



PERFIL GENÉTICO DE INDIVÍDUOS COM PREDISPOSIÇÃO E SUSCEPTIBILIDADE A CÂNCER NO BRASIL

**KAUAN FERREIRA DA ROCHA; LAECIO FEITOSA BARBOSA; ELISÂNGELA
CLAÚDIA ALVES DE OLIVEIRA**

RESUMO

O câncer é uma doença multifatorial caracterizada por alterações no DNA celular e apresenta alta incidência e mortalidade na população, sendo considerado o principal problema de saúde pública no mundo. No Brasil, o acesso à avaliação de risco para cânceres hereditários e exames genéticos é limitado. A redução nos custos de sequenciamento genético permitiram, há alguns anos, a caracterização do perfil genético de indivíduos, identificando centenas de genes associados ao câncer. Para isso, o presente trabalho pretende verificar na literatura consultada o perfil genético de indivíduos com predisposição genética a câncer hereditário, ressaltando como esses achados podem impactar o aconselhamento genético e as medidas preventivas relacionados a esta importante enfermidade. Trata-se de uma revisão integrativa, que ocorreu no mês de dezembro de 2023 por meio das bases de dados PubMed e BVS. Utilizou-se para tal, artigos publicados no período de 2020-2023 com os seguintes descritores em Ciências da Saúde: “Genetic profile”, “Hereditary cancer” e “Brazil” interligados por AND. Aplicou-se os seguintes critérios de exclusão: a) duplicidade b) abordagem animal c) livros/dissertações/teses d) resenhas de livros. Após a aplicabilidade dos critérios, elegeram-se quatro artigos para a elaboração desta pesquisa. O presente trabalho trouxe os achados compilados de artigos cujo enfoque era a obtenção do perfil genético de indivíduos com predisposição genética ao câncer hereditário. O compilado mostrou que a identificação de genes de predisposição para o câncer, permite que programas de rastreio identifiquem pacientes a partir do seu perfil genético e assim contribua para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento clínico apropriado. Apesar da relevância científica e clínica da temática em questão, constata-se uma limitação de trabalhos nos últimos cinco anos no País, relacionados a obtenção de perfis genéticos. Portanto, conclui-se que a obtenção de perfis genéticos é fundamental para proporcionar orientações e decisões clínicas adequadas aos pacientes e traz a possibilidade de implementar um acompanhamento apropriado de indivíduos em risco. A literatura consultada demonstrou que a coleta desses perfis é uma etapa crítica na prevenção do câncer e permite atuar de forma mais assertiva e específica aos cuidados individuais de saúde.

Palavras-chave: Oncogenética; Neoplasias Hereditárias; Variantes Genéticas; Vigilância Genética; Aconselhamento Genético.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial caracterizada por alterações no DNA celular e apresenta alta incidência e mortalidade na população, sendo considerado o principal problema de saúde pública no mundo (Baranova et al., 2020). Na maioria dos países, corresponde à primeira ou à segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos (De Oliveira et al., 2023) e traz impactos importantes ao cenário mundial (Sung et al., 2021), tanto do ponto de vista humano, quanto econômico.

Para o Brasil, a estimativa para o triênio 2023 a 2025 é que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, sendo os mais incidentes os melanomas, câncer de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago, com altas taxas de mortalidade (Vidal et al., 2018). Nesse sentido, são necessárias intervenções eficazes para a prevenção, detecção precoce e tratamento do câncer.

Segundo o Dobbin et al. (2021), cerca de 5 a 10% dos tumores são hereditários. Desse modo, há identificação de alterações genéticas hereditárias podem facilitar o diagnóstico, rastreamento populacional, o tratamento de tumores e aumentar as chances de vida do paciente (Oliveira et al., 2023). Assim, análises genéticas através de tecnologias de sequenciamento de DNA podem identificar mutações preditivas do câncer (Vidal et al., 2018) e a montagem de painéis e perfis genéticos em busca de variantes alélicas hereditárias podem ser uma ferramenta útil nesse sentido.

No Brasil, o acesso à avaliação de risco para cânceres hereditários e exames genéticos é limitado (Achatz et al., 2020). Já em países com elevado Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), a eficiente implementação de medidas preventivas, detecção precoce, incluindo rastreamento genético, e tratamento, tem contribuído positivamente para a redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer (Sung et al., 2021).

