

SEQUENCIAMENTO GENÉTICO DAS MUTAÇÕES DE BRCA1 E BRCA 2 E CONDUTAS, UMA REVISÃO

GENETIC SEQUENCING OF BRCA1 AND BRCA2 MUTATIONS AND CONDUCT, A REVIEW

SECUENCIACIÓN GENÉTICA DE MUTACIONES BRCA1 Y BRCA2 Y CONDUCTA, UNA REVISIÓN



10.56238/edimpacto2025.090-095

Lívia Teotônio Trufeli

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) - Campus Ribeirão Preto
E-mail: livia.trufeli@sou.unaerp.edu.br

Amanda Kriegel Degan

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) - Campus Ribeirão Preto
E-mail: amandakdegan@hotmail.com

Gabriel de Oliveira e Silva Favero

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) - Campus Ribeirão Preto
E-mail: gabriel.favero@sou.unaerp.edu.br

Livia Maria Della Porta Cosac

Doutora pela Universidade de São Paulo e Docente do curso de Medicina na Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) - Campus Ribeirão Preto
E-mail: dellaportalivai@yahoo.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de mama (CM) é uma série de malignidade que atinge a glândula mamária, sendo o câncer mais comum no mundo. Em 2023, no Brasil a incidência foi de 42 casos a cada 100.000 mulheres.

Tem como fatores de risco modificável o estilo de vida e os não modificáveis o avanço da idade e alterações gênicas, sendo os principais genes BRCA1 e BRCA2.
OBJETIVO: Esta revisão visa analisar as mutações dos principais genes do CM, BRCA1 e BRCA2, e sua relevância na prática médica.

MÉTODOS: Foram selecionados artigos em Inglês e Português publicados nos últimos 5 anos

nas bases de dados PubMed e Scielo com as palavras chaves: breast cancer, genes e BRCA1 E BRCA2.

RESULTADOS: Dados elucidam que cerca de 5 a 10% dos casos de CM tem relação com hereditariedade, sendo que em 30% dos pacientes com CM tinham histórico familiar positivo.

São genes supressores tumorais responsáveis pelo processamento correto das fitas de DNA.

Como esses genes realizam o reparo da fita de DNA inadequadamente ocorre o processo de apoptose, que é insuficiente para conter a multiplicação potencialmente oncogênica.

Além disso, aproximadamente 75% das mutações podem ocorrer ao longo da vida devido ao estilo de vida e variam de acordo com a



penetrância. Os dois genes são os mais relevantes, uma vez que o BRCA1 tem risco de desenvolver CM cerca de 57 a 65% e de câncer de ovário estima-se cerca de 20 a 50%. Enquanto que para o BRCA2 as estimativas são 35 a 57% e 5 a 23%, respectivamente, ademais, podem favorecer a oncogênese em outros locais como trompas, ovários, peritônio e pâncreas e no BRCA2, também, o melanoma. A importância de identificar essas mutações se dá pela possibilidade de repercussões clínicas, como a decisão de realizar mastectomia bilateral redutora de risco, ooforectomia ou triagem anual com ressonância magnética ou ultrassom transvaginal com doppler anual ou semestral ou quimioprofilaxia com Tamoxifeno.. Outra aplicabilidade dos testes genéticos é a discussão sobre o uso de agentes de platina ou de inibidores da polimerase para o tratamento do câncer, além de estratégias como a mastectomia contralateral redutora de risco, devido a esses fatores vêm aumentando seu uso desses testes. CONCLUSÃO: Em suma, o CM é o mais comum no mundo e apresenta relação com hereditariedade e mutações nos genes BRCA1 e 2 que são supressores tumorais, além do CM causam neoplasias em outros sítios e o reconhecimento de suas mutações permite melhor abordagem clínica no tratamento.

