

# PRINCIPAIS TÓPICOS EM ONCOGENÉTICA

## MAIN SUBJECTS IN ONCOGENETICS

Letícia Manoel Debon<sup>1</sup>, Daniele Konzen<sup>2</sup>, André Poisl Fay<sup>3,5</sup>,  
Maria Teresa Vieira Sanseverino<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS <sup>2</sup> Médica Geneticista, Mestre em Oncogenética pela UFRGS <sup>3</sup> Médico Oncologista do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS <sup>4</sup> Médica Geneticista do Hospital São Lucas da PUCRS <sup>5</sup> Professor(a) da Escola de Medicina da PUCRS

### RESUMO

**Introdução:** O câncer é um distúrbio genético no qual ocorre a perda do controle da proliferação celular. De maneira geral, podemos dividir os casos de câncer em esporádicos (mutações somáticas restritas ao tumor), que são a maioria, e hereditários (mutações germinativas presentes em todas as células do indivíduo), que em conjunto correspondem a aproximadamente a 10% de todos os casos. É importante compreender o papel da Oncogenética na identificação de pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de câncer para possibilitar medidas de detecção precoce, de prevenção e de tratamento, diferenciadas das recomendadas para a população em geral.

**Métodos:** Foi realizada revisão da literatura através dos sites de busca PubMed e Scielo, bem como através de literatura e *Guidelines* pertinentes à área da Oncogenética.

**Resultados:** A indicação de investigação genética molecular deve ser baseada em uma suspeita de câncer hereditário, sugerida pela história de câncer do paciente e de sua família. Os critérios de indicação variam para as diversas síndromes hereditárias. Assim, torna-se importante o aconselhamento genético pré e pós-teste, a fim de direcionar a investigação mais indicada para cada caso e permitir que o paciente possa realizar escolhas informadas e adaptar-se ao risco e/ou à condição que esse diagnóstico traz à sua vida.

**Conclusão:** A fim de tornar a oncogenética acessível à população em risco, é necessário capacitar mais profissionais no aconselhamento genético, buscar um maior acesso aos exames moleculares especialmente no serviço público de saúde, garantir a qualidade dos testes realizados por diferentes centros e a adequada interpretação de seus resultados.

**Palavras-chave:** aconselhamento genético, investigação molecular, câncer hereditário.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer is a genetic disorder in which occurs a loss of control of cell proliferation. In general, we can divide cancer cases into sporadic (tumor-restricted somatic mutations), which are the majority, and hereditary (germ mutations present in all the cells of the individual), which together account for approximately 10% of all cases. It is important to understand the role of Oncogenetics in identifying patients at increased risk for cancer development in order to enable early detection, prevention and treatment measures, unlike those recommended for the general population.

**Methods:** A review of the literature was performed through PubMed and Scielo databases, as well as through literature and guidelines considered relevant to the area of Oncogenetics.

**Results:** The indication of molecular genetic research should be based on a suspected hereditary cancer, suggested by the patient's and his

family's cancer history. The indication criteria vary for the various hereditary syndromes. Thus, pre and post-test genetic counseling becomes important in order to direct the most appropriate investigation for each case, allowing the patient to make informed decisions and to adapt to the risk and / or to the condition this diagnosis brings to his / her life.

**Conclusion:** In order to make Oncogenetics accessible to the population at risk, it is necessary to train more professionals in genetic counseling, to seek greater access to molecular tests, especially in the public health service, to ensure the quality of the tests carried out by different centers and also to provide adequate interpretation of the results.

**Keywords:** genetic counseling, molecular research, hereditary cancer.

## INTRODUÇÃO

### Câncer e genética

O câncer é uma doença genética, ainda que possa ocorrer esporadicamente em uma pessoa sem casos similares na família ou em diversas pessoas de uma mesma família como uma característica hereditária.(1)

Diversos genes estão implicados no processo do câncer, como genes codificantes de proteínas das vias de sinalização para proliferação celular, de componentes do citoesqueleto envolvidos na manutenção da inibição por contato, reguladores do ciclo mitótico, componentes da maquinaria de apoptose e proteínas responsáveis por detectar e reparar mutações. As mutações genéticas, por sua vez, são responsáveis por causar o câncer de diferentes formas: ativando a função de um alelo de um proto-oncogene, perdendo a função de ambos os alelos, através de uma mutação negativa dominante de um alelo de um gene supressor tumoral, ou através de translocações cromossômicas, que causam má-expressão de genes ou mesmo criam genes quiméricos os quais codificam proteínas com novas propriedades funcionais.(1)

Na maioria dos casos, as mutações que levam ao câncer ocorrem em uma única célula somática, a qual se divide e continua se desenvolvendo. Todavia, quando o câncer ocorre como parte de uma síndrome hereditária, as mutações iniciais são herdadas por meio da linhagem germinativa e, portanto, já estão presentes em todas as células do corpo. Qualquer que seja o mecanismo, uma vez iniciado, o câncer evolui através do acúmulo de danos genéticos adicionais por meio de mutações ou de silenciamento epigenético dos genes que codificam a maquinaria celular responsável pela reparação do DNA danificado e pela manutenção da normalidade citogenética. Esses danos produzem uma cascata de mutações em um número crescente de genes. Desta forma, o clone original de células neoplásicas pode evoluir para diversas sublinhagens de graus de malignidade variados, cada qual carregando um conjunto de mutações que são diferentes entre si, mas se superpõem.(1)