A inovação tecnológica e a redução nos custos de sequenciamento genético permitiram, há alguns anos, a caracterização do perfil genético de indivíduos, identificando centenas de genes associados ao câncer (Chakravarty e Solit, 2021). Como a grande maioria das mutações do câncer são exclusivas de cada paciente, aproveitar todo o potencial destas tecnologias traz novas abordagens de detecção, diagnóstico e tratamento individualizado (Lang et al., 2022).

Diante do exposto, o presente trabalho pretende verificar na literatura consultada o perfil genético de indivíduos com predisposição genética a câncer hereditário, ressaltando como esses achados podem impactar o aconselhamento genético e as medidas preventivas relacionados a esta importante enfermidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de cunho descritivo e exploratório, que ocorreu no mês de dezembro de 2023 por meio das bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *via Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). Utilizou-se para tal, artigos publicados no período de 2020-2023 com os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Genetic profile”, “Hereditary cancer” e “Brazil” interligados pelo operador booleano AND. Aplicou-se, assim, os seguintes critérios de exclusão: a) duplicidade b) abordagem animal c) livros/dissertações/teses d) resenhas de livros. Após a aplicabilidade dos critérios, elegeram-se quatro artigos para a elaboração desta pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho trouxe os achados compilados de artigos cujo enfoque era a obtenção do perfil genético de indivíduos com predisposição genética ao câncer hereditário.

A seguir são apresentados os trabalhos consultados nesta pesquisa, conforme a Tabela 1. O compilado mostrou que a identificação de genes de predisposição para o câncer, permite que programas de rastreio identifiquem pacientes a partir do seu perfil genético e assim contribua para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento clínico apropriado.

Tabela 1. Trabalhos consultados e seus respectivos objetivos.

Autor	Título	Objetivo
Gomes <i>et al.</i> (2021)	Prevalence of germline variants in consensus moderate-to-high-risk predisposition genes to hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2-negative Brazilian patients	Este estudo teve como objetivo identificar e classificar variantes genéticas em genes consensuais de predisposição de moderado a alto risco associados à Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC), em pacientes BRCA1/2 negativas do Brasil.
Dobbin <i>et al.</i> (2021)	Identification of variants (rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the Brazilian Amazon	Nosso objetivo foi descrever variantes que podem afetar o desenvolvimento do câncer de mama em populações ameríndias e comparar esses dados com populações de origem ancestral distinta.
Oliveira <i>et al.</i> (2023)	Screening for Mutations in Hereditary Cancer Susceptibility Genes in a Region with High Endogamy in Brazil.	Investigar mutações genéticas em pacientes com perfil para câncer hereditário em indivíduos de uma região do nordeste do Brasil, onde há alta frequência de casamentos endógenos e consanguíneos.
Carvalho <i>et al.</i> (2023)	Germline Mutations Landscape in a Cohort of the State of Minas Gerais, Brazil, in Patients Who Underwent Genetic Counseling for Gynecological and Breast Cancer	O presente estudo avaliou o perfil de mutações germinativas presentes em pacientes submetidas a aconselhamento genético para avaliação de risco para câncer de mama (CB), câncer de ovário (CO) e câncer de endométrio (CE) com possível padrão hereditário.

Dias <i>et al.</i> (2023)	Serum testosterone and prostate cancer in men with germline BRCA1/2 pathogenic variants	O objetivo deste estudo é investigar a associação dos níveis séricos de andrógenos e a detecção de CaP em um estudo prospectivo de rastreamento de homens com maior risco genético de CaP agressivo devido a variantes patogênicas (PVs) BRCA1/2, o estudo IMPACT.
---------------------------	---	--

Gomes et al., (2021) objetivou identificar e classificar variantes genéticas de genes de predisposição de moderada a alto risco associado ao câncer hereditário de mama e ovário em 126 pacientes para os genes BRCA1 e BRCA2, no Brasil. Foram identificados 488 variantes únicas e cinco pacientes (3,97%) com variantes patogênicas em quatro genes: ATM (1), CHEK2 (2), PALB2 (1) e TP53 (1). Cento e trinta variantes foram classificadas como variantes de significado incerto (VUS), 10 das quais foram previstas como perturbadoras do splicing de mRNA (sete variantes não codificantes e três variantes codificantes), enquanto outras seis VUS missense foram classificadas como provavelmente prejudiciais. Este estudo, contribuiu para preencher parte da lacuna existente no perfil mutacional detalhado de genes não BRCA ao fornecer dados importantes sobre a diversidade de variantes genéticas em uma coorte brasileira de pacientes de alto risco. ATM, CHEK2, PALB2 e TP53 estão bem estabelecidos como genes de predisposição para SHCMO, e a identificação de variantes deletérias em tais genes contribui para o manejo clínico de pacientes e familiares.

