

MAPEAMENTO GENÉTICO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

Deborah Messias Vieira¹

Stefani Messias Vieira¹

Aroldo Vieira de Moraes Filho²

Daniella da Silva Porto Cavalcanti²

RESUMO: Introdução: O câncer de mama é uma doença consequente de instabilidade genômica que altera o crescimento e a duplicação celular. Trata-se de uma doença que causa danos físicos, emocionais e sociais ao indivíduo. Desta forma, é necessário a prevenção e o diagnóstico precoce com o objetivo de impedir a progressão da doença e consequentemente seus desfechos negativos. **Objetivo:** discorrer sobre o mapeamento genético e sua contribuição para prevenção do câncer de mama. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão descritiva da literatura. **Considerações finais:** Nota-se que há dois preditores associados ao desencadeamento do câncer de mama encontrados nos genes BRCA1 e BRCA2. A identificação dos genes envolvidos no desenvolvimento de doenças, como o câncer de mama, possibilita compreender melhor o desenvolvimento das patologias, além de viabilizar o diagnóstico precoce. Como ferramenta, o mapeamento genético é um recurso da medicina desenvolvido e disponibilizado para obter informações sobre as chances de desenvolver determinadas doenças e as causas genéticas das mesmas e, busca por alterações em genes relacionados aos tumores para realizar análises moleculares que aumentam a segurança e eficácia de condutas destinadas aos pacientes. Desta forma, conclui-se que o mapeamento genético é um ótimo recurso para prevenção do câncer de mama e outras doenças, devido sua capacidade de identificar os fatores genéticos de risco, antes mesmo do surgimento da patologia. O único problema encontrado é a acessibilidade dificultada para este recurso.

Palavras chaves: Estudo dos genes; Rastreamento genético; Neoplasia.

ABSTRACT: Introduction: Breast cancer is a disease resulting from genomic instability that alters cell growth and duplication. It is a disease that causes physical, emotional and social damage to the individual. Thus, prevention and early diagnosis are necessary in order to prevent the progression of the disease and consequently its negative outcomes. **Objective:** discuss genetic mapping and its contribution to breast cancer prevention. **Methodology:** This is a descriptive review of the literature. **Conclusion:** There are two predictors associated with breast cancer triggering found in the BRCA1 and BRCA2 genes. The identification of genes involved in the development of diseases, such as breast cancer, makes it possible to better understand the development of pathologies, in addition to enabling an early diagnosis. Genetic mapping is a resource of medicine developed and made available to obtain information about the chances of developing certain diseases and their genetic causes, and search for changes in genes related to tumors to perform molecular analyses that increase the safety and efficacy of conducts aimed at patients. Thus, it is concluded that genetic mapping is a great resource for the prevention of breast cancer and other diseases, due to its ability to identify genetic risk factors, even before the onset of the pathology. The only problem encountered is the difficult accessibility for this feature.

¹ Acadêmicas do curso de Farmácia do Centro Universitário Alfredo Nasser.

² Professores do Centro Universitário Alfredo Nasser.

Keywords: Study of genes. Genetics screening. Neoplasia.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença decorrente de mutação celular que gera instabilidade genômica, na qual a célula atingida apresenta crescimento e duplicação desordenados. O câncer pode acometer diferentes células e órgãos do corpo humano. Dentre os tipos de câncer, o de mama é o segundo mais prevalente. Quanto à mortalidade, o câncer de mama é responsável pelo maior número de mortes registradas entre as mulheres (BRAY *et al.*, 2018).

Etiologicamente o câncer de mama é altamente heterogêneo, consequente de diferentes tipos de variações genéticas e apresenta quatro principais subtipos moleculares: BASAL, HER2, LUMINAL 4 E LUMINAL B; destes, os subtipos BASAL e HER 2 apresentam os piores prognósticos (DWIVEDI *et al.*, 2019).