Palavras-chave: BRCA1. BRCA2. Mutações. Sequenciamento e Aplicabilidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer (BC) is a series of malignancies that affect the mammary gland, being the most common cancer in the world. In 2023, in Brazil, the incidence was 42 cases per 100,000 women. Modifiable risk factors include lifestyle, and non-modifiable risk factors include advancing age and genetic alterations, the main genes being BRCA1 and BRCA2. **OBJECTIVE:** This review aims to analyze the mutations of the main BC genes, BRCA1 and BRCA2, and their relevance in medical practice. **METHODS:** Articles in English and Portuguese published in the last 5 years in the PubMed and Scielo databases were selected using the keywords: breast cancer, genes, and BRCA1 and BRCA2. **RESULTS:** Data elucidate that approximately 5 to 10% of BC cases are related to heredity, and 30% of BC patients had a positive family history. These are tumor suppressor genes responsible for the correct processing of DNA strands. When these genes repair DNA strands improperly, apoptosis occurs, which is insufficient to contain potentially oncogenic multiplication. Furthermore, approximately 75% of mutations can occur throughout life due to lifestyle and vary according to penetrance. The two genes are the most relevant, since BRCA1 has a risk of developing breast cancer of about 57 to 65% and an estimated 20 to 50% risk of ovarian cancer. While for BRCA2 the estimates are 35 to 57% and 5 to 23%, respectively; moreover, they can favor oncogenesis in other locations such as the fallopian tubes, ovaries, peritoneum, and pancreas, and in BRCA2, also melanoma. The importance of identifying these mutations lies in the possibility of clinical repercussions, such as the decision to perform risk-reducing bilateral mastectomy, oophorectomy, or annual screening with magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound with annual or semi-annual Doppler, or chemoprophylaxis with Tamoxifen. Another application of genetic testing is the discussion about the use of platinum agents or polymerase inhibitors for cancer treatment, in addition to strategies such as risk-reducing contralateral mastectomy; due to these factors, the use of these tests has been increasing. **CONCLUSION:** In summary, breast cancer is the most common cancer in the world and is related to heredity and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which are tumor suppressors. Besides breast cancer, these genes cause neoplasms in other sites, and the recognition of their mutations allows for a better clinical approach in treatment.

Keywords: BRCA1. BRCA2. Mutations. Sequencing and Applicability.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama (CM) es una serie de neoplasias malignas que afectan la glándula mamaria y es el cáncer más común en el mundo. En 2023, en Brasil, la incidencia fue de 42 casos por cada 100.000 mujeres. Los factores de riesgo modificables incluyen el estilo de vida, mientras que los no modificables incluyen la edad avanzada y las alteraciones genéticas, siendo los genes principales BRCA1 y BRCA2. **OBJETIVO:** Esta revisión busca analizar las mutaciones de los principales genes del CM, BRCA1 y BRCA2, y su relevancia en la práctica médica. **MÉTODOS:** Se seleccionaron artículos en inglés y portugués publicados en los últimos 5 años en las bases de datos PubMed y Scielo utilizando las palabras clave: cáncer de mama, genes, y BRCA1 y BRCA2. **RESULTADOS:** Los datos indican que aproximadamente entre el 5 y el 10 % de los casos de CM están relacionados con la herencia, y el 30 % de las pacientes con CM tenían antecedentes familiares. Estos genes supresores de tumores son responsables del correcto procesamiento de las cadenas de ADN. Cuando estos genes reparan incorrectamente las cadenas de ADN, se produce apoptosis, la cual es insuficiente para contener la multiplicación potencialmente oncogénica. Además, aproximadamente el 75% de las mutaciones pueden ocurrir a lo largo de la vida debido al estilo de vida y varían según la penetrancia. Los dos genes son los más relevantes, ya que BRCA1 tiene un riesgo de desarrollar cáncer de mama de aproximadamente el 57% al 65% y un riesgo estimado del 20% al 50% de cáncer de ovario. Mientras que para BRCA2 las estimaciones son del 35% al 57% y del 5% al 23%, respectivamente; además, pueden favorecer la oncogénesis en otras localizaciones como las trompas de Falopio, los ovarios, el peritoneo y el páncreas, y en BRCA2, también el melanoma. La importancia de identificar estas mutaciones radica en la posibilidad de repercusiones clínicas, como la decisión de realizar una mastectomía bilateral para reducir el riesgo, una ooforectomía, un cribado anual con resonancia magnética o una ecografía transvaginal con Doppler Doppler anual o semestral, o la quimioprofilaxis con tamoxifeno. Otra aplicación de las pruebas genéticas es el debate sobre el uso de platino o inhibidores de la polimerasa para el tratamiento del cáncer, además de estrategias como la mastectomía contralateral para reducir el riesgo; debido a estos factores, el uso de estas pruebas ha ido en aumento. **CONCLUSIÓN:** En resumen, el cáncer de mama es el cáncer más común en el mundo y está relacionado con la herencia y con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que son supresores tumorales. Además del cáncer de mama, estos genes causan neoplasias en otras localizaciones, y el reconocimiento de sus mutaciones permite un mejor enfoque clínico en el tratamiento.

Palabras clave: BRCA1. BRCA2. Mutaciones. Secuenciación y Aplicabilidad.



