



INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO CÂNCER HEREDITÁRIO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

BEATRIZ SOUZA TOSCANO DE MELO; JOÃO LUIZ DE LEMOS PADILHA PITTA;
TÚLIO DE LIMA CAMPOS

RESUMO

Introdução: O câncer é uma das principais causas de mortalidade mundial. As mutações hereditárias, são responsáveis por cerca de 10% dos casos de câncer e frequentemente seguem um padrão de herança autossômica dominante. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi investigar as variantes genéticas associadas ao câncer hereditário na população brasileira, analisando sua distribuição nos principais cânceres diagnosticados no Brasil. **Material e métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, com palavras-chave relacionadas ao câncer hereditário e genômica no Brasil, abrangendo publicações de 2014 a 2024. Além disso, consultaram-se bases globais como gnomAD, dbSNP e TCGA para informações complementares sobre variantes genéticas e epidemiológicas. **Resultados:** O estudo revelou que os cânceres mais comuns no Brasil são os de mama e próstata, também são predominantes globalmente. Foi visto que as principais variantes gênicas encontradas estão relacionadas aos genes BRCA1 e BRCA2, que estão fortemente ligados aos cânceres de mama e ovário, outras variantes, como TP53, PALB2 e CHEK2, também estão associadas a diversas síndromes de câncer hereditário. Também foram identificaram novas mutações nos genes BRCA2, incluindo variantes associadas a descendentes de diferentes origens étnicas, evidenciando a importância de se considerar a diversidade genética em estudos genômicos. **Conclusão:** Em conclusão, compreender as variantes genéticas predominantes em diferentes grupos étnicos é crucial para o desenvolvimento de políticas públicas mais eficazes, que possam aprimorar as estratégias de rastreamento e os programas de aconselhamento genético voltados para as necessidades específicas da população brasileira. A continuidade dos estudos e a ampliação das bases de dados genômicos brasileiros são essenciais para avançar no entendimento das síndromes de câncer hereditário, com impactos significativos na saúde pública e na melhoria da qualidade de vida da população.

Palavras-chave: câncer; hereditariedade; genômica; mutações; variantes

1 INTRODUÇÃO

Câncer é um grupo de doenças que se caracteriza pelo crescimento descontrolado e anormal de células, levando à formação de neoplasias malignas. Esse crescimento pode ocorrer em praticamente qualquer parte do corpo, originando tumores. As células cancerígenas apresentam alta capacidade de multiplicação e podem invadir tecidos próximos ou espalhar-se para partes distantes do corpo por meio do sangue ou do sistema linfático, processo conhecido como metástase (INCA, 2020).

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Em 2022, estimou-se a ocorrência de 20 milhões de novos casos de câncer, com 9,7 milhões de mortes atribuídas à doença. Dados adicionais mostram que aproximadamente uma em cada cinco pessoas desenvolve câncer ao longo da vida, sendo que cerca de um em nove homens e uma em 12 mulheres morrem em decorrência dessa condição (WHO, 2022a).

Mutações da linhagem germinativa, também chamadas de mutações hereditárias, são passadas de pais para filhos e desempenham um papel importante no risco e suscetibilidade ao câncer. Embora frequentemente sejam subdiagnosticadas, estima-se que as Síndromes de Câncer Hereditário (SCH) sejam responsáveis por cerca de 10% dos casos de câncer. Indivíduos portadores de mutações específicas em seu DNA apresentam uma susceptibilidade significativamente maior ao desenvolvimento da doença. Essas alterações genéticas geralmente seguem um padrão de herança autossômica dominante, o que implica um risco de 50% de transmissão para os descendentes (GARUTTI *et al.*, 2023).

Apesar de cada síndrome apresentar características clínicas próprias, há indicadores comuns que podem facilitar sua identificação. Entre eles estão: o início precoce do câncer, especialmente em pacientes jovens; tipos de câncer raros na população em geral; ocorrência de múltiplos tumores primários em um mesmo indivíduo, sem relação metastática e um histórico familiar positivo para câncer. Atualmente existem mais de 50 síndromes de câncer hereditário conhecidas, porém, a testagem para essas síndromes em populações continua sendo uma estratégia de prevenção do câncer bastante subutilizada (GOMES *et al.*, 2022).