Há também dois preditores associados ao desencadeamento do câncer de mama encontrados nos genes BRCA1 e BRCA2. Assim, quando há alterações no gene BRCA1 o risco de desenvolver câncer de mama é aumentado em 72%, já quando há alterações no gene BRCA2 o aumento é de 69% (INSTITUTO ONCOGUAIA, 2017).

A identificação dos genes envolvidos no desenvolvimento desta doença possibilita compreendê-la melhor e suas características, além de viabilizar o diagnóstico precoce, que por sua vez possibilita o tratamento precoce, aumenta as chances de cura e previne seus danos e agravos. Assim, o mapeamento genético é um recurso da medicina desenvolvido e disponibilizado para obter informações sobre as chances de desenvolver determinadas doenças e as causas genéticas das mesmas, para assim preveni-las (COELHO *et al.*, 2018).

O mapeamento genético viabiliza a identificação de padrões de fenótipos e a associação de dados padrões presentes no desenvolvimento de doenças, dessa forma, possibilita a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoce de doenças, inclusive do câncer de mama. Este recurso busca por alterações em genes relacionados aos tumores por meio de análises moleculares e, deste modo, aumenta a segurança e eficácia de condutas destinadas aos pacientes (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Assim, uma avaliação genética, realizada por profissionais qualificados e capacitados torna-se uma das formas para compreender melhor a genética individual e familiar e identificar a predisposição para o desenvolvimento do câncer. Este teste possibilita a elaboração de um

plano de tratamento com a finalidade de reduzir os danos e inibir o desenvolvimento da doença. Consequentemente reduz a mortalidade, o comprometimento da qualidade de vida e preserva a saúde das pessoas sujeitas à doença (VIEIRA *et al.*, 2017).

Devido às consequências do câncer de mama, altas taxas de mortalidade, comprometimento da qualidade de vida do paciente e seus cuidadores, fragilidades emocionais oriundas do diagnóstico da doença e todos os custos, seja financeiro ou não, consequentes da doença, todos os métodos empregados para viabilizar a prevenção da mesma são de suma importância. A partir disso, esta pesquisa se justifica pela contribuição no entendimento do mapeamento genético e os benefícios em utilizá-lo para prevenir doenças, dentre elas o câncer de mama. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi discorrer sobre o mapeamento genético e sua contribuição para prevenção do câncer de mama.

2. MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico que utilizou como descritores: Mapeamento genético, prevenção, câncer de mama, nos indexadores Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), no período de 2016 a 2023 em língua portuguesa e inglesa. Como critérios de seleção foram considerados os artigos com dados bibliográficos que abordam como o mapeamento genético contribui para a prevenção do câncer de mama e outras informações específicas relacionadas ao assunto. Em seguida, foi realizada uma leitura analítica para ordenar as informações, identificar o objeto de estudo e discorrer sobre o assunto abordado.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fisiopatologia do câncer de mama

O câncer de mama é uma doença genética caracterizada por mutações somáticas nos genes responsáveis pela codificação das proteínas reguladoras da proliferação das células do tecido mamário. Mediante esta mutação as células terão seu crescimento e sua replicação alteradas, devido ao acúmulo progressivo de modificações do ácido desoxirribonucleico (DNA) celular, consequentemente, forma assim o tumor (SARTORI; BASSO, 2019). Portanto, o

câncer é a consequência da deficiência nos mecanismos de reparo do DNA ou no sistema de desintoxicação celular (NASCIMENTO FILHO *et al.*, 2018).

Trata-se de uma patologia crônica da qual 5% a 10% dos casos são decorrentes de heranças genéticas relacionadas à doença, na maioria dos casos um material genético danificado. O câncer de mama é o segundo tipo mais comum do mundo (PANTOJA *et al.*, 2022).

Uma única célula tronco embrionária ou somática pertencente à unidade ducto-tubular que apresente alterações genéticas pode desenvolver o câncer de mama, pois dará origem a outra célula alterada que por sua vez prolifera, repassa suas características fenotípicas com dano no DNA oriundo da instabilidade genômica e da deficiência no processo de reparo do DNA (LOPES; BRAGA, 2018).

