

### GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA: O IMPACTO DAS ALTERAÇÕES EM BRCA1 E BRCA2

**Victor Hugo Patuci da Silva<sup>1</sup>;**

Centro educacional nossa senhora do patrocínio (CEUNSP), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/9432107693496436>

**Regiane Priscila Rati<sup>2</sup>;**

Centro educacional nossa senhora do patrocínio (CEUNSP), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/5478150276850174>

**Larissa Teodoro Rabi<sup>3</sup>.**

Centro educacional nossa senhora do patrocínio (CEUNSP), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/9166927311966949>

**RESUMO:** O câncer de mama (CM) é uma forma de neoplasia caracterizada pelo crescimento anormal das células, destacando-se como o carcinoma mais prevalente entre as mulheres no Brasil. Ele ocupa o primeiro lugar entre as doenças que afetam o sexo feminino, com aproximadamente 66% dos casos registrados anualmente, resultando em mais de 18 mil óbitos. Essa condição vem se tornando cada vez mais comum devido a uma combinação de fatores genéticos, estilo de vida e, principalmente, diagnósticos tardios. Ao abordar os fatores genéticos, é importante mencionar duas vertentes amplamente discutidas na pesquisa do câncer de mama: os genes BRCA1 e BRCA2. Esses genes estão associados ao câncer mamário hereditário, presentes em 5 a 10% dos casos. De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se um aumento de 10% no número de novos casos entre 2023 e 2025, totalizando mais de 73 mil casos anuais. Em 2021, foram registrados 18.139 óbitos decorrentes desta neoplasia, com uma taxa de mortalidade de 11,71 óbitos por 100.000 mulheres. Estima-se uma média de 704 mil casos para cada ano do triênio 2023-2025.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de mama. BRCA1. BRCA2.

## BREAST CANCER GENETICS: THE IMPACT OF BRCA1 AND BRCA2 ALTERATIONS

**ABSTRACT:** Breast cancer (BC) is a neoplasm characterized by abnormal cell growth, standing out as the most prevalent carcinoma among women in Brazil. It ranks first among diseases affecting females, with approximately 66% of cases recorded annually, resulting in over 18,000 deaths. This condition is becoming increasingly common due to a combination of genetic factors, lifestyle, and, primarily, late diagnoses. Addressing genetic factors, it is important to mention two widely discussed aspects in breast cancer research: the BRCA1 and BRCA2 genes. These genes are associated with hereditary breast cancer, present in 5 to 10% of cases. According to data from the National Cancer Institute (INCA), a 10% increase in the number of new cases is expected between 2023 and 2025, totaling over 73,000 cases annually. In 2021, 18,139 deaths were recorded due to this neoplasm, with a mortality rate of 11.71 deaths per 100,000 women. An average of 704,000 cases is estimated for each year of the 2023-2025 triennium.

**KEY-WORDS:** Breast Cancer. BRCA1. BRCA2.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma preocupação de saúde pública devido ao grande número de casos diagnosticados anualmente, especialmente em mulheres com mais de 50 anos. Embora o câncer de mama seja mais comum nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, as estatísticas de 2022 do INCA indicaram 66.280 novos casos em todo o país, resultando em uma taxa de incidência ajustada de 43,74 casos por 100.000 mulheres. É importante notar que o câncer de mama é relativamente raro em mulheres jovens, sendo mais prevalente em mulheres com 50 anos ou mais. Apesar de também afetar homens, estes representam apenas cerca de 1% de todos os casos da doença, segundo o INCA. Esses dados ressaltam a importância da conscientização, detecção precoce e prevenção dessa doença que impacta significativamente a saúde das mulheres no Brasil (INCA, 2022; Lee, Y., 2021).

O câncer de mama apresenta diversos subtipos, sendo os mais estudados o Luminal A (positivo para receptores de estrogênio e progesterona), que cresce mais lentamente e é o mais comum; Luminal B (positivo para receptores de estrogênio e HER2), com crescimento um pouco mais rápido; HER2 positivo (positivo apenas para HER2), e triplo negativo ou basal (negativo para receptores de estrogênio, progesterona e HER2), mais comum em mulheres jovens. Apesar da complexidade do tratamento, que pode incluir cirurgia, radioterapia, tratamento hormonal e quimioterapia, independentemente do subtipo, é possível combiná-los conforme necessário para cada paciente (Łukasiewicz et al., 2021).

