

SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA E SUA RELAÇÃO COM OS GENES BRCA1 E BRCA2

HEREDITARY PREDISPOSITION SYNDROME TO BREAST CANCER AND ITS RELATIONSHIP WITH BRCA1 AND BRCA2 GENES

¹SILVA, Giovanna Cadamuro Rosa; ¹OLIVEIRA, Emanoele Carvalho Bueno; ²GATTI, Luciano Lobo; ²RASMUSSEN, Lucas Trevizani.

¹ Acadêmicos do Curso de Biomedicina - Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM ²Professores Doutores do Curso de Biomedicina

RESUMO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo um grave obstáculo para o aumento da expectativa de vida. No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo mais comum e o primeiro em causa de morte em mulheres, e tem aumentado constantemente no decorrer das últimas três décadas, sendo a hereditariedade um dos fatores para o desenvolvimento dessa doença. A Síndrome da Predisposição Hereditária ao Câncer é uma doença genética, associada a maior prevalência de neoplasias em membros da mesma família. A mulher que possui alterações genéticas herdadas da família, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2, que são considerados genes supressores tumorais, possuem risco elevado de desenvolver câncer de mama. O presente estudo realizou uma análise relacional entre a síndrome de predisposição hereditária, o câncer de mama e os genes BRCA1 e BRCA2, e buscou evidenciar a interação entre os mesmos e/com a etiologia da doença. Foram usados como fonte de análise artigos científicos indexados nas plataformas virtuais *PubMed*, *SciELO* e *Google Scholar*. Na década de 90 foram realizados estudos que revelaram que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 contribuem para o elevado risco de câncer de mama e ovário. O primeiro gene descrito relacionado à síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário foi BRCA1, esse gene foi mapeado no cromossomo 17q12-21 e sua descoberta foi decorrente de estudos de ligação de membros das famílias com múltiplos casos de câncer de mama e ovário. O BRCA2 foi o segundo gene descrito e associado à predisposição hereditária ao câncer de mama, ovário e outros tumores, localizando-se no cromossomo 13q12-13. Foi descrito famílias com vários casos de câncer de mama, estando ligados ao BRCA1 em 52% e BRCA2 em 32%, por outro lado, em famílias com câncer de mama e ovário, a doença estava ligada a BRCA1 em 84% e BRCA2 em 14% dos casos. Tendo em vista os aspectos apresentados, observou-se que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão ligadas ao desenvolvimento do câncer de mama, e as pessoas com predisposição hereditária estão mais susceptíveis a tais mutações.

Palavras-chave: BRCA1; BRCA2; Câncer de mama; Genes.

ABSTRACT

Cancer is the main public health problem in the world, being a serious obstacle to the increase in life expectancy. In Brazil, breast cancer is the second most common type and the first cause of death in women, and it has constantly increased over the last three decades, with heredity being one of the factors for the development of this disease. Hereditary Cancer Predisposition Syndrome is a genetic disease associated with a higher prevalence of cancer in members of the same family. Women who have inherited genetic alterations in the family, especially in the BRCA1 and BRCA2 genes, which are considered tumor suppressor genes, are at high risk of developing breast cancer. The present study carried out a relational analysis between the hereditary predisposition syndrome, breast cancer and the BRCA1 and BRCA2 genes, and sought to highlight the interaction between them and/with the etiology of the disease. Scientific articles indexed in the *PubMed*, *SciELO* and *Google Scholar* virtual platforms were used as a source of analysis. In the 1990s, studies were carried out that revealed that mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes contribute to an increased risk of breast and ovarian cancer. The first gene described related to hereditary predisposition syndrome to breast and ovarian cancer was BRCA1, this gene was mapped on chromosome 17q12-21 and its discovery was the result of linkage studies of family members with multiple cases of breast and ovarian cancer. BRCA2 was the second gene

described and associated with hereditary predisposition to breast, ovarian and other tumors, located on chromosome 13q12-13. Families with several cases of breast cancer have been described, being linked to BRCA1 in 52% and BRCA2 in 32%, on the other hand, in families with breast and ovarian cancer, the disease was linked to BRCA1 in 84% and BRCA2 in 14 % of cases. In view of the aspects presented, it was observed that mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are linked to the development of breast cancer, and people with a hereditary predisposition are more susceptible to such mutations.

