



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – DOUTORADO EM MEDICINA E SAÚDE**

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL

**Variantes Genéticas Germinativas causadoras de
Síndromes de Predisposição ao Câncer na Bahia**

**SALVADOR - BA
2024**

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL

**Variantes Genéticas Germinativas causadoras de
Síndromes de Predisposição ao Câncer na Bahia**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina e Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública como requisito para Doutorado Especial

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Salles

**SALVADOR - BA
2024**

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL

Variantes Genéticas Germinativas causadoras de Síndromes de Predisposição ao Câncer na Bahia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para Doutorado Especial.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Salles

Data de aprovação:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Carolina Villa Nova Aguiar - 1º componente da banca
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Dra. Maria Betania Pereira Toralles - 2º componente da banca
Universidade Federal da Bahia / Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Dra. Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho - 3º componente da banca
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Polyanna Carôzo de Oliveira - 4º componente da banca
Universidade Estadual de Feira de Santana

Dra. Fernanda Oliveira Coelho - 5º componente da banca
Doutorado em ciências pelo programa de nefrologia da Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Nádia Regina Caldas Ribeiro - componente suplente da banca
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dedico este trabalho aos meus filhos, Marina e Rodrigo, no intuito de tentar ser a eles o exemplo de dedicação à educação que meus pais puderam ser para mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. O caminho foi desafiador, mas foi iluminado por muitas pessoas que me inspiraram e me apoiaram ao longo dessa jornada:

À Profa Dra Cristina Salles.

"Minha sincera gratidão a minha orientadora, que guiou este trabalho com sabedoria e paciência, e aos colegas da academia, que tornaram o ambiente de pesquisa tão enriquecedor e desafiador."

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e ao Laboratório DNA.
"Agradeço à instituição que me acolheu e proporcionou os recursos e o espaço necessário para o desenvolvimento deste projeto, bem como às parcerias que enriqueceram as discussões e possibilitaram os avanços alcançados."

Aos meus Pais e Filhos.
"À minha família e aos amigos, pela paciência, carinho e compreensão nos momentos mais difíceis. Vocês foram minha fortaleza e meu estímulo para continuar, mesmo nos momentos de incerteza."

A Jodilton Matos.

"Agradeço pelo amor, apoio incondicional e paciência ao longo dessa jornada. Seu incentivo, compreensão e presença foram essenciais para que eu pudesse chegar até aqui, enfrentando os desafios e celebrando as conquistas."

Ao Grupo de Pesquisa EPIGEM.

"Aos meus alunos, pela confiança, empenho e dedicação que me inspiraram a ser um melhor professor e pesquisador a cada dia. Cada desafio e aprendizado compartilhado com vocês foi fundamental para o desenvolvimento desta tese."

Esta conquista é, sem dúvida, resultado de todas as pessoas incríveis que estiveram ao meu lado. A vocês, minha eterna gratidão.

"Sem raízes, não há asas."

Clarice Lispector

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer é a segunda maior causa de morte em nível mundial, com um impacto significativo nas esferas socioeconômica e de saúde pública. Trata-se de uma doença predominantemente genômica, cujos casos são, em sua maioria, resultantes do acúmulo de mutações somáticas. Contudo, em determinados pacientes, a fisiopatogenia do câncer se inicia pela herança de variantes genéticas germinativas que conferem ao indivíduo um risco elevado de desenvolver neoplasias malignas. Nestes casos, o diagnóstico é caracterizado por Síndromes Hereditárias de Predisposição ao Câncer. A investigação do perfil de variantes germinativas em uma população miscigenada, com uma rica diversidade étnica e histórica, apresenta grande relevância para o avanço do conhecimento científico. **OBJETIVO:** O presente estudo tem como objetivo principal descrever as variantes genéticas germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas associadas às principais síndromes de predisposição ao câncer no estado da Bahia. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo, realizado com dados genômicos de 3.100 indivíduos de alto risco para síndromes de predisposição ao câncer, encaminhados para avaliação genética germinativa entre 2017 e 2023. Os participantes foram analisados por sequenciamento de nova geração, abrangendo 37 genes com alta ou moderada penetrância. As variantes genéticas identificadas foram classificadas conforme as diretrizes do *American College of Medical Genetics*. **RESULTADOS:** A amostra foi composta predominantemente por indivíduos do sexo feminino, representando 87,8% da população estudada, com idade média de 50 anos (desvio-padrão de 15 anos). A maioria dos casos foi encaminhada para avaliação por oncologistas, mastologistas e geneticistas. Dos 3.100 indivíduos sequenciados, 358 (~12%) apresentaram variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/PP) em 21 dos 37 genes avaliados. Dentre esses, 239 (~8%) foram diagnosticados com síndromes de predisposição ao câncer de mama, 89 (~3%) com síndromes de predisposição ao câncer colorretal e 30 (~1%) com facomatoses. Onze variantes clinicamente relevantes, nunca antes descritas, foram identificadas. **CONCLUSÃO:** Este é o maior estudo realizado até o momento sobre o perfil epidemiológico de variantes genéticas germinativas associadas a síndromes hereditárias de predisposição ao câncer no estado da Bahia. Os dados apresentados têm importância crucial para a definição do perfil epidemiológico regional, proporcionando subsídios para o desenvolvimento de políticas públicas mais eficazes e direcionadas a essa população, além de fomentar a prática da medicina de precisão baseada em evidências científicas.

Palavras-chave: Síndromes de Predisposição ao Câncer, HBOC, HNPCC, Poliposes Colônicas, Neurofibromatose, Esclerose Tuberosa

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer is the second leading cause of death worldwide, with significant socioeconomic and public health impact. It is primarily a genomic disease, most often caused by the accumulation of somatic mutations. However, in certain patients, cancer pathophysiology begins with the inheritance of germline genetic variants that confer an increased risk of developing malignant neoplasms. In these cases, the individual is diagnosed with a Hereditary Cancer Predisposition Syndrome. Investigating the profile of germline variants in a mixed-population with a rich ethnic and historical diversity is particularly relevant for advancing scientific knowledge.

OBJECTIVE: The main aim of this study is to describe the pathogenic or likely pathogenic germline genetic variants associated with the major cancer predisposition syndromes in the state of Bahia, Brazil.

MATERIALS AND METHODS: This is a cross-sectional, observational, and descriptive study of genomic data from 3,100 individuals at high risk for a cancer predisposition syndrome who were referred for germline genetic evaluation between 2017 and 2023. The participants were analyzed by next-generation sequencing, targeting 37 genes with high or moderate penetrance. The identified genetic variants were classified according to the guidelines of the American College of Medical Genetics.

RESULTS: The sample consisted primarily of female individuals, representing 87,8% of the studied population, with a mean age of 50 years (standard deviation 15 years). Most cases were referred for evaluation by oncologists, mastologists, and geneticists. Of the 3,100 individuals sequenced, 358 (~12%) had a pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variant identified in 21 of the 37 genes evaluated. Among these, 239 (~8%) were diagnosed with breast cancer predisposition syndromes, 89 (~3%) with colorectal cancer predisposition syndromes, and 30 (~1%) with phakomatoses. Eleven clinically significant variants, previously unreported, were identified.

CONCLUSION: This is the largest study to date describing the epidemiological profile of germline genetic variants associated with Hereditary Cancer Predisposition Syndromes in the state of Bahia. The data presented are crucial for defining the regional epidemiological profile, providing valuable insights for the development of more effective and targeted public health policies for this population, and promoting evidence-based precision medicine practices.

Keywords: Cancer Predisposition Syndromes, HBOC, HNPCC, Colonic Polyposis, Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 2 |
| 2 OBJETIVOS..... | 4 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA..... | 5 |
| 3.1 Síndromes de Predisposição ao Câncer | 5 |
| 3.2 Os genes..... | 13 |
| 3.3 Mecanismo molecular e celular | 13 |
| 3.4 Penetrância e risco | 16 |
| 3.5 Impacto do diagnóstico | 16 |
| 4 METODOLOGIA..... | 19 |
| 5 RESULTADOS | 22 |
| 5.1 Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário | 24 |
| 5.2 Síndromes Hereditárias de Predisposição ao Câncer Colorretal | 31 |
| 5.3 Facomatoses..... | 34 |
| 6 DISCUSSÃO | 36 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 44 |
| REFERÊNCIAS | 45 |
| ANEXOS..... | 51 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

O câncer pode ser descrito como um crescimento celular anormal originado por uma célula que sofre diversas mutações, as quais lhe conferem as marcas registradas do câncer – características comuns às células neoplásicas, como a evasão ao sistema imune, a angiogênese sustentada e a autossuficiência nos sinais de crescimento. Essas marcas encontradas nas células tumorais são responsáveis pela alta capacidade de replicação celular e pela resistência aos mecanismos de defesa e antitumorais do organismo.¹

Em 2020, estima-se que houve cerca de 19 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas à doença, sendo o continente americano responsável por 20,9% da incidência e 14,2% da mortalidade global. A patologia é a segunda maior causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Assim, tanto por sua alta incidência, quanto por sua taxa de mortalidade elevada, o câncer é uma doença de alto impacto socioeconômico em todo o planeta.²

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima que, de 2023 a 2025, ocorrerão mais de 480 mil casos novos de câncer, excluindo os cânceres de pele não-melanoma (CPNM), e mais de 700 mil novos casos se incluirmos os CPNM. Dentre os novos casos, espera-se que 244 mil (50,49%) sejam em mulheres e 239 mil (49,51%), em homens. Na população feminina, o Câncer de Mama é o de maior incidência, estimado em 73 mil (30,1%) casos, seguido do Câncer de Cólon e Reto, com 23 mil (9,7%) casos novos estimados. Entre os homens, o Câncer de Próstata será o mais incidente, com 71 mil (30%) casos novos e, em seguida, o Câncer de Cólon e Reto, com quase 22 mil (9,2%) casos. Quanto à mortalidade, em 2020, foram registrados mais de 225 mil óbitos por câncer no Brasil, sendo majoritariamente em homens (52%). Responsável por 12,67% das mortes por câncer em 2020, o Câncer de Traqueia, Brônquios e Pulmões foi a neoplasia com maior número de óbitos.^{3,4}

1.2 Genética do Câncer

O câncer é uma doença genômica, visto que é resultado de mutações cumulativas no DNA de uma célula normal. A carcinogênese pode envolver centenas de genes e está relacionada, principalmente aos proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA.⁵ A maioria dessas mutações são somáticas, o que significa que ocorrem ao acaso ao longo da vida e estão presentes apenas nas células tumorais, não sendo relacionadas à hereditariedade.⁶ Porém, existem, também, as mutações germinativas, que são herdadas verticalmente, ou seja, passadas de pais para filhos, e causam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Em sua maioria, essas síndromes possuem padrão de herança autossômica dominante e alta penetrância; e estão presentes em 5 a 10% de todos os casos de câncer. O descobrimento e esclarecimento dessas síndromes e dos genes que as causam permitiu uma melhor compreensão do desenvolvimento do câncer, assim como melhoria de desfechos clínicos, por meio da prevenção através de mudança de hábitos e padrões de rastreio, terapias específicas e indicações de cirurgias redutoras de risco.⁷

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Descrever as características das variantes genéticas germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas associadas às principais síndromes de Predisposição ao Câncer na Bahia.

2.2 Secundário

- Avaliar a frequência diagnóstica das síndromes de predisposição ao câncer após avaliação clínica com médicos especialistas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Síndromes de Predisposição ao Câncer

3.1.1 Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário

3.1.1.1 Genes *BRCA1* e *BRCA2*

Dentre as síndromes de predisposição hereditária ao câncer, a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário associada aos genes *BRCA1* e *BRCA2* é a responsável pela maior parte dos cânceres de mama hereditários. Estima-se, que, em indivíduos com variantes patogênicas em *BRCA1*, o risco cumulativo de câncer de mama aos 70 anos é de cerca de 60%, enquanto em indivíduos com variantes patogênicas em *BRCA2*, é de aproximadamente 55%. Também é notável que mulheres com mutações em tais genes desenvolvem câncer de mama mais precocemente do que aquelas que não apresentam variantes patogênicas. O risco de câncer de ovário é significativamente maior em indivíduos portadores de variante patogênica em *BRCA1* (risco cumulativo aos 70 anos de 59%) do que em *BRCA2* (risco cumulativo aos 70 anos de 16,5%). Além do risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama e ovário, as variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* também estão relacionadas, em menor grau, com o aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, câncer de pâncreas e melanoma.^{6,8}

O impacto do conhecimento e diagnóstico da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário associado ao *BRCA1* e *BRCA2* se deve à possibilidade de prevenção e terapias específicas para a mutação. Em indivíduos com variante patogênica de um dos genes, há a possibilidade de ser realizada a adenomastectomia bilateral redutora de risco (RRM), mesmo sem um diagnóstico de câncer de mama, e, naqueles que já têm o diagnóstico, a adenomastectomia contralateral à mama onde se encontra a lesão é indicada. Também é possível realizar a salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco (RRSO), para reduzir o risco de câncer de ovário e trompas.⁹

3.1.1.2 Genes ATM, BARD1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 e TP53

Mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* foram umas das primeiras a serem identificadas e descritas na literatura, as quais possuem um forte nível de evidência para a predisposição ao câncer de mama e ovário.^{10,11} Variantes P/PP nesses genes, apesar de muito prevalentes, têm sido os alvos majoritários dos estudos sobre a genética do *HBOC*. Todavia, há evidências substanciais de que muitas variantes P/PP em outros genes, além dos *BRCA1/2*, conferem risco acentuadamente aumentado para essa síndrome, ou seja, genes não-*BRCA1/2*.¹² Esses genes incluem *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *NF1*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, entre outros.¹³ Vale ressaltar que mutações nesses genes também propiciam o risco para ocorrência de tumores em outras localizações do corpo, sendo muitas vezes, o fator causador de outras síndromes genéticas, como a síndrome de Lynch, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden e a síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁴

Os genes de alta penetrância são aqueles nos quais as mutações conferem um alto risco para manifestar o fenótipo previsto, ao longo da vida, geralmente variando de 70% a 100% de chance de ocorrer. Exemplos de genes de alta penetrância para o *HBOC*, além dos *BRCA1* e *BRCA2*, são *TP53*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN* e *STK11*. Os genes de penetrância moderada são aqueles em que mutações conferem um risco modesto ao longo da vida, variando de 30% a 60% para o fenótipo previsto, com risco de influência de outros fatores genéticos ou modificadores ambientais sobre a manifestação da doença. Exemplos de genes de penetrância moderada para o *HBOC*, incluem *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *NF1*, *RAD51C* e *RAD51D*.¹⁵ Na Tabela 1, estão descritos os riscos para o desenvolvimento do câncer de mama e de ovário, relacionados à identificação de uma variante P/PP em genes não-*BRCA1/2*.