BRCA1 e BRCA2 são genes ligados ao câncer de mama, sendo as mutações nesses genes as mais conhecidas. Estes genes estão associados à predisposição genética hereditária, podendo afetar tanto a mama quanto o ovário. Cerca de 5 a 10%

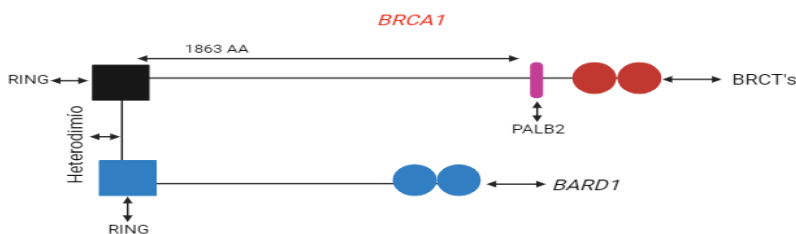
dos carcinomas mamários estão relacionados à suscetibilidade genética do paciente. No entanto, as mutações nesses genes podem resultar em diagnósticos desafiadores devido à variabilidade de expressão entre os casos (SALEEM, M., 2020).

As células neoplásicas carregam uma ampla gama de mutações genéticas ou epigenéticas, que podem causar alterações no DNA. Acredita-se que o desenvolvimento da neoplasia seja um processo gradual, com várias etapas que podem comprometer o sistema imunológico e levar ao câncer (Hatano, Y., 2020).

As alterações genéticas em BRCA1 e BRCA2 podem surgir não apenas por suscetibilidade genética, mas também por modificações epigenéticas que ativam genes associados ao câncer. BRCA1 desempenha um papel importante em processos celulares, atuando como um supressor tumoral por meio de sua atividade de reparo de DNA. Possui um domínio RING terminal que, junto com a proteína BARD1, forma uma ubiquitina ligase E3, essencial para o reparo do DNA (Venkitaraman A. R., 2019).

Por outro lado, BRCA2, com sua maior proteína, codifica uma proteína que interage com RAD51 para reparar o DNA. Mutações nesses genes podem levar à síndrome hereditária do câncer de mama (Xie, C., 2022).

Embora as mutações genéticas em BRCA1 e BRCA2 sejam hereditárias, elas também podem surgir de mutações somáticas em células não germinativas. A compreensão dessas mutações é crucial para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz do câncer de mama (Drikos, I., 2021).



Created in BioRender.com bio

Fonte: Autoria própria.

Mesmo sendo genes que auxiliam na homeostasia corporal, cuidando da parte interna do corpo aonde não temos muito controle disso, mas no CM necessitamos ter a compreensão de que a positividade desses fatores de BRCA1 e BRCA2 não estão ligados apenas ao câncer de mama, mas também ao câncer de ovário. (Stjepanovic, N. 2021)

## OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo investigar a complexidade dos carcinomas mamários, especialmente aqueles associados aos genes BRCA1 e BRCA2. Pretende-se analisar como as mutações nesses genes afetam a homeostasia corporal e influenciam o desenvolvimento do câncer de mama. Além disso, busca-se compreender o impacto dessas mutações no tratamento e prognóstico da doença, explorando as implicações clínicas e terapêuticas dessas alterações genéticas. A pesquisa visa oferecer insights importantes para o diagnóstico precoce, manejo clínico e orientações terapêuticas mais eficazes para pacientes com câncer de mama associado aos genes BRCA1 e BRCA2.

## METODOLOGIA

Este estudo baseia-se em uma pesquisa de revisão da literatura, utilizando um intervalo de cinco anos para a busca de artigos. Foram consultados sites de base científica, como PubMed, SciELO e revistas científicas, incluindo a Revista NBC, para coletar artigos científicos relevantes. Além disso, foram utilizados recursos auxiliares do Ministério da Saúde, como o INCA. Foram empregadas palavras-chave registradas no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS), relacionadas aos genes BRCA1 e BRCA2, com foco no entendimento de seu funcionamento e como eles complicam o tratamento do câncer de mama.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O adenocarcinoma mamário, uma neoplasia predominante na população feminina, é regido por complexos mecanismos moleculares que influenciam seu início e progressão no tecido mamário. Identificar os genes e compreender como eles progredirão no contexto tumoral requer uma análise detalhada dos subtipos e das expressões genéticas. Por exemplo, o gene BRCA1 está associado a fatores genéticos, e um histórico familiar dessa expressão genética pode indicar a necessidade de testes genéticos adicionais além da biópsia. A diversidade de tratamentos varia de acordo com o tipo específico de câncer de mama expressado pelo paciente (Kawiak A. 2022).

Embora os genes BRCA1 e BRCA2 compartilhem algumas funções, suas características distintas são essenciais. Enquanto o BRCA1 está envolvido na sinalização de checkpoint do ciclo celular e na regulação da transcrição gênica, o BRCA2 mantém a estabilidade genômica, prevenindo a acumulação de mutações que podem levar ao desenvolvimento de neoplasias. A complementaridade desses genes é crucial para a homeostasia corporal, uma vez que mutações podem desencadear complicações significativas (Bunch, H. 2021).