Identificar uma variante gênica patogênica pode ter implicações significativas em termos de tratamentos farmacológicos, programas preventivos personalizados e testes em genéticos em famílias. O conhecimento dessas mutações hereditárias pode levar ao desenvolvimento de medidas preventivas para reduzir a probabilidade de desenvolver câncer (GARUTTI *et al.*, 2023; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2024)

Com base nisso, o objetivo desse trabalho foi investigar e caracterizar variantes genéticas associadas ao câncer na população brasileira, com o objetivo de compreender sua distribuição, frequência e impacto clínico, contribuindo para o conhecimento sobre a genética do câncer no Brasil e que podem contribuir para a personalização de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer hereditário.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados científicas PubMed, Scopus e Google Scholar. A estratégia de busca incluiu combinações de palavras-chave relevantes, como "*epidemiologia do câncer no Brasil*", "*hereditary cancer*", "*genomics*", "*germline mutations*" e "*Brazil*" publicados no período de 2014 a 2024, disponíveis nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão para esta análise foram artigos originais disponíveis eletronicamente, e dados epidemiológicos vinculados ao Ministério da Saúde do Brasil e à Organização Mundial da Saúde. Os critérios de exclusão incluíram pesquisas como relatos de casos, cartas e editoriais. Além disso, foram consultadas bases de dados genômicos globais, como gnomAD, dbSNP e TCGA, para obtenção de informações complementares relacionadas às variantes genéticas de interesse bem como para a busca de informações epidemiológicas relacionadas. A seleção dos estudos seguiu critérios predefinidos, incluindo a relevância temática e a disponibilidade de dados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos disponíveis indicam que, no Brasil, os cinco tipos de câncer mais diagnosticados e que representam mais de 50% dos casos em homens, são: O câncer de próstata (30%), seguido pelos de cólon e reto (9,2%), traqueia, brônquios e pulmões (7,5%) e estômago (5,6%). Já entre as mulheres, os cânceres mais comuns são o de mama (30,1%), cólon e reto (9,7%), cervical (7%) e traqueia, brônquios e pulmões (6%) (INCA, 2022).

Esses dados estão em conformidade com o que é encontrado no mundo, onde o câncer de próstata é o que mais ocorre em homens enquanto o de mama é o principal tipo da doença que atinge mulheres no mundo. Dados da organização mundial de saúde apontam que em 2022 foram diagnosticados mais de 1,4 milhões de pacientes com câncer de próstata com mais de 394

mil mortes (WHO, 2022b). Os dados apontam também mais de 2,2 milhões de casos de câncer de mama foram diagnosticados no mundo em 2022 e que levaram a mais de 670 mil mortes (WHO, 2022c). Ainda em 2022, o Brasil diagnosticou mais de 94 mil casos deste tipo de câncer, ficando em quarto lugar no mundo no número de casos diagnosticados atrás apenas de China, Estados Unidos e Índia (WCRF, 2023). Dados do INCA (Instituto Nacional de Câncer) estimam ainda que no Brasil serão diagnosticados mais de 71 mil casos de câncer de próstata no triênio 2023-2025 (INCA, 2023).

Foi observado que os bancos de dados genômicos globais como o dbSNP, gnomAD e o TCGA falham em diversidade genética, onde a maioria dos dados disponíveis nesses bancos são de populações caucasianas da América do Norte ou Europa, sendo escassos dados genômicos latino-americanos. Adicionalmente, são poucos os estudos brasileiros disponíveis relacionando as variantes gênicas hereditárias, ao desenvolvimento do câncer.

A principal síndrome hereditária de câncer estudada no Brasil é a síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC). Os principais genes relacionados aos casos das HBOC são os genes BRCA1 e BRCA2, seguidos do TP53 e CHEK2. Porém, exemplificando a importância da ancestralidade no Brasil, Felix *et al.* (2014) analisaram os genes citados em 106 pacientes de alto risco para câncer de mama e de ovário da região nordeste do Brasil e observaram mutações com significância clínica para os genes BRCA1 e TP53. Este estudo observou uma grande contribuição de Europeus na ancestralidade dessas mutações (62,2%) assim como de Africanos (31,2%).

Em um estudo mais recente, Mazzonetto *et al.* (2023) investigou 1267 pacientes de todas as regiões do Brasil encontrando mutações deletérias hereditárias em 12% dos casos e ainda reportando três novas mutações para o gene BRCA2 que não estavam descritas em bases de dados. Das três novas mutações encontradas, uma foi em uma descendente de Africanos e outra em uma descendente de Italianos. Juntos, esses estudos mostram que o processo de miscigenação no Brasil gera um componente extra na análise genômica, fazendo a ancestralidade um fator importante. Nos casos das síndromes hereditárias, os cânceres de ovário e mama são os mais predominantes, sendo estimado que entre 5% e 10% dos casos estão associados a fatores hereditários.

