



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* EM UMA POPULAÇÃO DA
BAHIA**

CLEITON SANTOS DAS VIRGENS

Trabalho de conclusão do curso
apresentado ao Instituto de Biologia da
Universidade Federal da Bahia como exigência
para obtenção do grau de Bacharel em
Ciências Biológicas.

SALVADOR
2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* EM UMA POPULAÇÃO DA
BAHIA**

CLEITON SANTOS DAS VIRGENS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia como exigência para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Profa. Dra. Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho.

Orientadora

Dr. Diego Santana Chaves Geraldo Miguel.

Coorientador

SALVADOR

2023

Página de avaliação da banca examinadora

Data da defesa:

Banca examinadora

Nome do orientador

Instituição

Nome 1º membro da banca

Instituição

Nome 2º membro da banca

Instituição

RESUMO

Introdução: Os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham papéis essenciais na manutenção da estabilidade do genoma. As variantes germinativas patogênicas nesses dois genes interrompem sua função, levam à instabilidade do genoma e aumentam o risco de desenvolver câncer de mama e ovário. Aproximadamente 10 a 15% dos casos de câncer de mama são causados por mutações genéticas hereditárias. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo descrever as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas identificadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma população do estado da Bahia. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, no qual a amostra foi composta por dados genômicos de 3.100 indivíduos com câncer ou história de câncer na família, que realizaram sequenciamento para painel de câncer, no DNA Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular (Salvador-Bahia) entre 2017 e 2023. Foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS) em fragmentos de 100-150 pb (*paired-end*) obtidos por captura de alvos enriquecidos de 37 genes nucleares do genoma humano. O sequenciamento dos fragmentos foi realizado no equipamento NextSeq2000 (Illumina). A análise primária foi realizada utilizando o pipeline de bioinformática DRAGEN fastq generator. A análise secundária e terciária foi realizada na plataforma SOPHIA-DDM versão v4-v5.10. Foram filtradas as variantes patogênicas (P) e possivelmente patogênicas (PP) detectadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* para estudo das mutações encontradas nesses genes e respectivas frequências na amostra estudada. A análise das variantes detectadas foi realizada utilizando o banco de dados Varsome. **Resultados:** A amostra apresentou uma frequência de 3,8% de mutações P ou PP nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Foram detectados 21 tipos de variantes para o gene *BRCA1* em um total de 77 pacientes, sendo as variantes mais frequentes: c.211A>G; c.3331_3334del e c.470_471del. No gene *BRCA2* foram encontradas 19 variantes diferentes em total de 42 pacientes, com maior frequência das variantes: c.8488-1G>A; c.5216dup e c.517-1G>A. **Discussão:** Em *BRCA1* a variante c.211A>G, a mais frequente encontrada no presente estudo, tem origem espanhola enquanto que a variante c.3331_3334del é uma das mais frequentes descritas em populações brasileiras. No Gene *BRCA2* a variante c.8488-1G>A foi descrita em famílias portuguesas e a variante c.5216dup foi descrita anteriormente na população brasileira. **Conclusão:** Foi possível observar variantes originárias de diversos países, evidenciando o perfil genético miscigenado da população brasileira. Ao mesmo tempo que, diversas variantes têm se mostrado mais ou menos frequentes em regiões diferentes do Brasil. Portanto, traçar o perfil genético da população baiana se mostra importante e desafiador. A identificação de variantes patogênicas nos genes *BRCA* tem papel importante em cirurgias e redução de risco, planejamento de tratamento e vigilância familiar.

Palavras-chave: BRCA1; BRCA2; câncer de mama; câncer de ovário; mutações germinativas.

ABSTRACT

Introduction: The *BRCA1* and *BRCA2* genes play essential roles in maintaining genome stability. Pathogenic germline mutations in these two genes disrupt their function, lead to genome instability, and increase the risk of developing breast and ovarian cancer. Approximately 10 to 15% of breast cancer cases are caused by inherited gene mutations.

Objective: This study aimed to describe the pathogenic and probably pathogenic variants identified in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in a population in the state of Bahia.

Material and methods: This is a cross-sectional, descriptive and analytical study, in which the sample consisted of genomic data from 3,100 individuals with cancer or a family history of cancer, who underwent sequencing for a cancer panel at the DNA Genetics Laboratory Center and Molecular Biology (Salvador-Bahia) between 2017 and 2023. Next generation sequencing (NGS) was performed on fragments of 100-150 bp (paired-end) obtained by capturing enriched targets of 37 nuclear genes of the human genome. The sequencing of the fragments was performed using the NextSeq2000 equipment (Illumina). The primary analysis was performed using the DRAGEN fastq generator bioinformatics pipeline. Secondary and tertiary analysis was performed on the SOPHIA-DDM platform version v4-v5.10. The pathogenic (P) and possibly pathogenic (PP) variants detected in the *BRCA1* and *BRCA2* genes were filtered to study the mutations found for these genes and their respective frequencies in the studied sample. The analysis of detected variants was performed using the Varsome database. **Results:** The sample showed a frequency of 3.8% of P or PP mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. 21 types of *BRCA1* gene variants were detected in a total of 77 patients, the most frequent variants were: c.211A>G; c.3331_3334del and c.470_471del. For the *BRCA2* gene, 19 different variants were found in a total of 42 patients, with a higher frequency of variants: c.8488-1G>A; c.5216dup and c.517-1G>A. **Discussion:** In *BRCA1*, the c.211A>G variant, the most frequent found in the present study, has a Spanish origin, while the c.3331_3334del variant is one of the most frequently described in Brazilian populations. In the *BRCA2* gene, the c.8488-1G>A variant was described in Portuguese families and the c.5216dup variant was previously described in the Brazilian population. **Conclusion:** It was possible to observe variants originating from different countries, evidencing the mixed genetic profile of the Brazilian population. At the same time, several variants have been shown to be more or less frequent in different regions of Brazil. Therefore, tracing the genetic profile of the Bahian population is important and challenging. The identification of pathogenic variants in the *BRCA* genes plays an important role in surgery and risk reduction, treatment planning and family surveillance.

Keywords: BRCA1; BRCA2; Breast cancer; Ovary cancer; Germline mutations.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de, primeiramente, agradecer a Deus por toda a força para enfrentar os desafios acadêmicos e pessoais ao longo da graduação. À minha mãe por todo o apoio e por sempre estar ao meu lado, e ao meu pai, que sempre torceu e seguirá torcendo por mim mesmo após a sua partida terrena.

Agradeço também a todos que têm pavimentado o meu trajeto acadêmico, à UFBA, aos meus professores e, em especial, às professoras do LGHM - UFBA por todo apoio, suporte e aprendizado.

Aos meus amigos Mário Sérgio Palma, Fernanda Costa e Filipi José, deixo os meus agradecimentos por todo apoio desde o início da graduação até o final deste ciclo.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	(I)
LISTA DE TABELAS.....	(II)
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	(III)
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	1
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
• 2.1 Dados sobre o câncer	4
• 2.2 Mutações nos genes <i>BRCA1/BRCA2</i> e predisposição ao câncer.....	6
• 2.3 Sequenciamento do Exoma completo	10
• 2.4 Aconselhamento genético para mulheres portadores de mutações em <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	11
3 OBJETIVOS.....	13
• 3.1 Objetivo geral	13
• 3.2 Objetivos específicos.....	13
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	14
• 4.1 Casuística.....	14
• 4.2 Métodos.....	14
• 4.2.1 Sequenciamento para painel de câncer.....	14
• 4.2.2 Análise das Variantes Patogênicas e Provavelmente Patogênicas.....	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
• 5.1 <i>BRCA1</i>	18
• 5.2 <i>BRCA2</i>	21
6 CONCLUSÃO.....	25
7 RECOMENDAÇÕES.....	26
8 REFERÊNCIAS.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variantes Patogênicas e Provavelmente Patogênicas do gene *BRCA1* identificadas na amostra.

Tabela 2: Variantes Patogênicas e Provavelmente Patogênicas do gene *BRCA2* identificadas na amostra.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMG: *American College of Medical Genetics and Genomics*

CNVs: Variações no número de cópias

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético

SNPs: Polimorfismos de nucleotídeo único

INCA: Instituto Nacional do Câncer

INDELS: Inserções/Deleções

MLPA: Amplificação de múltiplas cópias dependentes

NGS: Sequenciamento de Nova Geração

P: Patogênica

PP: Provavelmente Patogênica

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O termo “câncer” é utilizado para se referir a mais de cem doenças que têm como característica comum o crescimento desordenado das células que invadem tecidos e órgãos, e em alguns casos podem migrar para todo o corpo (LOPES & BRAGA, 2018). A doença é atualmente considerada um dos principais problemas de saúde no mundo, pois é uma das mais relevantes barreiras ao aumento da expectativa de vida mundial em virtude de ser uma das principais causas de morte (INCA, 2022).

