Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.33382

VARIANTES GERMINATIVAS E RISCO HEREDITÁRIO DE CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

GERMLINE VARIANTS AND HEREDITARY BREAST CANCER RISK: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

VARIANTES GERMINALES Y RIESGO HEREDITARIO DE CÁNCER DE MAMA: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Isabela Baron Bozzi[1]
Ana Flavia Oliveira Antônio da Silva Carraro[2]
Letícia Dienefy Neves Batista[3]
Kelvin Alves Nazaré[4]

RESUMO: O câncer de mama é uma das neoplasias de maior incidência entre as mulheres, e parte dos casos está associada à predisposição genética hereditária. A identificação de variantes germinativas em genes de suscetibilidade é fundamental para compreender a diversidade do risco da doença. Este estudo teve como objetivo analisar como a identificação e a caracterização de variantes germinativas em genes de alta e moderada penetrância contribuem para a elucidação do risco hereditário do câncer de mama. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS/LILACS, Portal de Periódicos da CAPES e Google Acadêmico, considerando publicações entre 2021 e 2026. Os resultados evidenciaram que variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53 estão associadas a maior predisposição à doença, enquanto CHEK2 e ATM apresentam riscos de moderada penetrância, que variam conforme a variante e as evidências disponíveis. O histórico familiar e as características individuais também influenciam a estimativa do risco. Conclui-se que a caracterização dessas variantes contribui para uma avaliação mais individualizada da predisposição hereditária, embora sejam necessárias novas pesquisas, especialmente com populações brasileiras mais representativas.

Palavras-chave: Câncer de mama. Variantes germinativas. Predisposição genética.

ABSTRACT: Breast cancer is one of the most common neoplasms among women, and some cases are associated with hereditary genetic predisposition. The identification of germline variants in susceptibility genes is essential for understanding the diversity of disease risk. This study aimed to analyze how the identification and characterization of germline variants in high- and moderate-penetrance genes contribute to the elucidation of hereditary breast cancer risk. This is an integrative literature review with a descriptive and qualitative approach, conducted using the PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS/LILACS, CAPES Journal Portal, and Google Scholar databases, considering publications from 2021 to 2026. The results showed that pathogenic or likely pathogenic germline variants in the BRCA1, BRCA2, and TP53 genes are associated with a higher predisposition to the disease, whereas CHEK2 and ATM are associated with moderate-penetrance risks, which vary according to the specific variant and available evidence. Family history and individual characteristics also influence risk assessment. It is concluded that the characterization of these variants contributes to a more individualized assessment of hereditary predisposition, although further research is needed, particularly involving more representative Brazilian populations.

Keywords: Breast câncer. Germline variants. Genetic predisposition.

[1] Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Única de Ipatinga.
[2] Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Única de Ipatinga.
[3] Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário Única de Ipatinga.
[4] Mestrando em Bioquímica e Biologia Molecular pela UFJF-GV. Docente. Centro Universitário Única de Ipatinga.

RESUMEN: El cáncer de mama es una de las neoplasias de mayor incidencia entre las mujeres, y parte de los casos está asociada con la predisposición genética hereditaria. La identificación de variantes germinales en genes de susceptibilidad es fundamental para comprender la diversidad del riesgo de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo analizar cómo la identificación y caracterización de variantes germinales en genes de alta y moderada penetrancia contribuyen a esclarecer el riesgo hereditario del cáncer de mama. Se trata de una revisión integradora de la literatura, de carácter descriptivo y cualitativo, realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS/LILACS, Portal de Revistas de CAPES y Google Académico, considerando publicaciones entre 2021 y 2026. Los resultados evidenciaron que las variantes germinales patogénicas o probablemente patogénicas en los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 están asociadas con una mayor predisposición a la enfermedad, mientras que CHEK2 y ATM presentan riesgos de moderada penetrancia, que varían según la variante y las evidencias disponibles. Los antecedentes familiares y las características individuales también influyen en la estimación del riesgo. Se concluye que la caracterización de estas variantes contribuye a una evaluación más individualizada de la predisposición hereditaria, aunque se necesitan nuevas investigaciones, especialmente con poblaciones brasileñas más representativas.

Palabras clave: Cáncer de mama. Variantes germinales. Predisposición genética.