Algumas formas de neoplasia são mais incidentes em parentes de pacientes do que na população geral. Dentre estas, é importante salientar a proeminência dos distúrbios mendelianos, nos quais o risco é muito alto, indicando que, por vezes, mutações em um único gene podem ser fatores contribuintes para a causa da doença. Todavia, algumas famílias possuem risco acima da média para o desenvolvimento do câncer mesmo na ausência de um padrão mendeliano óbvio, sugerindo que a maioria das neoplasias são doenças de características complexas, que resultam tanto de fatores genéticos quanto de fatores ambientais.(1)

O câncer é um distúrbio genético no qual ocorre a perda do controle da proliferação celular. O mecanismo básico é a mutação, seja ela na linhagem germinativa ou, mais frequentemente, nas células somáticas. É importante compreender o papel da oncogenética na avaliação dos casos de pacientes e famílias com risco aumentado de câncer, contribuindo para a detecção precoce, prevenção e tratamento. (1)

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura através dos sites de busca PubMed e Scielo, bem como através de literatura e *guidelines* pertinentes à área da Oncogenética.

## RESULTADOS

### **Indicações para aconselhamento em oncogenética e achados sugestivos de câncer hereditário**

A finalidade do aconselhamento genético no câncer hereditário é detectar mutações que predisõem o paciente ao desenvolvimento de neoplasias, bem como auxiliar no diagnóstico diferencial de algumas síndromes genéticas. A principal relevância consiste em identificar precocemente portadores assintomáticos parentes do paciente índice, vindo a traçar estratégias de detecção precoce. (2)

Não é indicado e nem possível realizar o sequenciamento genético como um procedimento de triagem em toda a população, dado o custo laboratorial, a extensão dos genes envolvidos e o fato de que a alteração genética isolada traz o risco, e não a certeza do desenvolvimento da doença. Por esses motivos, a indicação de estudos genéticos deve ser precedida de aconselhamento genético, baseada em uma suspeita de câncer hereditário, sugerida pela história de câncer do paciente e de sua família. (2)

**QUADRO 1.** Indicações para avaliação genética.**SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER E ACHADOS SUGESTIVOS DE CÂNCER HEREDITÁRIO****SÍNDROME DE LYNCH**(GENES ENVOLVIDOS: *MLH1* / *MSH2* / *MSH6* / *PMS2* e *EPCAM*)*Risco aumentado para:*

Câncer colorretal (CCR), carcinoma endometrial, carcinomas de intestino delgado, carcinomas de células transicionais do trato urinário, câncer de ovário, câncer de estômago, tumores cerebrais, carcinoma basocelular.

*Critério Clínico (AMSTERDÃ II):*

- Pelo menos 3 membros de uma mesma família com CCR, ou adenocarcinoma de endométrio, ou carcinoma de pelve renal ou ureter, ou adenocarcinoma de intestino delgado;
- 1 dos membros ser parente em 1º grau dos outros 2;
- Pelo menos 2 gerações acometidas;
- Pelo menos 1 dos membros com CCR e idade <50 anos;
- Exclusão de polipose adenomatosa familiar.

**POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)**(GENE ENVOLVIDO: *APC*)*Risco aumentado para:*

CCR, adenocarcinoma de duodeno e região periampular, adenocarcinoma de estômago.

*Critério Diagnóstico:*

- PAF Clássica: >100 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto entre 2ª e 3ª década de vida;
- PAF Profusa: >5 mil pólipos adenomatosos 1ª ou 2ª década de vida;
- PAF Atenuada: <100 pólipos adenomatosos com surgimento numa idade mais tardia, em torno da 4ª ou 5ª década de vida.

CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS (HBOC)

(GENES ENVOLVIDOS: *BRCA1* / *BRCA2*)

*Risco aumentado para:*

*BRCA1* e *BRCA2* têm um risco cumulativo vital aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama, segundo câncer de mama primário, câncer de mama masculino, ovário, trompa de falópio, próstata, pâncreas, melanoma e primário de peritônio.

*Critérios para a indicação do teste:*

- 3 ou mais casos de câncer de mama + 1 caso de câncer de ovário em qualquer idade ou;
- >3 casos de câncer de mama ≤ 50 anos ou;
- 2 irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (≤ 50 anos): 2 casos de câncer de mama; ou 2 casos de câncer de ovário; ou 1 caso de câncer de mama + 1 caso de câncer de ovário.

