

**GENES BRCA1/BRCA2 NA SUSCEPTIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA
HEREDITÁRIO E IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DA DETECÇÃO DE
MUTAÇÕES.**

**BRCA1/BRCA2 GENES IN THE SUSCEPTIBILITY TO THE HEREDITARY
BREAST CANCER. THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE DETECTION OF
MUTATIONS**

Eleonora Lang Vallandro¹
Sandra Trevisan Beck^{2*}

¹ Farmacêutica Bioquímica , especialista em Biologia Molecular. Prof^a de Parasitologia, da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Campus Santiago – RS.

² Prof^a Dr^a. Adjunta de Imunologia Clínica. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Santa Maria – RS –

*Correspondência para

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde – prédio 26
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
Campus Universitário – Camobi
Santa Maria – RS
CEP:

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais freqüente na mulher brasileira. A presença de antecedentes de agregação familiar de câncer de mama e ovário é observada em apenas 5% a 10% de todos os casos de mama, que se manifesta em idade precoce e freqüentemente bilateralmente. Apesar de identificação recente de mutações genéticas associadas com agregação familiar destes tumores, sobretudo nos genes BRCA1, 2 e 3, os conhecimentos sobre interações entre fatores ambientais e genéticos nessas famílias permanecem obscuros. A disponibilidade de testes genéticos para mutações no gene BRCA incitou os geneticistas de câncer a dar informações sobre os riscos genéticos e pesquisar muitas mulheres com histórias pessoal ou familiar de câncer de mama ou ovário, a fim de informá-los sobre medidas preventivas. Estas consistem principalmente em auto-exame, mamografia, quimio-prevenção e cirurgia profilática (mastectomia e ooforectomia). Estas estratégias baseiam-se nos potenciais benéficos, mas sua efetividade ainda está sendo debatida.

Palavras-chaves: genes BRCA, câncer de mama, genética.

ABSTRACT

The breast cancer is the most frequent neoplasm in Brazilian women. The presence of familiar breast and ovary cancer antecedents is observed only in 5 to 10 percent of all breast cancer cases, which appears in early age frequently bilaterally. Though the recent identification of genetic mutations associated to familiar aggregation of these tumors, mainly in BRCA1, 2 and 3 genes, the knowledge about interaction of genetic and environmental factors in these families remain relatively obscure. The availability of genetic tests for mutations in BRCA genes has lead the cancer geneticists to give information about genetic risks and also to research many women with history of personal or familiar breast and or ovary cancer, aiming to inform about preventive measures. The main preventive measures are the self-exam, mammography, chemoprevention and prophylactic surgery (mastectomy and oophorectomy). These strategies are based on potential benefits, but its effectiveness is still being debated.

Key-words: BRCA genes, breast cancer, genetic

1 INTRODUÇÃO

Podemos dizer que o câncer de mama é uma doença hereditária?

A resposta para esta pergunta, após anos de estudos em vários países, inclusive o Brasil, nos leva a uma resposta afirmativa, pelo menos para determinados tipos de neoplasias.

O câncer de mama é uma das mais comuns e importantes doenças que afetam as mulheres de todo o mundo. No Brasil, é a neoplasia maligna mais freqüente na mulher, tanto em incidência quanto em mortalidade. A maioria dos casos é diagnosticada entre 45 e 50 anos. Ele representa, aproximadamente, 20% do total de casos de neoplasias no sexo feminino e 15% das mortes ⁽¹⁰⁾.

De acordo com os dados do INCA ⁽⁸⁾ para o ano de 2005, estimam uma incidência de 49.470 casos novos de câncer de mama no Brasil. O Rio Grande do Sul é o estado de maior índice de incidência de câncer de mama. Em Porto Alegre, a taxa de incidência, apresenta níveis elevados de 151,66 casos por 100.000 mulheres/ano.

Vários fatores de risco têm sido citados como agentes capazes de aumentar a predisposição ao câncer de mama. A idade constitui um fator de risco, havendo um aumento rápido da incidência com o aumento da idade. A menarca precoce (idade da primeira menstruação), a menopausa tardia (instalada após os 50 anos de idade), a ocorrência da primeira gravidez após os 30 anos e a nuliparidade, constituem também fatores de risco para o câncer de mama. O uso de contraceptivo oral no que diz respeito à sua associação com o câncer de mama continua sendo alvo de muita controvérsia. Aparentemente, certos grupos de mulheres, com destaque para as que usaram pílulas com dosagem elevadas de estrogênio ou por longo período, têm maior risco ⁽⁸⁾.