Há dois tipos de células neoplásicas mamárias pelos quais a célula alterada pode evoluir: células epiteliais luminais, que expressam receptores hormonais e, células basais mioepiteliais que dão origem aos tumores basalóides e não expressam receptores hormonais (LOPES; BRAGA, 2018).

Quanto aos tipos de câncer de mama invasivos (CMI) foram identificados três modalidades: o CMI do tipo Luminal - caracterizado por expressões aumentadas de receptores estrogênio; o CMI com expressões de proteína (HER-2) caracterizado por genótipo de receptores estrogênio negativos, mas associado a expressão aumentada de genes relacionados à maior agressividade biológica; e o CMI basal like, caracterizado por fenótipo triplo negativo, ou seja, possui negatividade para os receptores de estrogênio, progesterona e HER2 (BARBOSA *et al.*, 2020).

3.2 Fatores de risco para desenvolvimento do câncer de mama

O desenvolvimento do câncer de mama está associado a múltiplos fatores de caráter genético, endócrino, reprodutivos, ambientais e sociais. As condições endócrinas dos ovários, ou seja, menarca precoce, menopausa tardia, gestações tardias e uso de estrógenos sintéticos são fatores de risco para o desenvolvimento da doença. O estilo de vida e comportamental também são fatores facilitadores da doença, como o sedentarismo, dieta composta por alimentos industrializados com altos índices glicêmicos e o alcoolismo (SANTORI; BASSO, 2019).

A idade está também relacionada à probabilidade aumentada de desenvolver o câncer de mama, isto porque aproximadamente 70-80% das neoplasias são diagnosticadas a partir dos 50 anos de idade (HEINDL *et al.*, 2018).

Adicionalmente, o sobrepeso e a obesidade contribuem para o desenvolvimento da doença, principalmente no período pós menopausa, pois o tecido adipócito é um tecido endócrino responsável pela síntese de estrógeno, associado ao controle da insulina e de outros hormônios circulantes. Estes hormônios associados aos fatores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral, interleucina e proteína C reativa, irão inibir a apoptose das células e contribuir para a superexpressão de oncogenes nas células (SANT'ANA *et al.*, 2016).

Já o álcool aumenta a permeabilidade da membrana celular aos agentes carcinógenos presentes no álcool, desta forma a capacidade de detoxificação pelo fígado é inibida e, resulta em estresse oxidativo. O álcool também é mutagênico, pois influencia nos níveis séricos de estrógeno, gera o aumento do mesmo e, por consequência, a célula ficará mais responsiva à ação deste hormônio (SILVA *et al.*, 2019).

Por fim, o histórico familiar é uma condição de alto risco, visto que o CA indica predisposição hereditária. É fator predisponente a existência de familiares acometidos em três gerações contínuas e dois ou mais parentes de primeiro grau diagnosticados com a doença (MIQUELANTI *et al.*, 2023).

3.3 Fatores genéticos que predisõem o câncer de mama

O câncer de mama apresenta variedade polimórfica, e os polimorfismos genéticos consistem na diversidade genética que acometem as sequências codificadoras e não codificadoras que podem desencadear mutações gênicas (SILVA *et al.*, 2021).

Há dois genes marcadores da predisposição para o câncer de mama, os genes BRCA1 e BRCA2. Estes genes estão presentes no braço dos cromossomos 17q21 e 13q12.1 e controlam a proliferação das células cancerígenas, reprimem seu ciclo celular e, consequentemente, o crescimento neoplásico (SINGER *et al.*, 2019). Desta forma, as alterações nestes genes irão inibir o funcionamento do sistema de reparo e da apoptose regulatória e, por conseguinte, viabilizam o desenvolvimento do câncer (PEREIRA *et al.*, 2019).