Já Dobbin et al. (2021), destacam que o câncer de mama tem origem hereditária, sendo influenciados por variantes genéticas em genes autossômicos dominantes, com uma parcela significativa atribuída a mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. O foco do estudo foi compreender o perfil de mutação desses genes na população brasileira, especialmente entre os grupos ameríndios amazônicos. A equipe de pesquisa investigou quinze polimorfismos nos genes BRCA1 e BRCA2 em ameríndios amazônicos, e compararam os resultados com dados de populações globais disponíveis no banco de dados do Projeto 1000 Genomas. Os resultados revelaram que as variantes rs11571769, rs144848 e rs11571707 do gene BRCA2, associadas ao câncer de mama hereditário, apresentaram uma frequência alélica significativamente mais elevada em indivíduos ameríndios amazônicos em comparação com outros grupos ao redor do mundo. Esses resultados delineiam as características genéticas únicas da população indígena na região amazônica brasileira. Segundo os autores, a compreensão das variantes alélicas em BRCA1 e BRCA2 torna-se crucial para a elaboração de políticas públicas de triagem do câncer de mama hereditário, especialmente em comunidades ameríndias e em populações de ascendência mista, como a brasileira.

Por sua vez, Oliveira et al (2023) investigaram mutações genéticas em pacientes com perfil para câncer hereditário em indivíduos de uma região do Nordeste do Brasil, onde há alta frequência de endogamia e casamentos consanguíneos. Analisaram 17 genes, dentre eles; BRCA1, BRCA2, APC, TP53, PTEN, RET, VHL, RB1, CDKN2, CDH1, CHEK2, MLH1,

MSH2, MSH6, MUTYH, XPA e XPC associados a câncer e síndromes hereditárias. Foram avaliados 15 pacientes com perfil de câncer hereditário. Os autores encontraram que a variante patogênica era c.1187G > A (p.Gly396Asp), rs36053993 no gene MUTYH em paciente do sexo masculino com diagnóstico de melanoma aos 43 anos e histórico familiar

para esse tumor. Este gene codifica uma importante enzima relacionada ao reparo do DNA e tem sido associada a outros tipos de câncer, sendo este o primeiro relato de associação dessa mutação com melanoma, uma vez que a proteína MUTYH é expressa no tecido cutâneo e é responsável pela reparação de danos causados, por exemplo, pela exposição solar.

Enquanto no estudo conduzido por Carvalho et al. (2023), foi examinado o perfil de mutações germinativas em pacientes submetidos a aconselhamento genético para avaliação do risco de câncer de mama (CM), câncer ovariano (CO) e câncer endometrial (CE) com possível padrão hereditário. A pesquisa envolveu a análise dos registros médicos de 382 pacientes que passaram por aconselhamento genético, dos quais 213 (55,76%) tinham sintomas (histórico pessoal de câncer) e 169 (44,24%) eram assintomáticos (sem histórico da doença). As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, local de nascimento, histórico pessoal ou familiar de CM, CO, CE, bem como outros tipos de câncer associados a síndromes hereditárias. Foi identificado um total de 53 mutações distintas, sendo 29 variantes patogênicas, 13 variantes de significado indeterminado e 11 benignas. As mutações mais comuns foram BRCA1 c.470_471delCT, BRCA1 c.4675 p 1G > T e BRCA2 c.2T> G. Adicionalmente, 21 variantes parecem ter sido descritas pela primeira vez no Brasil. Além das mutações em BRCA1/2, foram encontradas variantes em outros genes relacionados a síndromes hereditárias que predisõem a cânceres ginecológicos.