Acentuadas diferenças geográficas na incidência de câncer de mama podem estar relacionadas à dieta, particularmente às variações da ingestão de gordura. Entretanto, não está claro que uma dieta rica em gordura seja um fator de risco específico, porque a maioria dos estudos não separou claramente a obesidade de outros fatores de risco conhecidos ⁽³⁾. A ingestão de álcool mesmo em quantidades moderadas, pode aumentar o risco de câncer de mama. Outro fator de risco é a exposição à radiação ionizante em altas doses antes dos 35 anos de idade ⁽²⁾.

A predisposição genética também tem sido abordada. Estudos da genética molecular já tornaram possível a descoberta de indivíduos “positivos” para certas mutações germinativas, colocando-os no chamado grupo de risco de desenvolvimento da doença. ⁽¹²⁾. A doença é transmitida verticalmente através das gerações e, segundo Eccles (1998); o câncer afetará em média 50% dos filhos de pais afetados ou portadores sãos da mutação genética, embora algumas famílias venham a ter mais e outras menos indivíduos afetados ⁽⁶⁾.

2 GENES ENVOLVIDOS NO CONTROLE DA PROLIFERAÇÃO CELULAR

Na maioria dos tecidos do nosso organismo acontece uma reposição periódica de células. Algumas são destruídas através de um mecanismo conhecido como morte celular programada ou apoptose, dando lugar a novas células resultantes do processo de proliferação celular. O equilíbrio entre os dois eventos é controlado de forma extremamente rígida, para manter a condição de integridade e saúde do organismo como um todo. Este controle é efetuado por diversas proteínas que são sintetizadas a partir da informação genética contida no núcleo da célula, o DNA ⁽¹⁾.

As alterações na seqüência de DNA são chamadas mutações e geram proteínas incapazes de exercer suas funções originais. O desenvolvimento de tumores benignos ou malignos é conseqüência de um desequilíbrio no processo de controle celular que leva a uma multiplicação celular exagerada. Existem duas classes de genes envolvidos na regulação deste processo de proliferação: os proto-oncogenes, que codificam as proteínas que estimulam a síntese de DNA e a divisão celular e genes supressores de tumores que codificam proteínas que controlam negativamente o processo de proliferação celular. Os proto-oncogenes são genes normais, envolvidos na codificação de proteínas reguladoras da multiplicação celular normal e que podem transformar-se em oncogenes por vários processos genéticos. Os oncogenes ativados promovem uma síntese protéica estimuladora da proliferação anormal das células ⁽¹⁾.

A ativação de proto-oncogenes e/ou inativação de genes supressores de tumores pode resultar em proliferação celular descontrolada e tumorogênese. Mutações em genes supressores de tumor comportam-se diferentemente de

mutações em oncogenes. As mutações oncogênicas são dominantes, enquanto que os genes supressores de tumores são recessivos. Os principais oncogenes envolvidos na carcinogênese mamária são C-erbB₂ (ou Her-2), C-myc e Ras que estão associados ao aumento do risco para recidivas e metástases ⁽¹⁰⁾.

Os genes supressores tumorais, identificados até o momento, envolvidos na gênese do câncer de mama são: BRCA 1,2,3, p53, NME1 e ATM ⁽¹⁰⁾.

Knudson (1971) propôs a "teoria dos dois eventos" para o progresso de carcinogênese onde haveria a necessidade da ocorrência das mutações recessivas para o início do processo ⁽¹⁹⁾. Assim temos que, nas formas hereditárias de câncer, a primeira mutação ocorre na linhagem germinativa (o indivíduo já nasce com ela), e na forma esporádica, ambas as mutações são somática.

3 EVOLUÇÃO DA GENÉTICA MOLECULAR NO CÂNCER DE MAMA

Estudos de ligação, utilizando famílias com história de câncer de mama permitiram a localização, inicialmente do gene BRCA 1 que foi descoberto em 1990, cuja função está relacionada com a regulação da proliferação celular, a progressão do ciclo celular, a indução da apoptose e a recombinação e reparo do DNA celular. Em 1994, foi identificado o gene BRCA 2. Ambos os genes estão relacionados com a supressão tumoral. O gene BRCA 3, identificado posteriormente, apresenta implicações idênticas às portadoras de mutação no gene BRCA 1, 2 ⁽⁵⁾.