Keywords: BRCA1; BRCA2; Breast cancer; genes.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, e está entre as principais causas de morte antes dos 70 anos de idade em todos os países. Trata-se de uma patologia multifatorial e complexa sobre a qual existem diversos questionamentos que a ciência ainda não explicou. A literatura é clara em afirmar o envolvimento do componente genético na etiologia da doença, porém as incertezas são muitas quanto a como estes componentes influenciam no mecanismo molecular que podem favorecer o aparecimento da doença. (INCA, 2019).

O câncer constitui um grave obstáculo para o aumento da expectativa de vida, sobretudo em países subdesenvolvidos, em que aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem nesses países. (INCA, 2019). A incidência e mortalidade por tal patologia vem aumentando, tanto pelo envelhecimento e pelo crescimento populacional, como pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. (SUNG *et al.*, 2021).

Sabe-se que o fator hereditário está diretamente ligado a diversos tipos de câncer e evidenciar as interações entre a Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC), mais especificamente ao câncer de mama, foco deste trabalho, e os genes BRCA1 e BRCA2 (do inglês, *Breast cancer gene 1/2*), pode representar um melhor entendimento de alguns mecanismos, favorecendo o diagnóstico precoce e aumentando as chances de cura, bem como proporcionar uma melhor qualidade de vida às mulheres afetadas. (INCA, 2019).

A SPHC é uma doença genética, associada a maior prevalência de neoplasias em membros da mesma família. Possui um padrão de herança autossômico dominante. Indivíduos acometidos por essa síndrome possuem uma chance de 50% de transmitir a alteração genética aos seus filhos em cada gestação. (BARBOSA, 2018).

O câncer de mama acometeu aproximadamente 2,3 milhões de mulheres no ano de 2020, representando 24,5% dos casos novos por câncer no ano. Além disso, é a causa mais frequente de morte por câncer nesta população, responsável por aproximadamente 684.996 óbitos em 2020. (IARC, 2021).

No Brasil, o câncer de mama é também a principal causa de morte por câncer em mulheres. Sua incidência e mortalidade tendem a crescer progressivamente a partir dos 40 anos. (INCA, 2019).

Da quantidade total de casos de câncer de mama diagnosticados a cada ano, estima-se que 5 a 10% sejam hereditários, ou seja, causados por uma alteração genética herdada, que confere a seu portador um risco de desenvolver câncer maior que o da população. Os principais genes que, ao sofrerem mutações, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, são os genes supressores tumorais BRCA1 e BRCA2. (MIKI *et al.*, 1994).

Tais genes estão relacionados às principais características do metabolismo celular, como o reparo de danos ao DNA, a regulação da expressão gênica e o controle do ciclo celular. (COELHO *et al.*, 2018).

Dada a importância da síndrome de predisposição hereditária ao câncer na etiologia das neoplasias, e o pouco conhecimento acerca da interação da SPHC com os genes BRCA1 e BRCA2, julgamos interessante a realização da revisão, na tentativa de se estabelecer possível associação entre estes, bem como correlacionar a participação destes aos achados clínicos dos pacientes. Acreditamos que tais aspectos, aliados ao diagnóstico molecular, prognóstico e o possível tratamento preventivo, possam ser aplicados futuramente na área clínica.

Deste modo, o presente estudo através de uma revisão bibliográfica realizou uma análise relacional entre a síndrome de predisposição hereditária, o câncer de mama e os genes BRCA1 e BRCA2, e buscou evidenciar a interação entre os mesmos e/com a etiologia da doença.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de forma analítica. Foram usados, como fonte de análise, artigos científicos indexados nas plataformas virtuais *PubMed*, *SciELO* e *Google Scholar*. Para a busca dos artigos, foram utilizados os unitermos: Câncer de mama; Síndrome de predisposição hereditária; genes BRCA1; genes BRCA2.

Os artigos foram escolhidos mediante a leitura dos respectivos resumos, em seguida seus conteúdos foram analisados por meio da leitura integral e quando pertinente, utilizados na confecção do presente trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Câncer de mama e sua prevalência

O câncer de mama provém do acúmulo de mutações nas células da mama, o qual dá início à divisão desordenada das células afetadas. A multiplicação desorganizada e rápida dessas células resulta na formação dos tumores, que possuem potencial de invasão para outros tecidos. (DE LIMA; DONATO, 2020). No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo mais comum, logo após o câncer de pele, sendo o primeiro em causa de morte em mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2019 houve uma estimativa de 18.068 mortes, e em 2020 de 66.280 novos casos. (INCA, 2021).