1 INTRODUÇÃO

O câncer configura-se como um importante problema de saúde pública, apresentando expressivos impactos no Brasil. Entre as mulheres, o câncer de mama (CM) destaca-se como a neoplasia mais incidente, com estimativa de 78.610 novos casos por ano no triênio 2026-2028, correspondendo a aproximadamente 30,0% dos diagnósticos de câncer no sexo feminino (MARTINS, *et al.*, 2026). Além disso, o CM representa a principal causa de mortalidade por câncer entre as brasileiras. Em 2023, a taxa nacional ajustada por idade foi de 12,58 óbitos por 100 mil mulheres, contabilizando mais de 20 mil mortes, com marcantes disparidades regionais e maior concentração nas regiões Sudeste, com 9.706 mortes, e Nordeste com 4.517 mortes (INCA, 2025).

Entre os principais grupos de genes envolvidos na regulação do crescimento e da divisão celular, destacam-se os genes supressores de tumor *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM* e *CHEK2*, atrelados aos mecanismos de resposta aos danos no DNA. A perda de função desses genes compromete a capacidade de reparo do material genético, favorecendo a instabilidade genômica e aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasias (CATTANI e TELK, 2021; SILVA, 2023). Dentre o expressivo volume de diagnósticos de CM, estima-se que cerca de 5% a 10% decorram diretamente de uma predisposição genética hereditária (proporção que atinge entre 15% e 25% em mulheres com histórico familiar positivo). Esse risco é determinado por uma arquitetura genômica heterogênea, composta por mutações em genes de alta penetrância, como *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN* e *STK11* e de moderada penetrância, a exemplo de *PALB2*, *CHEK2*, *ATM* e *BRIP1* (PAL, *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços na investigação genética do CM, a compreensão da predisposição hereditária ainda exige a análise de diferentes genes de suscetibilidade, considerando suas funções biológicas, os tipos de variantes identificadas e suas possíveis repercussões clínicas. A investigação desses fatores é relevante para compreender a heterogeneidade genética da doença e aprimorar a avaliação do risco individual e familiar, permitido elaborar oportunamente um acompanhamento especializado com condutas preventivas e/ou curativas, diminuindo as taxas de mortalidade pelo CM (CALABRESE, *et al.*, 2024).

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar como a identificação e caracterização de variantes germinativas em diferentes genes de predisposição de alta e moderada penetrância contribuem para a elucidação do risco hereditário do câncer de mama. Parte-se da hipótese de que a identificação de variantes germinativas em genes de diferentes níveis de penetrância contribui, em graus distintos, para a avaliação do risco hereditário de câncer de mama, conforme as evidências científicas disponíveis. Portanto, a pergunta de pesquisa deste estudo é: "Como a identificação e a caracterização de variantes germinativas em genes de alta e moderada penetrância contribuem para a elucidação do risco hereditário de câncer de mama?"

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo e qualitativo. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Google Acadêmico, durante os meses de setembro e outubro de 2026.

A estratégia de busca foi estruturada a partir de descritores controlados cadastrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings), incluindo “Neoplasias da Mama” (*Breast Neoplasms*), “Variabilidade Genética” (*Genetic Variation*), “Mutação Germinativa” (*Germ-Line Mutation*) e “Predisposição Genética para Doença” (*Genetic Predisposition to Disease*). Os descritores relacionados à variabilidade genética, às mutações germinativas e à predisposição genética foram combinados entre si pelo operador booleano OR, por representarem termos alternativos, e associados ao descritor referente ao câncer de mama por meio do operador AND. Dessa forma, a estratégia geral de busca foi estruturada da seguinte maneira: ("*Breast Neoplasms*") AND ("*Genetic Variation*" OR "*Germ-Line Mutation*" OR "*Genetic*

Predisposition to Disease"). A estratégia foi adaptada às especificidades de cada base de dados, considerando os campos de busca e as particularidades de indexação.

Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas publicados entre 2021 e 2026, nos idiomas português e inglês, que apresentassem texto completo disponível e abordassem aspectos relacionados à predisposição genética hereditária ao câncer de mama, especialmente variantes germinativas, genes de suscetibilidade, níveis de penetrância e estimativas de risco. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos cujo escopo divergisse da investigação e caracterização de variantes germinativas no câncer de mama, publicações duplicadas, resumos de anais de eventos, artigos de opinião, relatos informais e materiais sem processo de revisão por pares (*peer review*).