O câncer é uma doença de origem multifatorial e uma pequena parcela dos casos está associada a fatores hereditários, geralmente esses casos estão relacionados a uma mutação germinativa em algum gene associado à predisposição e com alta penetrância (COELHO, 2018). A maioria dos casos de câncer tem a sua origem em decorrência da interação entre o genoma do indivíduo e fatores ambientais, contudo foi estimado que entre 5 a 10% dos casos da doença são associadas a fatores hereditários, sendo essas alterações responsáveis por uma maior predisposição do indivíduo ao desenvolvimento da doença (INCA, 2015).

Variantes de alguns genes têm sido associadas a uma maior propensão ao desenvolvimento de algumas neoplasias. Dantas et al., (2009) realizou um levantamento bibliográfico e descreveu genes associados a neoplasias hereditárias. Alguns desses genes foram: *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*, associados ao câncer de cólon não polipose hereditário, os genes *CMT*, *PTEN* e *APC*, relacionados ao câncer na tireoide, variantes dos genes *MSH2*, *PMS2*, *TP53*, *PTEN*, *RB ras*, *CDKN2* e *CTNNB1* têm sido associadas ao câncer de próstata e os genes *BRCA 1* e *BRCA 2* associados ao desenvolvimento do câncer de mama e ovário.

A partir do sequenciamento desses genes, podem ser identificadas variantes de importância clínica. Atualmente, o sequenciamento do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) pode ser realizado em múltiplas sequências da dupla fita de forma simultânea, o que tem

auxiliado no entendimento no âmbito da genética médica, tendo em vista as melhorias na saúde e favorecimento de uma medicina mais individualizada. Sendo assim, o sequenciamento do genoma tem sido uma área chave na medicina (ROMERO, 2022).

A variabilidade fenotípica dos indivíduos e a suscetibilidade ou resistência a doenças está atrelada principalmente aos SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único), apesar de também estarem associadas a inserções, deleções, rearranjos cromossômicos e sequências repetidas em menor grau, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de alterações no DNA que podem ser responsáveis pelo surgimento de doenças (CARATACHEA, 2007). Essas alterações podem ser de ordem cromossômica como por exemplo, rearranjos, duplicações ou deleções cromossômicas, porém geralmente ocorrem em um ou poucos nucleotídeos (CARATACHEA, 2007).

Os estudos dos polimorfismos na população possuem diversas aplicações, como a reconstituição da história evolutiva, medicina forense e no estudo de doenças poligênicas. Além disso, ao considerar que algumas doenças podem ter a sua origem em polimorfismos genéticos, isso significa que podem ser utilizados como marcadores moleculares, levando em conta que a presença do polimorfismo no genoma do indivíduo representa um risco para o desenvolvimento da patologia (CARATACHEA, 2007). Além do mais, estudos que buscam analisar a frequência das variantes genéticas patogênicas contribuem para o auxílio de profissionais como o geneticista clínico e o aconselhador genético, já que as diferentes frequências de alelos patogênicos promovem riscos desiguais em diferentes parcelas da população (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016).

Alguns estudos evidenciaram a associação entre mutações nos genes *BRCA1/2* com a predisposição ao desenvolvimento do câncer de mama e ovário, tendo em vista o aumento da chance de probabilidade de desenvolver a doença (AMENDOLA & VIEIRA, 2005; BURKE et al., 1997).

Considerando que para os genes *BRCA1* e *BRCA2* já foram relatados mais de dois mil tipos de mutações, sendo algumas dessas mutações deleções e substituições de nucleotídeo único em regiões codificantes e não codificantes (LOPES & BRAGA, 2018), o presente trabalho teve como objetivo descrever as variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas identificadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma população do estado da Bahia.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Dados sobre o câncer

Segundo a estimativa do Observatório Global do Câncer, em 2020 ocorreram 19.292.789 novos casos de cânceres no mundo (GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2020). Para o Brasil foi estimado pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer) a provável ocorrência de 704 mil novos casos de câncer para o período entre os anos de 2023 e 2025, sendo o câncer de mama provavelmente o segundo mais incidente tipo da doença com possivelmente 73.610 casos novos, o que corresponde a 66,54 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Houve, no ano de 2020, cerca de 2,3 milhões de casos novos de câncer de mama no mundo, sendo esse percentual 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas nas mulheres naquele ano (INCA, 2022). No Brasil, no mesmo ano foram diagnosticados 22.616 novos casos de câncer de mama (MATOS, RABELO & PEIXOTO, 2021).

Segundo o INCA, o câncer de mama é o principal tipo da doença responsável pela morte das mulheres no Brasil e possui a maior taxa de incidência nas cinco regiões do país, sendo o risco estimado para a região Nordeste entre os anos de 2023 e 2025 de 52,20 novos casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

No que se refere ao câncer da mama feminina no Brasil, há o agravamento da doença em virtude do diagnóstico tardio, especialmente das mulheres com menor poder aquisitivo (ABREU & KOIFMAN, 2002). O diagnóstico tardio pode estar associado ao fato de não haver uma política pública consistente para o controle efetivo da doença, sendo que para isso, se faz necessário o diagnóstico precoce que tem como base a realização do exame e mamografia (ABREU & KOIFMAN, 2002).

A etiologia do câncer de mama é diversa e a sua origem multifatorial, alguns fatores internos como por exemplo, a predisposição hereditária ou a constituição hormonal, fatores externos, como os agentes químicos, físicos ou biológicos, e fatores ambientais

podem aumentar o risco de desenvolvimento da patologia (COELHO, et al., 2018). Foi estimado que de todos os casos de câncer de mama, os esporádicos correspondem a 90 – 95% dos casos, enquanto os hereditários a 5 – 10% (LOPES & BRAGA, 2018).

Como supracitado, alguns fatores externos podem contribuir para o desenvolvimento da doença, pois podem interagir com o DNA das células e provocar mutações na molécula (AMENDOLA & VIEIRA, 2005), já que a molécula de DNA não é estática e está exposta a agentes naturais ou artificiais capazes de provocar alterações em sua estrutura (ORSOLIN & NEPOMUCENO, 2009). Sendo assim, os processos de proliferação e diferenciação celular são controlados de forma rigorosa pelas células, pois estas etapas são essenciais à formação de uma célula com fisiologia normal e alterações durante esses processos podem provocar um tumor (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Caso as mutações no genoma sejam progressivas e cumulativas, podem levar a célula a se tornar maligna, esse processo é chamado de carcinogênese (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). As mutações são caracterizados por variações na sequência de DNA dos indivíduos e podem ocorrer em sequências codificadoras, ou seja, podem codificar uma proteína defeituosa, mas também podem ocorrer em regiões não codificantes, sendo assim possivelmente não haverá efeito nas funções da proteína proveniente deste gene (LIMA, et al., 2006). As mutações que ocorrem em uma frequência alélica de pelo menos 1% na população são denominadas de polimorfismos (CARATACHEA 2007).

Os polimorfismos são classificados em diferentes tipos, são eles os SNPs, CNVs (Variações no Número de Cópias), INDELS (Inserções/Deleções) e Inversões (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016) que resultam em alterações no tamanho ou organização das sequências de DNA (LIMA et al., 2006). O SNP é a alteração de um único nucleotídeo, sendo esse tipo de polimorfismo comum na população, com ocorrência estimada de um a cada mil pares de bases. No caso dos INDELS são deleções ou inserções de nucleotídeos que variam de um par de bases até mil pares de bases. Entretanto, INDELS maiores foram relatados na literatura. As CNVs são variações no número de cópias de partes do genoma que geralmente abrange sequências maiores do que mil pares de bases e as inversões são alterações no sentido da sequência nucleotídica (NUSSBAUM, MCINNES & WILLARD, 2016).

Quando as mutações ocorrem em genes atuantes na proliferação ou sobrevivência das células, ou seja, proto-oncogenes e genes supressores de tumor, é dado início a transformação de uma célula normal em uma neoplásica (MACLEOD, 2000). Os proto-oncogenes regulam a proliferação celular de forma positiva, ou seja, estimulam a proliferação a partir do recebimento de estímulos externos, contudo algumas mutações nesses genes podem promover a produção de um produto gênico ativo permanentemente, sendo assim a célula realizará o processo de divisão de forma contínua e independente dos estímulos externos (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). Nesses casos, para que a célula se torne neoplásica é necessário que apenas um dos alelos tenha a mutação necessária a esse fenótipo (AMENDOLA & VIEIRA, 2005), em tal caso, o proto-oncogene passa a ser denominado oncogene (WEINBERG, 1994).