A mortalidade do câncer de mama no Brasil tem aumentado significativamente, no decorrer das últimas três décadas, nas cinco macrorregiões do país. Nas Américas Central e do Sul, no ano de 2014 as mais altas taxas de incidência e mortalidade foram registradas na Argentina, Brasil e Uruguai. Esse crescimento deve-se às mais variadas causas, podendo ser citada, como exemplo, a maior exposição das mulheres a fatores de risco devido aos processos de urbanização e de mudanças de estilo de vida, o que se agrava com o envelhecimento registrado na população brasileira. (MIGOWSKI *et al.*, 2018).

Diversos outros fatores estão relacionados ao câncer de mama, tais fatores podem ser comportamentais, hormonais e hereditários. Como comportamentais, podem ser listados a obesidade, o sedentarismo, o consumo de bebida alcoólica e a exposição frequente a radiações ionizante. Como hormonais, tem-se a menarca antes dos 12 anos, não ter tido filhos, primeira gestação após os 30 anos, não ter amamentado, menopausa após os 55 anos, ter feito uso de contraceptivos orais por tempo prolongado e ter feito reposição hormonal pós-menopausa. Como hereditários, tem-se o histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama em homens e câncer de mama em mulheres, principalmente antes dos 50 anos. No caso do câncer hereditário, a mulher que possui alterações genéticas herdadas da família, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2, possuem risco elevado de desenvolver

câncer. Apenas 5 a 10% dos casos da doença estão relacionados a esses fatores. (INCA, 2021; MIKI *et al.*, 1994).

Sabe-se que mulheres com mutações no gene BRCA1 possuem entre 55 e 65% de chances de desenvolver essa patologia, enquanto as que apresentam mutação no BRCA2 possuem cerca de 45% de chances. As mulheres com mais risco de ter essas mutações são as que possuem ao menos um parente de primeiro grau com câncer de mama antes dos 50 anos. (MATOS; RABELO; PEIXOTO, 2021).

Uma solução sanitária efetiva em relação ao custo-benefício no combate ao câncer de mama se dá pelos programas de rastreamento da doença, que foram bem estruturados e têm um variado elenco de ferramentas gerenciais. Há cerca de duas décadas, alguns países desenvolvidos que conseguiram implantar programas de rastreamento do câncer de mama apresentaram reduções significativas da sua mortalidade. (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013).

Se faz necessário ressaltar que o câncer de mama não acomete somente mulheres. A incidência em homens embora seja rara, também ocorre e representa cerca de 1% do total de casos. A susceptibilidade de pessoas do sexo masculino ao câncer de mama está diretamente relacionada ao histórico familiar de câncer de mama e tumores de próstata. Por conta da baixa ocorrência, o diagnóstico é realizado mais tardiamente por desconhecimento do problema pelo paciente e, muitas vezes, pelo médico. (HAAS; COSTA; PROENÇA, 2009; DE LIMA; DONATO, 2020). Mutações no gene BRCA1 podem ser relacionadas a alguns casos de câncer de mama masculino, porém o maior risco de desenvolvimento dessa patologia está relacionado a mutações no gene BRCA2 em pessoas com idade inferior a 60 anos e que apresentam histórico familiar. (HAAS; COSTA; PROENÇA, 2009).

Síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama

Os casos de câncer de mama podem ser classificados em esporádicos ou hereditários. Os cânceres esporádicos são ocasionados por mutações esporádicas em células somáticas e tumorais, não se relacionando com a presença de mutações germinativas em genes relacionados com o desenvolvimento da doença. O enfermo não possui histórico familiar para câncer e na maioria dos casos não há um diagnóstico precoce. Correspondem a cerca de 90% dos casos de câncer em todo o mundo. (STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009).