A seleção dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2* e *ATM* foi realizada com base na relevância e na disponibilidade de evidências científicas identificadas durante o levantamento bibliográfico. Esses cinco genes foram priorizados por apresentarem maior volume de informações e dados científicos nas publicações selecionadas, especialmente em relação às variantes germinativas, aos níveis de penetrância e à associação com o risco hereditário de câncer de mama. Dessa forma, a escolha permitiu aprofundar a análise e estabelecer uma comparação entre genes de alta e moderada penetrância, considerando as evidências disponíveis na literatura.

Após a triagem inicial por meio da leitura dos títulos e resumos, os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra, a fim de verificar sua adequação aos critérios estabelecidos. Em seguida, os dados obtidos foram analisados e sintetizados de forma descritiva e comparativa, sendo organizados em quatro eixos temáticos: fundamentos da predisposição genética ao câncer de mama; arquitetura genômica e espectro de variantes; distribuição epidemiológica, ancestralidade e variantes fundadoras; e correlações genótipo-fenótipo e risco acumulado de câncer de mama.

Como limitações da pesquisa, destacam-se a delimitação temporal das publicações, a heterogeneidade dos estudos incluídos quanto às populações investigadas e às estimativas de risco, além das constantes atualizações na classificação das variantes genéticas, fatores que podem influenciar a comparação e a interpretação das evidências disponíveis.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fundamentos da predisposição genética ao câncer de mama

As alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento do CM podem ser classificadas em germinativas ou somáticas, de acordo com sua origem e possibilidade de transmissão hereditária. As variantes germinativas estão presentes nas células reprodutivas e podem ser transmitidas dos pais aos filhos durante a concepção. Quando herdadas, passam a integrar o material genético do indivíduo desde o início do desenvolvimento embrionário, estando presentes em praticamente todas as células do organismo. Por outro lado, as variantes somáticas surgem em células não reprodutivas ao longo da vida e não são transmitidas aos descendentes. Essa distinção é importante para compreender a diferença entre os cânceres hereditários e aqueles associados a alterações genéticas adquiridas (SILVA, 2023).

No câncer de mama hereditário (CMH), a presença de variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes de predisposição pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença. Essas alterações são frequentemente transmitidas por herança autossômica dominante, na qual cada filho de uma pessoa portadora heterozigota apresenta 50% de probabilidade de herdar a variante genética. Os casos hereditários podem apresentar histórico familiar em diferentes gerações, diagnóstico em idades mais jovens e determinadas características tumorais (SILVA, 2024).

As variantes somáticas, por sua vez, podem surgir em decorrência de erros na replicação do DNA, exposição a agentes capazes de provocar alterações genéticas ou falhas nos mecanismos de reparo celular. Quando atingem genes envolvidos no controle da proliferação e da sobrevivência celular, algumas dessas alterações favorecem o crescimento tumoral (NIK-ZAINAL, *et al.*, 2016).

A penetrância gênica é conceituada como a probabilidade de um indivíduo portador de uma variante patogênica germinativa específica manifestar clinicamente o fenótipo da doença ao longo da vida. No âmbito do CMH, a diferenciação entre os genes de suscetibilidade fundamenta-se na magnitude do risco acumulado ou relativo determinado por essas alterações genéticas, tomando como parâmetro o enquadramento normativo da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Os genes de alta penetrância caracterizam-se por conferir um risco acumulado de desenvolver câncer de mama superior a 40% a 50% ao longo da vida, em relação à população geral. Em contrapartida, os genes de moderada penetrância situam-se em uma faixa de risco intermediário, estimada entre 20% e 40%, configurando uma predisposição

clinicamente relevante, embora com impacto quantitativo individual inferior ao do grupo de alta penetrância (PATEL e ADRADA, 2024).

Com base nas diretrizes da NCCN e nas sínteses da literatura, os genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* são classificados na categoria de alta penetrância. A identificação de mutações nesses genes está associada a um risco substancial da doença e a síndromes oncogenéticas bem estabelecidas. Juntamente com os demais genes dessa classificação representam 80% dos casos de CMH com etiologia genética identificada. Por outro lado, o grupo de moderada penetrância engloba genes atuantes principalmente nas vias de reparo de DNA e controle do ciclo celular, destacando-se *CHEK2* e *ATM*, em conjunto com os outros genes pertencentes a essa categoria, contribuem com 2 a 3% dos casos (PAL, *et al.*, 2024).