Estima-se que fatores genéticos predispondo ao câncer familiar sejam responsáveis por 5% a 10% do total do câncer de mama, sendo que aproximadamente 25% são diagnosticados antes dos 40 anos de idade. Os demais, 90% a 95% são considerados esporádicos ⁽¹⁾.

Portadores de mutações germinativas nos genes de suscetibilidade ao câncer de mama BRCA 1 e BRCA 2 estão particularmente propensos a desenvolverem câncer de mama. Para as mulheres portadoras, o risco de desenvolver o câncer de mama excede a 80% contra 10% da população em geral, considerando a sobrevivência média de 80 anos de idade, no caso de mutação no gene BRCA 1, e 40% no gene BRCA 2. Para o câncer de ovário também existe um risco maior (60%) em relação às não portadoras (1 a 2%), sendo este risco 23% maior nas portadoras de mutação do gene BRCA 1 e baixa probabilidade nos casos do

gene BRCA 2 ⁽¹⁾.

Já foram identificadas centenas de diferentes mutações, distribuídas ao longo dos genes BRCA 1, BRCA 2. Este número continua a se expandir à medida que novos trabalhos são publicados.

Quando o sequenciamento do gene BRCA 1-2 não revela evidência de mutação hereditária, poderia um outro gene estar envolvido? Nesta situação, Burns (2003), sugerem a pesquisa de BRCA 3 em paciente com histórico familiar de tumor maligno misto de ovário e câncer de mama bilateral ⁽⁴⁾.

Em busca da mesma evidência, Thompson (2002) avaliando a contribuição do gene BRCA 3 localizado no locus 13q 21 e suscetibilidade do câncer de mama, estudou 128 famílias ancestrais da Europa Ocidental, com alto-risco para o desenvolvimento deste câncer, onde não foram identificadas presença de mutações BRCA 1-2. Não foi encontrada evidências de ligação. Concluiu então que se a suscetibilidade do gene BRCA 3 existe, esta está ligada a uma pequena proporção de famílias não BRCA 1, 2 com múltiplos casos de câncer de mama recém diagnosticados, fazendo-se necessário maiores estudos para confirmação desta probabilidade⁽¹⁶⁾.

Além dos genes BRCA1, 2, 3 existem outros genes que conferem suscetibilidade ao câncer de mama. Entretanto, eles diferem nos riscos que determinam e na proporção dos casos a eles atribuídos. De todos os genes identificados até agora, os genes BRCA 1, 2 são os mais importantes. As mutações nos outros genes são mais raras ou envolvem riscos moderados ou baixos. A possibilidade de se detectar novos genes suscetíveis ao câncer de mama e/ou ovário, nas famílias de alto risco, envolve um sério desafio que deve ser enfrentado pelos profissionais de saúde ⁽¹¹⁾.

Alguns trabalhos têm mostrado que quando o gene BRCA1 interage com outro gene regulador, o p53 pode, coordenadamente, regular a expressão gênica no seu papel de supressor tumoral ⁽¹⁷⁾. Sensi *et al* (2003), verificaram que a inativação do p53 é um evento raro em tumores presentes em famílias negativas para gene BRCA 1, 2. Em particular sugeriu que a alteração no gene p53 é um passo necessário na tumorigênese de carcinoma associado ao BRCA. De fato o câncer de mama associado ao BRCA tem maior frequência de mutações p53 do que nos esporádicos ⁽¹⁴⁾.

Gronwald *et al* (2005), compararam anomalias de genoma entre BRCA1 e

câncer de mama esporádico estudados por hibridização genômica comparativa. Os autores verificaram semelhanças entre tumores BRCA1 e BRCA 2 possivelmente sugerindo um caminho comum da doença ⁽⁷⁾. Até o presente momento muito pouco se sabe sobre tumores familiares não associados ao BRCA (BRCAx). Estas descobertas necessitam de mais estudos, pois apenas um número limitado de casos foi analisado e há relativamente poucos relatos publicados.

A avaliação de diferentes estudos realizados por vários pesquisadores permitiu constatar que o povo judeu apresenta um grande número de mutações nos genes BRCA 1, 2 ⁽⁹⁾.

A mutação do BRCA1 mais estudada é a 185 del AG, comum entre mulheres Ashkenazi (judeus ashkenazi – cujos ancestrais são originários da Europa Central e Oriental) Tal mutação parece ter sido originada há 600 anos atrás e transmitida através do "efeito fundador" a grande parte desta população. Desta forma esta mutação é observada em 29-45% dos cânceres de ovário em uma população Ashkenazi de Israel. As principais mutações do câncer de mama e ovário são: 185 del AG e 5382 ins C (BRCA 1) e 6174 del T (BRCA 2). Juntas são responsáveis por cerca de 1/4 dos cânceres familiares de mama ⁽¹⁸⁾.