Diferentemente dos proto-oncogenes, os genes supressores de tumor codificam proteínas envolvidas no processamento dos sinais de inibição da proliferação celular, sendo assim, mutações nesses genes podem fazer com que as proteínas sintetizadas não desempenhem a sua função de forma correta e conseqüentemente as células passarão a não responder ao sinal inibitório de crescimento e continuarão a proliferar de ininterruptamente (WEINBERG, 1994).

Para evitar o processo da carcinogênese, as células possuem mecanismos reparadores do DNA que atuam de forma eficiente, entretanto alguns danos não são reparados ou são reparados incorretamente e dão origem às mutações (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). Dessa forma, as células com mutações em seu genoma podem não responder ao esquema cooperativo do organismo, escapando do controle do ciclo celular e acabam proliferando de forma anormal (LOPES, OLIVEIRA & PRADO, 2002), essa proliferação desordenada das células é o que caracteriza o câncer (INUMARU, SILVEIRA & NAVES, 2011).

2.2 Mutações nos genes *BRCA1* / *BRCA2* e predisposição ao câncer.

Como exemplos de genes supressores de tumor podem ser citados os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Ambos possuem segmentos genômicos com cerca de 100 kb. (AMENDOLA &

VIEIRA, 2005). O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17, é composto por 24 éxons, sendo 22 deles codificantes (CARDOSO, FAGANELLO & FRIZZO, 2016). Já o gene *BRCA2* está localizado no braço longo do cromossomo 13, é composto por 27 éxons, sendo 26 codificantes (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como *caretakers*, isto é, a atuação desses genes para evitar formação neoplásica se dá indiretamente (CASTRALII & BAYER, 2018), uma vez que as proteínas codificadas possuem papel na regulação dos processos de crescimento, transcrição, diferenciação, no reparo das lesões na molécula de DNA durante as recombinações homólogas e também atuam no controle do ciclo, da diferenciação e da proliferação das células (CASTRALII & BAYER, 2018; LOPES & BRAGA, 2018). A perda da função desses genes, de proteger o genoma de danos provocados por agentes externos, geralmente ocorre devido ao acúmulo de mutações por SNP e pequenas deleções cromossômicas (CASTRALLI & BAYER, 2018).

A atuação do gene *BRCA1*, se dá quando este gene se liga à proteína RB (Retinoblastoma), quando a proteína está hipofosforilada, o que ocorre entre as fases G1 e S da mitose, essa ligação impede a célula de continuar o processo mitótico tendo em vista que a proteína RB é um substrato para os complexos CDKs, portanto o processo de divisão celular é interrompido na fase S (LOPES & BRAGA, 2018; MARAFON, 2007). No caso do *BRCA2*, o gene atua durante o processo de recombinação homóloga a partir da sua interação com a proteína RAD51 (LOPES & BRAGA, 2018).

Algumas mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres ao longo da vida (LOPES & BRAGA, 2018). Apesar das mutações nesses genes aumentarem de forma significativa a possibilidade do desenvolvimento do câncer de mama, as alterações não são responsáveis diretas pelo surgimento da doença (LOPES & BRAGA, 2018). Raramente, mutações nos genes *BRCA1/2* são encontradas em tumores na mama provenientes de origem esporádica (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Mutações nos genes *BRCA* ocorrem em 1 a cada 250 mulheres (NAROD & FOULKES, 2004). Esses genes ao sofrerem uma mutação podem perder a sua capacidade de supressão tumoral e conseqüentemente permitir o desenvolvimento de neoplasias, sendo as principais neoplasias relacionadas a inativação desses genes os cânceres de mama, ovário, próstata, pâncreas, tireóide e intestino (CARDOSO, FAGANELLO & FRIZZO, 2016).

Os fatores hereditários associados ao câncer de mama estão associados com 5 a 10% dos casos, sendo comum o desenvolvimento da doença em mulheres jovens (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). Ao ser analisado o histórico familiar dos pacientes portadores de mutações herdadas, frequentemente são identificados outros casos da doença em familiares e com características como o câncer de mama bilateral, alguns casos em homens, dois ou mais familiares de primeiro grau diagnosticados durante a pré-menopausa e casos em indivíduos de três gerações sucessivas (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). Isso se deve ao fato dos genes *BRCA1* e *BRCA2* mutados poderem se propagar ao longo das gerações, o que explica o histórico familiar dos casos de câncer de mama e ovário (CARDOSO, FAGANELLO & FRIZZO, 2016).

Para as mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* provocarem o efeito cancerígeno é fundamental que ambos os alelos dos genes sejam mutados, desse modo, para o desenvolvimento do câncer é necessária uma mutação na linhagem germinativa e posteriormente uma mutação somática, originada a partir de algum evento que a provoque, promovendo o silenciamento do gene (COELHO et al., 2018). No caso do câncer esporádico envolvendo os genes *BRCA1* e *BRCA2*, para o desenvolvimento deste tipo da doença é necessário a ocorrência de mutações adquiridas posteriormente em ambos os alelos em uma célula somática que provoque a inativação do gene (COELHO, et al., 2019).

Tendo em vista a grande diversidade clínica, morfológica e biológica, o câncer de mama é considerado uma doença complexa (LOPES & BRAGA, 2018). Em sua forma mais comum, a doença tem início na mama, mas pode atingir as estruturas axilares e, em alguns casos, as células cancerosas podem alcançar outros órgãos, sendo esse processo chamado de metástase (AGI, OLIVEIRA & SILVA, 2022).

Para avaliação da agressividade da doença são utilizados critérios com base na morfologia das células, sendo esses critérios: tipo do grau de polimorfismo nuclear, tipo histológico, presença ou não da resposta inflamatória, comprometimento de vasos sanguíneos e linfáticos, e o número de mitoses (COELHO et al., 2018).

O câncer de mama hereditário e esporádico diferem em algumas características. No caso do câncer hereditário, os pacientes são acometidos pela doença precocemente se comparados ao esporádico, além disso no câncer hereditário ocorre uma maior prevalência de bilateralidade podendo estar associado a outros cânceres, como os de ovário e próstata, em famílias afetadas (AMENDOLA & VIEIRA, 2005). Ademais, os tumores de mulheres portadoras do gene *BRCA1* mutados apresentam algumas características biológicas se comparado ao tumor esporádico como, por exemplo: os tumores tendem a ser de alto grau histológico, aneuplóides, além de apresentarem grande parte das células na fase S da mitose, muitas células em mitose e infiltrado linfocitário (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Além do câncer de mama, mutações nos genes *BRCA* têm sido associadas ao câncer de ovário. O câncer de ovário é o segundo tipo da doença mais comum ao considerarmos as neoplasias ginecológicas, sendo que 95% da doença tem o seu desenvolvimento a partir de células do epitélio ovariano (INCA, 2022).

Para o Brasil foi estimada pelo INCA a provável ocorrência de 7.310 novos casos por ano durante o período entre 2023 a 2025 (INCA, 2022). Ao desconsiderar as neoplasias de pele não melanoma, o câncer de ovário é o 19º tipo da doença mais frequente e o oitavo tipo de câncer mais comum nas mulheres (INCA, 2022).

A neoplasia ovariana ocorre predominantemente no período pós-menopausa, sendo alguns fatores considerados de risco, esses fatores são os reprodutivos como a menarca precoce, a menopausa tardia, a realização de terapia para reposição hormonal, o uso prolongado de contraceptivos orais e realização de cirurgia de ligadura tubária, além disso o histórico familiar de câncer de ovário em parentes de primeiro grau, bem como histórico

familiar de câncer de mama (INCA, 2022). Além do mais, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* foram identificadas em 15% das pacientes com neoplasia ovariana (INCA, 2022).

O risco de desenvolvimento deste tipo da doença difere entre os pacientes portadores de mutações nos genes *BRCA*, uma vez que, enquanto os pacientes portadores de mutações no gene *BRCA1* possuem chance de desenvolver a doença ao longo da vida de aproximadamente 40%, os pacientes portadores de mutações no gene *BRCA2* possuem aproximadamente 20% de chance de ocorrência da doença, porém é necessário salientar que esse risco difere entre as mutações que podem ser encontradas no gene *BRCA2* (AMENDOLA & VIEIRA, 2005).

