

Genética e câncer de mama

Sandra L. Segal¹, Ana C. Bittelbrunn², Jorge V. Biazús²,
Carlos H. Menke², José A. Cavalheiro², Nilton L. Xavier²,
Eliane G. Rabin², Rodrigo Cericatto²

É sabido que o câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, faz parte de um grupo de doenças conhecidas como multifatoriais, nas quais fatores etiológicos múltiplos – genéticos e ambientais – interagem, de formas variadas e ainda não totalmente conhecidas, para produzi-las. O principal fator genético envolvido na carcinogênese mamária é a alteração de genes supressores de tumor (BRCA1, BRCA2 e p53). Mesmo que o número de pacientes que apresentam uma predisposição hereditária ao câncer seja pequeno, existe um potencial tanto para detecção precoce quanto para terapia que justifica o investimento nesta área da medicina. A identificação de famílias, bem como uma triagem cuidadosa para mutações genéticas conhecidas, deverá permitir o aconselhamento genético de indivíduos afetados e a definição do alvo de testes de triagem adequados. Os testes para a detecção de mutações em genes de suscetibilidade genética trouxeram consigo inúmeras implicações médicas, sociais e éticas, e a definição da realização ou não de um teste genético preditivo deve contemplar a preparação de todos os envolvidos (indivíduo, família e equipe médica) para todas as repercussões de um resultado positivo, negativo ou mesmo não conclusivo.

Unitermos: Câncer de mama; BRCA1; BRCA2; testes preditivos; aconselhamento genético.

Genetics and breast cancer

It is known that breast cancer, as most other types of cancer, is part of a group of multifactorial diseases in which multiple etiologic factors - genetic and environmental - interact in various ways that are not entirely understood. The main genetic factor involved in carcinogenesis is the alteration of tumor suppressor genes (BRCA1, BRCA2, and p53). Even if the number of patients presenting hereditary predisposition to cancer is small, there is a potential either for early detection or for therapy that justifies the investment in this area of medicine. The identification of families and a careful screening for known genetic mutations should allow for genetic counseling of affected individuals and definition of adequate screening tests. Tests used for detection of mutations in susceptibility genes carry various medical, social, and ethical implications. The decision of whether or not to carry out a genetic test should contemplate the preparation of all individuals involved (patient, family, medical staff) for all consequences of positive, negative, or even inconclusive results.

Key-words: Breast cancer; BRCA1; BRCA2; predictive tests; genetic counseling.

Revista HCPA 2001;21(2):191-197

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
² Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Correspondência: Dra. Ana Cristina Costa Bittelbrunn, Rua Gonçalo de Carvalho 409/22, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3311-2298; e-mail: dgo@famed.ufrgs.br

Introdução

Nos últimos anos, a medicina tem se desenvolvido de maneira a incorporar tecnologias de ponta, como o uso da biologia molecular, para estudar diretamente o DNA de forma a buscar o diagnóstico mais precoce e mais preciso de inúmeras doenças, auxiliar no entendimento de sua patogênese e trazer novas perspectivas para um tratamento ou prevenção mais eficazes. Hoje em dia, além de inúmeras "doenças genéticas", pacientes de vários tipos de câncer têm se beneficiado desta tecnologia. Através de um melhor entendimento da fisiologia celular, bem como das etapas do desenvolvimento da carcinogênese e progressão das neoplasias, é possível proporcionar aos pacientes e familiares exames de última geração, além de novas estratégias de tratamento, que irão melhorar sua qualidade e expectativa de vida.

Os avanços no campo da biologia molecular permitiram o emprego de métodos mais sensíveis e rápidos na identificação de uma predisposição ao câncer de mama. Desta forma, a detecção direta de seqüências de DNA específicas encontradas em indivíduos com história familiar e/ou pessoal de câncer de mama, via técnicas moleculares, é de grande valia no diagnóstico clínico e, principalmente, no aconselhamento destas famílias. Aqui cabe destacar a importância da técnica da reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction-PCR*) que, com o uso de *primers* específicos, tem o potencial valor de amplificar o DNA ainda no material clínico e com isso permitir o diagnóstico e, futuramente, obter dados para uma avaliação prognóstica.

O número de pacientes que apresentam predisposição hereditária ao câncer é pequeno. Entretanto, existe um potencial tanto para detecção precoce quanto para terapia que justifica o investimento nesta área da medicina. A identificação de famílias, bem como uma triagem cuidadosa para mutações genéticas conhecidas, deverá permitir o aconselhamento genético de indivíduos afetados e a definição do alvo de testes de triagem intervencionais para

populações apropriadas. A substituição de genes mutados ou perdidos através da utilização de técnicas de terapia gênica será possível em um futuro próximo.