Tabela 1 - Risco Absoluto para variantes P/PP em genes não-*BRCA1/2*.

| Gene | Risco absoluto para CM (%) | Risco absoluto para CO (%) |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <i>ATM</i> | 20 – 40 | 2 – 3 |
| <i>BARD1</i> | 20 – 40 | Sem associação estabelecida |
| <i>BRIP1</i> | Dados insuficientes | 5 – 15 |
| <i>CDH1</i> | 41 – 60 | Sem associação estabelecida |
| <i>CHEK2</i> | 20 – 40 | Sem associação estabelecida |
| <i>MLH1</i> | <15 | 4 – 20 |
| <i>MSH2/EPCAM</i> | <15 | 8 – 38 |
| <i>MSH6</i> | <15 | ≤1 – 13 |
| <i>PMS2</i> | <15 | 1,3 – 3 |
| <i>NF1</i> | 20 – 40 | Sem associação estabelecida |
| <i>PALB2</i> | 41 – 60 | 3 – 5 |
| <i>PTEN</i> | >60 | Sem associação estabelecida |
| <i>RAD51C</i> | 20 – 40 | 10 – 15 |
| <i>RAD51D</i> | 20 – 40 | 10 – 20 |
| <i>STK11</i> | 32 – 54 | Sem associação estabelecida |
| <i>TP53</i> | >60 | Sem associação estabelecida |

Fonte: Adaptada de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2023*.

Legenda: CM = Câncer de Mama; CO = Câncer de Ovário.

Síndrome HBOC na Bahia

A diversidade de variantes germinativas em genes causadores da Síndrome do HBOC permanece pouco explorada em populações miscigenadas, como as da América Latina.¹⁶ Além disso, a taxa de realização de testes genéticos é baixa entre muitas populações de alto risco, incluindo membros de minorias étnicas que não são incorporadas aos guidelines da NCCN, os quais incluem somente a ancestralidade Ashkenazi.^{17,18} Sendo assim, o Brasil oferece uma oportunidade única para o avanço do entendimento dessa síndrome, devido à sua população amplamente miscigenada, especialmente na Bahia, ao qual se trata do estado brasileiro com o maior percentual de ancestralidade africana (tabela 2).¹⁹

Tabela 2 - Número de indivíduos afetados por variantes P/PP de genes não-*BRCA1/2* no Brasil.

| | Guindalini et al. (2022) ⁴⁵ | Gifoni et al. (2022) ⁵⁴ | Felix et al. (2022) ⁴⁷ | Sandoval et al. (2021) ⁵³ |
|----------------------|---|---|--|---|
| Procedência | Sudeste* | Ceará | Nordeste | Brasília |
| Indivíduos | 1663 | 355 | 292 | 224 |
| <i>PALB2</i> | 18 (1,1%) | 10 (2,8%) | 3 (1,0%) | 1 (0,4%) |
| <i>ATM</i> | 31 (1,9%) | 4 (1,1%) | 3 (1,0%) | 1 (0,4%) |
| <i>CHEK2</i> | 22 (1,3%) | 7 (2,0%) | 0 | 6 (2,7%) |
| <i>RAD51C</i> | 7 (0,4%) | 1 (0,3%) | 0 | 2 (0,9%) |
| <i>TP53</i> | 37 (2,2%) | 1 (0,3%) | 0 | 8 (3,6%) |
| <i>PTEN</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BARD1</i> | 1 (0,1%) | 2 (0,6%) | 1 (0,3%) | 2 (0,9%) |
| <i>CDH1</i> | 1 (0,1%) | 0 | 0 | 0 |
| <i>STK11</i> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>RAD51D</i> | 1 (0,1%) | 1 (0,3%) | 0 | 1 (0,4%) |
| TOTAL | 118 (7,1%) | 26 (7,3%) | 7 (2,4%) | 21 (9,4%) |

*51,9% da amostra composta por indivíduos oriundos da região Sudeste.

No Brasil, a maioria dos estudos sobre a Síndrome do *HBOC* foram realizados nas regiões Sul e Sudeste (tabela 2), cujo foco está majoritariamente na análise dos genes *BRCA1/2*, além do *TP53*, dado a frequência relativamente alta da sua variante R337H na população dessas regiões.²⁰⁻²² Em contrapartida, pouco se sabe sobre a incidência de variantes germinativas P/PP em muitos outros genes não-*BRCA1/2*, sobretudo na Bahia.²³ Por fim, os avanços da tecnologia de sequenciamento de próxima geração, tem reduzido cada vez mais os custos de se realizar esse exame, permitindo que as pesquisas populacionais se tornem mais completas, seja por incluir maiores grupos amostrais ou por ampliar a quantidade dos genes sequenciados simultaneamente no painel genético.²⁴

3.1.2 Síndrome Hereditárias de Predisposição ao Câncer Colorretal

O Câncer Colorretal (CCR) é a terceira causa mais frequente de câncer e a segunda causa mais frequente de morte relacionada ao câncer no mundo.²⁵ A maior parte dos casos é considerada pontual e não acontece devido a fatores genéticos. No entanto, 10% dos diagnósticos de câncer CCR ocorrem em indivíduos que carregam uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica que confere um risco aumentado de câncer.²⁶ Além disso, nas últimas décadas tem se notado um aumento considerável de CCR em adultos jovens, reforçando a necessidade de identificação e o diagnóstico de síndromes de câncer hereditário.²⁷

O aumento da expectativa de vida permitiu a expansão de pesquisas na perspectiva do câncer familiar, na área da genética médica, culminando no desenvolvimento de critérios diagnósticos para síndromes hereditárias específicas. Nesse contexto, a descoberta de novas variantes patogênicas na linhagem germinativa associadas às síndromes com manifestações neoplásicas, classificadas como poliposas e não poliposas.

A principal Síndrome não poliposa é a Síndrome de Lynch, que é caracterizada por um risco aumentado de CCR e cânceres de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário, trato biliar, cérebro, pele, pâncreas e próstata. A prevalência na população mundial é estimada em 1:279²⁸, ocorrendo em aproximadamente 3% dos casos de CCR e 10% dos casos em pacientes abaixo dos 50 anos.²⁹

Dentre as principais Síndromes poliposas que apresentam um risco aumentado no desenvolvimento de CCR estão: A polipose adenomatosa familiar (PAF), responde por 1% de todos os diagnósticos de CCR, com prevalência que variam de 1: 6.850 a 1:31.250 nascidos vivos.³⁰ A polipose associada à *MUTYH* (PAM) responsável por menor proporção de CCRs.³¹ A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), síndrome rara de polipose hamartomatosa, afeta 1:50.000–200.000 pessoas e aumenta o risco de câncer no trato gastrointestinal luminal, incluindo estômago, intestino delgado e cólon.³² A síndrome hamartomatosa, cuja principal representante é a síndrome de Cowden, possui uma prevalência mundial estimada em 1: 200.000 indivíduos.³³

3.1.3 Facomatoses

Facomatoses, também conhecidas como síndromes neurocutâneas, são um grupo de doenças multissistêmicas que afetam principalmente estruturas derivadas principalmente do ectoderma, como o sistema nervoso central, a pele e os olhos. A maioria das facomatoses são distúrbios de gene único que podem ser herdados em um padrão autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X. As apresentações podem variar drasticamente entre pacientes com a mesma síndrome específica devido ao mosaicismo, expressividade variável e penetrância.³⁴

Muitas facomatoses são causadas por mutações que alteram o funcionamento da via RAS–proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e da via PI3K/AKT/mTOR que regula o crescimento celular, diferenciação, proliferação e morte.³⁵ Isso resulta em uma tendência de indivíduos com essas mutações desenvolverem vários tipos de tumores benignos ou malignos, dependendo da mutação específica. A presença desses tumores pode resultar em problemas funcionais e/ou estéticos, dependendo do tipo e localização.

O termo facomatose surgiu em 1923, quando o oftalmologista holandês van der Hoeve usou o termo facoma para se referir a uma "mancha-mãe" ou marca de nascença, uma característica física comum a pacientes com esclerose tuberosa e neurofibromatose que ele examinou.³⁶ O termo facomatoses foi derivado de phakos, o termo grego para 'marca de nascença'. Ele originalmente usou a frase para descrever duas doenças: neurofibromatose e esclerose tuberosa.³⁷

3.1.3.1 Neurofibromatoses tipo 1 e Neurofibromatose tipo 2

A neurofibromatose é um grupo heterogêneo de síndromes cancerígenas hereditárias que não tem predileção por sexo biológico ou raça. Tal doença possui dois tipos principais, sendo a forma mais comum a neurofibromatose tipo 1 seguida pela neurofibromatose tipo 2.³⁸ A neurofibromatose 1 é uma desordem de caráter multissistêmico de padrão autossômico dominante, com acometimento do sistema nervoso central e/ou periférico, causando alterações dermatológicas características como as máculas café com leite e nódulos de lisch.^{39,40} Ela é causada por variantes patogênicas na linhagem germinativa do gene NF1 localizado no cromossomo 17q11.2 e possui penetrância aproximadamente completa. A sua incidência varia de 1:2000-3.500 habitantes a depender da população estudada.^{41,42} Além disso, o gene NF1 é a um gene supressor de tumor que codifica a neurofibromina, um regulador negativo da via RAS/MAPK, desse modo, sendo considerada uma RASopatia.⁴³

A neurofibromatose tipo 2 é caracterizada por schwannomas vestibulares bilaterais com padrão autossômico dominante.⁴⁴ Além disso, cursa com lesões múltiplas e progressivas, causando alterações oftalmológicas, cutâneas e de cunho nervoso. Ela é causada por variantes patogênicas na linhagem germinativa do gene NF2, localizado no cromossomo 22q, com a frequência de NF2 é de 1:28.000 nascidos vivos.⁴⁵ A prevalência estimada de NF2 é de 1:50.000.^{46,47}

3.1.3.2 Complexo da Esclerose Tuberosa

Dentre as doenças relacionadas a mutações germinativas, a esclerose tuberosa (CET) ou Síndrome de Bourneville-Pringle, se constitui como uma doença genética rara de origem hereditária, autossômica dominante, capaz de afetar diversos órgãos, principalmente a pele, cérebro, rim, coração, pulmão e olhos.⁴⁸ A CET possui incidência de 1:10.000, tem expressividade variável e penetrância completa, apresentando uma grande variabilidade fenotípica o que, muitas vezes, dificulta seu diagnóstico.⁴⁹⁻⁵³ A grande parte dos casos é proveniente em uma mutação nos genes *TSC1* e *TSC2*.^{54,55} Estima-se que cerca de 2 milhões de pessoas sejam acometidas pela Esclerose Tuberosa no mundo. A doença se caracteriza pelo desenvolvimento de tumores benignos - os hamartomas - que podem causar deficiências funcionais aos órgãos acometidos e pelas hamartias – uma malformação focal representada por um arranjo desorganizado de tipos de tecido que normalmente estão presentes na área anatômica.^{48,56} O fator desencadeante da doença supracitada, na maioria dos casos (cerca de 95%) é uma mutação em um dos dois genes supressores de tumor *TSC1* e *TSC2* que codificam as proteínas hematina e tuberina, respectivamente⁴⁸, tendo uma frequência de 1 a cada 6.000 a 10.000 nascidos vivos.⁵⁷ Conhece-se cerca de 612 variâncias patogênicas germinativas relacionadas aos genes *TSC1*, e 1856 associadas ao gene *TSC2* [HGMD Professional 2023.1]. Os sinais clínicos mais frequentes causados pela esclerose tuberosa se desenrolam, principalmente, da interferência na função de órgãos acometidos por ruptura da microarquitetura do tecido ou por fenômenos compressivos ou vasculares.⁵⁸ O quadro clínico do paciente, em relação a manifestações dermatológicas, apresenta na maioria das vezes (90%), máculas hipomelanóticas. Em relação ao SNC, nódulos subependimários ocorrem em 80% dos indivíduos, enquanto tubérculos corticais, em 90% desses. Por conta da alta incidência de tumores cerebrais, muitos pacientes desenvolvem transtorno do espectro autista, epilepsia e déficit de atenção.⁴⁸

No sistema urinário do paciente com CET, o órgão mais comumente acometido é o rim, sendo doenças renais a segunda causa de morte prematura. A principal lesão renal nesses casos é o angiomiolipoma, afetando cerca de 70%. No que tange ao coração, rabdomiomas cardíacos se manifestam em 47%-67% das pessoas com esclerose tuberosa, sendo que como consequência destes tumores, uma minoria desenvolve arritmia. Na estrutura ocular, os hamartomas na retina são bastante específicos para esclerose tuberosa e são encontrados em 30%-50% dos indivíduos

afetados.⁵⁹ Sabe-se que as variantes patogênicas relacionadas ao gene *TSC2* provocam, geralmente, manifestações clínicas mais severas do que aquelas ao gene *TSC1*.⁴⁸ Em um estudo realizado pelo Jansen et al,⁶⁰ concluiu-se que pacientes com mutação no gene *TSC2*, tinham convulsões mais cedo e um maior número de tubers, quando comparado àqueles com mutação no gene *TSC1*. Ademais, os indivíduos acometidos por variantes para o *TSC2* possuem um risco maior de lesões renais,⁶¹ incapacidade intelectual ⁵⁹ e autismo.⁶²

3.2 Os genes

Em 1990, *Hall et al.* identificaram pela primeira vez o gene denominado *BRCA1* (*Breast Cancer 1*). A partir da análise genômica de indivíduos que faziam parte de famílias com história sugestiva de câncer de mama hereditário (diagnósticos em indivíduos mais jovens, neoplasia bilateral frequente e maior número de casos em homens), foi revelada a relação dessa síndrome com mutações no cromossomo 17, na região 17q21. ¹⁰Em 1994, *Miki et al.* descreveram a estrutura do *BRCA1*, após clonarem com sucesso o gene. Foi constatado que o gene é expresso em diversos tecidos humanos e codifica uma proteína composta por 1863 aminoácidos, contendo um domínio em dedo de zinco em sua região amino-terminal.⁶³

Enquanto isso, o *BRCA2* (*Breast Cancer 2*) foi localizado apenas em 1994 e descrito em 1995, por *Wooster et al.*, através da análise genômica de famílias com história sugestiva de câncer de mama hereditário, mas que não foram encontradas mutações em *BRCA1*. Localizado no cromossomo 13, na região 13q12-q13, inicialmente foram descritas seis mutações no gene presentes nas famílias analisadas. Foi constatado, também, que a mutação em *BRCA2* aumenta o risco de câncer de mama em magnitude semelhante ao *BRCA1*, enquanto o risco de câncer de ovário é consideravelmente menor quando comparado com indivíduos com mutação patogênica em *BRCA1*.^{11,64}

3.3 Mecanismo molecular e celular

Tanto o *BRCA1*, quanto o *BRCA2* são genes supressores de tumor expressos em muitos tecidos humanos, portanto, quando um indivíduo herda uma variante patogênica de um dos genes, evidencia-se predisposição a não somente os cânceres de mama e ovário.⁶⁵ Ambos os genes codificam proteínas (proteínas *BRCA1* e *BRCA2*) que desempenham importante papel no processo de resposta ao dano no

DNA, especialmente em um dos principais mecanismos de reparo, a recombinação homóloga (*HR*).⁶⁶

A resposta ao dano no DNA é um processo fundamental para impedir a instabilidade genômica, que favorece a carcinogênese. Esse processo envolve complexos proteicos que atuam desde a detecção do dano até o reparo do erro. O dano ao DNA mais preocupante é a quebra de fita dupla (*double strand breaks*) e pode ser reparado por recombinação homóloga ou por união não-homóloga das extremidades (*NHEJ*). A recombinação homóloga é o processo mais seguro de reparo de quebras de fita dupla do DNA, por utilizar a cromátide irmã como modelo nas fases S e G2 do ciclo celular. Nesse processo, há uma série de proteínas, codificada por diferentes genes, que desempenham papéis de reconhecimento de dano, de sinalização e do reparo em si.⁶⁷

O *BRCA1* atua em diferentes mecanismos de reparo, desempenhando papéis fundamentais para a garantia da estabilidade genômica. Na recombinação homóloga, a proteína codificada pelo gene se liga ao complexo responsável por reconhecer o dano e interage com os efetores do reparo e facilita a localização e ressecção do erro. Assim, a interação do *BRCA1* com outros genes, inclusive o *BRCA2*, explica porque mutações em outros genes envolvidos nesse processo, como o *PALB2* e o *RAD51*, também resultam na síndrome do câncer de mama e ovário hereditário. Além disso, o *BRCA1* também aparenta desempenhar função na regulação do ciclo celular, atuando na ativação dos checkpoints G1/S e G2/M.^{66,67}

O *BRCA2* também participa da recombinação homóloga, secretando proteína homônima que se liga e recruta a enzima *RAD51* ao local de quebra de fita dupla, permitindo que esta desempenhe seu papel fundamental na recombinação. Ademais, o *BRCA2* protege a replicação de DNA de defeitos, por impedir a degradação da nova fita de DNA quando há interrupção na forquilha de replicação. Ambas as proteínas *BRCA1* e *BRCA2* se ligam diretamente à *PALB2*, portanto, o complexo *BRCA1-PALB2-BRCA2* é essencial para o reconhecimento do dano e do reparo via recombinação homóloga.^{66,68}

Assim, nota-se que os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham funções moleculares de suma importância e, através de distintos e sinérgicos mecanismos e da cooperação entre si e com outros genes, protege o genoma. Portanto, variantes

patogênicas que causam a inativação de um desses genes propiciam a carcinogênese, sobretudo, nos tecidos mamários e ovarianos.