Eles desenvolvem papel importante na manutenção da homeostasia do tecido mamário porque possuem a função de codificar as proteínas BRCA. Estas proteínas atuam na ativação e regulação transcricional, reparam as lesões causadas no DNA e controlam a proliferação e diferenciação celular. Assim, mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 é indicativo de risco para

desenvolvimento de câncer de mama, mas não é fator determinante, no entanto, aumentam a chances de desenvolver a doença em até 85% (CASTRALLI; BAYER, 2019).

Mutações nos genes BRCA1 aumentam a probabilidade de desenvolver o câncer de mama com expressão negativa de receptores de estrogênio, progesterona e proteínas, ou triplo negativo. Esta modalidade de neoplasia apresenta prognóstico pior e maiores chances de metástase. Já mutações conjuntas nos genes BRCA1 e BRCA2 são preditivas para desenvolvimento de neoplasia ductal ou infiltrado (COELHO *et al.*, 2018).

Há também os fatores de transcrição que desempenham papel importante no desenvolvimento da doença, pois eles encontram-se desregulados. A família de proteínas bromodomínio (BRD) participa da modulação epigenética e podem modificar a expressão dos fatores de transcrição e contribuir para progressão dos tumores (PÉREZ-PENA *et al.*, 2019).

Ainda estão sendo realizados estudos para compreender melhor outras mutações genéticas que apresentaram grau de patogenicidade relacionadas ao câncer de mama, como por exemplo, mutações no gene NTN4 que apresentou efeitos dominantes e epistáticos que podem colaborar para o surgimento da doença (BEESLEY *et al.*, 2020).

3.4 Exames para diagnóstico do câncer de mama

O diagnóstico do câncer de mama é feito por meio da associação de condutas, como: exame clínico da mama (representado na imagem 1), exame de imagem e avaliação citohistológica (BARBOSA *et al.*, 2020).

O exame físico é a base e é através dele que se identifica a necessidade de realização de outros exames complementares. Durante a palpação, caso a paciente tenha câncer na mama, será identificada uma tumoração não dolorosa com limites irregulares, descarga papilar sanguinolenta, edema do seio, retração, prurido e erosão da papila mamária, aumento de tamanho dos linfonodos axilares (SANTORI, BASSO, 2019).

Imagem 1: Passo a passo de como realizar o autoexame da mama



Fonte: Banco de imagens da internet. Disponível em: <https://marinafelca.com.br/importancia-do-autoexame-prevencao-do-cancer-de-mama/>

Adicionalmente, utiliza-se também os exames de imagem, dos quais a mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética (RM) são os mais indicados (BARBOSA *et al.*, 2020). É necessário ressaltar que estes exames só conseguem identificar o câncer depois que o mesmo tenha se desenvolvido, diferentemente do mapeamento genético que consegue realizar o diagnóstico preditivo. A diferença entre os exames para identificar o tumor e o mapeamento genético são demonstradas na Figura 2.

Figura 2 - Comparativo entre os benefícios e finalidades do mapeamento genético e os demais exames utilizados para diagnóstico do câncer de mama



Fonte: próprio autor, 2023.

A mamografia é indicada tanto para rastreio quanto para diagnóstico, recomendada pelo Ministério da Saúde para mulheres a partir de 50 anos até 69 anos realizarem anualmente o exame, e mulheres com fatores de risco, a partir de 35 anos também. Há também a ressonância magnética, indicada para investigação mais detalhada de achados em mamografia e mamas mais densas. Por fim, a ultrassonografia é indicada como substituta na ressonância magnética, por ser mais barata e, pode ser usada em pacientes com contraindicações para uso da RM (MAULAZ *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce da doença é de grande importância, pois quanto antes identificado o câncer maiores as chances de cura e menores os danos causados, fato que previne a necessidade de tratamentos muito agressivos e seus efeitos adversos. Por este motivo é indicado o exame físico, tanto pelos profissionais, no momento da consulta ginecológica, quanto pela própria mulher (autoexame) (SANTORI; BASSO, 2019).

