

A MUTAÇÃO *BRCA1* c.5382insC EM PACIENTES BRASILEIROS COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER HEREDITÁRIO DE MAMA E OVÁRIO

Renan G Gomes¹; Bárbara L Soares¹; Edenir I Palmero²; Patrícia Ashton-Prolla^{3,4}; Miguel A Martins Moreira¹

¹Instituto Nacional de câncer (INCA), Programa de Genética, Rio de Janeiro - RJ, Brasil; ²Hospital de Câncer de Barretos, Centro de Pesquisas em Oncologia Molecular, Barretos - SP, Brasil; ³Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Genética, Porto Alegre - RS, Brasil; ⁴Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre - RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de tumor de maior incidência e mortalidade em mulheres no Brasil e no mundo¹. Para o ano de 2016 são esperados no Brasil 58 mil novos casos², dos quais entre 5-10% serão do tipo hereditário³. Este tipo de câncer tem como característica o diagnóstico em idade precoce, maior frequência de tumores bilaterais, associação com câncer de ovário, e herança autossômica dominante com penetrância incompleta². Por esse motivo, os casos suspeitos de hereditariedade devem ser testados para a detecção da mutação, visando conscientizar o restante da família do risco de desenvolver câncer em idade precoce, bem como direcionar os pacientes ao tratamento adequado, uma vez que os tumores hereditários diferem biologicamente dos casos esporádicos⁵. Se tratando de câncer hereditário, algumas populações apresentam frequência elevada de alterações específicas, denominadas mutações fundadoras⁴. A mutação *c.5382insC*, por exemplo, é a segunda mais frequente no mundo, de acordo com o Breast Core Information, no Brasil foi retratada em vários estudos, alguns com prevalência muito elevada⁴, sendo também encontrada em alta frequência em mulheres selecionadas para câncer hereditário na Europa Central e na população judia Ashkenazi. Este trabalho visa verificar se a mutação *c.5382insC* é recorrente em pacientes brasileiros ou se surgiu de um único evento mutacional, e avaliar as manifestações fenotípicas nos pacientes.