3.4 Penetrância e risco

Penetrância é o risco de um indivíduo com um genótipo patogênico de apresentar o fenótipo da doença ao longo da vida – nesse caso, algum câncer. As mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são consideradas de alta penetrância, o que significa que os indivíduos que vivem com essas mutações possuem risco elevado de serem diagnosticados com câncer em algum momento. O câncer mais diagnosticado é o câncer de mama, tendo, em indivíduos do sexo feminino, risco cumulativo aos 80 anos estimado em cerca de 70% para mutações em ambos os genes. O Câncer de ovário está mais relacionado a mutações no *BRCA1*, tendo risco cumulativo aos 80 anos de aproximadamente 40% nestes indivíduos e menor que 20% em indivíduos com mutação no *BRCA2*.⁶⁹

Os indivíduos que herdam variantes patogênicas em *BRCA1* ou *BRCA2* também possuem risco elevado, em menor magnitude, para outros cânceres. Para o câncer de próstata, o risco cumulativo aos 85 anos é estimado em 29%, para pessoas com variantes do *BRCA1* e 60%, para *BRCA2*. O câncer de pâncreas também está relacionados aos genes, havendo risco cumulativo aos 80 anos de cerca 3% em homens e, 2,3% em mulheres, tanto para mutações em *BRCA1*, quanto em *BRCA2*.^{70,71}

3.5 Impacto do diagnóstico

A identificação e o estudo da Síndrome de Predisposição ao Câncer de Mama e Ovário, além de contribuir para a compreensão da carcinogênese, possibilita a modificação de conduta médica para melhor atender aos indivíduos que vivem com a doença. Devido à possível modificação de conduta médica, indica-se a testagem de genes de predisposição ao câncer de mama de alta penetrância (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*) nos seguintes casos suspeitos: câncer em mulheres com menos de 50 anos; múltiplos cânceres de mama primários (síncronos ou metacrônicos); câncer de mama triplo-negativo; câncer de mama lobular associado à história familiar de câncer gástrico difuso; câncer de mama em homens; câncer de mama em indivíduos com ancestralidade judia Askhenazi; câncer de mama em indivíduos com história familiar sugestiva de síndrome de câncer hereditário; indivíduo com familiar de primeiro ou segundo grau que esteja dentro de uma dos requisitos anteriores. Além dos casos em que há suspeita da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário, há indicação de testagem genética em indivíduos com câncer de

mama metastático com possibilidade de uso de inibidores de PARP e em indivíduos com câncer de mama HER2-negativo de alto risco em adjuvância com olaparibe.¹⁸

O rastreio do câncer de mama objetiva diagnosticar a neoplasia precocemente, tendo o propósito de reduzir a mortalidade da doença. Em indivíduos de sexo feminino ao nascimento com variante conhecida em *BRCA1* ou *BRCA2*, é indicado rastreio distinto daquele para a população feminina geral (a partir dos 40 anos, mamografia anual). De acordo com a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), indivíduos com mutação patogênica em ambos os genes devem, aos 18 anos, serem treinadas para realizar o autoexame das mamas mensalmente. Aos 25 anos, essas pacientes devem realizar exame clínico e ressonância magnética com contraste anualmente. Entre os 29 e 75 anos, esses indivíduos devem realizar exame clínico, mamografia e ressonância magnética com contraste, e, depois dos 75 anos, a indicação de rastreio deve ser individualizada. Caso a paciente tenha casos de câncer de mama antes dos 30 anos na família, o rastreio também deve ser mais precoce.^{18,72}

Além da detecção precoce, existem medidas capazes de reduzir o risco de o indivíduo ter câncer de mama. A mastectomia bilateral mostra-se efetiva para a redução de risco de câncer e, há, além disso, indícios de que também reduz a mortalidade geral.^{73,74} A quimioprevenção, através do uso profilático de modulador seletivo do receptor de estrógeno (tamoxifeno e raloxifeno), também reduz o risco de câncer de mama em pacientes de alto risco em pós-menopausa e é especialmente indicado para pacientes com mutações em *BRCA2*.¹⁸

Assim como a mastectomia, a salpingooforectomia é uma cirurgia profilática indicada para indivíduos com variante de *BRCA1* ou *BRCA2*.²⁵ A intervenção reduz o risco tanto para o câncer de ovário, quanto para o câncer de mama. Para o câncer de ovário, a redução de risco é altamente expressiva, estimada em 80%. Para o câncer de mama, a redução de risco é menor e divergente na literatura.^{18,75}

Além disso, recentemente foram criados quimioterápicos que atuam inibindo enzimas que fazem parte da via onde o *BRCA* atua, os inibidores da PARP, que fazem parte do esquema de tratamento de indivíduos com mutações, nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.^{76,77} Dessa forma, a identificação de uma variante no *BRCA1* ou *BRCA2* é de suma importância clínica, por conta da possibilidade de mudança de conduta e individualização do cuidado ao paciente. Conhecer com propriedade o perfil genético

da população permite guiar as políticas públicas e contribuir para tomadas de decisão mais adequadas pela equipe de saúde.

Ainda assim, há poucos estudos sobre o panorama genético das variantes de *BRCA1* e *BRCA2* na população brasileira e, as pesquisas se debruçam preferencialmente nas populações do sudeste e do sul do Brasil, que se distingue bastante etnicamente da população baiana. Nesse contexto, é evidente a repercussão que o câncer tem na sociedade, não sendo diferente no Brasil. É válido ressaltar, porém, que a maior parte da literatura sobre a hereditariedade do câncer corresponde a populações não brasileiras e, mesmo que o padrão genético seja semelhante, é importante compreender melhor as características epidemiológicas específicas da população local, a fim de dispor de mais informações que auxiliem a gestão pública a definir as políticas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequados para seus cidadãos e os profissionais de saúde a aconselharem os indivíduos com alto risco de apresentar uma síndrome genética de predisposição ao câncer, como a síndrome do câncer de mama e ovário hereditário. Por isso, mais estudos com amostras da população brasileira são necessários para guiar a tomada de decisão médica. Desse modo, faz-se pertinente responder à seguinte questão: quais são as variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em pacientes de alto risco de ter uma das síndromes de predisposição ao câncer na Bahia?

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal, observacional e descritivo de uma amostra de indivíduos identificados por seus respectivos médicos assistentes como de alto risco para uma síndrome de predisposição ao câncer e, por essa razão, encaminhados para avaliação genética germinativa. O estudo foi realizado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública após fornecimento dos dados por laboratório privado na cidade de Salvador/BA (CNPJ 00.912.031/0009-76 - RAZÃO SOCIAL: DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENETICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), de porte médio e nível regional, que realizou o sequenciamento de 37 genes em 3.100 indivíduos, no período de agosto de 2017 a fevereiro de 2023.

4.2 Amostra

Foram obtidos os dados genômicos do sequenciamento de nova geração de um painel de 37 genes associados a síndromes de predisposição ao câncer (listados no Quadro 1). Os dados genômicos foram coletados e armazenados em banco de dados no período acima. Os dados genômicos foram obtidos dos resultados de exames de 3.100 indivíduos suspeitos de terem alguma síndrome de predisposição ao câncer e que foram referenciados para avaliação genética a partir de avaliação clínica de seus médicos assistentes (oncologistas, mastologistas e ginecologistas) do estado da Bahia.

Quadro 1. Lista dos genes analisados através do sequenciamento de nova geração.

| | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| APC (NM_000038) | MSH2 (NM_000251.2) | RB1 (NM_000321.2) |
| ATM (NM_000051.3) | MSH6 (NM_000179.2) | RET (NM_020975.4) |
| BARD1 (NM_000465) | MUTYH (NM_001128425) | SMAD4 (NM_005359.5) |
| BMPR1A (NM_004329) | NBN (NM_002485.4) | SPRED1 (NM_152594.2) |
| BRCA1 (NM_007300.3) | NF1 (NM_000264.3) | STK11 (NM_000455.4) |
| BRCA2 (NM_000059.3) | NF2 (NM_000268.3) | SUFU (NM_016169.3) |
| BRIP1 (NM_032043.2) | PALB2 (NM_024675.3) | TP53 (NM_000546.5) |
| CDH1 (NM_004360.4) | PMS2 (NM_000535.6) | TSC1 (NM_000368.4) |
| CHEK2 (NM_007194.3) | PTCH1 (NM_000264.3) | TSC2 (NM_000548.4) |
| EGFR (NM_005228.4) | PTCH2 (NM_003738.4) | VHL (NM_000551) |
| EPCAM (NM_002354.2) | PTEN (NM_000314.6) | WT1 (NH_024426.4) |
| MEN1 (NM_000244.3) | RAD51C (NM_058216.2) | |
| MLH1 (NM_000249.3) | RAD51D (NM_133629.2) | |

4.3 Técnica do Sequenciamento de Nova Geração

O DNA é extraído de sangue periférico de forma automatizada (*QIASymphony*). A biblioteca de DNA é preparada utilizando-se o kit comercial da *ThermoFischer* de PCR multiplex e submetida a sequenciamento de segunda geração (Ion S5). O resultado esperado é uma cobertura de 100% das bases com profundidade acima de 50x nos exóons e mínimo de 5pb de região intrônica adjacente. As leituras *paired-end* de 250pb são alinhadas com o genoma de referência UCSC (hg19) e processadas em dois pipelines de bioinformática validados. O Sequenciamento Sanger é utilizado posteriormente, caso os parâmetros de qualidade não sejam atingidos pela técnica anterior. As variantes genéticas detectadas são classificadas como Patogênicas, Provavelmente Patogênicas, Benignas, Provavelmente Benignas e Variantes de Significado Incerto, de acordo com os critérios do *American College of Medical Genetics* por dois analistas independentemente.

4.4 Instrumentos de coleta e fonte de dados

Foi acessado o banco de dados do software SOPHiA DDM™, que possibilita a visualização dos resultados dos exames dos indivíduos analisados sem a identificação dos mesmos. As variáveis listadas foram retiradas do banco de dados SOPHiA DDM™, dos exames utilizados nos anos do estudo. Variáveis coletadas:

- Cromossomo e Posição genômica
- Gene e Transcrito
- Variação no cDNA e na proteína
- Tipo da variante
- Classificação da variante pelo ACMG
- Quantidade de indivíduos com a variante
- Sexo e Idade
- Especialidade do Médico Solicitante

4.5 Métodos estatísticos

Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%) para variáveis categóricas. Para descrição das variáveis contínuas foram utilizadas média +/- desvio padrão (DP).

4.6 Aspectos Éticos

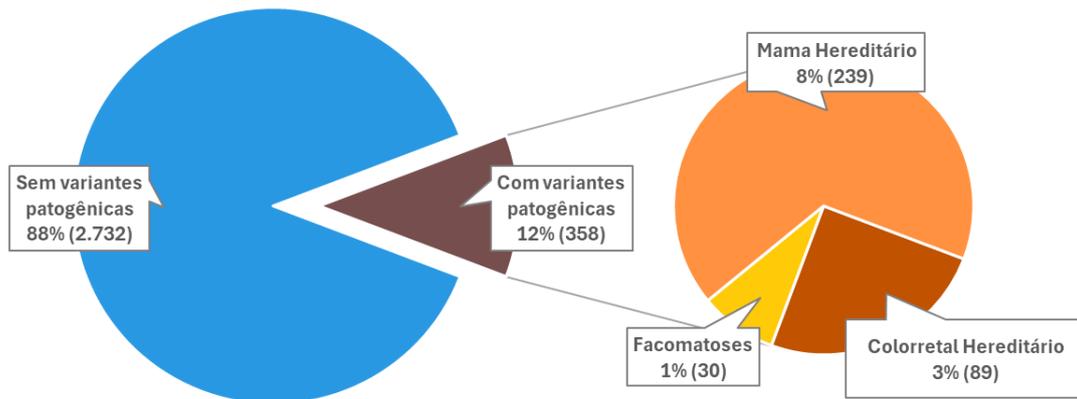
Este trabalho foi inicialmente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, através da Plataforma Brasil, sob o CAAE nº 75073223.6.0000.5544, sendo aprovado através do parecer circunstanciado nº 6.459.434. Foram resguardados o sigilo e a confidencialidade das informações individuais coletadas, de acordo com os preceitos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (MS) e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, que estabelecem diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Além disso, foi utilizado Termo de Anuência de Instituição Parceira assinado pelo representante legal do laboratório privado. Cada Indivíduo assinou termo de consentimento informado autorizando o uso dos seus respectivos dados genômicos para fins de pesquisa no momento da coleta do teste genético. O acesso aos dados do software citado não permite a identificação dos indivíduos da amostra pelos pesquisadores desse estudo.

5 RESULTADOS

A amostra foi composta predominantemente por indivíduos do sexo feminino, representando 87,8% da população estudada. A idade média dos probandos foi de 50 anos (desvio-padrão de +/- 15 anos). Não houve diferença significativa na idade entre os sexos. A maioria dos casos foi encaminhada para avaliação por oncologistas, mastologistas e geneticistas.