3.5 Contribuições do mapeamento genético para prevenção do câncer de mama

Devido à capacidade de heterogeneidade tumoral celular, foi possível por meio de estudos desenvolver biomarcadores para compreender os mecanismos celulares e moleculares relacionados ao surgimento e desenvolvimento do tumor. Consequentemente, este conhecimento viabilizou o diagnóstico preditivo, ou seja, identificar por meio de dados genéticos a possibilidade da pessoa desenvolver uma doença, antes mesmo de sua instalação nos tecidos, por meio de técnicas de sequenciamento e citogenética (LOW *et al.*, 2018).

O Mapeamento Genético (MG) é um recurso cuja finalidade é identificar e analisar o genoma humano, de forma integral, ou seja, sem a necessidade de focar em um gene específico. Por meio deste sequenciamento é possível entender as doenças decorrentes de predisposição genética e seu surgimento. Desta forma, o MG é uma ferramenta capaz de caracterizar os polimorfismos de todos os fonemas e consequentemente gerar hipóteses de possíveis doenças relacionadas à alteração gênica (SILVA *et al.*, 2021; PANTOJA *et al.*, 2022).

Por meio da avaliação é possível traçar informações sobre diagnóstico e prognóstico de diferentes doenças, entre elas o câncer, já que caracteriza individualmente cada genoma e permite o estudo minucioso de doenças associadas a cada alteração gênica encontrada, dessa maneira, torna possível elaborar o plano de condutas efetivo e adequado para cada caso. Desta forma, o mapeamento genético possibilita a medicina personalizada, sobretudo abordagens preventivas e de tratamentos precoce para doenças de caráter hereditário, oncológico e infeccioso (LORENTE *et al.*, 2021).

O MG em relação ao câncer de mama consegue detectar a probabilidade de desencadeamento da doença por meio da avaliação dos genes BRCA1 e BRCA2. Estes genes podem apresentar mutações hereditárias que aumentam os riscos de desenvolvimento da doença, além de identificar estas mutações precocemente, também viabiliza o manejo preventivo, impede a progressão da doença e todos os danos causados por ela na saúde biopsicossocial do paciente (REBBECK *et al.*, 2018; DIAS *et al.*, 2020).

As mutações gênicas podem ser mapeadas através de testes genéticos do tipo Oncotype DX e Mamma Print, que visam avaliar todos os genes mamários e viabilizar o diagnóstico precoce do câncer de mama e um plano de tratamento mais assertivo e eficaz (PANTOJA *et al.*, 2022).

A acessibilidade do mapeamento genético pode ser dificultada devido à falta de disponibilidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelos planos privados de assistência à saúde para o público em geral, uma vez que possui obrigatoriedade de cobertura somente para

pacientes já diagnosticadas com câncer de mama e em seus familiares. O valor médio para realização do mapeamento genético específico para os genes BRCA1 e BRCA2 na rede privada custa em torno de 1.200 a 2.500 reais, sendo um valor pouco acessível a toda população (DAHER D *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o exposto é possível compreender que o câncer de mama é uma doença relacionada às alterações genéticas. Os principais genes relacionados à predisposição da doença são os BRCA1 e BRCA2, isso porque eles são capazes de reprimir o desenvolvimento de tumores por meio da codificação de proteínas que atuam na regulação da proliferação e diferenciação celular.

Adicionalmente, o mapeamento genético serve como recurso para avaliar o genoma humano e identificar quais as doenças que o indivíduo predispõe baseada nas alterações genéticas. Estas informações viabilizam um prognóstico e condutas efetivas para prevenção das doenças e, dessa forma, impedem a progressão do câncer e todos os danos relacionados a ele.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA MGA *et al.* Alterações citológicas e marcadores tumorais específicos para o câncer de mama, **Braz. J. of Develop.**, v.6, n.8, p.59977-59992, 2020.
- BEESELEY J *et al.* eQTL colocalization analyses identify NTN4 as a candidate breast cancer risk gene. **The American Journal of Human Genetics**, v.107, n.4, p. 778-787, 2020.
- BRAY F *et al.* Global cancer statistics, **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.68, n.6, p.394–424, 2018.
- CASTRALLI HA, BAYER VML. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v.2, n.3, p.2215–2224, 2019.
- COELHO AS *et al.* Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **RBAC**. v. 50, n.1, p. 17-21, 2018.
- DAHER D *et al.* Resolução da ANS beneficia clientes de planos de saúde com predisposição ao câncer hereditário. **Revista Rede Câncer**, n.25, p.32-35, 2014.
- DIAS LR, PIRES JSOC. Aconselhamento genético no câncer de mama. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 05, Ed. 08, v.14, p.05-13, 2020.