O porquê da realização de testes moleculares no câncer hereditário

A justificativa de se utilizar ferramentas de análise molecular para doenças como o câncer de mama pode ser ilustrada através das seguintes afirmativas:

1. Identificar as diversas lesões gênicas presentes nos pacientes que apresentam uma história familiar, pessoal ou tendência ao câncer, através da análise e identificação dos genes envolvidos (BRCA1, BRCA2 e p53);
2. definir uma estratégia, baseada em testes moleculares, para o diagnóstico precoce preciso dos pacientes afetados, para a detecção de portadores, para seguimento e para o planejamento terapêutico;
3. correlacionar as alterações encontradas com os aspectos histológicos e com a evolução da doença dos pacientes (correlação genótipo-fenótipo), contribuindo para uma previsão do prognóstico e para uma melhor definição da estratégia do tratamento em cada caso;
4. correlacionar as alterações encontradas nos tecidos afetados com aquelas presentes nas células germinativas para cada paciente, com vistas a diagnosticar aqueles com um "background genético" e um risco maior de vir a desenvolver câncer;
5. analisar populações específicas quanto à existência de um "efeito fundador" que possa propiciar um maior risco ao desenvolvimento do câncer no indivíduo de determinada comunidade e familiares.

Os genes envolvidos na carcinogênese mamária

É sabido que o câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, faz parte de um grupo de doenças conhecidas como multifatoriais, nas quais fatores etiológicos múltiplos – genéticos e ambientais – interagem, de formas variadas e ainda não totalmente

Tabela 1. Genes de supressão tumoral envolvidos na carcinogênese mamária

Gene	História / localização	Ação
BRCA1	1990 - localizado em 17q12-21 1994 - isolado e seqüenciado	- 100 kb // 24 exons - 100 kb // 24 exons - (ptn codificada) 1863 aa - função da ptn é ainda desconhecida - gene de supressão tumoral - mais de 600 mutações já identificadas - 185-delAG (exon 2) e 5382insC (exon 20) - comuns em judeus Ashkenazi - 85% risco de câncer de mama - 20-40% de risco de câncer de ovário
BRCA2	1994 - localizado em 13q12-13 1995 - seqüenciado	- 70 kb // 27 exons - (ptn codificada) 3418 aa - função da ptn é ainda desconhecida - gene de supressão tumoral - + de 500 mutações já identificadas - 6174delT (comum em judeus Ashkenazi) - 85% risco de câncer de mama em mulheres e 6% em homens - 20% de risco de câncer de ovário
p53	localizado em 17p13.1	Codifica a síntese da fosfoproteína p53, envolvida no processo de divisão e reparo celular normais, mutações neste gene foram verificadas em cerca da metade dos carcinomas invasores da mama.

conhecidas, para produzi-las.

O principal fator genético envolvido na carcinogênese mamária é a alteração de genes supressores de tumor (BRCA1, BRCA2 e p53), cujas características são descritas na tabela 1.

Tipos de mutações freqüentemente encontradas em tumores e/ou lesões pré-malignas

Uma mutação é simplesmente uma mudança na estrutura primária do DNA que consiste de uma seqüência linear de pares de nucleotídeos, representando a informação química armazenada.

As mutações podem ser germinativas ou somáticas. A primeira mutação ocorre em células germinais, que são aquelas destinadas

a se tornarem ovo ou espermatozoide. Estas mutações não afetam as pessoas nas quais ocorrem mas podem ser transmitidas e causar danos em futuras gerações. As mutações somáticas, por outro lado, ocorrem em células do corpo (fígado, pulmão, intestino, etc.) e podem afetar o fenótipo do seu portador, mas não são transmitidas para os seus descendentes.

Knudson, em 1971 (1), propôs a "teoria dos dois eventos" para o processo de carcinogênese, onde haveria a necessidade da ocorrência de duas mutações recessivas para o início do processo. Assim, 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 somáticas.

Métodos disponíveis para análise molecular de genes ligados ao câncer

As estratégias a serem empregadas para a detecção e caracterização das alterações de DNA em genes envolvidos nos processos de controle do ciclo celular, tais como os genes supressores de tumor BRCA1 e TP53, contam com o desenvolvimento de protocolos para triagem de mutações conhecidas, já relacionadas com o aparecimento ou suscetibilidade ao desenvolvimento do câncer e de novas mutações ainda não descritas na literatura.