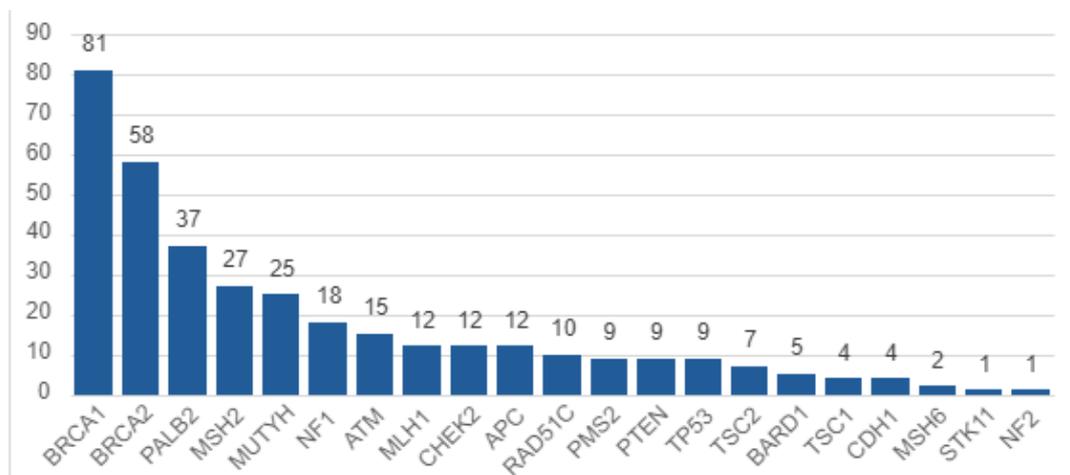
O presente estudo teve como um dos objetivos avaliar a frequência diagnóstica das síndromes de predisposição ao câncer após avaliação clínica com médicos especialistas; sendo observado que, do total de 3.100 indivíduos sequenciados no período de agosto de 2017 a fevereiro de 2023, 358 (~12%) apresentaram uma variante patogênica ou provavelmente patogênica (P/PP) em 21 dos 37 genes avaliados. Dentre esses indivíduos afetados, têm-se que 239 (~8%) apresentavam Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário, 89 (~3%) apresentavam Síndrome Hereditária de Predisposição ao Câncer Colorretal e 30 (~1%) apresentavam facomatoses (11 casos de Esclerose Tuberosa e 19 casos de Neurofibromatose) (ver Gráfico 1). Dezesesseis genes não apresentaram nenhuma variante significativa. A distribuição do número de indivíduos com variantes P/PP por cada gene avaliado está representada no Gráfico 2. Nesses 358 indivíduos diagnosticados com alguma síndrome de predisposição ao câncer foram identificadas 155 variantes P/PP distintas. Dessas 155 variantes identificadas, 43 foram classificadas como provavelmente patogênicas (PP) e 112 foram classificadas como patogênicas (P) segundo os critérios vigentes estabelecidos pelo Colégio Americano de Genética Médica (ACMG). Quanto ao tipo de variante, 71 delas foram inserções ou deleções de nucleotídeos e 84 foram trocas de um único nucleotídeo. Quanto ao impacto da variante na transcrição/tradução do gene, 61 variantes foram *frameshift*, 27 foram do tipo *missense*, 46 foram *nonsense*, 20 delas alteram o sítio de *splicing* e apenas uma foi caracterizada como uma deleção *inframe*. Doze indivíduos tiveram uma das 11 variantes P/PP que nunca havia sido previamente descrita na literatura médica.

Gráfico 1 - Número de indivíduos com ou sem variantes P/PP identificadas.



Fonte: Dados dos próprios autores.

Gráfico 2 - Número de indivíduos com variantes P/PP por gene



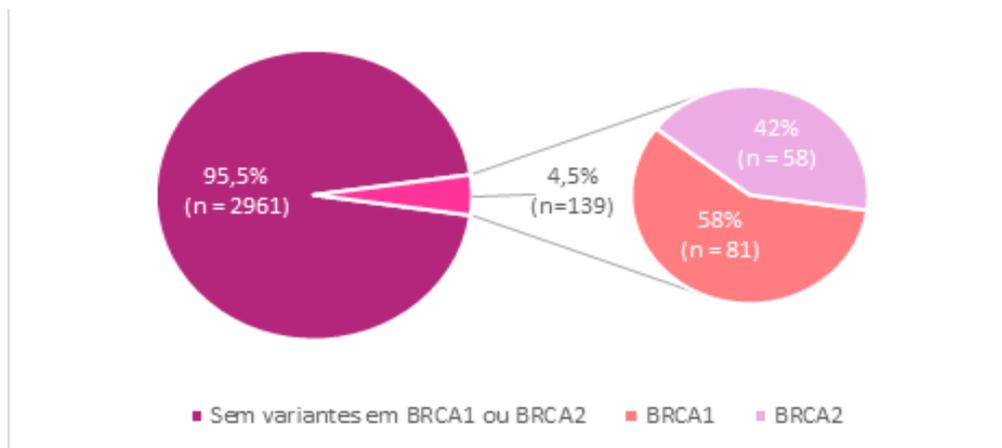
Fonte: Dados dos próprios autores.

5.1 Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário

5.1.1 Genes BRCA1 e BRCA2

Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 foram identificadas em 139 (4,5%) indivíduos. Dentre esses indivíduos, 81 (58%) apresentaram mutação em *BRCA1* e 58 (42%) apresentaram mutação em *BRCA2*, conforme pode ser observado no gráfico 3.

Gráfico 3 - Número relativo e absoluto de indivíduos com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA1/BRCA2, Salvador, Bahia 2023.



Fonte: Dados dos próprios autores.

Foram identificadas 23 variantes em *BRCA1* na amostra, sendo a mais prevalente a variante c.211A>G, encontrada em 19 (23,4%) indivíduos, seguida da c.3331_3334del, encontrada em 10 (12,3%) indivíduos, e da c.470_471del, encontrada em 8 (9,8%) indivíduos. (Tabela 3)

Também foram identificadas 24 variantes em *BRCA2*, sendo a mais prevalente a variante c.5216dup, encontrada em 10 (17,2%) indivíduos, seguida da c.8488-1G>A, encontrada em 9 (15,5%) indivíduos e da c.7673_7674del, também encontrada em 9 (15,5%) indivíduos. (Tabela 4).

Além disso, foram identificadas, na população estudada, duas variantes previamente desconhecidas em *BRCA2*, c.6076dupA e c.156dupT.

Tabela 3 – Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *BRCA1* (NM_007294) e número de indivíduos identificados. Salvador, Bahia, 2017-2023.

| Variante cDNA | Alteração Protéica | Quantidade de indivíduos |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|
| c.211A>G | p.(Arg71Gly) | 19 |
| c.3331_3334del | p.(Gln1111Asnfs*5) | 10 |
| c.470_471del | p.(Ser157*) | 8 |
| c.5074+2T>C | p.(?) | 6 |
| c.1687C>T | p.(Gln563*) | 6 |
| c.3068del | p.(Val1023Glyfs*25) | 6 |
| c.5266dupC | p.(Gln1756Profs*74) | 3 |
| c.4986+6T>C | p.(?) | 3 |
| c.1067del | p.(Gln356Argfs*18) | 2 |
| c.5251C>T | p.(Arg1751*) | 2 |
| c.1327A>T | p.(Lys443*) | 2 |
| c.5096G>A | p.(Arg1699Gln) | 2 |
| c.3514_3518del | p.(Glu1172Phefs*5) | 2 |
| c.68_69delAG | p.Glu23Valfs*17 | 1 |
| c.4964_4982del | p.Ser1655Tyrfs*16 | 1 |
| c.4675+1G>A | p.(?) | 1 |
| c.2192_2196del | p.(Lys731Argfs*7) | 1 |
| c.441+2T>A | p.(?) | 1 |
| c.2037delinsCC | p.(Lys679Asnfs*4) | 1 |
| c.3228_3229del | p.(Gly1077Alafs*8) | 1 |
| c.4945_4947delinsTTTT | p.(Arg1649Phefs*30) | 1 |
| c.212G>C | p.(Arg71Thr) | 1 |
| c.5153-2A>C | p.(?) | 1 |

Fonte: Dados dos próprios autores.

Tabela 4 – Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *BRCA2* (NM_000059) e número de indivíduos identificados. Salvador, Bahia, 2017-2023.

| Variante cDNA | Alteração Protéica | Quantidade de indivíduos |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------|
| c.5216dupA | p.(Tyr1739*) | 10 |
| c.8488-1G>A | p.(?) | 9 |
| c.7673_7674del | p.(Glu2558Valfs*7) | 9 |
| c.517-1G>A | p.(?) | 4 |
| c.3860del | p.(Asn1287Ilefs*6) | 2 |
| c.6952C>T | p.(Arg2318*) | 2 |
| c.7124T>G | p.(Leu2375*) | 2 |
| c.793+1G>T | p.(?) | 2 |
| c.738del | p.(Phe246Leufs*5) | 2 |
| c.1389_1390del | p.(Val464Glyfs*3) | 2 |
| c.5946delT | p.Ser1982Argfs*22 | 1 |
| c.3680_3681delTG | p.Leu1227Glnfs*5 | 1 |
| c.2808_2811del | p.(Ala938Profs*21) | 1 |
| c.8175G>A | p.Trp2725* | 1 |
| c.3883C>T | p.(Gln1295*) | 1 |
| c.4415_4418delAGAA | p.Lys1472Thrfs*6 | 1 |
| c.6024dupG | p.Gln2009Alafs*9 | 1 |
| c.3167_3170delAAAA | p.Gln1056Argfs*3 | 1 |
| c.7819delA | p.Thr2607Leufs*41 | 1 |
| c.5616_5620del | p.(Lys1872Asnfs*2) | 1 |
| c.6076dupA | p.(Thr2026Asnfs*23) | 1** |
| c.9382C>T | p.(Arg3128*) | 1 |
| c.156dupT | p.(Lys53*) | 1** |
| c.8713del | p.(Tyr2905Metfs*4) | 1 |

Fonte: Dados dos próprios autores. (**) Variante nunca previamente descrita na literatura.

5.1.2 Genes *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TP53*

Entre todos os 3100 indivíduos testados, 100 (3,2%) apresentaram uma variante germinativa Patogênica/Provavelmente Patogênica (P/PP) nos genes não-BRCA1/2 avaliados e associados ao câncer de mama hereditário. Nenhum desses 100 indivíduos apresentou mais de uma variante P/PP simultaneamente. Na tabela 5 está demonstrado que, dos 10 genes selecionados devido ao aumento de risco para câncer de mama, identificamos variante em 9 deles: *ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *STK11*, *TP53*. Não foi encontrada nenhuma variante P/PP no gene *RAD51D*. A distribuição relativa dos indivíduos com variantes P/PP em gene não-BRCA1/2 pode ser analisada no Gráfico 4.

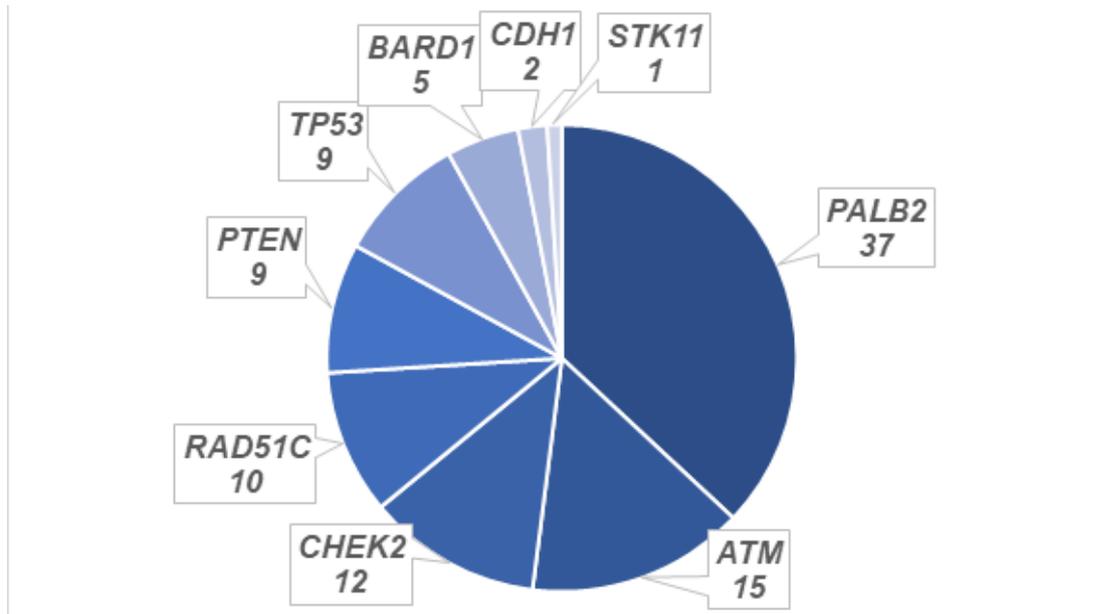
Tabela 5 - Número de indivíduos afetados por variantes P/PP em genes não-BRCA1/2 associados ao câncer de mama hereditário.

| Procedência da amostra | Bahia |
|------------------------|------------|
| Número de indivíduos | 3100 |
| <i>PALB2</i> | 37 (1,2%) |
| <i>ATM</i> | 15 (0,5%) |
| <i>CHEK2</i> | 12 (0,4%) |
| <i>RAD51C</i> | 10 (0,3%) |
| <i>TP53</i> | 9 (0,3%) |
| <i>PTEN</i> | 9 (0,3%) |
| <i>BARD1</i> | 5 (0,2%) |
| <i>CDH1</i> | 2 (0,1%) |
| <i>STK11</i> | 1 (0,03%) |
| <i>RAD51D</i> | 0 |
| TOTAL | 100 (3,2%) |

Fonte: Dados dos próprios autores.

Dentre esses 100 indivíduos, 41 variantes P/PP distintas foram identificadas [*ATM* - 12 (29,3%), *PALB2* - 11 (26,8%), *CHEK2* - 5 (12,2%), *TP53* - 5 (12,2%), *RAD51C* - 2 (4,9%), *PTEN* - 2 (4,9%), *BARD1* - 2 (4,9%), *CDH1* - 1 (2,4%), *STK11* - 1 (2,4%)]. As 3 variantes mais frequentes foram: *PALB2* c.1671_1674del – p.(Ile558Lysfs*2); *RAD51C* c.709C>T – p.(Arg237*); *PTEN* c.802-2A>G – p.(?). Todas as 41 variantes P/PP estão descritas com mais detalhes na Tabela 6.

Gráfico 4 - Número de indivíduos com variantes P/PP dos genes não-BRCA1/2 avaliados.



Fonte: Dados dos próprios autores.

Foi identificada na amostra estudada, uma nova variante no gene ATM, não constatada nas bases de dados de variantes genéticas utilizadas neste estudo: ATM c.5822_5823insCTTG – p.Ala1942Leufs*24.

Além disso, a variante frequente no Brasil, TP53 c.1010G>A – p.Arg337His, prevalente nas regiões Sul e Sudeste, não foi identificada em nenhum dos 3100 indivíduos avaliados.