Alguns testes genéticos podem ser utilizados para identificação de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Pacientes portadoras de mutações patogênicas devem receber suporte para um tratamento focado na prevenção (ZATS, 2000). A identificação de mulheres portadoras de mutações patogênicas é importante principalmente para aquelas que possuem histórico familiar de câncer de mama (ZATS, 2000).

A detecção do câncer hereditário apresenta-se como um desafio, contudo essa diferenciação é importante ao considerar que a atenção dada a este tipo de tumor é diferente da do tumor esporádico. Entretanto, ao ser analisada a história pessoal do paciente é possível sugerir a sua predisposição hereditária (LOPES & BRAGA, 2018). Realizar a identificação do tumor como hereditário é importante por diversos fatores como a possibilidade de utilização de um plano de ação com acompanhamento e terapia específica, além de avaliar a possibilidade de novos casos na família (LOPES & BRAGA, 2018).

Em vista disso, há necessidade de realização de exames moleculares em pacientes com câncer de mama e em seus familiares. Esses testes podem ser realizados utilizando técnicas de sequenciamento e Amplificação de múltiplas cópias dependentes de ligação (MLPA) (CARDOSO, FRAGANELLO & FRIZZO, 2016).

2.3 Sequenciamento do Exoma completo

A análise do Exoma tem sido utilizada para identificação da causa genética de uma ampla variedade de doenças (RETTNER, 2016), sendo que este exame se utiliza do sequenciamento de nova geração (NGS) (HEIMALL et al., 2018). Sondas compostas por oligonucleotídeos se ligam às regiões de exoma e, utilizando a técnica de NGS, os fragmentos são sequenciados e alinhados através da utilização de um algoritmo (HEIMALL et al., 2018).

O Exoma completo representa cerca de 1% do genoma humano, visto que são analisados apenas os éxons, que são as partes dos genes responsáveis por codificar as proteínas (HEIMALL et al., 2018). Portanto, a análise do Exoma completo é um exame com o potencial de revelar as causas de diversos distúrbios genéticos raros, principalmente os distúrbios monogênicos, podendo ser utilizado também para detecção de variantes genéticas responsáveis pela predisposição em algumas doenças como o câncer (RABBANI, TEKIN & MAHDIEH, 2013).

A possibilidade que os testes genéticos oferecem, de identificar mutações em genes supressores tumorais, possibilitou uma revolução no aconselhamento genético, tendo em vista que a identificação de pacientes com mutações patogênicas permite a intervenção antecipada como por exemplo, a mastectomia em mulheres com mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, com objetivo de reduzir a possibilidade da ocorrência de um câncer letal (PONDER, 1997).

2.4 Aconselhamento genético para mulheres portadoras de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*

O aconselhamento genético se refere ao processo da comunicação entre pessoal treinado e o paciente, e que lida com a ocorrência ou possibilidade de ocorrência de uma doença genética em uma família com o objetivo de auxiliar os envolvidos na compreensão do diagnóstico, do risco hereditário, das alternativas para lidar com a recorrência da doença e na escolha do melhor plano de ação respeitando os princípios pessoais do paciente (BRUNONI, 2002).

Durante o aconselhamento genético se faz necessário o cuidado ao lidar com as questões psicológicas do paciente, tendo em vista que os testes genéticos utilizados para analisar genes supressores de tumor podem provocar grande carga psicológica e, além disso, um diagnóstico positivo nesses casos pode gerar uma perspectiva de morte precoce e por tanto, influenciar decisões referentes a aspectos pessoais (PONDER, 1997).

O aconselhamento genético relacionado à oncologia tem como objetivo avaliar o risco de desenvolver a doença, realizar uma orientação a fim de preveni-la, bem como o diagnóstico precoce (LOPES & BRAGA, 2018).

Para a população feminina, o câncer de mama é o tipo da doença que mais preocupa, além disso a doença impacta as pacientes em seu psicológico, no social, na autoimagem e na percepção da sexualidade (COELHO et al., 2018). Sendo assim, o conselheiro genético é fundamental no suporte ao paciente para lidar com o prognóstico do resultado do teste genético, como por exemplo no caso de testes para *BRCA1* ou *BRCA2* positivo, já que pacientes com mutações nesses genes possuem o risco de desenvolver o câncer de mama estimado em 55-85%, sendo este risco cumulativo (LOPES & BRAGA, 2018).

No que se refere ao prognóstico do paciente acometido pela neoplasia mamária, caso ocorra o diagnóstico precoce, há um bom índice de cura (AGI, OLIVEIRA & SILVA, 2022). No caso dos pacientes nos quais o já câncer se instaurou, a mastectomia geralmente é realizada como forma de tratamento, sendo esse procedimento realizado de forma conservadora ou não (LOPES & BRAGA, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas encontradas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma população do estado da Bahia.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever os tipos de mutações patogênicas e provavelmente patogênicas encontradas dos genes *BRCA1* e *BRCA2* na amostra estuda.
- Determinar a frequência das variantes encontradas em *BRCA1* e *BRCA2* na amostra estudada.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico. Os dados genômicos foram coletados no banco de dados do Laboratório DNA – Centro laboratorial de Genética e Biologia Molecular, na plataforma Sophia Genetics.

No banco de dados dos softwares de análise genômica do laboratório consta a indicação clínica para os exames, sexo e idade do indivíduo, história de consanguinidade e recorrência na família, além das variantes genômicas detectadas. Os exames são identificados no banco de dados da plataforma Sophia Genetics a partir de um número, não havendo acesso aos dados pessoais como nome e endereço do indivíduo, resguardando o anonimato do paciente na pesquisa.

Os dados que foram utilizados na pesquisa foram fornecidos pelo laboratório em uma planilha Excel com as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas nos genes *BRCA*, previamente classificadas seguindo as normas do *American College Medical Genomics* (ACMG) (RIGGS et al., 2020), sendo essa classificação: patogênica, provavelmente patogênica, de significado incerto, provavelmente benigna ou benigna. A partir dessa tabela foram identificadas as variantes nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, para análise do tipo de mutação e sua frequência na amostra estudada.

4.1 Casuística

A amostra foi composta por dados genômicos de 3.100 indivíduos que realizaram sequenciamento do exoma para 37 genes de susceptibilidade a câncer, no DNA - Centro Laboratorial de genética e biologia molecular entre 2017 e 2023.

4.2 Métodos

4.2.1 SEQUENCIAMENTO PARA PAINEL DE CÂNCER

O exoma para painel de câncer foi realizado em DNA genômico extraído a partir de 5 mL de sangue periférico em EDTA (Ácido Etilenodiamino Tetra-acético) o Wizard Genomic Purification Kit (Promega) de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante. O WES é realizado em fragmentos de 150 pb (*paired-end*) obtidos por captura de alvos enriquecidos de 37 genes nucleares do genoma humano (Whole exome solution v2). O sequenciamento dos fragmentos é realizado no equipamento NextSeq2000 (Illumina). A interpretação é realizada em um pipeline de bioinformática específico na plataforma Sophia DDM para chamadas de variantes SNVs/INDELS e CNVs, incluindo alinhamento das leituras obtidas contra o genoma GRCh38/hg38, anotação das bases e filtragem abrangente. A investigação é focada nos éxons codificantes juntamente com as regiões intrônicas flanqueantes +/- 5 bases. Todas as potenciais formas de hereditariedade são consideradas e a história familiar e informações clínicas são utilizadas na avaliação das variantes identificadas. As variantes são avaliadas em relação à sua patogenicidade e causalidade e categorizadas nas classes 1 a 5 de acordo com o ACMG. Todas as variantes associadas ao fenótipo do paciente, exceto aquelas benignas ou provavelmente benignas, foram reportadas.

4.2.2 Análise das Variantes Patogênicas e Provavelmente Patogênicas

Nesse estudo a análise dos dados das variantes patogênicas e possivelmente patogênicas encontradas foi realizada utilizando o banco de dados Varsome.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 3.100 pacientes analisados, 3,8% apresentaram mutações classe 5, ou seja patogênicas (P) ou classe 4 provavelmente patogênicas (PP) para os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Para o gene *BRCA1* foram encontradas 21 variantes em 77 pacientes (Tabela 1)

Tabela 1: Variantes patogênicas ou Provavelmente Patogênicas no gene *BRCA1* identificadas na amostra.