Por outro lado, os cânceres de mama considerados hereditários correspondem entre cerca de 5% e 10% dos casos no mundo. Também denominado de Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC do inglês, *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*), onde conferem um risco elevado de câncer comparado ao restante da população, caracteriza-se pela presença de mutações germinativas nos genes de susceptibilidade, BRCA1, BRCA2, TP53 (do inglês, *Tumor Protein 53*), PTEN (do inglês, *Phosphatase and tensin homolog*) e CHEK2 (do inglês, *Checkpoint kinase 2*) associadas com uma maior probabilidade ao desenvolvimento da doença, além de um forte histórico familiar para câncer de mama e outros tipos, como melanoma, câncer pancreático, próstata e útero. O diagnóstico é precoce em grande parte dos casos e ao submeter o paciente e seus familiares a testes genéticos, é observado um padrão de herança autossômica dominante. (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013; TIMOTEO *et al.*, 2018; ESTANISLAU; AGOSTINHO, 2019).

Na década de 90, foram realizados estudos que revelaram a contribuição de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 para o elevado risco de câncer de mama e ovário. (COELHO *et al.*, 2018; MAVADDAT *et al.*, 2010). O primeiro gene descrito relacionado à síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário foi o BRCA1. Esse gene foi mapeado no cromossomo 17q12-21 e sua descoberta foi decorrente de estudos de ligação de membros das famílias com múltiplos casos de câncer de mama e ovário. O BRCA2 foi o segundo gene descrito e associado à predisposição hereditária ao câncer de mama, ovário e outros tumores, este, localizado no cromossomo 13q12-13. Ambos os genes são considerados supressores tumorais. (WOOSTER *et al.*, 1994).

Cerca de 30% dos pacientes diagnosticadas com HBOC apresentam mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Para as portadoras, o risco de desenvolvimento de câncer de mama é de 50 a 80% até os 80 anos e 30 a 50% para câncer de ovário. (CLARK; DOMCHEK, 2011). A verificação precoce realizada para identificar a presença de mutações no BRCA1 e BRCA2 colabora na tomada de ações preventivas. Além disso, quando são detectadas pelo diagnóstico molecular, o teste genético pode ser estendido para familiares da paciente analisada, ampliando o programa de prevenção. (PETELIN *et al.*, 2018).

É de grande importância que todos os pacientes que são diagnosticados com doenças genéticas, bem como seus familiares, tenham um acompanhamento genético aquedado, possibilitando, assim, evidenciar os fatores genéticos associados ao

fenótipo observado. Tal acompanhamento, não ocorre no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, para oferecer um teste genético com competência a um paciente ou familiar, o profissional deve estar preparado para lidar com possíveis consequências médicas, psicológicas e sociais de um resultado positivo, negativo ou ambíguo, o que também não é visto no cenário nacional. (GARBER; OFFIT, 2005; ESTANISLAU; AGOSTINHO, 2019).

Oncogenes

O processo de formação do câncer denomina-se oncogênese. Tal processo geralmente ocorre lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere, dando início a um tumor visível. (NUSSBAUM, *et al.*, 2008; INCA, 2019).

As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que são encarregados pela ativação da proliferação celular e diferenciação. Dessa forma, alterações nesses genes representam um processo de proliferação desordenado, característica indispensável para o processo de carcinogênese. (INCA, 2019; NUSSBAUM, *et al.*, 2008; WARD, 2002).

Quando mutados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes, os quais codificam proteínas alteradas que passam a estimular a proliferação celular, tendo ganho de função, aumentando o estímulo à divisão celular, promovendo o desenvolvimento tumoral. A ativação destes genes atua de forma dominante, a mutação de um único alelo pode ser suficiente para conferir crescimento, levando à neoplasia. (INCA, 2019; NUSSBAUM, *et al.*, 2008; WARD, 2002). As mutações envolvendo oncogenes são denominadas mutações ativantes, e podem ocorrer por mecanismos como translocação cromossômica, amplificação genica, inserção retroviral e mutação pontual. (WARD, 2002).

Os genes supressores de tumor evitam a reprodução descontrolada das células, estando envolvidos no controle da multiplicação e da diferenciação celular. Em conjunto, estes genes atuam como um sistema coordenado e eficaz que impede a proliferação celular desordenada após agressões e controlam a apoptose, desempenhando papel fundamental na manutenção da integridade do genoma. Entre os genes supressores de tumor identificados como mutados em cânceres de mama pode-se citar: BRCA1, BRCA2 e TP53. (FILHO, 2019).