Tabela 6 - Variantes genéticas germinativas P/PP de genes não-BRCA1/2, associados a câncer de mama hereditário.

| Gene (transcrito) | Nomenclatura da Variante | | Total de Indivíduos |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | cDNA (indivíduos) | Varição protéica | |
| ATM (NM_000051) | c.1608-1G>A (1) | p.(?) | 15 |
| | c.2720_2723del (1) | p.(Cys907*) | |
| | c.3049C>T (1) | p.(Gln1017*) | |
| | c.3802del (2) | p.(Val1268*) | |
| | c.5822_5823insCTTG (1)** | p.(Ala1942Leufs*24) | |
| | c.7913G>A (1) | p.(Trp2638*) | |
| | c.8010+1del (1) | p.(?) | |
| | c.9047_9057del (1) | p.(Lys3016Serfs*?) | |
| | c.9079dupA (3) | p.(Ser3027Lysfs*?) | |
| | c.9139C>T (1) | p.(Arg3047*) | |
| | c.9146del (1) | p.(Phe3049Serfs*?) | |
| | c.964_968del (1) | p.(Glu322Lysfs*6) | |
| BARD1 (NM_000465) | c.490C>T (2) | p.(Gln164*) | 5 |
| | c.623dup (3) | p.(Lys209Glufs*5) | |
| CDH1 (NM_004360) | c.377dup (2) | p.(Pro127Alafs*41) | 2 |
| CHEK2 (NM_1005735) | c.1037+1G>A (1) | p.(?) | 12 |
| | c.1229del (3) | p.(Thr410fs) | |
| | c.1556C>T (3) | p.(Thr519Met) | |
| | c.478A>G (4) | p.(Arg160Gly) | |
| | c.922-1G>A (1) | p.(?) | |

Fonte: Dados dos próprios autores. (**) Variante nunca previamente descrita na literatura.

Tabela 6 (continuação) - Variantes genéticas germinativas P/PP de genes não-BRCA1/2.

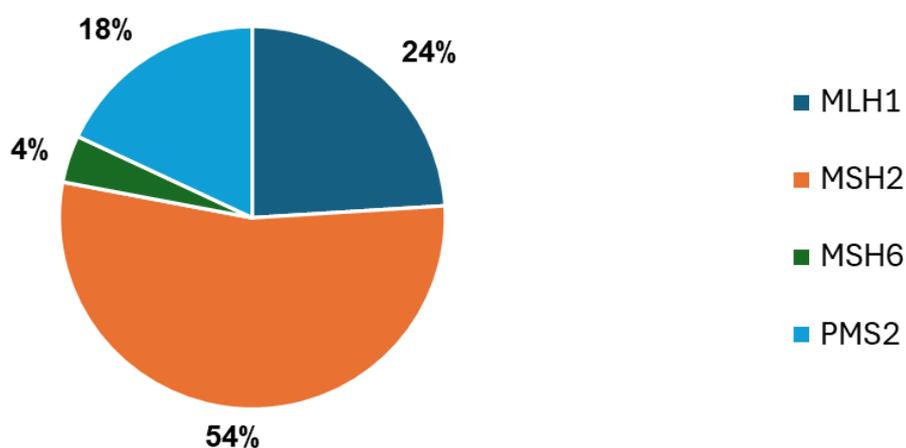
| | | | |
|---------------------------|---------------------|--------------------|-----------|
| PALB2 (NM_024675) | c.1240C>T (3) | p.(Arg414*) | 37 |
| | c.1438A>T (2) | p.(Lys480*) | |
| | c.1633G>T (1) | p.(Glu545*) | |
| | c.1671_1674del (10) | p.(Ile558Lysfs*2) | |
| | c.2185_2186insA (2) | p.(Pro729Hisfs*16) | |
| | c.2257C>T (2) | p.(Arg753*) | |
| | c.226del (4) | p.(Ile76Tyrfs*101) | |
| | c.3166C>T (2) | p.(Gln1056*) | |
| | c.3256del (4) | p.(Arg1086Glufs*9) | |
| | c.355del (3) | p.(Gln119Lysfs*58) | |
| | c.43G>T (4) | p.(Glu15*) | |
| TP53 (NM_000546) | c.1024C>T (1) | p.(Arg342*) | 9 |
| | c.524G>A (4) | p.(Arg175His) | |
| | c.586C>T (1) | p.(Arg196*) | |
| | c.713G>C (2) | p.(Cys238Ser) | |
| | c.818G>A (1) | p.(Arg273His) | |
| STK11 (NM_000455) | c.816C>A (1) | p.(Tyr272*) | 1 |
| PTEN (NM_000314) | c.1003C>T (1) | p.(Arg335*) | 9 |
| | c.802-2A>G (8) | p.(?) | |
| RAD51C (NM_058216) | c.404G>A (1) | p.(Cys135Tyr) | 10 |
| | c.709C>T (9) | p.(Arg237*) | |

Fonte: Dados dos próprios autores.

5.2 Síndromes Hereditárias de Predisposição ao Câncer Colorretal

Na amostra, foram identificados 49 probandos com variantes P/PP genéticas germinativas associadas às Síndromes Poliposas e 50 probandos apresentaram variantes patogênicas germinativas associadas à Síndrome de Lynch. No Gráfico 5 podemos observar a distribuição relativa das variantes por genes associados à Síndrome de Lynch - Síndrome Não-Poliposa (*HNPCC*): foram encontradas 27 variantes patogênicas associadas aos genes, em ordem decrescente de prevalência, *MSH2* (27 pacientes), *MLH1*(12 pacientes), *PMS2* (9 pacientes) e *MSH6* (2 pacientes). A variante patogênica mais frequentes foi c.187dupG, no gene *MSH2*, presente em 13 pacientes. Ademais foi identificada uma variante nova, ainda não descrita na literatura, c.1127_1130dup, associada ao gene *MLH1* presente em um paciente (Tabela 7). Quanto às síndromes poliposas, podemos observar na tabela 8, que foram encontradas 23 variantes patogênicas associadas aos genes estudados, em ordem decrescente de prevalência, *MUTYH* (25 pacientes), *APC* (12 pacientes), *PTEN* (9 pacientes) e *STK11* (1 paciente). A variante patogênica mais frequente foi associada ao gene *PTEN*- c.802-2A>G, encontrada em 8 pacientes, além disso todos os casos de *MUTYH* foram em heterozigose. No Gráfico 6, está representada a distribuição relativa das variantes por genes associados às Síndromes poliposas.

Gráfico 5 - Distribuição relativa das variantes por genes associados à Síndrome de Lynch.



Fonte: Dados dos próprios autores.

Tabela 7 - Relação das Variantes associadas à Síndrome de Lynch (*HNPCC*)

| Gene/Transcrito | Variante cDNA | Alteração Protéica | Nº Indivíduos |
|------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| MLH1/NM_000249 | c.793C>T | p. (Arg265Cys) | 1 |
| | c.1772_1775del | p. (Asp591Valfs*24) | 2 |
| | c.350C>T | p. (Thr117Met) | 1 |
| | c.588+5G>C | p.(?) | 7 |
| | c.1127_1130dup | p.(Val378*) | 1** |
| MSH2/NM_000251 | c.187dupG | p.(Val63Glyfs*19) | 13 |
| | c.1705_1706delGA | p.(Glu569Ilefs*2) | 1 |
| | c.2131C>T | p.(Arg711*) | 4 |
| | c.388_389del | p.(Gln130Valfs*2) | 2 |
| | c.1447G>T | p.(Glu483*) | 1 |
| | c.1444A>T | p.(Arg482*) | 1 |
| | c.1984C>T | p.(Gln662*) | 1 |
| | c.2005+2delT | p.(?) | 1 |
| | c.2006-1G>C | p.(?) | 1 |
| | c.645+1G>T | p.(?) | 1 |
| | c.1193del | p.(Ala398Glyfs*14) | 1 |
| PMS2/NM_000535 | c.1687C>T | p.(Arg563*) | 1 |
| | c.1731_1732delinsAGT | p.(Arg578Valfs*3) | 1 |
| | c.631C>T | p.(Arg211*) | 1 |
| | c.2192_2196del | p.(Leu731Cysfs*3) | 1 |
| | c.137G>T | p.(Ser46Ile) | 1 |
| | c.1A>G | p.(Met1Val) | 4 |
| MSH6/NM_000179 | c.1519dupA | p.(Arg507Lysfs*9) | 2 |

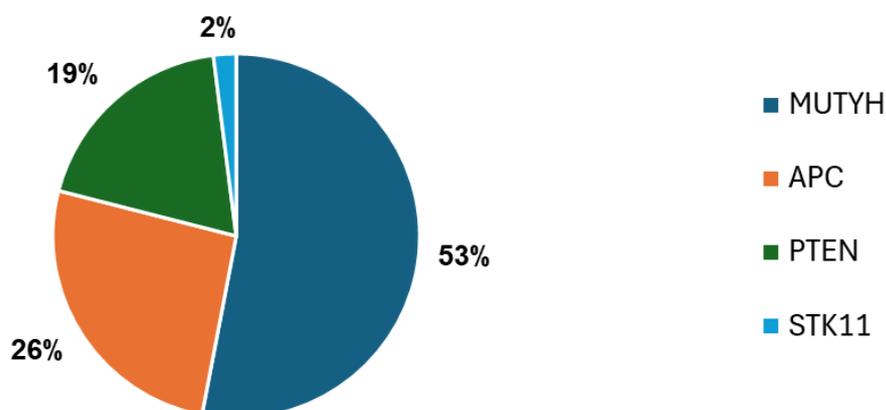
Fonte: Dados dos próprios autores. (**) Variante nunca previamente descrita na literatura.

Tabela 8 - Relação das Variantes P/PP associadas à Síndromes poliposas

| Gene/Transcrito | Variante cDNA | Alteração Protéica | Nº Indivíduos |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| APC/NM_000038 | c.637C>T | p.(Arg213*) | 1 |
| | c.1100_1101del | p.(Ser367Cysfs*10) | 1 |
| | c.4638_4642del | p.(Asn1546Lysfs*11) | 1 |
| | c.1972_1975del | p.(Glu658Thrfs*11) | 1 |
| | c.2247G>T | p.(Leu749Phe) | 7 |
| | c.3747C>A | p.(Cys1249*) | 1 |
| MUTYH/NM_001048174 | c.452A>G | p.(Tyr151Cys) | 6 |
| | c.1103G>A | p.(Gly368Asp) | 4 |
| | c.691C>T | p.(Arg231Cys) | 1 |
| | c.1143_1144dup | p.(Glu382Glyfs*43) | 1 |
| | c.247C>T | p.(Arg83*) | 1 |
| | c.1063del | p.(Ala357Profs*23) | 2 |
| | c.763A>G | p.(Met255Val) | 1 |
| | c.692G>A | p.(Arg231His) | 3 |
| | c.637C>T | p.(Arg213Trp) | 1 |
| | c.463-2A>C | p.(?) | 1 |
| | c.694G>T | p.(Val232Phe) | 3 |
| | c.463-2A>G | p.(?) | 1 |
| PTEN/NM_000314 | c.1003C>T | p.(Arg335*) | 1 |
| | c.802-2A>G | p.(?) | 8 |
| STK11/NM_000455 | c.816C>A | p.(Tyr272*) | 1 |

Fonte: Dados dos próprios autores.

Gráfico 6 - Distribuição relativa das variantes por genes associados às Síndromes poliposas



Fonte: Dados dos próprios autores.

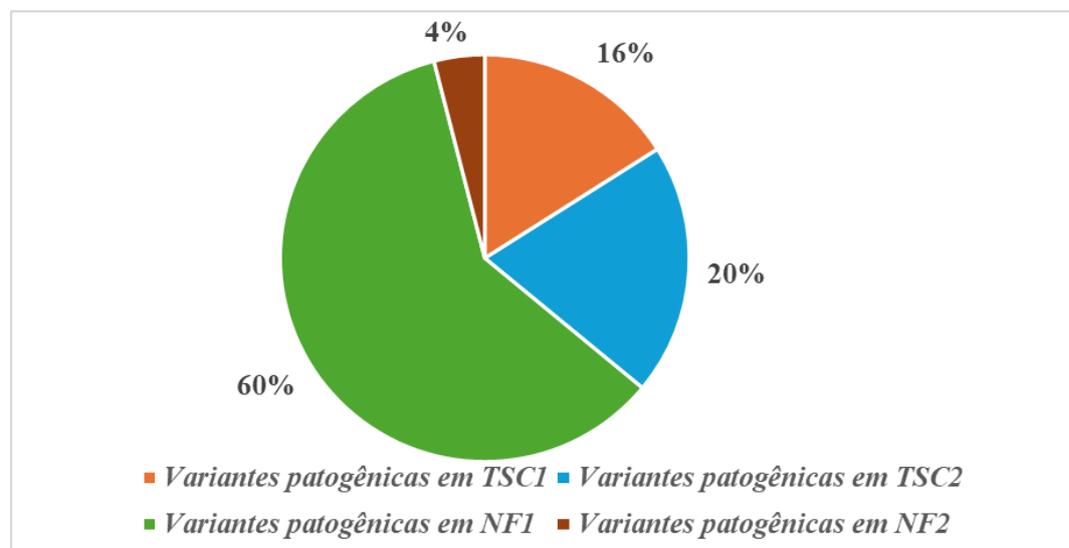
5.3 Facomatoses

Foram identificados 30 indivíduos com variantes P/PP nos genes *NF1*, *NF2*, *TSC1* e *TSC2*. Nesses probandos foram identificadas 25 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, dentre elas 16 variantes relacionadas a neurofibromatose (sendo 15 em *NF1* e uma variante em *NF2*) e nove variantes relacionadas a esclerose tuberosa (sendo 4 em *TSC1* e 5 em *TSC2*); conforme distribuição relativa demonstrada no Gráfico 7.

Em relação aos indivíduos com variantes P/PP relacionadas com a esclerose tuberosa, constatou-se que, dentre as 9 variantes identificadas, três nunca foram descritas na literatura acadêmica, sendo duas em *TSC1* e uma em *TSC2* (tabela 9). Em relação aos indivíduos com variantes P/PP relacionadas às neurofibromatoses, constatou-se que dentre as 16 variantes identificadas, quatro nunca haviam sido previamente descritas na literatura acadêmica, sendo 3 em *NF1* e uma em *NF2* (Tabela 10).

A variante mais prevalente relacionada às neurofibromatoses foi encontrada no gene *NF1* - c.5425C>T, sendo que três probandos compartilhavam essa variante. Além disso, a variante mais prevalente relacionada a esclerose tuberosa foi encontrada no gene *TSC2* - c.4298C>A, sendo que três probandos compartilhavam dessa variante.

Gráfico 7 - Distribuição relativa das variantes P/PP por genes associados às facomatoses



Fonte: Dados dos próprios autores.