3.2 Arquitetura genômica e espectro de variantes

Os genes *BRCA1 (Breast cancer gene 1)* e *BRCA2 (Breast cancer gene 2)* são supressores tumorais associados à predisposição do CMH. Suas proteínas contribuem para a manutenção da estabilidade genômica, especialmente por meio da recombinação homóloga, mecanismo que utiliza uma sequência de DNA homóloga como modelo para reparar quebras nas duas fitas da molécula. Variantes patogênicas nesses genes podem comprometer esse processo e favorecer o acúmulo de alterações genéticas relacionadas à transformação celular (ATUATI, *et al.*, 2021; YAMAMOTO e HIRASAWA, 2022).

Embora participem do mesmo mecanismo de reparo do DNA, os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham funções diferentes e complementares. O gene *BRCA1*, localizado no cromossomo 17, codifica uma proteína que atua principalmente nas etapas iniciais do reparo, ajudando a identificar e preparar as regiões danificadas do DNA. Nesse processo, a proteína BRCA1 atua em conjunto com BARD1, contribuindo para que o reparo ocorra de maneira adequada (SALUNKHE, *et al.*, 2024).

Já o gene *BRCA2*, localizado no cromossomo 13, codifica uma proteína que auxilia a atuação de RAD51, responsável por participar da busca de uma sequência de DNA semelhante para orientar o reparo. Além disso, a proteína BRCA2 contribui para proteger estruturas envolvidas na duplicação do DNA. Dessa forma, enquanto a proteína BRCA1 participa principalmente do reconhecimento dos danos e do recrutamento de fatores envolvidos no reparo, a proteína BRCA2 atua diretamente na recombinação homóloga, auxiliando no recrutamento e na estabilização da proteína RAD51 sobre o DNA danificado (KHALIZIEVA, *et al.*, 2025).

Além de participar do reparo do DNA, a proteína BRCA2 também ajuda a proteger as estruturas envolvidas em sua duplicação. Nesse sentido, Kwon, *et al.* (2023) observaram que alterações em uma região específica dessa proteína, chamada C-terminal, prejudicaram a atuação de RAD51 e a proteção das forquilhas de replicação do DNA. Isso indica que alterações na função de BRCA2 podem comprometer tanto o reparo quanto a duplicação adequada do DNA.

Quando variantes patogênicas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* comprometem a recombinação homóloga, a célula apresenta redução da capacidade de reparar corretamente as quebras de dupla fita do DNA por esse mecanismo. Embora existam outras vias de reparo celular, algumas delas, como a junção de extremidades não homólogas, podem apresentar menor precisão, especialmente quando utilizadas em situações de deficiência da recombinação homóloga. Como consequência, podem ocorrer erros durante o reparo, favorecendo o acúmulo de alterações genéticas e a instabilidade genômica. Essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de tumores, ajudando a explicar a relação entre esses genes e o maior risco de CMH (SOUSA e JESUS, 2025).

A diversidade dessas alterações também pode ser observada em estudos realizados com pacientes brasileiras. As variantes germinativas patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas à síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (SCMOH). No estudo de Guindalini, *et al.* (2022), dentre as alterações identificadas em pacientes brasileiras com CM, destacam-se as variantes c.5266dupC e c.3331_3334delCAAG no gene *BRCA1*, que apresentaram maior frequência no estudo. No gene *BRCA2*, foram identificadas variantes recorrentes, como c.156_157insAlu e c.2808_2811delACAA. Esses resultados evidenciam a diversidade de alterações germinativas relacionadas à predisposição ao CMH.

Além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, o gene *TP53* (*tumor protein p53*) também desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade genética e na prevenção do desenvolvimento tumoral. Esse gene é um supressor tumoral localizado na região 17p13.1 do cromossomo 17 e codifica a proteína p53, importante reguladora da resposta celular ao estresse e aos danos no DNA. Por contribuir para a manutenção da estabilidade genética, a p53 é frequentemente descrita como "guardiã do genoma". Quando identifica danos, pode interromper o ciclo celular para permitir o reparo; se as lesões não puderem ser corrigidas adequadamente, também pode participar da ativação da apoptose, que é o processo de morte celular programada (BLONDEAUX, *et al.*, 2023).

Quando a função de p53 é comprometida, células com alterações genéticas podem continuar se multiplicando, o que favorece a formação de tumores. Entre as variantes germinativas identificadas no gene *TP53*, destaca-se c.1010G>A (p.Arg337His), conhecida como p.R337H, considerada uma variante fundadora na população brasileira (PINTO e ZAMBETTI, 2020).

