

A RELEVÂNCIA DOS GENES BRCA1 E BRCA2 NO DESENVOLVIMENTO DA NEOPLASIA DE MAMA E O ACONSELHAMENTO GENÉTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Amanda Almeida da Luz
amanda.luuz@outlook.com
Mariana Beatriz Thomsen
Rafaela Clímaco Julião
Laercio Dante Stein Piancini

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre as mulheres de todo o mundo. Dentre todos os casos, cerca de 10% a 15% são hereditários, os quais são majoritariamente causados por mutações deletérias nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Tais genes estão associados a vias de reparo de DNA e podem estar relacionados a outros tipos de cânceres, como de ovário, peritoneal, próstata e pâncreas. Além disso, existem outras alterações em genes menos prevalentes na carcinogênese do tecido mamário, os quais podem ser identificadas em testes preditivos, assim como os *BRCA*. Concomitantemente aos testes, é necessário um aconselhamento genético para melhor suporte psicológico e tomada de decisão do paciente. Foi realizada uma revisão de literatura com o objetivo verificar a relevância da genética nas neoplasias mamárias associadas com a mutação dos genes *BRCA1* e 2, assim como identificar a importância do aconselhamento genético nesses casos. A busca foi realizada na plataforma PubMed, com os descritores *Breast Cancer*, *BRCA* e *genetics*, com o operador booleano AND. Foram filtrados textos *free full texts* dos anos de 2020 e 2021. Obteve-se 19 resultados, sendo que 10 foram descartados por não serem compatíveis ao tema. Destarte, verificou-se que indivíduos que herdaram mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* possuem 50% a 70% de chance de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, sendo identificada a população judaica Ashkenazi como mais susceptível. Ambos os genes são supressores tumorais que garantem a estabilidade genômica por meio da reparação do DNA, sendo a recombinação homóloga o principal mecanismo, o qual atua no reparo de quebra de fita dupla utilizando como molde a cromátide-irmã normal. Outras formas de certificar essa estabilidade se dá pela regulação da transcrição, estabilização da forquilha de replicação do DNA e participação em checkpoints (pontos de verificação de danos). Ademais, mutações no gene *BRCA1* proporcionam risco exponencialmente aumentado de 30% quando comparado aos portadores de mutações no *BRCA2*. Assim, mutações deletérias em *BRCA1* é associada frequentemente com o câncer de mama triplo negativo, considerado o mais agressivo e de pior prognóstico, devido a sua capacidade de causar alterações no tecido adiposo circundante e das células estromais do microambiente tumoral, aumentando o potencial metastático do carcinoma. Em contrapartida, o *BRCA2* é associado às neoplasias receptor de hormônio positivo. Contudo, outros genes podem estar envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama, como *CHEK2*, *ATM*, *TP53* e *PALB2*, mesmo que em menor frequência. Nesse caso, testes genéticos conseguem identificar com maior precisão a gênese da neoplasia, a fim de implementar estratégias de redução de risco e detecção de outros tipos de cânceres. Dessa forma, é recomendado que haja aconselhamento pré e pós-teste com finalidade de nortear o gerenciamento de risco para a tomada de decisões, que são complexas, pessoais e multifatoriais. Assim, para um paciente portador de neoplasia mamária, muitas vezes a primeira estratégia para cura é a ressecção cirúrgica da lesão na mama afetada, mesmo que opções mais conservadoras também

possam ser eficazes dependendo do caso. Entretanto, em pacientes diagnosticados com mutações do *BRCA1* ou *BRCA2*, é discutível a indicação de mastectomia bilateral profilática ou ainda a conservação das mamas associada a quimioprevenção, devido ao alto risco de desenvolvimento de novos cânceres primários. Além disso, a identificação da mutação tende a ser benéfica tanto para o paciente em suas escolhas quanto para os familiares consanguíneos na busca de informações que colaborem com o rastreamento e um possível diagnóstico precoce. A revisão aqui realizada demonstra a importância clínica da identificação das mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que são os mais incidentes entre os cânceres de mama hereditários. Através de testes genéticos, é possível identificar essas alterações para um melhor direcionamento do tratamento e tomada de decisão, assim como a orientação dos familiares. Por fim, é notável a importância do aconselhamento genético para auxiliar o paciente no enfrentamento do diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVES: GENES SUPRESSORES DE TUMOR; CÂNCER DE MAMA; ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

REFERÊNCIAS:

HASSON, Shira Peleg; MENES, Tehillah; SONNENBLICK, Amir. Comparison of Patient Susceptibility Genes Across Breast Cancer: Implications for Prognosis and Therapeutic Outcomes. **Pharmacogenomics and personalized medicine**, v. 13, p. 227, 2020.

AIMONO, Eriko et al. Learning from My Experience: Outpatient Care for Cancer Multigene Genomic Testing. **Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 140, n. 5, p. 667-668, 2020.

REID, Sonya et al. Disparities in BRCA counseling across providers in a diverse population of young breast cancer survivors. **Genetics in medicine**, v. 22, n. 6, p. 1088-1093, 2020.

GRINDEDAL, Eli Marie et al. Mainstreamed genetic testing of breast cancer patients in two hospitals in South Eastern Norway. **Familial cancer**, v. 19, n. 2, p. 133-142, 2020.

HALLENSTEIN, Lucie G. et al. Assessment of genetic referrals and outcomes for women with triple negative breast cancer in regional cancer centres in Australia. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2021.

NDIAYE, Rokhaya et al. Evidence for an ancient BRCA 1 pathogenic variant in inherited breast cancer patients from Senegal. **NPJ genomic medicine**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2020.

MIKLIKOVA, S, Trnkova L, Plava J, Bohac M, Kuniakova M, Cihova M. The Role of BRCA1/2-Mutated Tumor Microenvironment in Breast Cancer. **Cancers (Basel)**. 2021 Feb 2;13(3):575. doi: 10.3390/cancers13030575. PMID: 33540843; PMCID: PMC7867315.

MCGARRIGLE SA, Prizeman G, Spillane C, Byrne N, Drury A, Mockler D, Connolly EM, Brady AM, Hanhauser YP. Decision aids for female BRCA mutation carriers: a scoping review protocol. **BMJ Open**. 2021 Jul 12;11(7):e045075. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045075. PMID: 34253662; PMCID: PMC8276307.

DAVEY MG, Davey CM, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. **Breast**. 2021 Apr; 56:26-34. doi: 10.1016/j.breast.2021.02.001. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33582622; PMCID: PMC7887648.