Tabela 09 - Relação das variantes P/PP encontradas nos genes *TSC1* e *TSC2*.

| Gene (Transcrito) | cDNA | Variante Protéica | Probandos |
|--------------------------------|----------------|--------------------------|------------------|
| <i>TSC1 (NM_000368)</i> | c.738-1G>A | p.(?) | 1 |
| | c.718dupC | p.His240Profs*2 | 1** |
| | c.813T>G | p.(Tyr271*) | 1 |
| | c.1289dupC | p.(Cys431Metfs*11) | 1** |
| <i>TSC2 (NM_000548)</i> | c.5024C>T | p.(Pro1675Leu) | 1 |
| | c.4375C>T | p.(Arg1459*) | 1 |
| | c.4298C>A | p.(Ser1433*) | 3 |
| | c.133_136del | p.(Leu45Glu fs*3) | 1 |
| | c.3499_3524dup | p.(Pro1176Argfs*24) | 1** |

Fonte: Dados dos próprios autores. (**) Indivíduos com variantes nunca previamente descritas na literatura.

Tabela 10 - Relação das variantes P/PP encontradas nos genes *NF1* e *NF2*.

| Gene/Transcrito | cDNA | Variante Protéica | Probandos |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------|
| <i>NF1 / NM_000267</i> | c.1721+3A>G | p.(?) | 1 |
| | c.1885G>A | p.(Gly629Arg) | 1 |
| | c.4402A>G | p.(Ser1468Gly) | 1 |
| | c.2540T>C | p.(Leu847Pro) | 1 |
| | c.2288T>C | p.(Leu763Pro) | 1 |
| | c.5425C>T | p.(Arg1809Cys) | 3 |
| | c.4537C>T | p.(Arg1513*) | 1 |
| | c.3449C>G | p.(Ser1150*) | 1 |
| | c.7285C>T | p.(Arg2429*) | 1 |
| | c.7096_7101del | p.(Asn2366_Phe2367del) | 1 |
| | c.6791dupA | p.(Tyr2264*) | 1** |
| | c.4983dupT | p.(Asn1662*) | 1** |
| | c.889_889-1dup | p.(Lys297Argfs*21) | 1 |
| | c.172del | p.(Leu58Serfs*5) | 1 |
| c.4702dupA | p.(Thr1568Asnfs*33) | 2** | |
| <i>NF2 / NM_000268</i> | c.829del | p.(Asp277Ilefs*19) | 1** |

Fonte: Dados dos próprios autores. (**) Indivíduos com variantes que não foram previamente descritas na literatura.

6 DISCUSSÃO

Dentre a população estudada, 2,6% dos indivíduos apresentaram variante patogênica de *BRCA1* e 1,9% em *BRCA2*. Estes resultados se alinham com a incidência em estudos de escala global³¹. Nota-se, especialmente, que, ao excluir indivíduos com ascendência judaica Ashkenazi, população que não está presente significativamente na Bahia, os resultados encontrados por Tung *et al* (2016) se assemelham ainda mais com dados deste estudo. De fato, nenhuma das variantes fundadoras da população Ashkenazi foi encontrada em nossa amostra, o que indica o impacto da diversidade étnica na prevalência das variantes em *BRCA1* e *BRCA2*.³²⁻³⁴

Ao se tratar do Brasil, vale ressaltar a dimensão continental do país e sua diversidade sociodemográfica, o que reforça a importância de realizar este estudo no estado da Bahia. Guindalini *et al.* (2022) encontraram, em uma amostra que abrange, majoritariamente, as regiões sul e sudeste do Brasil, variantes patogênicas em *BRCA1* em 5,8% dos indivíduos e em *BRCA2*, 4,3%. Ewaldi *et al* (2016), em uma população proveniente do Rio Grande do Sul, do Rio de Janeiro e, em menor proporção, da Bahia, identificaram prevalência semelhante a que foi encontrada na população da presente pesquisa.^{35,36}

Em um estudo de menor tamanho amostral conduzido no Ceará, Gifoni *et al.* (2022) identificaram maior prevalência de variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2*, 9,2% e 7,5%, respectivamente. Em um estudo no Nordeste, com indivíduos majoritariamente da Bahia, porém com amostra menor, Felix *et al* (2022) encontraram, também, maior prevalência de variantes patogênicas em ambos os genes. Estas discrepâncias se devem, possivelmente, às diferenças de critérios de inclusão dos indivíduos testados e do tamanho amostral. Já em um estudo de Brasília, Sandoval *et al.* (2021) encontraram prevalência maior de variantes em *BRCA1*, porém menor em *BRCA2*, quando comparados aos resultados deste estudo.³⁷⁻³⁹

Quanto à distribuição de variantes, no estudo de Guindalini *et al.* (2022) a variante de maior prevalência em *BRCA1* foi a c.5266dupC, também presente na amostra deste estudo, mas em menor proporção. Em *BRCA2*, entre as quatro variantes mais prevalentes, c.156_157insAlu, c.6405_6409delCTTAA, c.8488-1G>A,

c.2808_2811delACAA, apenas as duas últimas foram identificadas no presente estudo, sendo c.8488-1G>A a segunda mais prevalente e a c.2808_2811delACAA identificada em menor proporção. Sandoval et al. (2021) também encontraram maior prevalência da variante c.5266dupC; porém, em *BRCA2*, identificou cada variante uma única vez.^{35,39}

Na amostra de Gifoni *et al.* (2022), a variante mais prevalente em *BRCA1* foi c.3331_3334del, sendo a segunda mais prevalente no presente estudo. Já a variante mais prevalente em *BRCA2*, c.4808del, não foi identificada na população deste estudo. A variante em *BRCA1* c.3331_3334del também foi a mais frequente do gene no estudo de Felix *et al.* (2022), porém, em *BRCA2*, a variante de maior prevalência foi a c.1389_1390delAG, identificada em poucos indivíduos desta amostra. No entanto, na população estudada por Ewaldi *et al.* (2016), não houve interseção de variante com a população do presente estudo.³⁶⁻³⁸ É possível que esta diversidade entre as variantes mais prevalentes em cada amostra seja devido às diferentes regiões que os estudos abrangem, o que permite comparar o perfil genômico das diferentes partes do Brasil, relacionando-os com sua diversidade étnica e social. Não se deve esperar, por exemplo, que um estudo feito com indivíduos do Sul do Brasil encontre determinada variante em semelhante frequência a uma coorte do Norte do país.

A variante em *BRCA1* de maior prevalência na amostra deste estudo, a c.211A>G, possui origem galega, provavelmente explicada pela grande influência ibérica na ancestralidade baiana. Por outro lado, a variante mais prevalente em *BRCA2*, a c.5216dupA, foi identificada apenas no Brasil, possivelmente associada a um efeito fundador brasileiro.^{40,41} Vale ressaltar que este estudo possui como limitação a presença da amostra de conveniência, abrangendo indivíduos que possuem condições de arcar com os custos da assistência privada à saúde, provavelmente diminuindo a diversidade étnica e social da população. Para a comparação e mensuração do impacto das diferenças étnicas, seria interessante a análise de dados sociodemográficos não presentes neste estudo, como a ancestralidade. As diferenças observadas dos resultados previamente descritos na Bahia em comparação com os dados do presente estudo, podem ser explicadas pois a amostra de Felix et al. (2022) foi oriunda de indivíduos usuários do Sistema Único de Saúde. Até os dias atuais, este é o estudo com o maior número de indivíduos suspeitos de apresentar a

Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (*HBOC – Hereditary Breast and Ovarian Cancer*), que foram submetidos ao teste de painel genético no Estado da Bahia, Brasil. Essa pesquisa oferece uma compreensão abrangente sobre a frequência e o espectro das variantes não-*BRCA1/2* abordadas, o que implicará num grande benefício no manejo terapêutico de pacientes afetados por essa síndrome.

Por conseguinte, a taxa de detecção de variantes Patogênicas/Provavelmente Patogênicas (P/PP) nos 10 genes não-*BRCA1/2* associados a *HBOC* (*ATM*, *BARD1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *STK11* e *TP53*) foi de 3,2% (100/3100). Apesar desse valor ser constituído pela análise de somente 10 genes, ele se aproximou daquele observado em estudos internacionais de larga escala com uso de painel multigênico, que incluíram um maior espectro de genes não-*BRCA1/2* (uma taxa de detecção entre 3% e 5% dos pacientes testados, correspondendo a cerca de 50% das variantes P/PP, enquanto os outros 50% são compostos por mutações em *BRCA1/2*)^{51,52}. Além disso, em termos absolutos, os genes mais frequentemente mutados nos sujeitos testados foram *PALB2*, *ATM* e *CHEK2*, respectivamente. Destaca-se que a contribuição majoritária da quantidade de mutações nos estudos citados, também ocorreu por parte desses três genes. O presente estudo diverge, no entanto, quanto ao predomínio de variantes P/PP em *PALB2* (37%, 37/100), substancialmente maior em relação à *ATM* (15%, 15/100) e *CHEK2* (12%, 12/100), ressaltando a contribuição significativa da sua variante *PALB2* - c.1671_1674del – p.(Ile558Lysfs*2), presente em 27% (10/37) dos indivíduos com variante P/PP nesse gene. Essa comparação sugere a existência de um padrão de transmissão hereditária de mutações patogênicas compartilhado nas Américas. No entanto, observa-se também uma variabilidade dentro deste padrão, a qual pode ser atribuída, em parte, às mutações fundadoras que são transmitidas ao longo de várias gerações subsequentes, e que podem ser particularmente prevalentes em regiões específicas.

Sobre a distribuição de variantes genéticas P/PP na região Nordeste do Brasil, apenas um pequeno estudo de coorte foi documentado previamente a este trabalho. Esse estudo abrangeu 292 mulheres, no qual a variante *PALB2*c.1671_1674del/TATT – p.(Ile558Lysfs*2) também foi documentada, destacando-se como recorrente entre pacientes afrodescendentes com câncer de mama⁴⁷. Contudo, estudos adicionais devem ser conduzidos para determinar se essa variante se trata de uma mutação fundadora.

No Brasil, foram descritas diferentes distribuições de variantes P/PP nos genes não-*BRCA1/2*. No maior estudo de escala nacional disponível até o momento, Guindalini *et al.* (2022) trazem uma coorte derivada de todas as regiões do país, mas preenchida em aproximadamente 70% por pacientes das regiões Sudeste e Sul ⁴⁵. Seus resultados mostraram taxas de prevalência de variantes P/PP semelhantes às encontradas neste estudo atual, com algumas exceções, a exemplo de *TP53*, o qual mostrou-se ser o gene não-*BRCA1/2* com maior número de alterações P/PP (2,2%, 37/1663). Em nossos dados, alterações patogênicas em *TP53* foram somente a quinta causa mais frequente (0,3%; 9/3100). Essa disparidade também é evidente em outros estudos realizados nas regiões Sul ou Sudeste, bem como em Brasília ^{44,53}. A explicação mais plausível para essa divergência reside na presença da mutação fundadora em *TP53* - c.1010G>A – p.Arg337His nessas regiões, que consta na maioria das pessoas que têm mutação nesse gene. Contudo, nenhum indivíduo da nossa coorte apresentou essa variante. É possível que a ausência dessa variante na população baiana seja resultado da combinação de fatores históricos e geográficos de migrações populacionais, levando à não introdução ou introdução irrelevante dessa variante específica na região.

No estado do Ceará, também localizado na região Nordeste do Brasil, Gifoni *et al.* (2022) evidenciaram um espectro de distribuição de variantes P/PP muito mais análogo aos nossos resultados. Nele, mutações P/PP em *PALB2* (2,8%, 10/355), *CHEK2* (2,0%, 7/355) e *ATM* (1,1%, 4/355) foram as mais frequentes entre os genes não-*BRCA1/2*, onde a variante *PALB2* c.1671_1674delTATT – p.(Ile558Lysfs*2) foi relatada duas vezes. Ademais, esse estudo também não encontrou indivíduos com a variante *TP53* c.1010G>A - p.Arg337His ⁵⁴. Uma hipótese que pode explicar a semelhança dos resultados entre os estudos, é a presença de fatores genéticos e históricos compartilhados entre as populações dessas regiões nordestinas do Brasil, além da própria proximidade geográfica. Ambos os estados têm uma história de colonização e migração populacional semelhante, com influências de povos indígenas, africanos e europeus.

O gene *ATM* foi o que teve o maior número de variantes P/PP, compondo quase 30% (12/41) de todas as variantes identificadas nesse subgrupo, porém, apenas a variante *ATM* - c.9079dupA foi vista em mais de um indivíduo. Paralelamente, um indivíduo foi

registrado com uma nova mutação nesse gene (nunca descrita nas bases de dados utilizadas em nossa metodologia): *ATM* - c.5822_5823insCTTG – p.(Ala1942Leufs*24). Esses achados, além da elevada frequência de Variantes de Significado Incerto (*VUS*) nesse gene, descrita em estudos anteriores^{45,54}, sublinham um potencial de variabilidade intrinsecamente maior nesse gene, cuja compreensão demanda aprofundamento.

Quanto ao gene *CHEK2*, a variante de origem europeia c.478A>G – p.(Arg160Gly), também conhecida como *CHEK2* c.349A>G – (p.Arg117Gly), foi detectada em quatro pacientes, representando um terço das variantes P/PP nesse gene. Essa variante foi descrita como recorrente em Portugal e foi observada em homens com câncer de próstata e mulheres com câncer de mama⁵⁵. Além disso, essa variante também foi a mais frequente em *CHEK2* nos estudos conduzidos por Guindalini *et al.* e Gifoni *et al.*, mencionados acima. A prevalência dessa mutação pode ser explicada por seu efeito fundador, possivelmente tendo sido introduzida por portugueses que vieram ao Brasil.

Alterações P/PP no gene *PTEN* não foram encontradas nos estudos nacionais até então mencionados; contudo, em nossa coorte, estiveram presentes em cerca de 0,3% (9/3100) dos indivíduos testados. Somente a variante *PTEN* c.802-2A>G (intrônica) consta em 8 desses 9 indivíduos, o que nos leva a conjecturar sobre a possibilidade dessa variante também se enquadrar como uma mutação fundadora, especialmente frequente no Estado da Bahia. Em um estudo realizado em Ohio, Estados Unidos no ano de 2017, essa variante foi relatada num probando (sexo não especificado) de 27 anos com macrocefalia, pólipos intestinais hamartomatosos e outras lesões benignas, mas sem câncer de mama⁵⁶.

A segunda variante mais frequente foi encontrada no gene *RAD51C* [c.709C>T – p.(Arg237*)], se repetindo em 9 indivíduos. Essa variante já foi relatada em mulheres com câncer de ovário em Portugal⁵⁷, além de ter constado em um indivíduo na coorte de Guindalini *et al.* Essa prevalência na nossa amostra pode estar relacionada a uma elevada influência ibérica na ascendência da população baiana.

Para melhor compreensão das comparações e análises realizadas até o momento, na Tabela 3, foram detalhados dados sobre o espectro de distribuição de variantes P/PP dos genes não-*BRCA1/2* selecionados para análise, encontrados em nossos resultados, e nos resultados de outros pesquisadores até então mencionados.