4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Existem, atualmente, programas de aconselhamento genético com a finalidade de identificar indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama e de ovário, com a finalidade de reduzir o sofrimento e a mortalidade das pacientes. O aconselhamento genético visa dar assistência a um indivíduo afetado ou em risco, de forma que ele seja capaz de compreender a natureza da doença genética em questão, sua forma de transmissão e as opções existentes para sua prevenção e tratamento. Os genes BRCA 1, 2 e 3 quando alterados podem aumentar a probabilidade de desenvolver câncer mas como podemos observar, o câncer não surge em 100% das mulheres que possuem mutações nestes gens. Nos Estados Unidos o *American society of clinical Oncologists* (ASCOS) recomenda que testes genéticos sejam solicitados quando a probabilidade para mutação é maior que 10% ⁽¹³⁾. Este risco pode estimado utilizando como base um programa computadorizado que calcula o risco para mutação do BRCA, ou quando a paciente

preenche alguns critérios clínicos.

Segundo o critério de seleção mais utilizada para permitir o ingresso de famílias em risco em estudos genético são:

- Três gerações afetadas com câncer de mama ou câncer de ovário ou ambos;
- Dois indivíduos com câncer de mama e/ou ovário ocorrendo antes da pré-menopausa;
- Bilateralidade do tumor de mama e/ou ovário em mulheres jovens;
- Câncer de mama em homens, concomitantemente ao aparecimento de câncer de mama e/ou ovário em mulheres;
- Judias ashkenazis com história de câncer de mama e/ou ovário na

família.

Quem não deve ser testado: menores de 18 anos; pessoas com deficiência mental ou incapacitada de fornecer o consentimento informado ⁽¹⁵⁾.

A ausência de uma determinada mutação, em indivíduo que ainda não apresenta a doença, afasta apenas a possibilidade da presença da mutação pesquisada, mas não exclui outras possíveis, porém, ainda não identificáveis alterações genéticas. Se já houver uma mutação definida na família, o risco de câncer para o indivíduo testado não-portador retorna ao risco de base populacional, a menos que exista outro fator de risco envolvido ⁽¹⁰⁾.

Por sua vez, o resultado positivo de um teste preditivo em um indivíduo não-afetado pode ter repercussões dramáticas, tornando essencial a orientação adequada quanto ao significado de tal resultado. Deve-se considerar outros aspectos como aplicação apropriada de cálculo de risco. O reconhecimento das interações gene-gene e gene-ambiente e das variações de penetrância/expressividade. Além disso, a estimativa de risco de câncer durante a vida é incerto e depende da idade, diagnóstico, do tipo e do número de tumores ⁽¹⁰⁾.

5 PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO

Atualmente, a forma mais eficaz de se reduzir à incidência e a mortalidade são por meio de rastreamento, prevenindo o surgimento ou detectando-o em fases em que a faixa de cura é muito alta.

As opções de conduta para mulheres com mutações nos genes BRCA 1, 2.

Segundo estudos realizados as principais etapas para reduzir risco e prevenir o câncer são:

1ª Etapa - Investigação clínica detalhada

- Auto-exame de mamas, iniciando entre 18 e 21 anos, e exame clínico anual ou semestral de mamas, iniciando entre 25 e 35 anos;
- Mamografia anual, iniciando entre 25 e 35 anos, com intervalo menor para portadoras de mutação nos genes BRCA.
- Ultra-som transvaginal anual ou semestral com dosagem de CA-125 para detecção de câncer de ovário, iniciando entre 25 e 35 anos.

2ª Etapa - Quimioprevenção

- Drogas como tamoxifeno reduzem consideravelmente o risco de câncer de mama em mulheres com mutações nos genes BRCA;
- Contraceptivos orais têm sido associados com uma redução de 50% a 60% do risco de câncer de ovário em mulheres com mutações nos genes BRCA.

3ª Etapa – Cirurgias profiláticas

- Mastectomia simples bilateral (não elimina totalmente o risco pois podem restar células de tecido mamário);
- Ooforectomia bilateral (não elimina totalmente o risco) (20).