1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama no ano de 2021 foi reconhecido como o câncer mais comum e com um grande número de óbitos pelo mundo. No Brasil a incidência foi de cerca de 42 casos a cada 100.000 mulheres em 2023. (URBAN, L. A. B. D. et al.,2023)

O câncer de mama possui uma relação com a hereditariedade, variando de 5 a 10% dos casos. Em alguns estudos epidemiológicos elucidou-se que 30% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentavam histórico familiar positivo. (DUFLOTH, R. M. et al., 2005)

Os principais genes descritos na carcinogênese são os BRCA1 e BRCA2. Já foram descritas mais de 600 mutações no primeiro e no segundo já identificou 450 mutações. (DUFLOTH, R. M. et al., 2005) Sabe-se que o BRCA1 tem risco de desenvolver câncer de mama cerca de 57 a 65% e de câncer de ovário estima-se cerca de 20 a 50%. Enquanto que para o BRCA2 as estimativas são 35 a 57% e 5 a 23%, respectivamente. (Rebbeck TR, 2018)

Ambos os genes são supressores tumorais essenciais para o reparo das fitas duplas de DNA que são quebradas. O BRCA1 exerce um importante papel na integridade genômica, uma vez que auxilia na formação dos fusos mitóticos e no controle do ciclo celular. Já o BRCA2 parece estar envolvido com a catalisação da formação da cadeia e com o início da recombinação homóloga. (Narod SA, Salmena L.,2011)

As células que estão ausentes desses genes não conseguem efetuar o reparo de modo adequado, o que tem como consequência junção de extremidades não homólogas e acúmulo de rearranjos cromossômicos. Apesar de ocorrer apoptose, algumas células filhas mutantes de caráter estável, continuam se multiplicando com potencial metastático (Narod SA, Salmena L.,2011)

As mutações no gene BRCA1 leva a carcinomas ductais invasivos e cerca de 15% apresentam características medulares e grau 3, podendo apresentar infiltrado linfocitário. Outros tipos, também ocorrem como ER-negativos e PR-negativos e cerca de 10% dos cânceres de mama triplo negativo precoce, em especial aos que apresentam queratina epiteliais do tipo ck5 ou ck6. (. Tsang JYS, Tse GM, 2020)

Os estudos elucidam que o risco de desenvolver mutações nesses genes ao longo da vida pode chegar a 75%, no entanto, a intensidade dessas mutações podem variar de acordo com a penetrância. Foi ilustrado que as diferenças geográficas e os riscos expostos no início da vida possuem extrema importância nesse processo. (Narod SA, Salmena L.,2011)

Além do câncer de mama, esses genes (BRCA1 e BRCA2) se associam a outras neoplasias, como as que acometem as trompas, ovários, peritônio e pâncreas. O BRCA2 apresenta um risco mais amplo, acoplando o melanoma. No entanto, no homem o risco de câncer de mama é menor que na mulher, mas pode apresentar maior risco de melanoma, câncer de pâncreas e principalmente neoplasia de próstata maligna. (. Tsang JYS, Tse GM, 2020)



2 OBJETIVO

Esta revisão da literatura tem como objetivo elucidar a importância do sequenciamento genético para sua implicação clínica, tanto para tratamento como rastreamento e prevenção do Câncer de mama.

3 METODOLOGIA

Para a realização dessa revisão de literatura foram utilizadas como bases digitais o PubMed e Scielo com os operadores booleanos “BRCA AND CONDUCTS”, “BRCA MUTATIONS NOT PATHOLOGY” e descritores como BRCA1 e BRCA2. Os idiomas em inglês e português, dentro do intervalo de 20 anos. Foram excluídos os artigos que não abordavam sobre as condutas frente à mutação genética. Foram identificados 1280 artigos, porém foram selecionados 10 artigos que cumpriam os critérios de inclusão para esta pesquisa.

4 RESULTADOS

O gene BRCA1 foi identificado em 7% das mulheres jovens, ou seja, com menos de 50 anos, que foram diagnosticadas com câncer de mama e apresentavam a maioria tumores do tipo HER-positivo. No entanto, nessas pacientes os genes TP53 e PIK3CA apresentam maior incidência, cerca de 25% dos casos. (Anastasiadi Z, et.al. 2017) Os cânceres de mama de caráter hereditário, em especial com mutações no gene BRCA1, são mais comuns em mulheres com menos de 50 anos e são do tipo triplo negativo. (Tsang JYS, Tse GM, 2020)

A identificação dessas mutações apresenta repercussões clínicas importantes, uma vez que permite a avaliação de risco e o manejo clínico dessa comorbidade, como por exemplo pode ser realizada mastectomia bilateral redutora de risco, ooforectomia ou triagem anual com ressonância magnética para essas pacientes com genotipagem elucidando a presença de mutação nesses genes. Além dessas medidas, os testes genéticos identificando essas mutações permitem a discussão sobre o uso de agentes de platina ou de inibidores da polimerase para o tratamento do câncer, além de estratégias como a mastectomia contralateral redutora de risco. Desse modo, as recomendações para a realização de testes genéticos vêm aumentando.(Rebbeck TR, et.al. 2018)