É essencial ressaltar que, para efeitos de comparação entre os estudos, é necessário ponderar que suas respectivas metodologias e critérios de inclusão incidem sobre a taxa de detecção de variantes P/PP, conforme a população de estudo selecionada, a abordagem do teste genético (análise de gene único, teste de painel multigênico) e os critérios clínicos de encaminhamento. A população apresentada neste trabalho consiste em pacientes com suspeita clínica para a síndrome do *HBOC*, com ou sem câncer de mama ou ovário, encaminhados por seus médicos assistentes para realização do teste genético. Entretanto, a razão de pacientes com variantes P/PP sobre o total da amostra testada em nosso trabalho, foi consideravelmente menor em comparação com outros estudos. Isso sugere que os critérios de encaminhamento para realização de teste genético para o *HBOC* utilizados pelos médicos assistentes, estão sendo imprecisos quanto à identificação de pessoas com alto risco para câncer hereditário. Enquanto isso, os estudos de Gifoni *et al.* e Sandoval *et al.* alcançaram uma razão mais elevada, provavelmente decorrente da seleção de pacientes de acordo com critérios da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para genes de suscetibilidade para o câncer de mama e ovário.

Este estudo inclui algumas limitações. Primeiramente, os dados obtidos foram oriundos do recrutamento de indivíduos selecionados por suas histórias clínicas, associadas à maior probabilidade de risco para as síndromes de predisposição ao câncer. Sendo assim, não podemos extrapolar os dados de frequência total e/ou distribuição real das variantes P/PP para população estudada, entretanto pode orientar-nos quanto à tendência dessas características na região. Por outro lado, o estudo sinaliza também para a tendência do impacto da avaliação clínica dos médicos assistentes na identificação de um paciente suspeito para uma síndrome de predisposição ao câncer hereditário. Além disso, por ser uma análise de um banco de dados, o estudo atual não abordou dados sociodemográficos, como a idade, cor da pele, ancestralidade e diagnóstico clínico, impedindo análises mais aprofundadas. Ademais, ressaltamos que os dados obtidos são de uma amostra populacional de pacientes que têm acesso a um plano de saúde e/ou condições financeiras para arcar

com os custos do exame, portanto, não inclui pacientes que sejam usuários frequentes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este estudo contribui significativamente para a compreensão da prevalência das variantes patogênicas dos genes não-*BRCA1/2* na população baiana, que é pouco estudada e muito desassistida ao que se refere ao aconselhamento genético na Síndrome do *HBOC*. Além disso, devido ao tamanho amostral desse trabalho, a distribuição encontrada no estudo provavelmente está muito próxima da distribuição real das variantes P/PP na população baiana, ou seja, próximo ao que se espera de uma testagem aleatória da população; visto que foram excluídos os dados de casos com mutação familiar já conhecida. Para mais, os achados de variantes P/PP recorrentes de alta prevalência, abrem novas perspectivas de busca para mutações fundadoras que se estabeleceram na Bahia. Portanto, os resultados obtidos neste estudo apontam para a diversidade de variantes patogênicas no Brasil e fornecem *insights* valiosos para o manejo clínico da Síndrome do *HBOC*, desde o diagnóstico precoce até a tomada de decisões terapêuticas, salientando as particularidades regionais encontradas nos estudos prévios.

Quanto às Síndromes Poliposas, segundo a literatura, a maior prevalência das variantes patogênicas ocorre no gene APC, prevalência na população mundial de 1:6.850 a 1:31.250 indivíduos [13]. Na amostra analisada nesse estudo, foi observada uma maior prevalência de variantes patogênicas no gene MUTYH, totalizando 25 indivíduos. Essa divergência nos achados, provavelmente, pode ser atribuída ao fato de grande parte dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar serem diagnosticados clinicamente, não sendo encaminhados por seus médicos assistentes para a realização do teste genético. Além disso, a variante mais prevalente ocorreu no gene PTEN, c.802-2A>G, com 8 pacientes e não houve casos de variantes patogênicas nos genes SMAD4 e BMPR1A.

Quanto à Síndrome de Lynch, segundo a literatura, a maior parte das variantes patogênicas ocorre no gene PMS2, prevalência na população mundial de 1:714 indivíduos. No entanto, a existência do pseudogene mimetizador do gene PMS2, pode ser um fator de confusão na interpretação do sequenciamento, o que pode resultar na identificação de uma variante patogênica que não é real. Na amostra analisada nesse estudo, foi observada uma maior prevalência no gene MSH2, 27 pacientes. A

variante mais prevalente foi c.187dupG também nesse gene, encontrada em 13 indivíduos. Não houve casos de variantes patogênicas no gene EPCAM. Ademais, foi encontrada uma variante, ainda não descrita na literatura, c.1127_1130dup no gene MLH1, presente em um indivíduo.

Os indivíduos analisados nesse estudo foram encaminhados para realização do painel genético por motivos que não enquadram rastreio de mutação familiar conhecida para alguma das Síndromes de Predisposição ao Câncer. No entanto, o achado de uma mesma variante patogênica em um número considerável de probandos como aconteceu nas variantes c.802-2A>G (PTEN), c.2247G>T (APC), c.452A>G (MUTYH), c.187dupG (MSH2) e c.588+5G>C (MLH1) levanta a hipótese de uma possível ancestralidade em comum desconhecida entre esses indivíduos. Existe ainda a possibilidade que sejam indivíduos da mesma família e que foram encaminhados independentemente para avaliação genética por distintos motivos.

Este estudo vem possibilitar maior compreensão da prevalência de variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes associados a síndromes de predisposição ao câncer em indivíduos procedentes da Bahia, população pouco estudada anteriormente. Esta investigação é de grande valor, considerando as especificidades sociais e étnicas do estado, como o acentuado número de pessoas pretas e pardas. Dessa forma, foi possível realizar a comparação do padrão de distribuição das variantes do estado com a distribuição no mundo e em outras partes do Brasil, além de identificar variantes patogênicas previamente desconhecidas.

7 CONCLUSÃO

Este é o maior estudo que descreve o perfil epidemiológico de variantes genéticas germinativas causadoras de Síndromes Hereditárias de Predisposição ao Câncer no Estado da Bahia. Em nossa amostra, a prevalência de variantes Patogênicas/Provavelmente Patogênicas (P/PP) nos indivíduos testados, foi semelhante à encontrada em estudos populacionais prévios em todo o mundo. A maior contribuição de variantes P/PP envolvendo os genes *PALB2*, *CHEK2* e *ATM*, destaca-se quando comparamos com dados de outras regiões do Brasil e do mundo. Observamos uma prevalência notavelmente menor de variantes em *TP53* ao se comparar com outras regiões do Brasil, reforçando a variedade genética da população brasileira.

Esse estudo amplia o conhecimento sobre a diversidade genética no Brasil e oferece perspectivas promissoras para que haja uma melhora do manejo clínico do câncer hereditário no país. A inclusão de análises sociodemográficas em estudos futuros auxiliará na compreensão das disparidades regionais e étnicas referente à incidência de variantes patogênicas, visando uma abordagem mais personalizada e eficaz na prevenção e tratamento do câncer hereditário, incluindo também indivíduos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados aqui apresentados são extremamente relevantes na definição do perfil epidemiológico regional, auxiliando no desenvolvimento de políticas públicas mais específicas e assertivas para essa população, fomentando a prática da medicina de precisão baseada em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

1. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biol.* 2021 Jan 20;11(1).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–49.
3. Atlas On-line de Mortalidade / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2020.
4. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
5. Dantas Élide LR, Sá FH de L, Carvalho SM de F de, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do Câncer Hereditário. *Rev. Bras. Cancerol.* [Internet]. 30º de setembro de 2009 [citado 1º de dezembro de 2024];55(3):263-9.
6. Rich TA, Woodson AH, Litton J, Arun B. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015 Jan 7;111(1):66–80.
7. Kulkarni A, Carley H. Advances in the recognition and management of hereditary cancer. *Br Med Bull.* 2016 Dec;120(1):123–38.
8. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2013 Apr 29;105(11):812–22.
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2021 Nov 29;28(6):1167–80.
10. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. *Science* (1979). 1990 Dec 21;250(4988):1684–9.
11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995 Dec;378(6559):789–92.
12. Nielsen SM, Eccles DM, Romero IL, Al-Mulla F, Balmaña J, Biancolella M, et al. Genetic Testing and Clinical Management Practices for Variants in Non-BRCA1 / 2 Breast (and Breast/Ovarian) Cancer Susceptibility Genes: An International Survey by the Evidence-Based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) Clinical Working Group. *JCO Precis Oncol.* 2018 Nov;(2):1–42.
13. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37(15):1305–15.

14. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6445–70.
15. Hall MJ, Forman AD, Pilarski R, Wiesner G, Giri VN. Gene Panel Testing for Inherited Cancer Risk. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2014 Sep;12(9):1339–46.
16. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018 May;39(5):593–620.
17. Pal T, Agnese D, Daly M, La Spada A, Litton J, Wick M, et al. Points to consider: is there evidence to support BRCA1/2 and other inherited breast cancer genetic testing for all breast cancer patients? A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2020 Apr;22(4):681–5.
18. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021 Jan 6;19(1):77–102.
19. Souza AM de, Resende SS, Sousa TN de, Brito CFA de. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2019 Sep;42(3):495–508.
20. Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MIW, Olivier M, Martel-Planche G, et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett*. 2008 Mar;261(1):21–5.
21. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):4190.
22. da Costa e Silva Carvalho S, Cury NM, Brotto DB, de Araujo LF, Rosa RCA, Teixeira LA, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics*. 2020 Dec 10;13(1):21.
23. Felix GES, Guindalini RSC, Zheng Y, Walsh T, Sveen E, Lopes TMM, et al. Mutational spectrum of breast cancer susceptibility genes among women ascertained in a cancer risk clinic in Northeast Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jun 30;193(2):485–94.
24. MacConaill LE. Existing and Emerging Technologies for Tumor Genomic Profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 May 20;31(15):1815–24.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 12;68(6):394–424.

26. Chen L, Ye L, Hu B. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics and Precision Medicine. *Biomedicines*. 2022 Dec 10;10(12):3207.
27. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 27;9(1):21.
28. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017 Mar 1;26(3):404–12.
29. Muller C, Matthews L, Kupfer SS, Weiss JM. Effective Identification of Lynch Syndrome in Gastroenterology Practice. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Dec 1;17(4):666–80.
30. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Feb;110(2):223–62.
31. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
32. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5397.
33. Lamis Yehia, Charis Eng. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2001 Nov 29 [updated 2021 Feb 11].
34. Gürsoy S, Erçal D. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol*. 2018 Dec;89:3–10.
35. Ruggieri M, Praticò AD. Mosaic Neurocutaneous Disorders and Their Causes. *Semin Pediatr Neurol*. 2015 Dec;22(4):207–33.
36. Fernández-Guarino M, Boixeda P, de las Heras E, Aboin S, García-Millán C, Olasolo PJ. Phakomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):88–93.
37. Huson SM, Korf BR. The Phakomatoses. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Elsevier; 2013. p. 1–45.
38. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016 Mar 9;05(02):098–104.
39. Jan M Friedman. Neurofibromatosis 1. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 1998 Oct 2 [updated 2022 Apr 21].
40. Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2017 Jan 24;12(1):53–74.

41. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genetics in Medicine*. 2018 Sep;20(9):1082–6.
42. CAREY JC, BATY BJ, JOHNSON JP, MORRISON T, SKOLNICK M, KIVLIN J. The Genetic Aspects of Neurofibromatosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1986 Dec 16;486(1):45–56.
43. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Medical Clinics of North America*. 2019 Nov;103(6):1035–54.
44. Yuan R, Wang B, Wang Y, Liu P. Gene Therapy for Neurofibromatosis Type 2-Related Schwannomatosis: Recent Progress, Challenges, and Future Directions. *Oncol Ther*. 2024 Jun 17;12(2):257–76.
45. Evans G. NF2-Related Schwannomatosis. In: Adam M, Feldman J, Mirzaa G, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2023.
46. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010 Feb 15;152A(2):327–32.
47. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, Hartley C, Wallace AJ, King AT, et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Nov;89(11):1215–9.
48. Northrup H KMPD et al. Tuberous Sclerosis Complex. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1999.
49. Ahlsén G. Tuberous Sclerosis in Western Sweden. *Arch Neurol*. 1994 Jan 1;51(1):76.
50. Kwiatkowski DJ, Short MP. Tuberous sclerosis. *Arch Dermatol*. 1994 Mar;130(3):348–54.
51. Louis DN, von Deimling A. Hereditary Tumor Syndromes of the Nervous System: Overview and Rare Syndromes. *Brain Pathology*. 1995 Apr 28;5(2):145–51.
52. Short MP, Richardson EP, Haines JL, Kwiatkowski DJ. Clinical, Neuropathological and Genetic Aspects of the Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Pathology*. 1995 Apr 28;5(2):173–9.
53. Bongaarts A, Giannikou K, Reinten RJ, Anink JJ, Mills JD, Jansen FE, et al. Subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex have consistent TSC1/TSC2 biallelic inactivation, and no BRAF mutations. *Oncotarget*. 2017 Nov 10;8(56):95516–29.
54. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun;62(3):633–48.

55. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Jóźwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016 Apr 25;30(4):586–94.
56. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *New England Journal of Medicine*. 2006 Sep 28;355(13):1345–56.
57. O’Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *The Lancet*. 1998 May;351(9114):1490.
58. Almeida LGD de. Estudo mutacional em pacientes com o complexo da esclerose tuberosa. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2014.
59. Kothare S V, Singh K, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, Menzer K, et al. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1025–9.
60. SCHWARTZMAN JS. Esclerose tuberosa. Temas sobre neurodesenvolvimento, 1995. Vol. 04, número 24, páginas 4-8.
61. Hyman MH, Whitemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*. 2000 May;57(5):662–5.
62. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):981–7.
63. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science* (1979). 1994 Oct 7;266(5182):66–71.
64. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* (1979). 1994 Sep 30;265(5181):2088–90.
65. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair (Amst)*. 2019 Sep;81:102668.
66. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012 Jan 23;12(1):68–78.
67. Xu B, Kim S tae, Kastan MB. Involvement of Brca1 in S-Phase and G 2 -Phase Checkpoints after Ionizing Irradiation. *Mol Cell Biol*. 2001 May 1;21(10):3445–50.
68. Venkitaraman AR. Linking the Cellular Functions of BRCA Genes to Cancer Pathogenesis and Treatment. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009 Feb 1;4(1):461–87.
69. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402.

70. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):24–35.
71. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 May 10;40(14):1529–41.
72. Bevers TB, Niell BL, Baker JL, Bennett DL, Bonaccio E, Camp MS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Sep;21(9):900–9.
73. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave*. 2018 Jul 31;18(04):e7160–e7160.
74. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Cancer Research*. 2016 Aug 1;22(15):3971–81.
75. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Jan 21;101(2):80–7.
76. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
77. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.

ANEXOS

Salvador, 04 de setembro de 2023.

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos, para fins de interesse científico, que autorizamos **Diego Santana Chaves Geraldo Miguel**, discente do curso de Doutorado em Medicina e Saúde Humana, a desenvolver, sob a orientação da **Profa. Iza Cristina Salles De Castro**, o projeto de pesquisa intitulado “**Características tumorais e as variantes germinativas de pacientes com câncer hereditário na Bahia**”, que objetiva descrever as características tumorais, familiares e as variantes genéticas germinativas patogênicas causadoras de câncer hereditário em pacientes do estado da Bahia.