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI (LFS)

(GENE ENVOLVIDO: *TP53*)

*Risco aumentado para:*

Aumento de chance de desenvolver tumores primários e secundários, bem como em regiões tratadas por radioterapia. Sarcoma, leucemia, tumores do sistema nervoso central, tumores adrenocorticais e câncer de mama de início em idade jovem, melanoma, tumores de células germinativas, tumores gástricos e, pâncreas, pulmão, laringe, próstata e linfomas

*Critérios para indicação do teste:*

- Sarcoma na infância ou em idade jovem (<45 anos);
- Familiar 1º grau com qualquer câncer em idade jovem (<45 anos);
- Familiar 1º ou 2º graus que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (<45 anos) ou sarcoma em qualquer idade;
- Câncer de mama antes dos 31 anos;
- Câncer adrenocortical, plexo coroide, rabdomiossarcoma em qualquer idade, independente da história familiar.

**Fonte:** adaptado de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017.

## Investigação molecular

As principais técnicas para a detecção de variantes relacionadas com as síndromes de predisposição hereditária ao câncer incluem o sequenciamento e o MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* – Amplificação da Sonda Dependente de Ligação Multiplex). O sequenciamento se propõe a determinar cada uma das bases do(s) gene(s) de interesse para a identificação de mutações pontuais, estando direcionado para doenças mendelianas. A principal técnica, desenvolvida na década de 70, foi a técnica de Sanger, aprimorada entre a década de 80 e os anos 2000, sendo a técnica predominante no Projeto Genoma Humano. Já o MLPA é a técnica que detecta rearranjos genéticos que não são evidentes no NGS (*Next Generation Sequencing* – Sequenciamento de Nova Geração), incluindo inversões, deleções e duplicações nos genes estudados. (3,4)

O custo de sequenciamento para um genoma completo era completamente inviável para aplicação na prática clínica até 2007, quando surgiu uma nova técnica de sequenciamento genético, a NGS. Com essa nova técnica, o custo caiu de 10 milhões de dólares para cerca de 1 mil dólares. Com a estratégia de captura de regiões de interesse ou ainda painéis de genes de interesse para determinados fenótipos, o custo do sequenciamento torna-se cada dia mais compatível com a prática clínica.(4)

## Impacto no manejo da família

O encaminhamento do paciente ao aconselhamento genético engloba a avaliação de risco, através da coleta da história pessoal e familiar, e a investigação molecular. De acordo com as recomendações da NSGC (*National Society of Genetic Counselors* – Sociedade Nacional de Conselheiros Genéticos), o aconselhamento genético consiste em todo o processo de auxiliar o paciente e sua família a compreender e, por vezes, a se adaptar às implicações médicas e psicológicas da mutação encontrada.(5,6)

Esse acompanhamento consiste na coleta e interpretação da história familiar e história médica pregressa para avaliar a chance de ocorrência ou recorrência da doença, educar o paciente a respeito de termos e opções como herança genética, sequenciamento, rastreamento, profilaxia, recursos e pesquisa. (5,6)

É de suma importância que o paciente esteja com o acompanhamento adequado, a fim de que possa realizar escolhas informadas e adaptar-se ao risco e / ou à condição que esse diagnóstico traz à sua vida. (5,6)

Os testes genéticos devem ser empregados em indivíduos sabidamente afetados ou com alta suspeição. Uma vez detectada uma mutação, torna-se mais fácil identificar familiares portadores, realizando-se especificamente o sequenciamento da região do gene onde foi encontrada.(2)

Assim, a oferta de testes genéticos, quando for apropriada, consiste em um processo de consentimento informado e divulgação dos resultados para o paciente e familiares, incluindo a interpretação personalizada dos resultados, avaliação ou reavaliação do risco de câncer e identificação dos membros da família em risco, seja o teste positivo, negativo ou inconclusivo para os genes estudados.(7)

A identificação de indivíduos portadores de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer é importante porque eles apresentam um risco alto de desenvolvimento de câncer e seus familiares também podem apresentar alto risco de desenvolvimento de câncer. Existem medidas de vigilância e de prevenção que podem ser indicadas a este grupo, visando detecção precoce e/ou redução de risco de desenvolvimento de câncer. (2)

## **CONCLUSÃO**

O processo de sequenciamento genético demanda boa infraestrutura laboratorial e equipe treinada, sendo ainda dispendioso. Estes fatores limitam a oferta deste serviço em diversas instituições públicas. Por esse motivo, médicos e pesquisadores da área da oncologia e da oncogenética

buscam adequar os testes às limitações ou expertises de cada local, através da formação de redes. Por outro lado, as técnicas de sequenciamento de nova geração têm permitido redução do custo e do tempo necessário para os testes genéticos, possibilitando um maior acesso ao diagnóstico molecular.

O aconselhamento genético é parte fundamental da avaliação de pacientes em risco para as síndromes de predisposição hereditária ao câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard HF. Thompson & Thompson – Genética Médica. Sétima Edi. Rio de Janeiro, RJ: Editora Guanabara Koogan S.A.; 2008. 525 p.
2. INCA. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer. 2009. 231 p.
3. Crotwell PL HH. Advances in whole-genome genetic testing: from chromosomes to microarrays. *Curr Probl Pediatr Adolesc Heal Care*. 2012;42(3):47–73.
4. B C. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016;107(1):1–8.
5. NSGC Practice Guideline Committee. NSGC Evidence-Based Clinical Practice Guideline Development Manual. 2015;1:22–8.
6. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70–87.
7. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2012;21:151–161.