%	N	cDNA	Variante ID - BRCA1	Classe Variante	Posição Genoma	Tipo Variante	ref	alt	Proteína	Consequência
24,67	9	c.211A>G	689196	5	41258474	SNP	T	C	p.(Arg71Gly)	missense
11,68	9	c.3331_3334del	259367	5	41244213	INDEL	TCTTG	T	p.(Gln1111Asnfs*5)	frameshift
10,38	8	c.470_471del	690154	5	41251867	INDEL	TAG	T	p.(Ser157*)	nonsense
7,79	6	c.5074+2T>C	683537	5	41219623	SNP	A	G	p.(?)	splice_donor_+ 2
7,79	6	c.1687C>T	1248455	5	41245861	SNP	G	A	p.(Gln563*)	nonsense
7,79	6	c.3068del	1030423	4	41244479	INDEL	CA	C	p.(Val1023Glyfs*25)	frameshift
3,89	3	c.5266dupC	213988	5	41209079	INDEL	TGGG	TGGGG	p.(Gln1756Profs*74)	frameshift
3,89	3	c.4986+6T>C	247608	5	41222939	SNP	A	G		intronic
2,59	2	c.1067del	217709	5	41246480	INDEL	CT	C	p.(Gln356Argfs*18)	frameshift
2,59	2	c.5251C>T	689238	5	41209095	SNP	G	A	p.(Arg1751*)	nonsense
2,59	2	c.1327A>T	4221320	5	41246221	SNP	T	A	p.(Lys443*)	nonsense
2,59	2	c.5096G>A	1255258	4	41215947	SNP	C	T	p.(Arg1699Gln)	missense
1,29	1	c.68_69delAG	237745	5	41276044	INDEL	ACT	A	p.Glu23Valfs*17	frameshift
1,29	1	c.4964_4982del	868557	5	41222948	INDEL	TTCTTCTGGGGTCAG GCCAG	T	p.Ser1655Tyrfs*16	frameshift
1,29	1	c.4675+1G>A	991249	5	41226347	SNP	C	T	p.?	splice_donor_+ 1
1,29	1	c.2192_2196del	1751369	5	41245351	INDEL	CTTCTT	C	p.(Lys731Argfs*7)	frameshift
1,29	1	c.441+2T>A	2313908	5	41256137	SNP	A	T	p.(?)	splice_donor_+ 2
1,29	1	c.2037delinsCC	5542163	5	41245511	INDEL	C	GG	p.(Lys679Asnfs*4)	frameshift
1,29	1	c.3228_3229del	5634958	5	41244318	INDEL	CCT	C	p.(Gly1077Alafs*8)	frameshift
1,29	1	c.4945_4947delinsTTTT	5635269	5	41222984	INDEL	TCT	AAAA	p.(Arg1649Phefs*30)	frameshift
1,29	1	c.5153-2A>C	1751334	4	41215392	SNP	T	G	p.(?)	splice_acceptor_- 2

Legenda: Classe: 5 – Patogênicas; 4 - Provavelmente patogênicas

Para o gene *BRCA2* foram detectadas na nossa amostra 19 variantes em 42 indivíduos (Tabela 2).

Tabela 2: variantes do gene BRCA2 identificadas na amostra.

%	N	cDNA	Variante ID - BRCA2	Classe Variante	Posição Genoma	Tipo Variante	ref	alt	Proteína	Consequência
21,42	9	c.8488-1G>A	817122	5	32945092	SNP	G	A	p.(?)	splice_acceptor_-1
19	8	c.5216dup	1196493	5	32913707	INDEL	TA	TAA	p.(Tyr1739*)	nonsense
9,52	4	c.517-1G>A	1412293	5	32900635	SNP	G	A	p.(?)	splice_acceptor_-1
4,76	2	c.3860del	221068	5	32912345	INDEL	GAAAAAAA	GAAAAAA	p.(Asn1287Ilefs*6)	frameshift
4,76	2	c.6952C>T	1196501	5	32920978	SNP	C	T	p.(Arg2318*)	nonsense
4,76	2	c.7124T>G	1847438	5	32929114	SNP	T	G	p.(Leu2375*)	nonsense
4,76	2	c.793+1G>T	2428435	5	32905168	SNP	G	T	p.(?)	splice_donor_+1
4,76	2	c.1389_1390del	3851061	5	32907003	INDEL	CAG	C	p.(Val464Glyfs*3)	frameshift
2,38	1	c.3680_3681delTG	244493	5	32912171	INDEL	CTG	C	p.Leu1227Glnfs*5	frameshift
2,38	1	c.2808_2811del	244644	5	32911297	INDEL	TAAAC	T	p.(Ala938Profs*21)	frameshift
2,38	1	c.8175G>A	586554	5	32937514	SNP	G	A	p.Trp2725*	nonsense
2,38	1	c.3883C>T	589534	5	32912375	SNP	C	T	p.(Gln1295*)	nonsense
2,38	1	c.4415_4418delAGAA	734891	5	32912901	INDEL	TAAGA	T	p.Lys1472Thrfs*6	frameshift
2,38	1	c.6024dupG	749369	5	32914515	INDEL	AG	AGG	p.Gln2009Alafs*9	frameshift
2,38	1	c.7819delA	1015942	5	32936672	INDEL	CA	C	p.Thr2607Leufs*41	frameshift
2,38	1	c.5616_5620del	1241220	5	32914102	INDEL	CAGTAA	C	p.(Lys1872Asnfs*2)	frameshift
2,38	1	c.6076dupA	1242624	5	32914567	INDEL	CA	CAA	p.(Thr2026Asnfs*23)	frameshift
2,38	1	c.7673_7674del	1818403	5	32931931	INDEL	CAG	C	p.(Glu2558Valfs*7)	frameshift
2,38	1	c.738del	3196101	5	32905109	INDEL	ATTT	ATT	p.(Phe246Leufs*5)	frameshift

Legenda: Classe: 5 - Patogênicas

Das 21 variantes encontradas para o gene *BRCA1*, 85,71% foram consideradas P e 14,28% PP. Enquanto que, para o gene *BRCA2* 100% das 19 variantes foram classificadas como P. Pelo menos 50% das mutações encontradas em BRCA na amostra estudada foram do tipo *frameshift*, seguida de mutações nonsense.

As variantes mais frequentes para o gene *BRCA1* foram c.211A>G (24,7%), c.3331_3334del (11,68%) e c.470_471del (10,38%). No caso do *BRCA2*, as variantes mais frequentes em nossa amostra foram c.8488-1G>A (21,42%), c.5216dup (19%) e c.517-1G>A (9,5%).

5.1 *BRCA1*

Um dos fatores que pode influenciar a incidência, o prognóstico e a taxa de mortalidade numa determinada população é a sua estrutura étnica, ou seja, como essa população foi formada ao longo dos anos (FERNANDES et al., 2016). Assim sendo, o Brasil pode ser utilizado como um modelo para estudos genéticos populacionais com foco na miscigenação considerando como se deu a formação da sua população, com imigrantes de diversos locais e principalmente provenientes da Europa e África (KEDDY et al., 2015).

A variante c.211A>G do gene *BRCA1*, variante patogênica mais frequente em nossa amostra (24,67%), teve a sua origem na Espanha, no continente europeu (VEGA et al., 2001). Em um estudo que buscou caracterizar a população do nordeste do Brasil com alto risco de desenvolver o câncer de mama hereditário, Félix et al. (2014) relataram a alta frequência da variante c.211A>G tendo em vista que essa variante representou 50% dos casos quando considerados todas as variantes de todos os genes analisados. É importante salientar que neste estudo 30,19% dos indivíduos eram residentes de Salvador - Bahia e 52,83% residiam no interior do estado da Bahia. Portanto, a variante c.211A>G parece ser a mais frequente no estado.

A segunda variante mais frequente em nossa amostra (11,68%) foi a c.3331_3334del. Fernandes et al. (2016) também analisaram a prevalência de mutações nos genes *BRCA1/2* na população brasileira, e relataram uma alta frequência da variante c.3331_3334del sendo a segunda mais frequente em *BRCA1*. Félix et al. (2014) também relatou a alta frequência dessa variante na população nordestina, sendo também a segunda variante mais frequente em sua amostra. Em outro estudo, Rebbeck et al. (2018) demonstraram que a variante c.3331_3334del é a segunda mais comum no Brasil.

Mahfoundh, et al. (2011) discutiram acerca da região de origem da variante c.3331_3334del e consideraram o fato de haver relatos de ocorrência em todo o mundo, por tanto os autores consideraram a ocorrência do surgimento independente em diversas populações. Contudo, Heramb et al. (2018) avaliaram a distribuição das variantes dos

genes *BRCA1/2*, e consideraram que a variante c.3331_3334del possui origem portuguesa, explicando, portanto, a alta prevalência no Brasil.