Assim como *TP53*, o gene *CHEK2* também participa dos mecanismos celulares responsáveis pela manutenção da estabilidade genômica. Esse gene, conhecido como *checkpoint kinase* 2, codifica a proteína quinase CHK2, que atua na resposta aos danos no DNA, especialmente na transmissão de sinais envolvidos no controle do ciclo celular. Nesse mesmo processo, destaca-se o gene *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*), que codifica uma proteína responsável pela sinalização de quebras de dupla fita do DNA. A atuação dessas proteínas contribui para que as células respondam às lesões genéticas antes de prosseguir com a divisão celular (MUKHTAR, *et al*., 2024).

Após a ocorrência de quebras de dupla fita, a ATM é ativada e promove a fosforilação de proteínas envolvidas na resposta ao dano, incluindo a CHK2. A fosforilação consiste na adição de grupos fosfato que podem modificar a atividade das proteínas. Uma vez ativada, a CHK2 participa da regulação de proteínas relacionadas ao controle do ciclo celular, ao reparo do DNA e à apoptose. Dessa forma, a via ATM-CHK2 contribui para impedir a propagação de células com alterações genéticas não reparadas. Alterações germinativas que comprometam a atividade dessas proteínas podem prejudicar a resposta aos danos no DNA e favorecer a instabilidade genômica (ALONSO, *et al*., 2024).

As variantes germinativas em *CHEK2* e *ATM* podem apresentar diferentes efeitos sobre a estrutura e a função das proteínas codificadas. Entre as alterações investigadas estão as variantes truncantes, que podem resultar na produção de proteínas incompletas, e as variantes missense, caracterizadas pela substituição de um aminoácido. A associação dessas alterações com o CM não é uniforme, pois depende do efeito funcional e das evidências disponíveis para cada variante (DORLING, *et al*., 2021).

Entre as variantes mais estudadas em *CHEK2*, destacam-se c.1100delC e c.470T>C (p.Ile157Thr), também denominada I157T. A variante c.1100delC corresponde à deleção de um nucleotídeo que altera o quadro de leitura e pode produzir uma proteína truncada. Já a I157T é uma variante missense que provoca a substituição de isoleucina por treonina na posição 157 da proteína CHK2. Essas alterações apresentam diferentes associações com o risco hereditário de CM (GARMENDIA, *et al*., 2024).

No gene *ATM*, a variante missense c.7271T>G destaca-se por sua associação com risco elevado de CM em estudos familiares. Uma investigação anterior, discutida por Renault, *et al.* (2022), estimou penetrância de 52% até os 80 anos, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre 28% e 80%, para portadoras dessa alteração. Essa estimativa se refere especificamente à variante c.7271T>G e demonstra que determinadas alterações em *ATM* podem apresentar riscos superiores aos geralmente atribuídos ao gene.

A análise dos genes apresentados evidencia que a predisposição hereditária ao CM está relacionada a diferentes mecanismos moleculares e não depende de uma única alteração genética. Enquanto *BRCA1* e *BRCA2* atuam principalmente nos processos de reparo do DNA por recombinação homóloga, *TP53* participa da resposta aos danos genéticos e da regulação da sobrevivência celular; *CHEK2* e *ATM* integram vias de sinalização envolvidas no controle do ciclo celular. Nesse contexto, diferentes variantes identificadas em um mesmo gene podem apresentar consequências funcionais distintas e estar associadas a diferentes magnitudes de risco para o desenvolvimento da doença. Dessa forma, a identificação e a classificação da variante específica, considerando o tipo de alteração molecular e seus possíveis efeitos sobre a função da proteína, são fundamentais para compreender a heterogeneidade genética do CM (KWON, *et al.*, 2023; DORLING, *et al.*, 2021).

3.3 Correlações genótipo-fenótipo e risco acumulado de câncer de mama

O risco de desenvolvimento do CM não é idêntico para todas as pessoas, podendo variar conforme o gene e a variante identificados, o histórico familiar e outros fatores individuais. Um estudo prospectivo apresentou estimativas de risco cumulativo de CM até os 80 anos de aproximadamente 72% para portadoras de variantes patogênicas em *BRCA1* e 69% para portadoras de variantes patogênicas em *BRCA2* (KUCHENBAECKER, *et al.*, 2017; SOKOLOVA, *et al.*, 2023). No contexto brasileiro, estudos também apontam diferenças nas frequências de variantes identificadas entre as populações investigadas, destacando a heterogeneidade genética do país e a necessidade de pesquisas mais representativas para caracterizar esse perfil com maior precisão (CATTANI e TELK, 2021).

