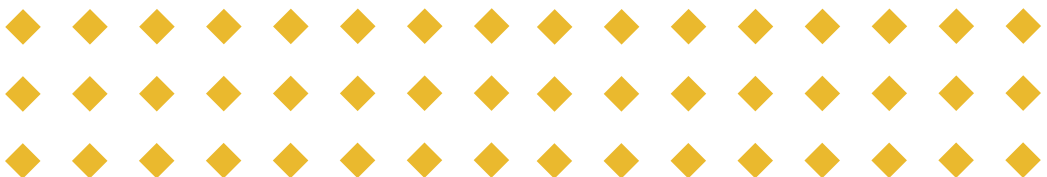


11



Oncogenética e câncer de mama





INTRODUÇÃO

O genoma humano é composto por ácido desoxirribonucleico (DNA), distribuído em 46 cromossomos, sendo 22 pares autossomos e dois cromossomos sexuais – XX ou XY (23 de origem paterna e 23 de origem materna).^{1,2} Acredita-se que tenhamos entre 20 mil e 25 mil genes codificadores (capazes de produzir uma proteína). A produção de uma proteína a partir de um gene (DNA) ocorre pelos processos de transcrição e tradução.³⁻⁵

CONCEITOS IMPORTANTES

1 - Genótipo – informação genética/conjunto de genes de um organismo/código genético.

2 - Fenótipo – conjunto de sintomas/características físicas/doenças produzidas por genes.

3 - Expressividade variável – variação dos sintomas, da gravidade das características fenotípicas mensurada entre pessoas afetadas.

4 - Penetrância (completa ou incompleta) – mensurada a partir da proporção de indivíduos carreadores de uma variante que desenvolveram a doença (não mensura gravidade/tipo do fenótipo).

5 - Herança mendeliana – padrão de herança genética transmitida por um gene único que pode ter caráter dominante (uma cópia do gene) ou recessiva (as duas cópias do gene) através dos autossomos (autossômica) ou dos cromossomos sexuais (ligada a X ou Y).

6 - Heredograma – permite avaliar número de indivíduos, sexo, afetados e não afetados em cada geração, tipo de herança, indicação do familiar a ser testado.

7 - Probando – é o paciente em avaliação que tem fenótipo.

8 - Consulente – o paciente em avaliação que não tem o fenótipo.

CÂNCER COMO UMA DOENÇA GENÉTICA

Diariamente, estamos expostos a diversos fatores capazes de atingir e mudar o DNA. Mas também temos um maquinário capaz de corrigir essas mudanças (mutações). Quando esse maquinário é ineficaz, acumulamos mutações no DNA que levam ao surgimento do câncer.



Câncer, então, é definido como um conjunto de doenças caracterizado pelo crescimento celular rápido e descontrolado, capaz de evadir mecanismos protetores que destroem células anormais e que é capaz de metastatizar. As mutações podem ocorrer em células somáticas ou germinativas, conforme detalhado a seguir:

1 - Mutação somática – ocorre durante a replicação do DNA que precede uma divisão mitótica. Todas as células descendentes são afetadas, mas podem localizar-se apenas numa pequena parte do corpo. As mutações somáticas estão na origem dos cânceres. Elas não são transmitidas aos descendentes.

2 - Mutação nas células germinativas – ocorre durante a replicação do DNA que precede a meiose. A mutação afeta os gametas e todas as células que deles descendem após a fecundação. É transmitida à descendência.

» GENES ASSOCIADOS AO CÂNCER

1 - Oncogenes – também chamados de proto-oncogenes, geralmente sofrem mutações com ganho de função;

2 - Genes de supressão tumoral – geralmente sofrem mutações de perda de função;

3 - Genes de reparo – também fazem parte do grupo de genes de supressão tumoral.

PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA

Estudos indicam que entre 70% e 80% dos cânceres humanos estão relacionados a fatores ambientais (mutações somáticas) e que de 10% a 15% estão associados a alterações genéticas germinativas hereditárias.⁶⁻⁸ As síndromes de câncer hereditário são afecções genéticas nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Elas ocorrem por transmissão vertical (de uma geração para outra), por meio de um padrão de herança mendeliano bem definido, em geral do tipo autossômico dominante, ou seja, há 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo.

Elas apresentam também elevada taxa de penetrância, ou seja, o indivíduo portador da mutação tem um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome durante toda a vida.



>> OS GENES ASSOCIADOS AO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO SÃO SUBDIVIDIDOS EM:

- 1 - Genes de alto risco (Risco relativo – $RR \geq 5$);
- 2 - Genes de moderado risco ($RR \geq 1,5 - \leq 5$);
- 3 - Genes de baixo risco ($RR \leq 1,5$), que estão associados à herança poligênica, avaliada por escores poligênicos de risco, ainda não validados para a população brasileira.

QUANDO SUSPEITAR DE UMA SÍNDROME HEREDITÁRIA?⁷

- 1 - Paciente muito jovem com câncer; múltiplos cânceres;
- 2 - História pessoal e/ou familiar compatível de síndrome hereditária (carcinoma medular de tireoide, adrenal, feocromocitoma, paraganglioma, pequenas células de ovário, sarcoma, carcinoma triplo negativo de mama, carcinoma do endométrio, entre outros);
- 3 - Tumores sincrônicos, bilaterais;
- 4 - Ascendência asquenaze;
- 5 - Familiar de primeiro ou segundo grau muito jovem com câncer.

A avaliação da história familiar é o principal indicador para a busca de riscos hereditários.

FERRAMENTAS DE CÁLCULO DE RISCO

>> PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

GAIL - risco de câncer de mama nos próximos cinco anos e até os 90 anos (*lifetime risk*). Determina elegibilidade para uso de tamoxifeno: > 1,67% em cinco anos.⁹

ATENÇÃO! Essa ferramenta subestima riscos em famílias com câncer de mama hereditário e com história familiar e origem paterna de câncer de mama. Só mulheres > 35 anos.



CLAUS - risco de câncer de mama ao longo da vida (*lifetime risk*). Determina elegibilidade para RM de mamas: > 20% *lifetime*.¹⁰

ATENÇÃO! A ferramenta não pode ser usada em mulheres sem história familiar.

TYRER-CUZICK (IBIS RISK ASSESSMENT TOOL) - herança poligênica, risco de câncer de mama em dez anos e indicação de aconselhamento.¹¹

ATENÇÃO! A ferramenta não pode ser usada em mulheres com câncer de mama.

OUTROS MODELOS PREDITORES:

- BOADICEA - CanRisk - Herança poligênica + BRCA1/2 + genes de penetrância.¹²
- MYRIAD MODEL CALCULATOR.
- ASK2ME.

SÍNDROMES DE ALTO RISCO

Quadro 1. Câncer de mama e ovário hereditários⁷

GENE	BRCA 1	BRCA 2
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral Reparo do DNA por recombinação homóloga (HDR)	Supressão tumoral Reparo do DNA por recombinação homóloga (HDR)
Localização	Cromossomo 17q21	Cromossomo 13q13.1

Continua

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