A terceira variante mais comum em nosso estudo foi a c.470_471del (10,38%). A ocorrência dessa variante foi relatada por Peixoto et al. (2015) em famílias portuguesas. Os autores relataram a variante c.470_471del em 2 de 70 famílias portuguesas analisadas em seu estudo. Além disso, Pinto et al. (2016), que avaliaram o uso do NGS para diagnóstico molecular do câncer hereditário de mama e ovário, também relataram a presença dessa variante na população portuguesa. No Brasil, em um estudo realizado a partir de dados obtidos do Hospital do Câncer de Barretos, São Paulo, Fernandes et al. (2016) relataram a ocorrência dessa variante.

As variantes c.5074+2T>C, c.1687C>T e c.3068del foram a quarta mais frequente em nossa amostra com seis casos cada uma (7,79%), sendo que não encontramos na literatura relato dessa variante. Para variante c.5074+2T>C, Palmero et al. (2018) avaliaram o cenário mutacional da linhagem germinativa dos genes *BRCA1/2* no Brasil e a variante c.5074+2T>C correspondeu a 3,2% das mutações encontradas. Com relação à região de origem dessa variante, ainda não foi relatada na literatura (HERAMB et al., 2018).

A ocorrência da variante c.1687C>T foi reportada na Áustria e Europa, sendo esta uma variante originária da Eslovênia (HERAMB et al., 2018). Em estudo que avaliou as alterações nas sequências germinativas dos genes *BRCA 1/2* na população da Eslovênia, Stegel et al. (2011) constatou que essa variante foi a segunda mais frequente em famílias com histórico de câncer de ovário e/ou mama. Para o Brasil foi relatado por Palmero et al. (2018) uma frequência de 2,3% dessa variante em sua amostra.

Em nosso estudo, duas variantes foram a quinta mais detectada, 3,89% das mutações, as variantes: c.5266dupC e c.4986+6T>C. A variante patogênica c.5266dupC é uma variante fundadora judaica com frequência de 0,5% nesta população (ELBIAD et al., 2022). Essa é a variante patogênica do gene *BRCA1* mais relatada em todo o mundo, tendo sido descrita em populações na África, América, Ásia e Europa (ELBIAD et al.,

2022). No Brasil, Cotrim et al. (2019) relataram alta frequência da variante c.5266dupC em pacientes não selecionados com carcinoma ovariano. Em outro estudo brasileiro, Palmero et al. (2018) também relataram uma alta frequência para essa variante, detectada em 20.2% da amostra estudada. Apesar da literatura relatar uma maior frequência dessa variante na população brasileira e mundial, em nossa amostra a variante c.5266dupC foi a quinta mais frequente representando 3,9% das mutações.

Em relação a variante já descrita c.4986+6T>C, há poucas informações na literatura tendo sido descrita por Chen et al. (2006) que a classificou como patogênica, pois esta alteração resulta em um *frameshift*, promovendo o surgimento de um código de parada no quadro de leitura.

As variantes c.5251C>T, c.1327A>T, c.5096G>A e c.1067del foram as penúltimas mais frequentes em nossa amostra (2,59%). No caso da variante c.5251C>T, a sua ocorrência foi relatada em países como o Brasil, Polônia, Grécia, Vietnã e Finlândia (PALMERO et al., 2018; KOWALIK et al., 2018; ELBIAD et al., 2022). Em um estudo desenvolvido com os dados de 2931 pacientes de uma instituição na Polônia, Kowalik et al. (2018) detectaram alteração no gene *BRCA1* em 3,5% destes pacientes, sendo que a variante c.5251C>T foi a terceira mais frequente, com uma frequência de 0,5% na população estudada. Além disso, essa mutação é a quinta mais comum na Grécia e na Hungria (REBBECK et al., 2018). Para a variante c.1327A> T uma baixa frequência desta variante em uma população amostral brasileira também foi relatada por Palmero et al. (2018) que encontraram essa variante em 1,1% de um total de 441 indivíduos analisados.

A variante c.5096G>A foi relatada anteriormente em indivíduo sueco (VALLON-CHRISTERSSON et al., 2001) e foi detectada em 3 indivíduos (0,7%) da amostra do estudo de Palmero et al. (2018) que avaliou indivíduos brasileiros, a maioria das regiões Sul e Sudeste do país.

As demais variantes encontradas em nossa amostra estavam presentes em apenas um indivíduo, representando 1,29% cada, entre as mutações encontradas.

A variante c.68_69delAG (185delAG) é uma mutação fundadora judaica (KADOURI et al., 2007), tendo sido relatada uma frequência dessa mutação em 0,9% dos indivíduos judeus Ashkenazi (STRUEWING et al., 1995). Os judeus Ashkenazi são aqueles que possuem a sua linhagem ancestral provenientes do leste e centro europeu, ou seja, em países como a Alemanha, Polônia, Lituânia, Ucrânia e Rússia (FERLA, et al., 2007). A ocorrência dessa mutação já foi descrita no Brasil por Palmeiro et al. (2018), que relataram estar presente em 4,3% dos indivíduos brasileiros com alteração no *BRCA1*.

A variante c.4964_4982del é uma variante fundadora italiana (BAUDI et al., 2001) detectada em baixa frequência em nosso estudo. A ocorrência dessa variante no Brasil também foi relatada por Palmero et al. (2018) em 1,1% dos indivíduos da amostra.

Em relação a variante c.4675+1G>A não foram encontrados dados acerca de origem desta variante, tendo sido relatado pacientes com essa variante em países como a Letônia e no Brasil (BERZINA et al., 2013; PALMERO et al., 2018). O mesmo ocorreu para a variante c.441+2T>A, contudo nove indivíduos com esta variante foram relatados por Palmero et al. 2018 em seu estudo com a população brasileira.

Outra variante pouco frequente em nossa amostra foi a c.2037delinsCC. Essa é uma variante fundadora portuguesa (PEIXOTO et al., 2015) e é a segunda variante do gene *BRCA1* mais comum em Portugal (REBBECK et al., 2018) tendo sido relatada também na população brasileira (PALMERO et al., 2018). A variante c.3228_3229del também possui relevância no continente europeu, visto que apesar de pouco frequente em nossa amostra é mais prevalente na população italiana (KARAMI & MEHDIPOUR, 2013), contudo essa variante também foi detectada em indivíduos brasileiros (PALMERO et al., 2018).

Para as variantes c. 3068del, c.1067del, c.2192_2196del, c.4945_4947delinsTTTT e c.5153-2A>C não encontramos descrição na literatura.

5.2 BRCA 2

A variante mais frequente em nossa amostra do gene *BRCA2* foi a c.8488-1G>A, relatada em 9 indivíduos (21,42%) com alteração nesse gene. A ocorrência dessa variante foi relatada por Santos, et al. (2014) em indivíduos de famílias portuguesas com histórico de câncer de mama e ovário. No Brasil, essa variante também foi relatada em menor incidência por Palmero et al. (2018) em 1,4%, contudo salientamos que 76,7% dados de sua amostra tiveram como origem as regiões Sudeste e Sul do país, e por Fernandes et al. (2016) em 3,8% de sua amostra obtida também na região sudeste do Brasil.

Para a segunda variante mais comum em nossa amostra c.5216dup (19%) há pouca informação na literatura. Fernandes et al. (2016), em sua amostra composta por brasileiros, detectaram a variante c.5216dup e ainda segundo os autores a variante não havia sido descrita nas bases de dados HGMD, BIC, UMD e ClinVar. Enquanto que, a terceira mais frequente em nosso estudo, a variante c.517-1G>A (9,52%), foi descrita na literatura mas os dados disponíveis ainda são escassos.

As variantes c.3860del, c.6952C>T, c.793+1G>T, c.1389_1390del e c.7124T>G foram a quarta mais frequentes detectadas em nossa amostra (4,76%), com 2 indivíduos cada uma. A variante c.3860del foi detectada em indivíduos de uma família no continente europeu, na região da Toscana centro-oriental na Itália (PAPI et al., 2008). Essa variante apresenta alta frequência na população austríaca, estando presente em 6% das famílias com mutações no gene *BRCA2* sendo, portanto, considerada a variante do *BRCA2* mais prevalente na Áustria (JANAVIČIUS, 2010).

A variante c.6952C>T foi descrita no Japão por Hirotsu et al. (2014) ocorrendo distribuída no continente asiático e uma das mais frequentes na população japonesa (KWONG et al., 2016).