Essa variação no risco também foi observada em um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2026, que avaliou mulheres submetidas a testes genéticos para *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse estudo, o risco acumulado de CM até os 80 anos foi estimado em 62,1% para portadoras de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *BRCA1* e em 66,1% para portadoras dessas variantes em *BRCA2*. Na população geral utilizada para comparação, a estimativa foi de

12,0%. Além disso, o histórico familiar influenciou o risco observado: entre as portadoras de variantes patogênicas, a incidência acumulada chegou a 86,3% naquelas com pelo menos dois parentes de primeiro grau afetados, em comparação com 55,8% entre aquelas sem parentes de primeiro grau com histórico de CM. Esses resultados demonstram a importância de considerar simultaneamente os achados genéticos e a história familiar na avaliação do risco, embora as estimativas não constituam uma previsão individual de desenvolvimento da doença (DOSSA, *et al.*, 2026).

Além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, variantes germinativas patogênicas em *TP53* também estão associadas à predisposição hereditária a diferentes tipos de câncer, incluindo o CM. Estimativas históricas apontaram uma incidência cumulativa de câncer entre 73% e 100% até os 70 anos em portadores dessas variantes, com valores próximos de 100% entre as mulheres. Entretanto, essas estimativas foram construídas principalmente a partir de famílias com histórico expressivo de câncer, o que pode ter superestimado a penetrância. O risco também varia conforme o tipo de variante e a presença de fatores modificadores, não devendo ser interpretado como um percentual único aplicável a todos os portadores (FREBOURG, *et al.*, 2020).

Nesse contexto, Blondeaux, *et al.* (2023) estimam que mulheres portadoras de variantes germinativas patogênicas no gene *TP53* apresentam risco de 80% a 90% de desenvolver CM ao longo da vida. Essa estimativa reforça a relevância desse gene na predisposição hereditária à doença. Contudo, deve ser interpretada considerando as características das populações estudadas e a variabilidade individual, uma vez que não representa uma previsão exata do risco para cada pessoa.

Além dos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*, que estão associados a uma elevada predisposição hereditária ao CM, outros genes também contribuem para o risco de desenvolvimento da doença, como *CHEK2* e *ATM*. Esses dois genes são geralmente classificados como de moderada penetrância, embora a magnitude do risco varie conforme a variante identificada e as características individuais e familiares (GRAFFEO, *et al.*, 2022).

Em relação ao gene *CHEK2*, um estudo com 150 mulheres investigou diferenças entre portadoras das variantes c.1100delC e c.470T>C (p.Ile157Thr), conhecida como I157T. Entre as participantes, 104 eram portadoras de c.1100delC e 46 de I157T. A frequência de histórico pessoal de CM foi de 44,2% e 32,6%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,181). Esses percentuais representam a frequência de CM observada na amostra

estudada e não devem ser interpretados como estimativas de risco ao longo da vida (GARMENDIA, *et al.*, 2024).

Ainda em relação a *CHEK2*, as estimativas de risco absoluto contribuem para compreender a relevância clínica das variantes truncantes. Para mulheres portadoras dessas alterações, foi estimado risco cumulativo de CM de aproximadamente 25% até os 80 anos, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre 19% e 30%, em comparação com cerca de 12% na população geral de referência. Esses resultados reforçam a importância de distinguir o risco relativo, que expressa a magnitude da associação, do risco absoluto, que representa a probabilidade estimada de desenvolver a doença em determinado período (MUKHTAR, *et al.*, 2024).

Quanto ao gene *ATM*, uma análise populacional australiana investigou o risco associado a variantes patogênicas heterozigóticas, utilizando informações familiares e modelos de segregação genética. O risco cumulativo estimado de CM até os 80 anos foi de 13%, com IC95% entre 4,6% e 30%. A razão de risco estimada foi de 1,32, com IC95% entre 0,45 e 3,87 e valor de p igual a 0,6. Como o resultado não apresentou significância estatística e o intervalo de confiança foi amplo, essa estimativa deve ser interpretada com cautela. Os achados evidenciam a importância de considerar as incertezas estatísticas e as características da população investigada na avaliação do risco hereditário associado a *ATM* (RENAULT, *et al.*, 2022).

