de também ser portador da mutação, e parentes de segundo grau na linhagem afetada de ter um risco 25% de ser portador da mutação. Dadas estas circunstâncias, o teste genético torna-se um canal de informação do risco de câncer para o resto da família. As pessoas que recebem os resultados do teste genético positivos expressam relutância em compartilhar notícias ruins com outros membros da família, e um sentimento de culpa na possibilidade de transmissão de uma mutação aos seus filhos.

4. CONCLUSÃO

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e CaPr, o fator genético exerce um importante papel na oncogênese.

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão envolvidas tanto no câncer de mama, associação bastante conhecida, quanto no CaPr. No câncer de mama, o risco para portadoras de mutação em BRCA2, se aproxima do risco estimado para BRCA1, que a princípio parecia ser maior. No câncer de próstata, mutações em BCRA2 são mais predominantes.

Homens com histórico familiar de casos de câncer de mama entre as mulheres merecem atenção, pois podem ter risco aumentado para CaPr.

O CaPrpor mutações em BRCA2 é mais agressivo e com pior sobrevida, este fato é importante no que tange a avaliação de opções terapêuticas. Mostra-se importante desenvolver quimioterapias direcionadas para o tratamento do câncer de próstata em homens com uma mutação BRCA2.

O rastreamento de mutações é pertinente quando o histórico familiar de câncer de mama e CaPr é extenso, principalmente quando parentes de primeiro grau são acometidos, pois existe um risco aumentado de desenvolvimento de câncer comparado com pessoas sem histórico familiar.

A realização de exames de prevenção (mamografia, exame clínico de mamas, PSA, toque retal) é uma estratégia que possibilita a detecção precoce tanto do câncer de mama quanto do CaPr. Além de serem métodos acessíveis à população em geral.

REFERÊNCIAS

- [1]. Instituto Nacional de Câncer. Câncer 2015. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [2]. Freitas PS. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos – revisão bibliográfica. Revista On-line IPOG Especialize. Goiânia. 8.ed. 2014; (9)1.
- [3]. Oppermann PC. Entendendo o Câncer. Porto Alegre: Artmed; 2014. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=5LW8AAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=BRCA!+e+BRCA2+rela%C3%A7%C3%A3o+entre+os+canceres+de+pulm%C3%A3o+e+de+prostata&ots=pRe7wlHjr_&sig=dthn2p7XdgT4MsSpfcdEjjGAYyI#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 3 nov. 2014.
- [4]. Stevanato KB. Identificação de novo inibidores da migração celular em células de câncer de mama e próstata. [Dissertação] São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-28012009-090145/en.php>>. Acesso em 3 nov. 2014.

- [5]. Dornas MC, *et al.* Câncer de Próstata. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. 2008; 7:100-07. Disponível em:
- [6]. <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1337427623CAProst.pdf>>. Acesso em 11 nov. 2014.
- [7]. Dantas ÉLR, *et al.* Genética do câncer hereditário. Revista Brasileira de Cancerologia. 2009; 55(3):263-269. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/67_revisao_literatura1.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2014.
- [8]. Ewald IP. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários. [Dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/12657/000631469.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 28 out. 2014.
- [9]. Felix GES. Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário. [Dissertação] Salvador: Fundação Oswaldo Cruz - Centro De Pesquisas Gonçalo Moniz. 2014. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7634/1/Gabriela%20do%20Espirito%20Santo%20Felix.%20Estudo...2014.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [10]. Monteiro GA, *et al.* O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. Rev. Bioethikos. 2011; 5(4):443-450. Disponível em: <<http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/89/A11.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [11]. Junqueira LC, Carneiro J. Biologia Celular e Molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- [12]. Maia LBL. Análise da expressão gênica de CCND1 em carcinomas primários de mama. [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2014. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/37931/R%20-%20D%20-%20LORHENN%20BRYAND%20LEMES%20MAIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [13]. Pelegrini AL. O silenciamento da quinase humana Nek1 altera a resposta a danos ao DNA induzidos por agente indutor de crosslinks. [Tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012; Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/72316/000880825.pdf?seque>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [14]. Escobar KA. Determinação de mutações e polimorfismos nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama com indicação para teste genético. [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-05092011-152557/pt-br.php>>. Acesso em: 27 out. 2014.
- [15]. Cury NM. Investigação de mutações no gene BRCA1 em famílias brasileiras com suspeita da síndrome hereditária do câncer de mama e/ou ovário. [Dissertação] Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-14062012-134410/pt-br.php>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

- [16]. Soares JLMF, Rosa DD, Leite VRS, Pasqualotto AC. Métodos Diagnósticos Consulta Rápida. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2012.
- [17]. Paula LB, Santos RS, Lima OS, Martelli de Paula NM, Reis ÁAS. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas ligações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. *Estudos*. 2010; 339(2):199-208. Disponível em: <<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/viewFile/2603/1602>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [18]. Grijó LSPM. Reconhecimento e Abordagem do Cancro da Mama Hereditário. [Dissertação] Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2014. Disponível em: <<http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis2/anexo.php?id=9e577895c7e753e2>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [19]. Vinay K, *et al.* Robbins e Cotran, Patologia Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010.
- [20]. Kote-Jarai Z, *et al.* BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British Journal of Cancer*. United Kingdom. 2011; 105(8):1230–4. Disponível em: <<http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n8/full/bjc2011383a.html>>. Acesso em: 02 set. 2015.
- [21]. Leongamornlert D, *et al.* Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *British Journal of Cancer*. United Kingdom. 2012; 106(10):1697–1701. Disponível em: <<http://www.nature.com/bjc/journal/v106/n10/full/bjc2012146a.html>>. Acesso em: 01 nov. 2014.
- [22]. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ijso/2011/374012/>>. Acesso em: 01 nov. 2014.
- [23]. Agalliu I, *et al.* Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(3):1112–20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722558/>>. Acesso em: 01 nov. 2014.
- [24]. Narod SA, *et al.* Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer*. United Kingdom. 2008; 99(2):371–4. Disponível em: <<http://www.nature.com/bjc/journal/v99/n2/full/6604453a.html>>. Acesso em: 01 nov. 2014.
- [25]. Daly, M.B. The Impact of Social Roles on the Experience of Men in BRCA1/2 Families: Implications for Counseling. *Journal of genetic counseling*. 2009; 18(1):42–8. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629810/>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [26]. Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. *Rev. Saúde e Pesquisa*. 2013; 6(1):131-40. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2620/1855>>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [27]. Michelli RAD, *et al.* Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. *Rev Bras Mastologia*. 2013; 23(2):52-8. Disponível em: <http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS-v23n2_52-58.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2015.
- [28]. Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Rev Bras Enferm*. 2011; 64(6):1016-21. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2015.