A instituição tem conhecimento desse estudo científico, bem como ciência da sua responsabilidade em realizar acolhimento aos participantes da pesquisa e posterior encaminhamentos que se fizerem necessários.

Esta autorização fica condicionada à aprovação do referido projeto no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em cumprimento aos requisitos da Resolução 466/12 CNS e suas complementares, comprometendo-se o pesquisador a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades. Ressalta-se que tais dados deverão ser utilizados somente para a realização deste estudo, com acesso restrito, não podendo ser utilizado para outros fins além dos previstos no protocolo e/ou consentimento livre e esclarecido, a menos que seja novamente submetido ao CEP para futuras análises e/ou estudos.

Atenciosamente,

Atson Carlos de Souza Fernandes
Pró-Reitor de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação Stricto Sensu
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

PROTOCOLO DE ASSINATURA(S)

O documento acima foi proposto para assinatura digital na plataforma Portal Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Para verificar as assinaturas clique no link: <https://bahianaeducacao.portaldeassinaturas.com.br/Verificar/D8ED-F270-F29C-20EB> ou vá até o site <https://bahianaeducacao.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código abaixo para verificar se este documento é válido.

Código para verificação: D8ED-F270-F29C-20EB



Hash do Documento

270288FC118D0215CA0371997D1D03C13809C438787D6CCA7109DE5F7B6F8F71

O(s) nome(s) indicado(s) para assinatura, bem como seu(s) status em 08/09/2023 é(são) :

- Atson Carlos de Souza Fernandes (Signatário) - ***.995.825-**
em 08/09/2023 09:04 UTC-03:00

Tipo: Certificado Digital



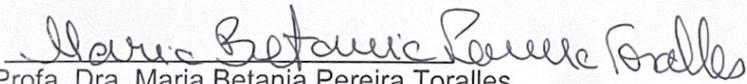
ANEXO 3 – Declaração de Anuência da Instituição Parceira

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

DNA – Centro laboratorial de genética e biologia molecular LTDA

Declaramos que possuímos ciência sobre o escopo do Projeto "Características tumorais e as variantes germinativas de pacientes com câncer hereditário na Bahia" e nossa participação neste, para o qual seremos a Instituição Parceira, responsabilizando-nos solidariamente, em que garantiremos as contrapartidas oferecidas/condições necessárias à execução do Projeto, o qual será executado pelo(a) Proponente Prof. Diego Santana Chaves Geraldo Miguel sob orientação da Profa Dra Cristina Salles.

Salvador Bahia, 11 de agosto de 2023.


Profa. Dra. Maria Betania Pereira Toralles
CPF: 226.279.445-68

**FORMULÁRIO CLÍNICO PARA ESTUDO DE RISCO HEREDITÁRIO DE CÂNCER**Código:
**PQ 120
- FOR 48**

Revisado por:

Núbia Silva
10/06/2022

Aprovado por:

Maria Isabel Sousa
10/06/2022

Página:

72/154

Versão:

03**Informações Gerais (obrigatório)**

Nome completo: _____

Data de Nascimento (DD/MM/AAAA): _____

Médico Solicitante: _____ CRM: _____

ANCESTRALIDADE

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| Europeia Oriental/ Norte Europeu () | Africana () |
| Europa Central/ Leste Europeu () | Asiática () |
| América Latina/Caribe () | Indígena () |
| Outra: | |

História Pessoal de Câncer Sem história pessoal de câncer Mama, invasivo. Idade ao diagnóstico: ____ Bilateral Pré-menopausal Triplo-negativo Mama, *in situ*. Idade ao diagnóstico: ____ Bilateral Pré-menopausal Triplo-negativo Leucemia. Idade ao diagnóstico: ____ Ovário. Idade ao diagnóstico: ____ Intestino. Idade ao diagnóstico: ____ Próstata. Idade ao diagnóstico: ____ Pulmão. Idade ao diagnóstico: ____ Pequenas-células Tabagista Outro: _____ Idade ao diagnóstico: _____**História Familiar de Câncer** Sem história familiar de câncer Com história familiar de câncer

| PARENTESCO | MATERNO | PATERNO | LOCAL DO CÂNCER | IDADE DO DIAGNOSTICO |
|------------|---------|---------|-----------------|----------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--------------------------|-----------------------------------|
|  DNA <small>LABORATÓRIO DE GENÉTICA</small> | TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ESTUDO DE RISCO HEREDITÁRIO DE CÂNCER | | | Código: PQ 120 - FOR 49 |
| | Revisado por: Núbia Silva 10/06/2022 | Aprovado por: Maria Isabel Sousa 10/06/2022 | Página: 73/154 | Versão: 03 |

Eu, _____ através deste consentimento, concordo que seja feito uma análise laboratorial que visa analisar o meu material genético. Foi-me explicado e tenho consciência de que o teste que faço é específico para Estudo de Risco Hereditário de Câncer.

Eu compreendo que amostra de material biológico será coletada. Esta amostra será utilizada com o propósito de tentar determinar se eu sou portador de alterações genéticas (mutações) causadoras desta doença ou se há um aumento do risco de desenvolver a doença com esta alteração genética.

Entendo que, devido às limitações da tecnologia e conhecimento incompleto da ação do gene, algumas alterações do mesmo podem não ser detectadas; e que há a possibilidade de eu ser portador de uma alteração genética, mesmo que o resultado do teste seja negativo. Foi-me explicado que achados no teste podem ter um significado ainda desconhecido ou mesmo sugestivo de doença diferente, da originalmente considerada.

Para testes genéticos, podem ocorrer resultados que não estão diretamente relacionados com o problema atual, mas que, no entanto, podem ser clinicamente importantes para você ou sua família. Esses resultados são chamados de **incidentais** que podem estar relacionados com um risco aumentado de doenças (de que você pode não estar ciente) potencialmente graves e inevitáveis. Como parte do seu termo de consentimento, **você pode decidir se gostaria de ser informado sobre tais resultados incidentais: SIM () NÃO ()**.

Os testes genéticos oferecidos pelo laboratório são considerados os mais avançados no momento em relação à tecnologia genética molecular. Eles constituem processos complexos, utilizam reagentes e equipamentos de última geração, mas não são isentos de chance de ocorrência de erros.

Devido à complexidade dos testes genéticos e as importantes implicações dos seus resultados, os relatórios finais serão enviados de forma confidencial exclusivamente para o meu médico, aconselhador genético ou pessoa designada por mim (pelo paciente).

Eu entendo que a(s) amostra(s) de material(is) biológico(s) coletada(s) não será(ão) usada(s) para pesquisa ou colocada(s) em banco de tecidos, e que só será usada(a) para tal fim com meu consentimento por escrito. Caso não opte em liberar a amostra de DNA para estudo de

| | | | | |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------------|
|  DNA <small>LABORATÓRIO GENÉTICA</small> | TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ESTUDO DE RISCO HEREDITÁRIO DE CÂNCER | | | Código: PQ 120 - FOR 49 |
| | Revisado por: Núbia Silva 10/06/2022 | Aprovado por: Maria Isabel Sousa 10/06/2022 | Página: 74/154 | Versão: 03 |

pesquisa, entendo que ela(s) será(ão) destruída(s) imediatamente após processamento do teste.

Atesto que participei voluntariamente deste teste e entendo que a análise genética processada pelo laboratório não garante minha saúde, do meu filho ainda não nascido ou de outros membros da minha família.

() SIM () NÃO libero minha amostra para estudo ou pesquisa

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente (ou responsável): _____

Data: ____ / ____ / ____



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características tumorais e as variantes germinativas de pacientes com câncer hereditário na Bahia

Pesquisador: CRISTINA SALLES

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 75073223.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.459.434

Apresentação do Projeto:

O câncer pode ser descrito como um crescimento celular anormal originado por uma célula que sofre diversas mutações, as quais lhe conferem as marcas registradas do câncer – características comuns às células neoplásicas, como a evasão ao sistema imune, a angiogênese sustentada e a autossuficiência nos sinais de crescimento. Essas marcas encontradas nas células tumorais são responsáveis pela alta capacidade de replicação celular e pela resistência aos mecanismos de defesa e antitumorais do organismo. Em 2020, estima-se que houve cerca de 19 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas à doença, sendo o continente americano responsável por 20,9% da incidência e 14,2% da mortalidade global. A patologia é a segunda maior causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Na população feminina, o Câncer de Mama é o de maior incidência, estimado em 73 mil (30,1%) casos, seguido do Câncer de Cólon e Reto, com 23 mil (9,7%) casos novos estimados. Entre os homens, o Câncer de Próstata será o mais incidente, com 71 mil (30%) casos novos e, em seguida, o Câncer de Cólon e Reto, com quase 22 mil (9,2%) casos. O câncer é uma doença genômica, visto que é resultado de mutações cumulativas no DNA de uma célula normal. A carcinogênese pode envolver centenas de genes e está relacionada, principalmente aos proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA. A maioria dessas mutações são somáticas, o que significa que

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

ocorrem ao acaso ao longo da vida e estão presentes apenas nas células tumorais, não sendo relacionadas à hereditariedade. Porém, existem, também, as mutações germinativas, que são herdadas verticalmente, ou seja, passadas de pais para filhos, e causam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer. O descobrimento e esclarecimento dessas síndromes e dos genes que as causam permitiu uma melhor compreensão do desenvolvimento do câncer, assim como melhoria de desfechos clínicos, por meio da prevenção através de mudança de hábitos e padrões de rastreio, terapias específicas e indicações de cirurgias profiláticas.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Descrever as características tumorais, familiares e as variantes genéticas germinativas patogênicas causadoras de câncer hereditário em pacientes do estado da Bahia.

Secundários:

Estimar o impacto da avaliação clínica na suspeição de casos de cânceres hereditários pelos médicos assistentes (oncologistas, mastologistas, geneticistas).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam:

Riscos: O principal risco seria o vazamento de informações que permitam a identificação dos indivíduos da amostra. Com relação ao vazamento das informações dos pacientes, a equipe tomará todas as precauções para minimizar este risco, garantindo que o sigilo dos dados do paciente bem como seu anonimato serão resguardados em todas as etapas e após término do estudo. Todas as informações prestadas serão tratadas com alto rigor de confidencialidade e permanecerão compiladas em um banco de dados protegido por senha cujo acesso somente será permitido a equipe de pesquisa. Os dados analisados também já estarão dissociados da identificação dos indivíduos no momento da sua coleta.

Benefícios: Conhecer o perfil das variantes genéticas na população Baiana que estão sabidamente associadas ao aumento de risco de desenvolvimento de câncer, o que possibilita a tomada de medidas populacionais de redução de risco e desenvolvimento de métodos eficazes de rastreio para detecção precoce do principais tumores hereditários.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE e

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

justificam que, o termo de consentimento informado anexado na submissão ao CEP não faz parte do projeto de pesquisa. O documento em questão é utilizado pela instituição parceira (Laboratório que assinou o termo de anuência anexado ao projeto) no momento da assistência aos pacientes, imediatamente antes da coleta dos dados e da amostra biológica. Reiteramos a nossa solicitação de dispensa de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), pois o estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores. Portanto, acreditamos que a necessidade do TCLE trará mais riscos do que benefícios, pois haveria a necessidade de quebra de sigilo da identificação dos indivíduos que possuem diagnóstico de doença oncológica. Seguindo o princípio da não maleficência, o nosso contato muitos meses após a liberação do exame traria malefícios aos pacientes oncológicos, além do fato de que muitos deles já faleceram, e o contato com a família do ente falecido também seria prejudicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia:

Desenho de pesquisa: Estudo de Corte transversal – observacional analítico.

Local: Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular em Salvador, Bahia.

População: pacientes que realizaram painel genético para câncer hereditário (sequenciamento de nova geração de 37 genes, mediante preenchimento de protocolo clínico e assinatura do termo de consentimento informado utilizado para fins laboratoriais) no período de agosto de 2017 a maio de 2023.

Amostra: n=3100 amostra de conveniência. Os dados coletados serão oriundos de todos os pacientes que realizaram os testes genéticos no período citado.

Critério de Inclusão: resultado de exames de indivíduos com síndrome de câncer de mama e ovário hereditário que foram referenciados para avaliação genética a partir de avaliação clínica de seus médicos assistentes (oncologistas, mastologistas e ginecologistas) do estado da Bahia;

Indivíduos que autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

Critério de Exclusão: Pacientes com mutação familiar já identificada.;

Indivíduos que não autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

Desenvolvimento

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

Os pacientes foram encaminhados para a realização do referido teste por seus respectivos médicos assistentes devido a suspeita clínica de uma Síndrome de Predisposição ao Câncer. 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. Os dados foram obtidos dos registros em base de dados do laboratório. As variáveis de pesquisa serão: Gene: categórica, politômica. • Variante genética: categórica, politômica. • Classificação da variante: categórica, politômica. • Sexo: categórica, dicotômica. • Idade: quantitativa, descontínua. • História familiar: categórica e dicotômica. • Procedência: categórica, politômica. • Ancestralidade: categórica, politômica. • Diagnóstico: categórica, politômica. • Tipo histológico de câncer: categórica, politômica. Após a divisão em grupos serão realizadas análises descritivas e aplicação de testes estatísticos específicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- * Folha de rosto: adequadamente apresentada, assinada por pesquisador responsável e responsável institucional da EBMSP;
- * Termo de anuência: apresenta anuência da Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação Stricto Sensu da EBMSP; anuência da instituição coparticipante DNA Centro Laboratorial de Genética e Imunologia Molecular LTDA;
- * Cronograma: coleta de dados prevista para 01/12/2023 a 01/03/2024. Referem envio de relatório ao CEP;
- * TCLE: solicita dispensa e justificam que estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores;
- * Orçamento descrito na PB: R\$ 8.500,00 (orçamento anexo R\$9.000,00). Financiamento próprio.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise bioética desse protocolo de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS e documentos afins, indicamos aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA - FBDC



Continuação do Parecer: 6.459.434

466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1944949.pdf | 18/10/2023 10:40:44 | | Aceito |
| Outros | Carta_do_pesquisador_ao_CEP_assinado.pdf | 18/10/2023 10:39:30 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | CARTA_DE_ANUENCIA_ESCOLA_BAHIANA_DE_MEDICINA.pdf | 12/09/2023 15:34:27 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA_PESQUISADOR_E_INSTITUICAO.pdf | 12/09/2023 15:18:45 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_PESQUISA_COMPLETO.pdf | 18/08/2023 14:09:01 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Orçamento | orcamento_detalhado.xlsx | 18/08/2023 14:08:44 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Outros | FORMULARIO_CLINICO_PROTOCOLO.pdf | 18/08/2023 12:55:49 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_DE_CONSENTIMENTO_INFORMADO_TCI.pdf | 18/08/2023 12:54:57 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |
| Declaração de concordância | TERMO_DE_ANUENCIA_DE_INSTITUICAO_PARCEIRA.pdf | 18/08/2023 12:54:42 | DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



Continuação do Parecer: 6.459.434

SALVADOR, 25 de Outubro de 2023

Assinado por:
Noilton Jorge Dias
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br