A análise conjunta dos estudos evidencia que a identificação de variantes germinativas em genes de predisposição contribui para a compreensão das diferenças no risco do CMH. Os resultados apresentados para *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* demonstram a relevância desses genes na predisposição à doença, enquanto as evidências referentes a *CHEK2* e *ATM* indicam que a magnitude do risco também depende das características das variantes analisadas e da consistência dos dados disponíveis. Essa diferença reforça a importância de distinguir a penetrância associada a determinado gene ou variante das estimativas observadas em grupos específicos de pacientes (DOSSA, *et al.*, 2026; BLONDEAUX, *et al.*, 2023).

Além disso, os estudos que consideraram o histórico familiar demonstram que a interpretação do risco não deve se limitar ao resultado do teste genético, mas integrar informações clínicas e familiares. No caso de *ATM*, a ausência de significância estatística e a amplitude do intervalo de confiança evidenciam que determinadas estimativas ainda apresentam incertezas, limitando conclusões definitivas. Portanto, a identificação e a caracterização das variantes germinativas contribuem para uma avaliação mais individualizada do risco hereditário, desde que sejam consideradas a classificação da variante, as evidências de

associação com a doença e as limitações dos estudos disponíveis (MUKHTAR, *et al.*, 2024; RENAULT, *et al.*, 2022).

4 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar como a identificação e a caracterização de variantes germinativas em genes de alta e moderada penetrância contribuem para a elucidação do risco hereditário do câncer de mama. A partir da análise dos estudos selecionados, observou-se que variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes como *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* estão associadas a estimativas elevadas de risco, enquanto os achados referentes a *CHEK2* e *ATM* demonstram que a predisposição também pode ocorrer em genes de moderada penetrância, embora com diferentes magnitudes de risco e níveis de evidência. Além disso, a caracterização das variantes permitiu identificar diferenças relacionadas às alterações moleculares e às manifestações clínicas descritas nas populações estudadas.

Dessa forma, os resultados indicam que a identificação de variantes germinativas em genes associados à predisposição ao câncer de mama, com diferentes níveis de penetrância, contribui para a avaliação do risco hereditário da doença. Entretanto, essa avaliação não deve se basear exclusivamente na identificação de uma alteração genética, sendo necessário considerar sua classificação clínica, as evidências de associação com a doença, as estimativas de risco disponíveis, o histórico familiar e as características individuais. Ressalta-se que a presença de uma variante em determinado gene não implica, necessariamente, aumento do risco de câncer de mama, uma vez que a interpretação depende de sua classificação e das evidências científicas disponíveis. Além disso, as estimativas de risco descritas na literatura devem ser interpretadas considerando as variantes efetivamente investigadas e as limitações metodológicas de cada estudo, evitando sua generalização para todas as variantes de um mesmo gene.

Conclui-se que a análise integrada das características moleculares e clínicas das variantes germinativas constitui uma ferramenta importante para compreender a heterogeneidade genética do câncer de mama e aprimorar a avaliação da predisposição hereditária. Contudo, a heterogeneidade dos estudos e as diferenças entre as populações investigadas limitam a comparação direta das estimativas de risco. Nesse sentido, são necessárias novas pesquisas, especialmente com populações brasileiras mais representativas, que ampliem a caracterização das variantes e permitam estimativas de risco mais precisas. Esses avanços poderão contribuir para o aprimoramento da avaliação individual e familiar e para estratégias de acompanhamento mais adequadas ao perfil genético de cada pessoa.

REFERÊNCIAS

ALONSO, Natalia *et al*. Association between missense variants of uncertain significance in the CHEK2 gene and hereditary breast cancer: a cosegregation and bioinformatics analysis. Frontiers in Genetics, v. 14, art. 1274108, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1274108.

ATUATI, Samuel Felipe; ANDRADE, Vera Regina Medeiros; DIEL, Vanessa Backes Nascimento. A genética e a epigenética no câncer de mama: um estudo de revisão. Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas, Santo Ângelo, v. 5, n. 2, p. 13–24, 2021. DOI: https://doi.org/10.31512/ricsb.v5i2.626.

BLONDEAUX, Eva *et al*. Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: a narrative review. Cancer Treatment Reviews, v. 114, art. 102522, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102522.

CALABRESE, Alessandra; VON ARX, Claudia; TAFUTI, A. A.; PENSABENE, Matilde; DE LAURENTIIS, Michelino. Prevention, diagnosis and clinical management of hereditary breast cancer beyond BRCA1/2 genes. Cancer Treatment Reviews, v. 129, art. 102785, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102785.

CATTANI, Fernanda; TELK, Eduarda Gabriele. Prevalence of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes and Predisposition to Hereditary Breast Cancer in Brazilians: Systematic Review. Revista Cereus, v. 13, n. 3, p. 99–110, 2021.