METODOLOGIA

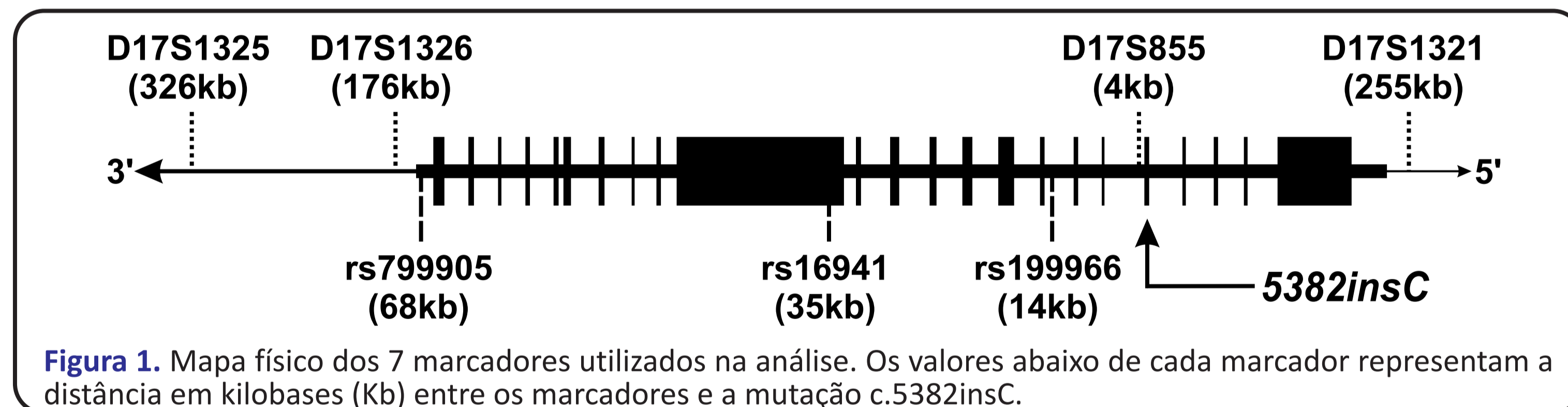
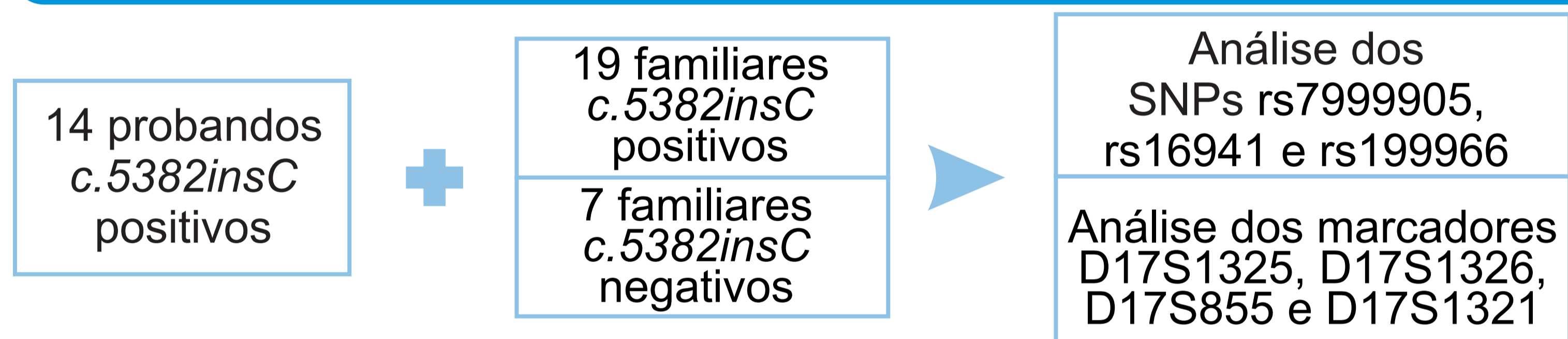
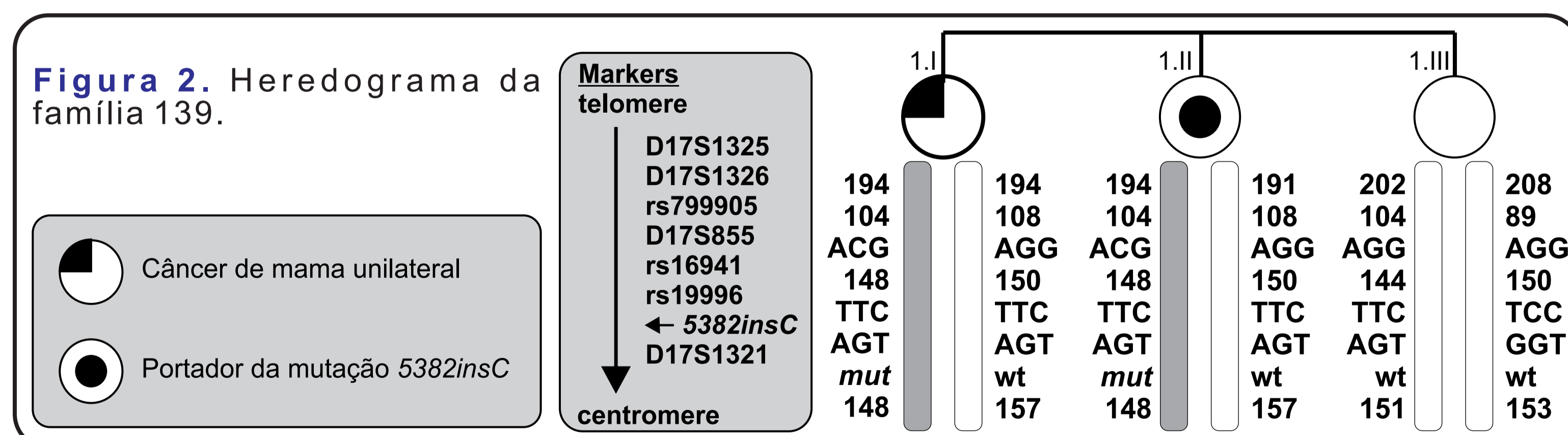


Figura 1. Mapa físico dos 7 marcadores utilizados na análise. Os valores abaixo de cada marcador representam a distância em kilobases (Kb) entre os marcadores e a mutação *c.5382insC*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostram o compartilhamento de um haplótipo comum segregando em sintenia com a mutação entre os 14 probandos e os 19 familiares portadores da mutação (Figura 2 e tabela 1) com os seguintes alelos: 194/104/C/148/T/A/*c.5382insC*/148. Esse resultado suporta a hipótese que essa mutação é fundadora. O haplótipo em questão não estava presente nos familiares que não apresentavam a mutação.



No presente trabalho duas famílias declararam ascendência alemã, nenhum paciente declarou origem Ashkenazi, no entanto, por se tratar de uma mutação fundadora característica desse grupo étnico, é possível afirmar que eles tenham contribuído para o background genético desses pacientes. Segundo a literatura, esta mutação têm como origem a Europa central, região em que se concentra a maior frequência dessa mutação, e teria chegado ao Brasil com o fluxo migratório no início dos séculos XIX e XX. Estudos conduzidos no Brasil retratam a ocorrência dessa mutação pelo menos 34 vezes em coortes independentes. Entre os probandos e familiares avaliados no presente trabalho 33 apresentaram a mutação, 21 (63,63%) dos quais desenvolveram algum tipo de câncer.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com câncer portadores da mutação *c.5382insC*.

Característica	n	%
Câncer		
Câncer de mama (BC)	18	85,7%
Câncer de ovário (OC)	3	14,3%
BC e OC	0	-
Idade de diagnóstico		
<50 anos	18	85,7%
>50 anos	3	14,3%
Localização do tumor		
Unilateral	5	23,8%
Bilateral	15	71,4%
Sem dados	1	4,8%

A idade nesse grupo variou entre 22 e 64 anos, com média 37,9 anos, e mediana 47,5 anos. Entre os casos avaliados foram observados: um caso de câncer de ovário sem informações de lateralidade, dois casos de câncer de ovário bilateral, 5 casos de câncer de mama unilateral e 13 de mama bilateral, representando 61,9% do total. O alto número de pacientes com câncer bilateral de mama corrobora os dados disponíveis na literatura^{6,7}, e nos leva a propor em uma possível ligação entre sua ocorrência e a mutação *c.5382insC*.