DWIVEDI S *et al.* Application of single-cell omics in breast cancer. **In Single-Cell Omics**, v.2, p.69–103, 2019.

HEINDL A *et al.* Relevance of Spatial Heterogeneity of Immune Infiltration for Predicting Risk of Recurrence After Endocrine Therapy of ER+ Breast Cancer, **JNCI: Journal of the National Cancer Institute.**, v.110, n.2, p.1-9,, 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. Estudo atualiza risco de câncer em portadores de genes BRCA1 e BRCA2. 2017.

LOPES LS, BRAGA JRM.Utilização dos marcadores moleculares BRCA1 E BRCA2 no prognóstico de câncer de mama hereditário, **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**, v. 8, n. 8, p. 06-16, 2018.

LORENTE L *et al.* HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID- 19. **Medicina intensiva**, v.45, n.2, p.96-103, 2021.

LOW SK *et al.* Breast cancer: The translation of big genomic data to cancer precision medicine. **Cancer science**, v. 109, n. 3, p. 497–506, 2018.

MAULAZ CM *et al.* Estudo comparativo do desempenho de imagens por ressonância magnética, mamografia e ecografia na avaliação de lesões mamárias benignas e malignas. **Revista Brasileira de Física Médica**, v.12, n.2, p.23-29, 2018.

MIQUELANTI AFQ *et al.* Relação entre as mutações genéticas e a incidência do câncer de mama: revisão bibliográfica, **Research, Society and Development**, v.12, n.1, p.1–9, 2023.

NASCIMENTO FILHO ACS. *et al.* Mecanismos moleculares da metformina como agente terapêutico no tratamento do câncer de mama, **Revista de psicologia**, v. 12, n. 40, p. 9, 2018.

PANTOJA REL *et al.* A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. 1-13, 2022.

PEREIRA TL *et al.* Mutação nos genes brca 1 e 2 e os riscos para câncer de mama, **Revista Caderno de Medicina**, v. 2., n.2, p.63-70, 2019.

PÉREZ-PENA J *et al.* Mapping Bromodomains in breast cancer and association with clinical outcome. **Scientific reports**, v.9, n-1, 5734p., 2019.

REBBECK T. R. *et al.* Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. **Human mutation**, v. 39, n. 5, p. 593-620, 2018.

RODRIGUES AHF *et al.* Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada, **Rev. interscientia**, v.7, n.2, p.174-186, 2019.

SARTORI AC, BASSO CS. Câncer de mama: uma breve revisão de literatura, **Perspectiva**, v. 43, n.161, p. 07-13, 2019.

SANT'ANA RS *et al.* Fatores associados a alterações mamográficas em mulheres submetidas ao rastreamento do câncer de mama. **Einstein.**, v.14, n.3, p.324-329, 2016.

SILVA ACO *et al.* Fatores predisponentes para o câncer de mama e qualidade de vida: revisão integrativa, **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.27, n.2, p.148-153, 2019.

SILVA LR *et al.* The effectiveness of new hormone therapy treatments on progression-free survival of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a systematic review. **Research, Society and Development**, v.10, n.14, p. 1-18, 2021.

SINGER CF *et al.* Association between family history, mutation locations, and prevalence of BRCA1 or 2 mutations in ovarian cancer patients. **Cancer medicine**, v.8, n.4, p.1875 -1881, 2019.

VIEIRA SC *et al.* Câncer de mama consenso da sociedade brasileira de mastologia – regional Piauí, 2017.