No caso da variante c.793+1G>T foi classificada como patogênica por Fraile-Bethencour et al. (2019). É necessário salientar que os dados disponíveis na literatura acerca dessa variante ainda são escassos.

Considerada rara, a variante c.1389_1390del foi identificada em indivíduos de países como os Estados Unidos, Bélgica (FORETOVA et al., 2004) e República Tcheca (MACHACKOVA et al., 2008).

As demais variantes detectadas para o gene *BRCA2* em nossa amostra estavam presentes em apenas 1 indivíduo (2,38%), sendo essas variantes: c.3680_3681delTG, c.2808_2811del, c.8175G>A, c.3883C>T, c.4415_4418delAGAA, c.7673_7674del, c.5616_5620del, c.6024dupG, c.7819delA, c.6076dupA e c.738del.

Dentre essas variantes menos frequentes em nossa amostra, a variante c.2808_2811del foi relatada na literatura em indivíduos latino americanos em países como Venezuela (CRUZ-CORREA et al., 2017) e Brasil (PALMERO et al., 2018), e nos Estados Unidos (DOBBINS et al., 2016). Essa variante foi relatada com alta frequência na população espanhola, tendo sido detectada em indivíduos residentes em diversas regiões deste país (SALAZAR et al., 2006; DIEZ et al., 2009). No Brasil, Palmero, et al. (2018) que como citado anteriormente, desenvolveu o seu estudo a partir de dados de indivíduos da região sudeste do país, observaram uma alta frequência dessa variante, presente em 9,6% dos indivíduos com mutação no gene *BRCA2*.

A variante c.8175G>A foi reportada na literatura pela primeira vez por Levanat et al. (2012) em um estudo desenvolvido na Croácia, tendo sido descrita novamente em famílias com histórico de câncer hereditário de mama e ovário na Eslovênia (NOVAKOVIĆ et al., 2012). Para a variante c.3883C>T, apesar da pouca literatura disponível, foi possível verificar a ocorrência dessa variante na população chinesa. Fang et al. (2018) detectaram pela primeira vez a ocorrência da variante c.3883C>T nessa população, em seu estudo que caracterizou as mutações nos genes *BRCA1/2* e a realizou uma correlação com características clínico-patológicas do câncer de mama em uma amostra com alto risco hereditário nessa população.

Para a variante c.4415_4418delAGAA, ela foi descrita pela primeira vez por Pietschmann et al. (2004), no qual a detectaram em uma amostra da população iraniana, em famílias com câncer hereditário de mama e ovário (KONSTANTOPOULOU et al.,

2014). A Variante c.7673_7674del também foi detectada em uma família iraniana (LAITMAN et al., 2019) e em indivíduos na Holanda (HOUT et al., 2006) e Noruega (HERAMB et al., 2018). Entretanto, a região fundadora desta variante não foi demonstrada na literatura (HERAMB et al., 2018).

Há na literatura relatos da detecção da variante c.5616_5620del em um indivíduo de Roma (MARCHETTI et al., 2018) e em indivíduos afroamericanos residentes dos Estados Unidos (PRITZLAFF et al., 2016; ADEMUYIWA et al., 2019). A variante c.5616_5620del é uma das mais comuns em indivíduos autodeclarados como afroamericanos (REBBECK et al., 2018).

Na literatura, há relato de casos de alguns indivíduos com variante c.6024dupG na Colômbia, no México (COCK-RADA et al., 2017; JARA et al., 2017) e um em Israel com descendência iraniana (BARNES-KEDAR et al., 2018). Entretanto, uma alta frequência de indivíduos com essa variante foi observada por Sabando et al. (2019) na região de Navarra, na Espanha. Os autores evidenciaram um possível efeito fundador dessa variante na região.

Para as variantes c.7124T>G, c. 7819delA, c.6076dupA e 738del não foram encontrados dados na literatura.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que várias variantes genéticas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas ao desenvolvimento dos cânceres de mama e ovário.

Diversas variantes têm se mostrado mais ou menos frequentes em diferentes etnias, portanto, traçar o perfil genético de uma população miscigenada como a brasileira se mostra desafiador.

Ficou evidente em nossos achados e de acordo com a literatura existente, a alta frequência de algumas variantes no estado da Bahia como a c.211A<G que demonstrou ser muito prevalente na população baiana, e a variante c.3331_3334del muito frequente na população brasileira.

Entretanto, a variante c.5266dupC, uma das menos frequentes nesse estudo, contrariou os dados da literatura que demonstra alta prevalência na população brasileira. As diferentes frequências de algumas variantes se comparada a amostra deste estudo, proveniente do nordeste do país, em relação a estudos que tiveram como base dados de populações de outras regiões do país, como as regiões sul e sudeste, sugere a ocorrência de contribuições étnicas diferentes durante a formação dessas populações.

Foi possível observar variantes originárias de diversos países, evidenciando o perfil genético miscigenado da população baiana. Contudo, a maioria das variantes encontradas para os genes *BRCA1/2* são variantes fundadoras europeias ou com alta prevalência no continente europeu, o que evidenciou a contribuição da população europeia, principalmente portuguesa, na formação da população do estado da Bahia.

Portanto, se faz necessário a realização de mais estudos para auxiliar na identificação das variantes patogênicas mais frequentes em *BRCA* na população baiana e posterior associação clínica para melhor compreensão do prognóstico para as pacientes, a fim de propiciar melhores condições de tratamento e prevenção das doenças causadas.

7 RECOMENDAÇÕES

Os resultados obtidos neste estudo podem ser utilizados pelos profissionais que realizam o aconselhamento genético e o geneticista clínico para melhor direcionar a investigação clínica dos pacientes em busca da elucidação do diagnóstico ou para a prevenção contra as doenças provocadas pelos genes *BRCA1/2* na população baiana. Além disso, considerar a utilização de testes direcionados às variantes mais comuns, pode representar uma diminuição de custos para o paciente ou o sistema público de saúde.

Novas pesquisas podem ser realizadas a fim de compreender quais são os diferentes prognósticos para cada variante encontrada em nossa amostra, com o objetivo de direcionar tratamentos futuros para os pacientes portadores dessas variantes.

8 REFERÊNCIAS

ABREU, E.; KOIFMAN, S.o. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.

ADEMUYIWA, F. O. et al. Assessing the effectiveness of the National Comprehensive Cancer Network genetic testing guidelines in identifying African American breast cancer patients with deleterious genetic mutations. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, p. 151-159, 2019.

AGI, L. L. F.; DE OLIVEIRA, R. M.; SILVA, D. G.. A INFLUÊNCIA DOS GENES BRCA1 E BRCA2 NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO CARCINOMA MAMÁRIO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 9, p. 743-753, 2022.

AMENDOLA, L. . B.; VIEIRA, R.. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2005.

APRELIKOVA, O. N. et al. BRCA1-associated growth arrest is RB-dependent. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 21, p. 11866-11871, 1999.

BARNES-KEDAR, I.et al. The yield of full BRCA1/2 genotyping in Israeli high-risk breast/ovarian cancer patients who do not carry the predominant mutations. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 172, p. 151-157, 2018.

BAUDI, F. et al. Evidence of a founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer. **Human Mutation**, v. 18, n. 2, p. 163-164, 2001.

BERZINA, D. et al. BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. **BMC medical genetics**, v. 14, n. 1, p. 1-5, 2013.

BRUNONI, D.. Aconselhamento genético. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, p. 101-107, 2002.

BURKE, W. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. BRCA1 and BRCA2. **Jama**, v. 277, n. 12, p. 997-1003, 1997.

CARATACHEA, M. A. C.. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**, v. 20, n. 3, p. 213-221, 2007.

CARDOSO, M.; FAGANELLO, T. R. C.; FRIZZO, M. N.. AVALIAÇÃO DOS MARCADORES MOLECULARES DE PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO: UMA REVISÃO. **Revista saúde integrada**, v. 15, n. 16, p. 3-4, 2016.

CASTRALLI, H.; BAYER, V. M. L. CÂNCER DE MAMA POR HERANÇA DE MUTAÇÃO EM BRCA: UMA REVISÃO NA LITERATURA. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 2018.

CHEN, Xiaowei et al. Intronic alterations in BRCA1 and BRCA2: effect on mRNA splicing fidelity and expression. **Human mutation**, v. 27, n. 5, p. 427-435, 2006.

COELHO, A. S. 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.

COTRIM, D. P. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 pathogenic and likely pathogenic variants in non-selected ovarian carcinoma patients in Brazil. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019.

CRUZ-CORREA, M. et al. Hereditary cancer syndromes in Latino populations: genetic characterization and surveillance guidelines. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 15, n. 1, p. 1-15, 2017.