É fundamental reconhecer a importância da funcionalidade adequada dos genes BRCA1/BRCA2 em nível celular e molecular. No entanto, a alta incidência de mutações nesses genes requer uma abordagem proativa para lidar com suas ramificações. As mulheres com mutações no BRCA1 têm uma alta probabilidade de desenvolver câncer de

mama, e a migração desse gene para o ovário torna o diagnóstico ainda mais complexo. A conscientização sobre os riscos associados a essas mutações é crucial, especialmente considerando a crescente mortalidade associada ao câncer de mama. O autoexame e o conhecimento do próprio corpo são ferramentas essenciais para identificar precocemente qualquer anormalidade e buscar intervenções médicas ou tratamentos oportunos. Essas medidas podem não apenas retardar a progressão da doença, mas também salvar vidas (Fu, X. 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, pudemos explorar as funções distintas dos genes BRCA1 e BRCA2, bem como a necessidade de complementaridade entre eles. Quando ocorre uma alteração nesses genes ou em sua interação com outras proteínas, isso desencadeia uma cascata de erros que pode ter sérias consequências. Por exemplo, uma ligação incorreta entre BRCA1 e BARD1 pode resultar na redução da atividade de ubiquitinação, levando a erros na reparação do DNA e aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasias, especialmente no tecido mamário. A interrupção ou disfunção desses processos pode nos colocar em situações complexas, dificultando a especificidade no direcionamento dos tratamentos e na compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer. Isso pode resultar em um processo neoplásico mais agressivo, com rápido crescimento tumoral e menores chances de identificar suas causas fundamentais.

Assim, fica evidente a importância de entendermos não apenas as funções individuais dos genes BRCA1 e BRCA2, mas também sua interação e complementaridade. A pesquisa contínua nessa área é crucial para aprimorar nossos conhecimentos e desenvolver abordagens mais eficazes no diagnóstico, prevenção e tratamento do câncer, especialmente o câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

- Lee, Y. C., Lee, Y. L., & Li, C. Y. (2021). *BRCA* Genes and Related Cancers: A Meta-Analysis from Epidemiological Cohort Studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(9), 905. <https://doi.org/10.3390/medicina57090905>
- Saleem, M., Ghazali, M. B., Wahab, M. A. M. A., Yusoff, N. M., Mahsin, H., Seng, C. E., Khalid, I. A., Rahman, M. N. G., & Yahaya, B. H. (2020). The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients. *Advances in experimental medicine and biology*, 1292, 1–12. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_147](https://doi.org/10.1007/5584_2018_147)
- Hatano, Y., Tamada, M., Matsuo, M., & Hara, A. (2020). Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Frontiers in oncology*, 10, 361. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00361>
- Venkitaraman A. R. (2019). How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1

and BRCA2 cause cancer susceptibility?. *DNA repair*, 81, 102668. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>

Xie, C., Luo, J., He, Y., Jiang, L., Zhong, L., & Shi, Y. (2022). BRCA2 gene mutation in cancer. *Medicine*, 101(45), e31705. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031705>

ŁUKASIEWICZ, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>.

Hu, Q., Botuyan, M. V., Zhao, D., Cui, G., Mer, E., & Mer, G. (2021). Mechanisms of BRCA1-BARD1 nucleosome recognition and ubiquitylation. *Nature*, 596(7872), 438–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03716-8>

Drikos, I., Boutou, E., Kastritis, P. L., & Vorgias, C. E. (2021). BRCA1-BRCT Mutations Alter the Subcellular Localization of BRCA1 In Vitro. *Anticancer research*, 41(6), 2953–2962. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15077>

Stjepanovic, N., Lubinski, J., Moller, P., Randall Armel, S., Foulkes, W. D., Tung, N., Neuhausen, S. L., Kotsopoulos, J., Sun, P., Sun, S., Eisen, A., Narod, S. A., & Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group (2021). Breast cancer risk after age 60 among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 187(2), 515–523. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06072-9>

Kawiak A. (2022). Molecular Research and Treatment of Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9617. <https://doi.org/10.3390/ijms23179617>

Bunch, H., Jeong, J., Kang, K., Jo, D. S., Cong, A. T. Q., Kim, D., Kim, D., Cho, D. H., Lee, Y. M., Chen, B. P. C., Schellenberg, M. J., & Calderwood, S. K. (2021). BRCA1-BARD1 regulates transcription through modulating topoisomerase II $\beta$ . *Open biology*, 11(10), 210221. <https://doi.org/10.1098/rsob.210221>

Fu, X., Tan, W., Song, Q., Pei, H., & Li, J. (2022). BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 813457. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.813457>