6 CONCLUSÃO

A implicação da tecnologia molecular para a prática clínica, envolvendo estratégias para prognósticos, diagnóstico precoce e tratamento tem se deparado com inúmeras dificuldades. Neoplasias, quase sempre acumulam uma série de mutações genéticas durante o processo de carcinogênese e, durante a

transformação, vários subclones de células tumorais se desenvolvem, algumas das quais podem ter um "*make-up*" genético muito diferente. Anormalidades genéticas individuais são muitas vezes apenas importantes em etapas específicas durante a evolução do tumor, sugerindo que a substituição da função gênica como uma estratégia terapêutica deve ter uma janela terapêutica bastante estreita ⁽⁷⁾.

Com a evolução da biologia molecular em breve poderemos contar com a terapia gênica. É essencial que se tenha sempre presente, as limitações quanto às possibilidades das intervenções disponíveis, bem como as possíveis repercussões psicológicas para cada caso em particular, quando pensamos em indicar a realização de um teste genético preditivo para câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BASEGIO, D.L.. *Câncer de mama – abordagem multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.
2. BENNETT, J.C.; PLUM, F.C.. *Tratado da medicina interna*. 20 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
3. BEREK, J.S. et al. *Tratado da ginecologia*. 12 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
4. BURNS B.A. et al. *Malignant mixed müllerian tumor of the ovary and bilateral breast cancer: an argument for BRCA3, or a coincidental cluster of unconnected cancers?*. *Gynecol Oncol*, 91 (2):426-8, 2003.
5. CHENEVIX, T. *Breast cancer gene discovered*. Disponível em <http://www.news.bbc.co.uk/2/low/health/1808908.stm>. Acesso em julho 2005.
6. ECCLES, D.M. et al. *BRCA1 mutations in southern England*. *Br J Cancer*. v. 77 n.12, p. 2199-203, 1998.
7. GRONWALD J. et al. *Comparison of genomic abnormalities between BRCA1 and sporadic breast cancers studied by comparative genomic hybridization*. *Int. J. Cancer*. V.114, n.2, p. 230-6, 2005.
8. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Nacional de Controle do tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer (Comprev). *Falando sobre o câncer de mama*. Rio de Janeiro :MS/INCA, 2005.
9. LOURO, I.D. *Oncogenética – parte II. A herança do câncer*. Disponível em: <http://www.rscancer.com.br/rsbc/12artigo5.asp> . Acesso em 22/08/04.
10. MENKE, C.H. et al. *Rotinas em mastologia*. Porto Alegre: Artmed, 2000.
11. PINEDA-DEL VILLAR, L. *Familial predisposition to breast cancer*. *Invest Clin*. v.39,n.1, p.53-65, 1998
12. PONDER, B.A. *Inherited predisposition to breast cancer*. *Biochem Soc Symp*. v.63, p.223-30, 1998.
13. SAUVEN P. *Behalf of the Association of Breast Surgery Family History Guidelines Panel. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer*. *Eur J Cancer*; v.40 n. 5, p.653-65, 2004.
14. SENSI E. et al. *p53 inactivation is a rare event in familial breast tumors negative for BRCA1 and BRCA2 mutations*. *Breast cancer Res Treat*, v.82, n.1, p.1-9, 2003.

15. SIMPSON, A.J.G et al. *Genética Molecular do Cancer de mama: predisposição e prognóstico* In: BENETIDO MAURO ROSSI (Org) – *Genética e Biologia Molecular para o Cirurgião*. 1ª Ed. São Paulo, Editora Lemar – Livraria Marina,1999, p 201-211.
16. THOMPSON D. et al. *Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the breast cancer linkage consortium*. Proc. Nat. Acad. Sci. v.99, p.827-831, 2002.
17. ZHANG H. et al. *BRCA 1 physically associates with p53 and simulates its transcriptional activity*. Oncogene, v.16, n.13, p.1713-21, 1998.
18. KAUFMAN, D.J. et al. *Segregation analyses of 23q. Askenazi Jewish families for evidence of additional breast cancer susceptibility genes*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; v.12 n.10, p.1045-52, 2003.
19. KNUDSON, A.G. *Mutation and cancer statistical study of retinoblastoma*. Proc. Natl. Acad. Sci USA, v.68, n.4, p.820-3, 1971.
20. FLEURY, Centro de Medicina Diagnóstica. *BRAC Analysis. Teste genético para a síndrome hereditária de câncer de mama e ovário*. Disponível em <http://www.fleury.com.br>, acesso em maio 2002.