Pesquisas recentes em famílias com mutações no BRCA1 demonstram que já foram identificadas pelo menos 600 diferentes mutações neste gene. Estas praticamente não se repetem nas várias famílias estudadas (2), fazendo com que poucos indivíduos da população sejam portadores de uma mesma mutação. Isso, junto com o fato de que o gene BRCA1 é muito extenso, impede que o diagnóstico destas mutações seja realizado de maneira sistemática e rotineira na prática clínico-laboratorial com a atual tecnologia disponível.

A observação epidemiológica de que mulheres judias podem ser mais vulneráveis ao câncer de mama está sendo agora comprovada e parcialmente explicada pela análise do DNA dos genes BRCA1 e BRCA2.

Dentre as diferentes mutações identificadas nestes genes, até o momento, foi observado que mulheres judias de origem Ashkenazi possuem mutações específicas denominadas 185delAG e 5382insC no gene BRCA1 e 6174delT no gene BRCA2, presentes em uma frequência maior nesta população (1, 0,13 e 1,52% respectivamente). Uma em cada 100 mulheres judias da população geral Ashkenazi e aproximadamente 20% das mulheres Ashkenazi com câncer de mama, diagnosticado abaixo dos 42 anos, são portadoras da mutação 185delAG (3,4). Isto significa, em termos práticos, que para este subgrupo de mulheres, o *screening* para predisposição ao câncer de mama por análise de DNA é viável.

Pode-se utilizar como exemplo a mutação 185delAG, que consiste numa

deleção (perda) de dois pares de bases nitrogenadas no códon 23 do éxon 2 do gene BRCA1, desviando o quadro de leitura do código genético e provocando uma terminação em nível do códon 39 (3-6).

A implicação da tecnologia molecular para a prática clínica envolvendo estratégias para prognóstico, 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, sendo que algumas podem ter um *make-up* genético muito diferente. Anormalidades genéticas individuais são muitas vezes importantes apenas em etapas específicas durante a evolução do tumor, sugerindo que a substituição da função gênica como uma estratégia terapêutica deve ter apenas uma janela terapêutica bastante estreita.

Baseado nisto e na informação científica hoje disponível – de que as respostas específicas a medicamentos variam de indivíduo para indivíduo de acordo com a "constituição genética" do tumor (farmacogenética) – fica salientada a importância da criação de bancos de DNA de pacientes-índice, onde a identificação da mutação específica poderá primeiramente auxiliar no tratamento do indivíduo, além, é claro, de possibilitar a identificação da possível mutação específica daquele grupo familiar.

Aconselhamento genético em testes preditivos para câncer de mama

A informação de que existe uma predisposição genética para o desenvolvimento do câncer de mama tem aumentado o medo entre pacientes e familiares, levando-os a buscar alternativas para conhecer e minimizar seus riscos.

A percepção de que o risco genético é um processo complexo envolve a necessidade de compreensão do valor numérico desse risco. Ou seja, a percepção de uma percentagem está sujeita à infra-estrutura individual e à situação na qual a pessoa está inserida quando entra em contato com esse

Tabela 2. Implicações de um resultado negativo em um teste de predisposição genética ao câncer

Possíveis	Resultado negativo	Resultado negativo
implicações	Mutação familiar conhecida	Mutação familiar desconhecida
Genéticas	1. O indivíduo não tem as alterações observadas nos familiares afetados, isto não exclui outras alterações genéticas. 2. Este indivíduo não será transmissor desta mutação.	1. A pessoa pode ainda estar em risco para uma mutação diferente. 2. O risco para a prole permanece aumentado.
Médicas	1. O risco de câncer retorna ao risco de base populacional, a menos que existam outros fatores de risco. 2. Vigilância médica semelhante à recomendada para a população em geral.	1. O risco de câncer permanece aumentado. 2. Continua em grupo de alto risco para controle clínico-laboratorial.
Psicológicas	1. Pode haver alívio do estresse desencadeado pela iminência da doença. 2. Pode haver sentimentos de culpa por ter sido poupado, enquanto outros familiares permanecem em risco elevado. 3. Pode haver descrença no resultado após ter passado a vida "em risco".	1. Permanecem as incertezas sobre o risco genético da doença. 2. Permanece não habilitado para tirar conclusões. 3. Pode começar a se desiludir com a testagem depois de repetidos resultados negativos frente a um óbvio aumento de risco.
Sócio-econômicas	1. Pode se criar uma divisão (afastamento) entre indivíduos portadores e não portadores da mutação dentro da família. 2. A condição de segurado frente aos planos de saúde e vínculos empregatícios pode melhorar.	1. O relacionamento familiar pode ser afetado. 2. Permanece a condição de vulnerabilidade frente aos planos de saúde e vínculo empregatícios.