DANTAS, E. L. R. et al. Genética do câncer hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 55(3), 263-269, (2009).

DIEZ, O.; GUTIÉRREZ-ENRÍQUEZ, S.; BALMAÑA, J.. Heterogeneous prevalence of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain according to the geographical area: implications for genetic testing. **Familial Cancer**, v. 9, p. 187-191, 2010.

DOBBINS, S. E. et al. Undefined familial colorectal cancer and the role of pleiotropism in cancer susceptibility genes. **Familial cancer**, v. 15, p. 593-599, 2016.

ELBIAD, O. et al. Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in BRCA genes in breast and ovarian cancer in North Africa. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 1-19, 2022.

FANG, M. et al. Characterization of mutations in BRCA1/2 and the relationship with clinic-pathological features of breast cancer in a hereditarily high-risk sample of chinese population. **Oncology Letters**, v. 15, n. 3, p. 3068-3074, 2018.

FELIX, G. E. et al. 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, n. 1, p. 1-8, 2014.

FERLA, R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. **Annals of Oncology**, v. 18, p. vi93-vi98, 2007.

FERNANDES, G. C. et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. **Oncotarget**, v. 7, n. 49, p. 80465, 2016.

FORETOVA, L. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. **Human mutation**, v. 23, n. 4, p. 397-398, 2004.

FRAILE-BETHENCOURT, E. et al. Mis-splicing in breast cancer: Identification of pathogenic BRCA2 variants by systematic minigene assays. **The Journal of Pathology**, v. 248, n. 4, p. 409-420, 2019.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. <disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&static=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0 < acesso em: 15 de março 2023>

GOLDGAR, D. E. et al. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 4, p. 535-544, 2004.

HEIMALL, J. R. et al. Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients. **Journal of clinical immunology**, v. 38, p. 320-329, 2018.

HERAMB, C. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum—an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 16, p. 1-15, 2018.

HIROTSU, Y. et al. Detection of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese population using next-generation sequencing. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 3, n. 2, p. 121-129, 2015.

HOUT, A. H. V. D. et al. A DGGE system for comprehensive mutation screening of BRCA1 and BRCA2: application in a Dutch cancer clinic setting. **Human mutation**, v. 27, n. 7, p. 654-666, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2023, Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2022. <Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. <acesso em: 15 de março 2023>

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, ÉRIKA A.; NAVES, M. M. V.. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

JANAVIČIUS, R.. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. **EPMA journal**, v. 1, n. 3, p. 397-412, 2010.

JARA, L. et al. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. **Biological research**, v. 50, p. 1-18, 2017.

KADOURI, L. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. **Journal of medical genetics**, v. 44, n. 7, p. 467-471, 2007.

KARAMI, F.; MEHDIPOUR, P.. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. **BioMed research international**, v. 2013, p 1-22, 2013

KEHDY, F. S. G. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 28, p. 8696-8701, 2015.

KONSTANTOPOULOU, I. et al. High prevalence of BRCA1 founder mutations in Greek breast/ovarian families. **Clinical Genetics**, v. 85, n. 1, p. 36-42, 2014.

KOWALIK, A. et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0201086, 2018.

KWONG, A. et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. **Journal of medical genetics**, v. 53, n. 1, p. 15-23, 2016.

LAITMAN, Y. et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries. **Human mutation**, v. 40, n. 11, p. e1-e23, 2019.

LEVANAT, S. et al. Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. **Gene**, v. 498, n. 2, p. 169-176, 2012.

LIMA, J. M. et al. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, p. 8-13, 2006.

LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C.. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de biologia e ciências da terra**, v. 2, n. 2, p. 0, 2002.

LOPES, L. S.; BRAGA, J. R. M.. UTILIZAÇÃO DOS MARCADORES MOLECULARES BRCA1 E BRCA2 NO PROGNÓSTICO DE CÂNCER. **Revista Atualiza Saúde**, p. 6. 2018.

MACHACKOVA, E. et al. Spectrum and characterisation of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. **BMC cancer**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2008.

MACLEOD, K.. Tumor suppressor genes. **Current opinion in genetics & development**, v. 10, n. 1, p. 81-93, 2000.

MAHFOUDH, W. et al. Hereditary breast cancer in Middle Eastern and North African (MENA) populations: identification of novel, recurrent and founder BRCA1 mutations in the Tunisian population. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 1037-1046, 2012.

MARAFON, C. M. Genética do câncer de mama hereditário. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 86–90, 2007. DOI: 10.9771/cmbio.v6i1.4169. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4169>. Acesso em: 6 abr. 2023.

MARCHETTI, C. et al. BRCA mutation status to personalize management of recurrent ovarian cancer: a multicenter study. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, p. 3701-3708, 2018.

MATOS, S E. M.; RABELO, M. R. G.; PEIXOTO, M. C.. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020/Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 13320-13330, 2021.

NAROD, S. A.; FOULKES, W. D.. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 9, p. 665-676, 2004.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.. WILLARD, H. F.. Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. 8^oed. Canada: Elsevier, 2016. 532p.

NOVAKOVIĆ, S. et al.. Novel BRCA1 and BRCA2 pathogenic mutations in Slovene hereditary breast and ovarian cancer families. **International journal of oncology**, v. 41, n. 5, p. 1619-1627, 2012.

ORSOLIN, P.; NEPOMUCENO, J. C.. Potencial carcinogênico do açafrão (*Curcuma longa* L.) identificado por meio do teste para detecção de clones de tumor em *Drosophila melanogaster*. **Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão do UNIPAM**, v. 6, p. 55-69, 2009.

PALMERO, E. et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA 2 in Brazil. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 9188, 2018.

PEIXOTO, A. et al. The role of targeted BRCA1/BRCA2 mutation analysis in hereditary breast/ovarian cancer families of Portuguese ancestry. **Clinical Genetics**, v. 88, n. 1, p. 41-48, 2015.

PIETSCHMANN, A. et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Iranian high risk breast cancer families. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 131, p. 552-558, 2005.

PINTO, P. et al. Implementation of next-generation sequencing for molecular diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer highlights its genetic heterogeneity. **Breast cancer research and treatment**, v. 159, p. 245-256, 2016.

PONDER, Bruce. Genetic testing for cancer risk. **Science**, v. 278, n. 5340, p. 1050-1054, 1997.

PRITZLAFF, M. et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. **Breast cancer research and treatment**, v. 161, p. 575-586, 2017.

RABBANI, B.; TEKIN, M.; MAHDIEH, N.. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. **Journal of human genetics**, v. 59, n. 1, p. 5-15, 2014.

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.

RETTNERER, K. et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. **Genetics in Medicine**, v. 18, n. 7, p. 696-704, 2016.

RIGGS, Erin Rooney et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). 2020.

ROMERO, M. B.. Potencial de la secuenciación del exoma completo en genética médica. **Archivos de medicina**, v. 18, n. 11, p. 2, 2022.

SABANDO, A. R. et al. Genetic and clinical characterization of BRCA-associated hereditary breast and ovarian cancer in Navarra (Spain). **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

SALAZAR, R. et al. BRCA1–2 mutations in breast cancer: identification of nine new variants of BRCA1–2 genes in a population from central Western Spain. **Cancer letters**, v. 233, n. 1, p. 172-177, 2006.

SANTOS, C. et al. Pathogenicity evaluation of BRCA1 and BRCA2 unclassified variants identified in Portuguese breast/ovarian cancer families. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 16, n. 3, p. 324-334, 2014.

STEGEL, V. et al. The occurrence of germline BRCA1 and BRCA2 sequence alterations in Slovenian population. **BMC medical genetics**, v. 12, p. 1-11, 2011.

STRUEWING, J. P. et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. **Nature genetics**, v. 11, n. 2, p. 198-200, 1995.

PAPI, L. et al. Founder mutations account for the majority of BRCA1-attributable hereditary breast/ovarian cancer cases in a population from Tuscany, Central Italy. **Breast cancer research and treatment**, v. 117, p. 497-504, 2009.

VALLON-CHRISTERSSON, J. et al. Functional analysis of BRCA1 C-terminal missense mutations identified in breast and ovarian cancer families. **Human molecular genetics**, v. 10, n. 4, p. 353-360, 2001.

VEGA, A. et al.. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. **Human Mutation**. 17:520–521, (2001);

WEINBERG, R. A. Oncogenes and tumor suppressor genes. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 44, n. 3, p. 160-170, 1994.

ZATZ, M.. Projeto genoma humano e ética. **São Paulo em perspectiva**, v. 14, p. 47-52, 2000.