As mutações BRCA1 e BRCA2 apresentam risco de câncer de ovário, além do câncer de mama. Por este fato, os estudos vêm mostrando que a realização de Ultrassom transvaginal com Doppler semestral ou anual em mulheres com mais de 35 anos ou iniciando 5 a 10 anos antes do caso índice associado a dosagem de CA-125 podem auxiliar no diagnóstico precoce. Apesar de na literatura não apresentar redução de mortalidade, essas medidas de rastreamento seguem sendo recomendadas nas pacientes de alto risco. (Pruthi S, et.al., 2010)



Outra medida que foi observado em grande estudo norte-americano foi que o uso de moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, Tamoxifeno, podem auxiliar na redução de 50% do risco em mulheres com alto risco, após menopausa com uso por 5 anos. Em outro estudo, portadores de BRCA2 apresentaram redução do risco de câncer de mama contralateral, enquanto sem alteração do risco em portadoras da mutação de BRCA1. No entanto, ainda é controverso o uso dessas medicações, uma vez que a maioria dos cânceres de mama decorrentes dessas mutações são receptor de estrogênio negativo, além disso essa quimioprofilaxia não exclui o risco de desenvolver câncer de mama em portadoras dessas mutações, no entanto, apresentam efeito protetor para osteoporose. (Pruthi S, et.al., 2010)

Outro ponto que deve ser avaliado é o uso de anticoncepcionais orais em pacientes portadores de mutações BRCA 1 e 2. Os estudos mostraram que o uso desses métodos por 3 anos apresentou redução do risco de câncer de ovário, no entanto, o uso prolongado apresenta uma discreta elevação do risco de câncer de mama nessas portadoras. (Pruthi S, et.al., 2010)

O exercício físico apresenta inúmeros benefícios para a saúde, tanto em prevenção quanto tratamento de comorbidades. Nas mutações nos genes BRCA, a prática de atividade física mostrou-se importante na prevenção do câncer de mama em pacientes adolescentes e jovens portadores dessas alterações genéticas, reforçando a necessidade de iniciar essa prática precoce nessas pacientes para redução de risco. (Bucy AM, et.al., 2022)

Devido a incidência e a importância da realização dos testes genéticos para identificação precoce dessas mutações em genes BRCA1 e BRCA2 já que permitem medidas de rastreio e intervenções. Assim, estudos estão dando início a protocolos para que esses testes sejam realizados de modo eficaz e de baixo custo, como o HISPANEL, que tem o fito de auxiliar na triagem na américa latina e em países hispanicos.(Rebbeck TR, et.al. 2018)

5 CONCLUSÃO

Conclui-se com essa revisão que o sequenciamento das mutações de BRCA1 e BRCA2 podem auxiliar na decisão de prevenção como uso de métodos contraceptivos e exercício físico, profilaxia com Tamoxifeno, métodos de rastreio e a faixa etária e também na escolha terapêutica. Ainda é necessário novos estudos para que seja possível realização de novas diretrizes com planos terapêuticos e de rastreio elaborados e direcionados às portadoras dessas mutações.