Adaptado e modificado de Peters (8).

número (percentagem de risco).

Os testes para a detecção de mutações em genes de suscetibilidade genética trouxeram consigo inúmeras implicações médicas, sociais e éticas, e a definição da realização ou não de um teste genético preditivo deve contemplar a preparação de todos os envolvidos (indivíduo, família e equipe médica)

para todas as repercussões de um resultado positivo, negativo, ou mesmo não conclusivo (tabelas 2 e 3).

Offit (7) destaca que ações preventivas, sem as implicações de uma exposição psicossocial tão significativa quanto às impostas pela realização dos testes preditivos, podem se basear em outras ferramentas

Tabela 3. Implicações, riscos e benefícios de um resultado positivo em um teste de predisposição genética ao câncer

Possíveis implicações	Implicações	Riscos	Benefícios
Genéticas	1. A mutação pode ser transmitida para a prole. 2. Notificação de outros parentes em risco.	1. Transmissão incorreta das informações referentes aos riscos, devido à: · aplicação de cálculos de risco inapropriados; · desconsideração das interações gene-gene e gene-ambiente e das variações de penetrância e expressividade.	1. Melhor entendimento das bases biológicas do câncer. 2. Análise de risco mais acurada para outros familiares.
Médicas	1. Explicações para o câncer no indivíduo e/ou parentes. 2. Aumento do risco de um ou mais cânceres durante a vida. 3. Vigilância especializada e orientações preventivas. 4. Risco para mais de um órgão.	1. A estimativa de risco de câncer durante a vida é incerta e depende de fatores intervenientes como a idade e exposição a estímulos ambientais.	1. Modificação nas estratégias de prevenção e detecção.
Psicológicas	1. Dificuldades psicológicas comuns durante a adaptação. 2. Processo de luto antecipatório.	1. Alterações no senso de identidade pessoal, na auto-estima, no humor e na função psicossocial.	1. Resolução da ambigüidade sobre sua condição de risco. 2. Explicação para o câncer. 3. Aumento da motivação para cuidados com a saúde. 4. Oportunidade de estratégias ativas de enfrentamento.
Sócio-econômicas	1. O relacionamento conjugal e/ou familiar pode tornar-se tenso ou alterado. 2. Discriminação no emprego e por planos de saúde. 3. Possibilidade de se tornar um estigma.	Alteração das relações conjugais e/ou familiares. 1. Ameaça a confidencialidade e privacidade. 2. Vulnerabilidade frente aos planos de saúde e vínculos empregatícios. 3. Custos financeiros de um controle médico mais rigoroso.	1. Estímulo a hábitos de saúde preventivos. 2. Motivação para planejar o futuro.

Adaptado e modificado de Peters (8).

disponíveis para o cálculo de risco individual para câncer de mama.

As implicações, como se pode observar nas tabelas 2 e 3, diferem na dependência de diversos fatores. Portanto, é necessário que se tenha presente as opções terapêuticas e as possíveis repercussões sócio-psicológicas de cada situação em particular, quando cogitamos a indicação de um teste genético preditivo para câncer de mama.

Referências

1. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
2. Friedman LS, Szabo CI, Ostermeyer EA, Dowd P, Butler L, Park T, et al. Novel inherited mutations and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish families. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1284-97.
3. Struwing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambraessi TR, Smith SA, et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast-ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J H Genet* 1995;57:1-7.
4. Muto MG, Cramer DW, Tangir J, Berkowitz R, Mok S. Frequency of the BRCA1 185delAG Mutation among Jewish women with ovarian cancer and matched population controls. *Cancer Res* 1996;56(6):1250-2.
5. Tonin P. Linkage analysis of 26 Canadian breast and breast-ovarian cancer families. *Hum Genet* 1995;95:545-50.
6. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273:535-41.
7. Offit K. *Clinical Cancer Genetics: Risk counseling and management*. New York: Wiley-Liss Publication; 1998.
8. Peters J. Genetic counselling. In Foulkes W, Hodgson S, editors. *Inherited susceptibility to cancer*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.