Genes BRCA1 e BRCA2

Somente em 1990, o gene de suscetibilidade para o câncer de mama foi mapeado e se encontra no braço longo do cromossomo 17, no intervalo 17q12-21, sendo isolado, sequenciado e nomeado de BRCA1 (figura 1) em 1995. Este foi encontrado contendo 23 exons, mas apenas 22 codificam uma proteína de 1.863 aminoácidos com peso molecular de 220kd. Sua estrutura pode ser dividida em três regiões: domínio RING (do inglês, *Really Interesting New Gene*), um fragmento central com uma região codificada a partir do exon 11, seguida por um domínio “coiled-coil” e terminada por uma região de repetições de domínios BRCT (BRCA1 C-terminal). Suas funções são transcrição, regulação, ativação dos pontos de checagem do ciclo celular e na via de reparo do DNA por recombinação homóloga. (MIKI *et al.*, 1994; NAROD; RODRÍGUEZ, 2011; FIGUEIREDO, 2014; COELHO *et al.*, 2018; PDQ, 2022).

Variantes patogênicas germinativas no BRCA1 predispõem ao alto risco de câncer de mama e de ovário. Os riscos ao longo da vida são tão altos quanto 80% para câncer de mama e 50% para câncer de ovário entre as mulheres portadoras, conferindo alto risco de câncer em idades mais jovens. (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

Um segundo gene de suscetibilidade ao câncer de mama, BRCA2 (figura 1), foi localizado em 1994 no braço longo do cromossomo 13 no intervalo 13q12-13, e foi sequenciado em 1995. O gene contém 27 exons, mas apenas 26 codificam uma proteína de 3.418 aminoácidos. A região amino-terminal de BRCA2 se liga à PALB2 (do inglês, *Partner and localizer of BRCA2*), enquanto oito domínios BRC (Domínio presente no gene BRCA2) são o sítio de ligação à RAD51, que tem função de reparar as quebras na dupla fita de DNA, uma etapa fundamental da recombinação homóloga, onde o pareamento com a cromátide irmã permite que esta seja usada como um molde no reparo da fita danificada. (COELHO *et al.*, 2018; PDQ, 2022; FIGUEIREDO, 2014).

Variantes patogênicas no BRCA2 estão associadas a múltiplos casos de câncer de mama em famílias, ao câncer de mama masculino, de ovário, de próstata e câncer de pâncreas. Quando há mutações germinativas que afetam apenas um alelo, tanto do gene BRCA1 quanto do gene BRCA2, conferem susceptibilidade aos cânceres de mama e ovário. (PDQ, 2022; ESTANISLAU; AGOSTINHO, 2019).

Foi descrito na literatura famílias com vários casos de câncer de mama, estando ligados ao BRCA1 em 52% e BRCA2 em 32%. Por outro lado, em famílias com câncer de mama e ovário, a doença estava ligada a BRCA1 em 84% e BRCA2 em 14% dos casos. (COELHO *et al.*, 2018).

Conforme Lajus (2010), em estudo realizado na população do Canadá, 0,1 – 0,8% da população do país é portadora de uma mutação no gene BRCA1. Na população de mulheres dos Estados Unidos, 36 a 85% são portadoras da mutação BRCA1.

No estudo de Gomes *et al.* (2011), a mutação mais comum encontrada foi 5382insC, comumente a mais identificada no mundo e é encontrada em judias Ashkenazi e em mulheres de origem Eslava.

Mais de 3.500 mutações foram relatadas em ambos os genes e as mutações são diferentes dependendo da raça. Em judias de origem Ashkenazi (descendentes da Europa Central e Oriental) diagnosticadas com câncer de mama, são observadas com maior frequência se comparado com outros caucasianos. Esta população abriga antigos alelos mutantes BRCA1 e BRCA2. A análise de mutações revelou o c. 5266dup, até recentemente referido na literatura como 5382insC, o c. 68_69del e mutações 4153delA em BRCA1, além de mutações 5946del em BRCA2. (KOBAYASHI *et al.*, 2013).