Apesar da importância dos genes BRCA1 e BRCA2 na hereditariedade dos cânceres de mama e ovário, um estudo com 126 pacientes brasileiros com critérios clínicos, mas sem mutação nesses genes mostrou a importância de outros genes para a incidência da doença. Foi visto que pacientes sem mutação nos genes BRCA1/2, mas com mutações patogênicas nos genes PALB2 e TP53, possuem um risco de câncer de mama de 53% e 85% respectivamente (GOMES *et al.*, 2021). Isso demonstra que, apesar da alta incidência e relação das mutações em BRCA1/2 na HBOC, outras variantes gênicas estão envolvidas, sendo necessários mais estudos que possam elucidar outras variantes envolvidas nas síndromes hereditárias. Outros estudos brasileiros também fizeram associação do desenvolvimento de câncer de mama às variantes germinativas BRCA1/2, TP53, PALB2, CHEK2 e ATM (SANDOVAL *et al.*, 2021; GIFONI *et al.*, 2022; GUINDALINI *et al.*, 2022;).

Outro ponto que chama a atenção é que apesar da importância de se estudar o câncer de mama e ovário, são poucos os estudos que fazem relação de outros cânceres de alta incidência às variantes patogênicas em linhagem germinativa. O estudo de Coelho *et al.* (2024) estudou câncer de próstata de início precoce e revelou uma maior frequência de variantes germinativas nos genes BRCA2 e KMT2C, em diferentes faixas etárias, destacando a importância desses genes na suscetibilidade ao câncer de próstata entre os brasileiros. Vidal *et al.* (2021) estudou 71 pacientes com histórico familiar em diferentes cânceres e encontrou variantes patogênicas nos genes BRCA1, CDH1, MUTYH, APC e MSH2. E o estudo de Côrtes *et al.* (2024) utilizando sequenciamento de exoma completo, avaliou dois pacientes que tinham histórico familiar de câncer colorretal. Foram encontradas duas deleções e uma duplicação no gene

PMS2 e ganhos no gene POLE2, que está relacionado a replicação do DNA. Além disso, variantes potencialmente patogênicas foram encontradas nos genes PTCH1, MAT1A e WRN e eles concluíram que as alterações genômicas simultâneas que foram descritas podem aumentar o risco de aparecimento de câncer em pacientes com HBOC e câncer de mama e colorretal.

Um resumo dos principais achados dos estudos analisados está descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Variantes genéticas relacionadas ao desenvolvimento de câncer hereditários

Autores	Ano	Coorte	Tipo de câncer	Principais achados
Felix et al.	2014	106	Mama/Ovário	O estudo identificou mutações relevantes em BRCA1/2 e TP53 em pacientes do Nordeste do Brasil, com alta miscigenação e destaque para BRCA1 p.R71G, responsável por 50% das alterações.
Mazzoneto et al.	2023	1267	Mama	O estudo identificou mutações em BRCA1/2 em 12% de 1267 pacientes brasileiros, incluindo três novas em BRCA2, reforçando sua relevância no manejo genético e clínico.
Gomes et al.	2021	126	Mama/Ovário	O estudo identificou variantes patogênicas em ATM, CHEK2, PALB2 e TP53 em 3,97% dos pacientes brasileiros de alto risco, além de 130 variantes de significado incerto. Os dados ampliam o conhecimento sobre genes não-BRCA no Brasil e ajudam no manejo clínico.
Vidal et al.	2021	71	Pan Câncer	O estudo identificou variantes patogênicas em 16,9% dos pacientes, principalmente em BRCA1, CDH1, MUTYH, APC e MSH2, além de 81 VUS, sendo sete com potencial patogênico. Os achados impactaram o aconselhamento genético e o manejo personalizado.
Sandoval	2021	224	Mama	O estudo identificou variantes patogênicas em 20,5% dos pacientes com câncer de mama, especialmente em BRCA1/2 e TP53, com histórico familiar e tumores de alto grau associados à maior probabilidade de mutações. Variantes de significado incerto foram comuns (62,5%).
Guindalini et al.	2022	1663	Mama	O estudo mostrou que BRCA1/2 foram responsáveis por quase 50% das variantes patogênicas em câncer de mama no Brasil, com destaque para a variante TP53 R337H nas regiões Sul e Sudeste, impactando as estratégias de rastreamento.
Giffoni et al.	2022	355	Mama	O estudo mostrou que 27,3% carregaram variantes patogênicas, principalmente nos genes BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 e ATM, com várias variantes recorrentes, indicando a necessidade de estudos adicionais sobre efeitos fundadores.
Coelho et al.	2024	71	Próstata	O estudo identificou variantes deletérias nos genes BRCA2 e KMT2C em pacientes brasileiros com câncer de próstata, destacando mutações inéditas em KMT2C, o que sugere seu papel na doença.
Côrtes et al.	2024	3	Corretal e mama	O estudo sequenciou o exoma completo de pacientes com histórico familiar de câncer colorretal. Foram encontradas duas deleções e uma duplicação no gene PMS2 e ganhos no gene POLE2. Variantes potencialmente patogênicas foram encontradas nos genes PTCH1, MAT1A e WRN. As alterações genômicas simultâneas que descritas podem aumentar o risco de câncer de mama e colorretal.