Paciente	D17S1325	D17S1326	rs799905	D17S855	rs16941	rs199966	c.5382insC	D17S1321
002	194/194	104/104	C	148/148	T	A	mut	148/159
009	194/217	104/87	C/G	148/142	T/C	A/G	mut	148/153
009 A	190/196	102/106	C	148/146	T	A	wt	146/155
009 B	198/217	87/89	G	142/142	C	G	wt	153/153
009 C	189/194	104/102	C	148/146	T	A	mut	148/153
009 D	196/191	102/106	C	148/146	T	A	wt	153/148
009 E	191/217	87/102	C/G	148/142	T/C	A/G	wt	146/146
009 F	194/199	104/89	C	148/148	T/C	A/G	mut	148/148
009 G	194/194	104/106	C	148/144	T	A	mut	148/148
011	194/194	104/108	G	148/139	T	A	mut	148/155
020	194/202	102/102	C	147/147	T	A	mut	155/148
75	194/198	104/106	C	148/150	T	A	mut	148/155
75.3	194/194	104/104	C	148/150	T	A	mut	148/159
75.4	194/194	104/104	C	148/150	T	A	mut	148/159
75.4.1	194/198	104/106	C	148/150	T	A	mut	148/155
139	192/194	104/108	C/G	148/150	T	A	mut	148/157
139 A	192/194	104/108	C/G	148/150	T	A	mut	148/157
139 B	202/208	104/89	G	150/144	T/C	A/G	wt	151/153
151	194/200	104/89	C/G	148/141	T/C	A/G	mut	148/155
151.1	194/194	104/89	C/G	148/141	T/C	A	mut	148/151
213	190/194	104/110	C	148/148	T	A	mut	148/157
213.1	190/194	104/110	C	148/148	T	A	mut	148/157
213.3	194/194	104/89	C/G	146/146	T	A	mut	148/155
364	194/189	104/102	C	148/146	T	A	mut	148/146
364.1	194/196	104/106	C	148/150	T	A	mut	148/146
561	194/177	102/102	C	148/157	T	A	mut	148/157
561.1	194/194	104/89	C/G	148/142	T/C	A	mut	146/148
561.4	194/194	104/89	C/G	146/142	T/C	A/G	mut	148/146
561.4.1	194/208	104/106	C	148/150	T	A	mut	148/148
561.6	194/198	104/102	C	148/148	T	A	mut	148/157
561.8	194/194	104/106	C	148/150	T	A	mut	148/148
778	194/194	104/102	C	148/154	T	A	mut	148/146
782	194/194	104/106	C	148/144	T	A	mut	148/153
1557	194/194	104/104	C	148/148	T	A	mut	148/148
1753	194/218	104/89	C/G	148/159	T/C	A/G	mut	148/158
776	194/192	104/102	C	148/150	T	A	mut	148/153
985	194/198	106/110	C	148/152	T	A	wt	146/161
1127	194/198	104/106	C	148/146	T	A	mut	148/155
1134	194/190	104/106	C	148/152	T	A	mut	148/146
2224	194/196	104/106	C	139/152	T	A	wt	146/155

Tabela 1. Resultado dos haplótipos analisados. wt - alelo selvagem; mut - alelo mutado.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram o compartilhamento de um haplótipo único entre todos os portadores da mutação *c.5382insC*, indicando que a população da Europa Central contribuiu de forma significativa para o background genético da população brasileira, e para os casos e câncer de mama e ovário. Os dados clínicos observados sugerem uma estreita relação entre a mutação *c.5382insC* com a surgimento de tumores bilaterais de mama, tal como observado em outros estudos^{6,7}. A incidência da mutação *c.5382insC* têm se mostrado baixa, porém relevante nos pacientes do Sul e Sudeste (regiões nas quais os pacientes foram recrutados), entretanto, mais pacientes e outras regiões brasileiras precisam ser avaliadas para que tenhamos uma real estimativa da sua prevalência em nossa população.

REFERÊNCIAS

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
2. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil \ Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (2015) - Rio de Janeiro: INCA.
3. Carroll JC, Cremin C, et al. (2008) Hereditary breast and ovarian cancers. Canadian Family Physician. 54(12): 1691-1692.
4. Hemei N, et al. (2011) On the origin and diffusion of *BRCA1* c.5266dupC (5382insC) in European populations. European Journal of Human Genetics. 1: 300-306.
5. Livraghi, L e Garber, JE. (2015) PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. BMC Medicine. 13:188.
6. Ewald IP, Izzetti P, et al. Prevalence of the *BRCA1* founder mutation c.5266dupC in Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Hered Cancer Clin Pract 2011; 9: 12.
7. Lourenço JJ, Vargas FR, Bines J et al. *BRCA1* mutations in Brazilian patients. Genet Mol Biol 2004; 27: 500-504.