No estudo publicado por King *et al.* (2003, apud Figueiredo, 2014), foram identificadas três mutações prevalentes em judias Ashkezani, sendo duas no gene BRCA1 (185delAG e 5382insC) e uma no gene BRCA2 (6174delIT), que correspondem a mais de 90% de todas as mutações patogênicas de famílias HBOC. Nestas mulheres, aproximadamente 12% de todos os cânceres de mama são devido a uma mutação fundadora.

No estudo feito por Gomes *et al.* (2011) sobre a prevalência da mutação do gene BRCA1 e BRCA2 em uma população de 402 mulheres com câncer de mama no Brasil, 2,3% das mulheres brasileiras foram identificadas com mutações. A penetrância pode variar de acordo com a posição da mutação. No estudo feito por Dufloth *et al.* (apud Gomes *et al.*, 2011) com mulheres brasileiras, foi identificada a mutação 5382insC no gene BRCA1 em uma família em São Paulo e outra mutação no gene BRCA2 (S2219X) em duas famílias.

No estudo feito por Valle *et al.* (2017, apud Estanislau; Agostinho, 2019) com 135 famílias com mutações, verificou-se que 21 familiares apresentavam mutações nos genes BRCA1 e/ou BRCA2.

Com o intuito de compreender quais características histológicas pertenciam no carcinoma de mama hereditário, a pesquisa publicada pelo *Breast Linkage Consortium* relatou as características histológicas de mulheres com carcinoma de mama esporádico, comparando mulheres que apresentaram mutações do gene BRCA1 e do BRCA2. A presença de mutações do BRCA1 pode levar as células a alterações microscópicas, que podem ser observadas no exame histopatológico cirúrgico, em que referida pesquisa, apresentou maior grau nuclear, atividade mitótica aumentada, infiltrado linfoide exuberante e margens expansivas. Já com relação às mutações do BRCA2, foram observadas, no exame, alterações microscópicas como menor formação de túbulos, margens expansivas e diminuição da atividade mitótica. (ALVARENGA *et al.*, 2002).

Segundo Schmitt *et al.* (2001, apud Alvarenga *et al.*, 2002), foi demonstrado que a ligação entre grau histológico 3, receptor de estrógenos negativo, receptor de progesterona negativo e HER2 negativo é mais frequente nos carcinomas de mama hereditários do que os esporádicos. Diante de um caso de carcinoma de mama em paciente jovem, com receptor de estrógeno negativo, pouca formação de túbulos, grande atividade mitótica e com grau nuclear aumentado, este tumor pode estar relacionado a mutações do gene BRCA1, além de se associar com o gene BRCA2 quando houver menor formações de túbulos e menor atividade mitótica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude de todo o exposto, podemos afirmar que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão intimamente ligadas a SPHC e ao câncer, tendo em vista que as pessoas com predisposição hereditária estão mais susceptíveis a tais mutações e consequentemente, ao desenvolvimento do câncer de mama, dentre outros cânceres.

Desse modo, considerando que o câncer é, atualmente, o principal problema de saúde pública no mundo e sua incidência tem aumentado consideravelmente a cada ano, ao passo que tem reduzido a expectativa de vida das pessoas, é imprescindível abordar todas as possíveis causas de seu desenvolvimento em busca de sua melhor compreensão para futuros tratamentos e cura. Os estudos focados na SPHC, aliados ao diagnóstico molecular, prognóstico e o possível tratamento

preventivo, podem ser aplicados futuramente na área clínica, colaborando com a terapêutica e profilaxia, evidenciando a essencialidade do aconselhamento genético dos pacientes e seus familiares, o que permitirá que tenham o diagnóstico mais precoce possível, podendo aumentar consideravelmente as chances de cura e evitar sofrimento e gastos com tratamento. O diagnóstico precoce e acompanhamento genético não previnem, obviamente, a incidência, mas podem reduzir consideravelmente os óbitos por esta patologia que acomete tantas mulheres a cada ano.

REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, M. et al. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2002.
- APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: The Era of new susceptibility genes. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.
- BARBOSA, R. H. **Câncer é hereditário**. Disponível em: <<https://institutedecancer.com.br/cancer-e-hereditario/>>. Acesso em: 4 jan. 2022.
- CLARK, A. S.; DOMCHEK, S. M. Clinical management of hereditary breast cancer syndromes. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 16, n. 1, p. 17–25, 2011.
- COELHO, A. S. et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, p. 17–21, 2018.
- ESTANISLAU, G. G.; AGOSTINHO, L. DE A. Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e / ou ovário candidatos à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 : uma revisão de literatura. **Revista Científica da Faminas**, p. 81–96, 2019.
- DE LIMA, L. T.; DONATO, M. A. M. Perfil Epidemiológico Do Câncer De Mama No Brasil: Um Resgate Da Literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO**, v. 4, n. 3, p. 62, 2020.
- FIGUEIREDO, M. C. P. **Câncer de mama hereditário: rastreamento de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e busca de novos genes de susceptibilidade**. p. 1–203, 2014.
- FILHO, G. B.; Bogliolo/ patologia geral/ Geraldo Brasileiro Filho. - 6. ed - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 195 - 197, 2019.
- GARBER, J. E.; OFFIT, K. Hereditary cancer predisposition syndromes. **Journal of**

Clinical Oncology, v. 23, n. 2, p. 276–292, 2005.

GOMES, M. C. B. et al. Prevalência da mutação BRCA1 e BRCA2 em pacientes como cancer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 27, p. 24–28, 2011.

HAAS, P.; COSTA, A. B.; PROENÇA, A. Epidemiologia do câncer de mama em homens Epidemiology of breast cancer in men. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 68, n. 3, p. 476–81, 2009.

INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; Organização Mario Jorge Sobreira da Silva. - R. ed. **rev. atual. ampl.** - Rio de Janeiro: Inca, p. 111, 2019.

INCA. Câncer de mama: vamos falar sobre isso? / Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. 6. ed. **rev. atual.** - Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/cartilha-mama-6-edicao-2021_1.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2022.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **World Health Organization (WHO)**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 8 abr. 2022.

KOBAYASHI, H. et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). **Oncology Reports**, v. 30, n. 3, p. 1019–1029, 2013.

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, 2010.

MATOS, S. E. M.; RABELO, M. R. G.; E PEIXOTO, M. C. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020 / Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 13320–13330, 2021.

MAVADDAT, N. et al. Genetic susceptibility to breast cancer. **Molecular Oncology**, v. 4, n. 3, p. 174–191, 2010.

MIGOWSKI, A. et al. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II – New national recommendations, main evidence, and controversies. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 6, p. 1–16, 2018.

MIKI, Y. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. **Science**, v. 266, n. 5182, p. 66–71, 1994.

NAROD, S. A.; RODRÍGUEZ, A. A. Predisposición genética para el cáncer de mama:

Genes BRCA1 y BRCA2. **Salud Publica de Mexico**, v. 53, n. 5, p. 420–429, 2011.

NUSSBAUM, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. (2008) Thompson & Thompson - Genética Médica. Sétima Edição. **Editora Guanabara Koogan S.A.**, Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.

PDQ® Cancer Genetics Editorial Board. PDQ Genetics of Breast and Gynecologic Cancers. Bethesda, MD: **National Cancer Institute**. Updated <22/04/2022>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq>. Accessed <05/05/2022>. [PMID: 26389210].

PETELIN, L. et al. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. **Genetics in Medicine**, v. 20, n. 10, p. 1145–1156, 2018.

PORTO, M. A. T.; TEIXEIRA, L. A.; SILVA, R. C. F. DA. Aspectos Históricos do Controle do Câncer de Mama no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 331–339, 2013.

ROY, R., J. Chun, and S.N. Powell, BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. **Nat Rev Cancer**, 2012. 12(1): p. 68-78. <https://doi.org/10.1038/nrc3181>.

SCHMITT, F.C. et al. Patología del cáncer de mama hereditario. **Rev. Senología y Patol. Mam.**, 14(1): 29-35, 2001.

SMITH, E. C. An Overview of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. **Journal of Midwifery and Women's Health**, v. 57, n. 6, p. 577–584, 2012.

STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The cancer genome Michael. **Nature**, v. 458, n. 7239, p. 719–724, 2009.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TIMOTEO, A. R. DE S. et al. A portrait of germline mutation in Brazilian at-risk for hereditary breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 172, n. 3, p. 637–646, 2018.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 351–360, 2002.

WOOSTER, R. et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility. **Science**. v. 265, n. September, p. 263–266, 1994.