4 CONCLUSÃO

O câncer hereditário representa cerca de 10% dos casos diagnosticados anualmente, o que torna o estudo da predisposição genética essencial para a personalização das estratégias de prevenção e tratamento. Este trabalho abordou a relação entre variantes genéticas e o câncer hereditário na população brasileira, destacando a importância de mutações em genes como BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2 e CHEK2, que estão associadas a diversas síndromes de câncer hereditário. A análise dos dados epidemiológicos revelou que os cânceres de mama e próstata são os mais prevalentes no Brasil, refletindo as tendências globais. No entanto, a escassez de dados genômicos latino-americanos e a falta de estudos específicos para a população brasileira ressaltam a necessidade de pesquisas focadas nesse contexto. A ancestralidade tem um papel crucial na identificação de variantes genéticas, e a diversidade genética da população brasileira, caracterizada pela miscigenação, pode revelar novas variantes cujas implicações clínicas ainda são desconhecidas. Compreender as variantes genéticas prevalentes em diferentes grupos étnicos pode orientar políticas públicas mais eficazes, além de aprimorar as estratégias de rastreamento e os programas de aconselhamento genético voltados para as necessidades específicas da população brasileira. Isso contribui para a detecção precoce do câncer, diminuindo assim a mortalidade associada às síndromes hereditárias. A continuidade dos estudos e a ampliação das bases de dados genômicos brasileiras são fundamentais para o avanço no entendimento das síndromes de câncer hereditário, com implicações diretas na saúde pública e na melhoria da qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

- COELHO, Karoline Brito Caetano Andrade et al. Germline variants in early and late-onset Brazilian prostate cancer patients. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 42, n. 3, p. 68.e11-68.e19, 2024.
- CÔRTEZ, L. et al. Co-occurrence of germline genomic variants and copy number variations in hereditary breast and colorectal cancer patients. **Genes**, v. 14, p. 1580, 2023.
- FELIX, G.; ABE-SANDES, C.; MACHADO-LOPES, T. Germline mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian population. **Human Genome Variation**, v. 1, p. 14012, 2014.
- GARUTTI, M. et al. Hereditary cancer syndromes: a comprehensive review with a visual tool. **Genes**, v. 14, n. 5, p. 1025, 2023.
- GIFONI, A.C.L.V.C. et al. Hereditary breast cancer in the Brazilian state of Ceará (The CHANCE cohort): higher-than-expected prevalence of recurrent germline pathogenic variants. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 932957, 2022.
- GOMES, P. et al. Family adjustment to hereditary cancer syndromes: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1603, 2022.
- GOMES, R.; SPINOLA, P. D.; BRANT, A. C. 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.
- GUINDALINI, R.S.C.; VIANA, D.V.; KITAJIMA, J.P.F.W. et al. Detection of germline

variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. **Scientific Reports**, v. 12, p. 4190, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. **rev. atual**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Números do câncer. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 20 nov. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Novembro Azul. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/novembro-azul>. Acesso em: 21 nov. 2024.

MAZZONETTO, P.; MILANEZI, F.; D'ANDREA, M. et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis from a cohort of 1267 patients at high risk for breast cancer in Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 199, p. 127-136, 2023.

OLIVEIRA, P. et al. Screening for mutations in hereditary cancer susceptibility genes in a region with high endogamy in Brazil. **Global Medicine and Genetics**, v. 10, n. 4, p. 376-381, 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1777449.

SANDOVAL, R.L. et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. **PLOS ONE**, v. 16, n. 2, p. e0247363, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247363.

SANTOS, M. de O. et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 6 fev. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pt-br/estimativas>. Acesso em: 3 set. 2023.

VIDAL, A.F.; FERRAZ, R.S.; EL-HUSNY, A. et al. Comprehensive analysis of germline mutations in northern Brazil: a panel of 16 genes for hereditary cancer-predisposing syndrome investigation. **BMC Cancer**, v. 21, p. 363, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-08089-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08089-9>. Acesso em: 25 nov. 2024.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF). Breast cancer statistics. Disponível em: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/breast-cancer-statistics/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global cancer burden growing, amidst mounting need for services**. 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>. Acesso em: 25 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prostate cancer statistics**. 2022b. Disponível em: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/prostate-cancer-statistics/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Breast cancer**. 2022c. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 22 nov. 2024.