REFERÊNCIAS

1. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harassis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017 Sep;69(3):313-317. doi: 10.1007/s13304-017-0424-1. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28260181.
2. Chen B, Zhang G, Li X, Ren C, Wang Y, Li K, Mok H, Cao L, Wen L, Jia M, Li C, Guo L, Wei G, Lin J, Li Y, Zhang Y, Han-Zhang H, Liu J, Lizaso A, Liao N. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020 Feb 24;12(4):3140-3155. doi: 10.18632/aging.102783. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32091409; PMCID: PMC7066887.
3. Criscitiello C, Corti C. Breast Cancer Genetics: Diagnostics and Treatment. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 6;13(9):1593. doi: 10.3390/genes13091593. PMID: 36140761; PMCID: PMC9498728.
4. DUFLOTH, R. M. et al.. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 123, n. 4, p. 192–197, 2005
5. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med.* 2011 Nov;12(66):445-53. PMID: 22127115.
6. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, Olah E, Olopade OI, Solano AR, Teo SH, Thomassen M, Weitzel JN, Chan TL, Couch FJ, Goldgar DE, Kruse TA, Palmero EI, Park SK, Torres D, van Rensburg EJ, McGuffog L, Parsons MT, Leslie G, Aalfs CM, Abugattas J, Adlard J, Agata S, Aittomäki K, Andrews L, Andrusilis IL, Arason A, Arnold N, Arun BK, Asseryanis E, Auerbach L, Azzollini J, Balmaña J, Barile M, Barkardottir RB, Barrowdale D, Benitez J, Berger A, Berger R, Blanco AM, Blazer KR, Blok MJ, Bonadona V, Bonanni B, Bradbury AR, Brewer C, Buecher B, Buys SS, Caldes T, Caliebe A, Caligo MA, Campbell I, Caputo SM, Chiquette J, Chung WK, Claes KBM, Collée JM, Cook J, Davidson R, de la Hoya M, De Leeneer K, de Pauw A, Delnatte C, Diez O, Ding YC, Ditsch N, Domchek SM, Dorfling CM, Velazquez C, Dworniczak B, Eason J, Easton DF, Eeles R, Ehrencrona H, Ejlertsen B; EMBRACE; Engel C, Engert S, Evans DG, Faivre L, Feliubadaló L, Ferrer SF, Foretova L, Fowler J, Frost D, Galvão HCR, Ganz PA, Garber J, Gauthier-Villars M, Gehrig A; GEMO Study Collaborators; Gerdes AM, Gesta P, Giannini G, Giraud S, Glendon G, Godwin AK, Greene MH, Gronwald J, Gutierrez-Barrera A, Hahn E, Hauke J; HEBON; Henderson A, Hentschel J, Hogervorst FBL, Honisch E, Imyanitov EN, Isaacs C, Izatt L, Izquierdo A, Jakubowska A, James P, Janavicius R, Jensen UB, John EM, Vijai J, Kaczmarek K, Karlan BY, Kast K, Investigators K, Kim SW, Konstantopoulou I, Korach J, Laitman Y, Lasa A, Lasset C, Lázaro C, Lee A, Lee MH, Lester J, Lesueur F, Liljegren A, Lindor NM, Longy M, Loud JT, Lu KH, Lubinski J, Machackova E, Manoukian S, Mari V, Martínez-Bouzas C, Matrai Z, Mebirouk N, Meijers-Heijboer HEJ, Meindl A, Mensenkamp AR, Mickys U, Miller A, Montagna M, Moysich KB, Mulligan AM, Musinsky J, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Ngeow J, Nguyen HP, Niederacher D, Nielsen HR, Nielsen FC, Nussbaum RL, Offit K, Öfverholm A, Ong KR, Osorio A, Papi L, Papp J, Pasini B, Pedersen IS, Peixoto A, Peruga N, Peterlongo P, Pohl E, Pradhan N, Prajzendanc K, Prieur F, Pujol P, Radice P, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Rhiem K, Robson M, Rodriguez GC, Rogers MT, Rudaitis V, Schmidt AY, Schmutzler RK, Senter L, Shah PD, Sharma P, Side LE, Simard J, Singer CF, Skytte AB, Slavin TP, Snape K, Sobol H, Southey M, Steele L, Steinemann D, Sukiennicki G, Sutter C, Szabo CI, Tan YY, Teixeira MR, Terry MB, Teulé A, Thomas A, Thull DL, Tischkowitz M, Tognazzo S, Toland AE, Topka S, Trainer AH, Tung N, van Asperen CJ, van der Hout AH, van der Kolk LE, van der Luijt RB, Van Heetvelde M, Varesco L, Varon-Mateeva R, Vega A, Villarreal-Garza C, von Wachenfeldt A, Walker L, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weber BHF, Yannoukakos D, Yoon SY, Zanzottera C, Zidan J, Zorn KK, Hutten Selkirk CG, Hulick PJ, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Antoniou AC, Nathanson KL. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.*



2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29446198; PMCID: PMC5903938.

7. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020 Jan;27(1):27-35. doi: 10.1097/PAP.0000000000000232. PMID: 31045583.

8. URBAN, L. A. B. D. et al.. Recommendations for breast cancer screening in Brazil, from the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, the Brazilian Society of Mastology, and the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations. **Radiologia Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 207–214, jul. 2023.

9. Bucy AM, Valencia CI, Howe CL, Larkin TJ, Conard KD, Anderlik EW, Valdivi SI, Bea JW. Physical Activity in Young BRCA Carriers and Reduced Risk of Breast Cancer. *Am J Prev Med*. 2022 Nov;63(5):837-845. doi: 10.1016/j.amepre.2022.04.022. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738959; PMCID: PMC9900869.

10. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2010 Dec;85(12):1111-20. doi: 10.4065/mcp.2010.0414. PMID: 21123638; PMCID: PMC2996153.