Por fim, no estudo conduzido por Dias et al (2023), a investigação centra-se na relação entre os níveis de andrógenos séricos e a detecção de câncer de próstata (CP) em homens com maior predisposição genética. O estudo adota uma abordagem prospectiva de triagem, destacando a relevância das variantes alélicas (VPs) de BRCA1 e BRCA2. Dos 777 participantes, 100 (12,9%) receberam o diagnóstico de câncer de próstata, distribuídos entre 27 não portadores, 26 portadores de VPs de BRCA1 e 47 portadores de VPs de BRCA2. Observou-se que os portadores de BRCA1 apresentavam uma média de idade de 53 anos, enquanto os portadores de BRCA2 eram mais jovens, com uma média de 51 anos. Por outro lado, os não portadores tinham uma média de 55 anos. Os resultados da pesquisa indicam que os andrógenos circulantes não estão associados ao risco de desenvolvimento de câncer de próstata em indivíduos portadores de VPs de BRCA1 e 2. Isso sugere que os mecanismos subjacentes à doença podem variar entre essas distintas coortes genéticas, e as vias específicas ainda não são completamente compreendidas.

Apesar da relevância científica e clínica da temática em questão, constata-se uma limitação de trabalhos, pelo menos nos últimos cinco anos no País, voltados para a obtenção de perfis genéticos específicos, rastreamento de genes envolvidos em processos tumorigênicos, diagnóstico genético de indivíduos com risco de câncer e sobre variantes alélicas de predisposição. Tal fato demonstra que essa é uma área que precisa ser melhor explorada no Brasil, tanto pela contribuição científica importante que gera para preencher lacunas do conhecimento nesse campo de pesquisa, como para auxiliar na prevenção e detecção precoce do câncer, aumentando as chances de cura e diminuindo as taxas de mortalidade associadas à esta doença.

4 CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a obtenção de perfis genéticos é fundamental para proporcionar orientações e decisões clínicas adequadas aos pacientes e traz a possibilidade de implementar um acompanhamento apropriado de indivíduos em risco. A literatura consultada demonstrou que a coleta desses perfis é uma etapa crítica na prevenção do câncer e permite atuar de forma mais assertiva e específica aos cuidados individuais de saúde. Contribui também para a gestão de riscos hereditários, possibilitando o aconselhamento genético e a adoção de medidas individualizadas. Dessa forma, o rastreamento genético é

essencial para evitar os agravos relacionados à doença.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, Maria Isabel et al. Recommendations for advancing the diagnosis and management of hereditary breast and ovarian cancer in Brazil. **JCO Global Oncology**, v. 6, p. 439-452, 2020.

BARANOVA, Elena E. et al. Hereditary cancer syndromes: a modern paradigm. **Problemy Endokrinologii**, v. 66, n. 4, p. 24-34, 2020.

CARVALHO, Camila Martins de et al. Germline Mutations Landscape in a Cohort of the State of Minas Gerais, Brazil, in Patients Who Underwent Genetic Counseling for Gynecological and Breast Cancer. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia/RBGO-Gynecology and Obstetrics**, v. 45, n. 02, p. 074-081, 2023.

CHAKRAVARTY, Debyani; SOLIT, David B. Clinical cancer genomic profiling. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, n. 8, p. 483-501, 2021.

DE OLIVEIRA, Marceli Santos et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.

DIAS, Alexander et al. Serum testosterone and prostate cancer in men with germline BRCA1/2 pathogenic variants. **BJUI compass**, v. 4, n. 3, p. 361-373, 2023.

DOBBIN, Elizabeth Ayres Fragoso et al. Identification of variants (rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the Brazilian Amazon. **Genes**, v. 12, n. 2, p. 142, 2021.

PRICE, Kristin S. et al. Inherited cancer in the age of next-generation sequencing. **Biological research for nursing**, v. 20, n. 2, p. 192-204, 2018.

GOMES, Renan et al. Prevalence of germline variants in consensus moderate-to-high-risk predisposition genes to hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2-negative Brazilian patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 185, p. 851-861, 2021.

LANG, Franziska et al. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. **Nature reviews Drug discovery**, v. 21, n. 4, p. 261-282, 2022.

OLIVEIRA, Polyanna et al. Screening for Mutations in Hereditary Cancer Susceptibility Genes in a Region with High Endogamy in Brazil. **Global Medical Genetics**, v. 10, n. 04, p. 376-381, 2023.

SUNG, Hyuna 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.

VIDAL, Thaís Jeronimo et al. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00010918, 2018.