DORLING, Leila *et al*. Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 5, p. 428-439, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948.

DOSSA, F.; METCALFE, K.; ANTE, Z.; LIU, N.; LERNER-ELLIS, J.; EISEN, A.; BAXTER, N. N. Breast and ovarian cancer among individuals undergoing BRCA1 and BRCA2 testing. JAMA Network Open, v. 9, n. 7, e2626334, 2026. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2026.26334.

FREBOURG, Thierry *et al*. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. European Journal of Human Genetics, v. 28, n. 10, p. 1379–1386, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4.

GARMENDIA, Diego *et al*. Comparing cancer risk management between females with truncating CHEK2 1100delC versus missense CHEK2 I157T variants. Genes, v. 15, n. 7, art. 881, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/genes15070881.

GRAFFEO, R. *et al*. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. The Breast, v. 65, p. 32-40, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.003.

GUINDALINI, Rodrigo Santa Cruz, *et al*. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. Scientific Reports, v. 12, art. 4190, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1.

INCA (Brasil). Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números 2025. Rio de Janeiro: INCA, 2025. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17733. Acesso em: 3 out. 2026.

KHALIZIEVA, Anna *et al*. BRCA1 and BRCA2: from cancer susceptibility to synthetic lethality. Genes & Development, v. 39, n. 1-2, p. 86-108, 2025. DOI: https://doi.org/10.1101/gad.352083.124.

KUCHENBAECKER, Karoline B. *et al*. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA, v. 317, n. 23, p. 2402–2416, 2017. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112.

KWON, Youngho *et al*. DNA binding and RAD51 engagement by the BRCA2 C-terminus orchestrate DNA repair and replication fork preservation. Nature Communications, v. 14, n. 1, art. 432, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-36211-x.

MARTINS, L. F. L.; CHAVES, G. V.; OLIVEIRA, J. F. P.; SOUZA, L. B. L. de; CHAGAS NETO, P.; CARVALHO, F. N. de; VASCONCELOS, G. M. de; DIAS, M. B. K.; MELLO, M. S. de C. Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. Revista Brasileira de Cancerologia, *[S. l.]*, v. 72, n. 2, p. e–025587, 2026. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587.

MUKHTAR, Toqir K. *et al*. Protein-truncating and rare missense variants in ATM and CHEK2 and associations with cancer in UK Biobank whole-exome sequence data. Journal of Medical Genetics, v. 61, n. 11, p. 1016-1022, 2024. DOI: https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110127.

NIK-ZAINAL, Serena *et al*. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature, v. 534, n. 7605, p. 47–54, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/nature17676.

PAL, M.; DAS, D.; PANDEY, M. Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. World Journal of Surgical Oncology, v. 22, art. 271, p. 1-15, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12957-024-03553-9.

PATEL, M. M.; ADRADA, B. E. Hereditary breast cancer: BRCA mutations and beyond. Radiologic Clinics of North America, v. 62, n. 4, p. 627–642, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rcl.2023.12.014.

PINTO, Emilia Modolo; ZAMBETTI, Gerard P. What 20 years of research has taught us about the TP53 p.R337H mutation. Cancer, v. 126, n. 21, p. 4678–4686, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.33143.

RENAULT, Anne-Laure *et al*. Population-based estimates of age-specific cumulative risk of breast cancer for pathogenic variants in ATM. Breast Cancer Research, v. 24, art. 24, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s13058-022-01518-y.

SALUNKHE, Sameer *et al*. Promotion of DNA end resection by BRCA1–BARD1 in homologous recombination. Nature, v. 634, n. 8033, p. 482–491, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-024-07910-2.

SILVA, Ana Carolina Branco Neves. Variantes patogênicas em genes de alta penetrância em predisposição ao câncer de mama hereditário. 2024. 85 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

SILVA, Yasmin Rodrigues da. Hereditariedade do câncer de mama: uma revisão bibliográfica. 2023. 73 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Instituto Federal de Goiás, Câmpus Águas Lindas de Goiás, Águas Lindas de Goiás, 2023.

SOKOLOVA, A. *et al*. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. Histopathology, v. 82, n. 1, p. 70-82, 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/his.14808.

SOUSA, Ana Maria Santos; JESUS, Caroline Martins de. A relação entre alterações genéticas e hormonais no desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Observatório de la Economía Latinoamericana, v. 23, n. 11, p. 1-17, 2025. DOI: https://doi.org/10.55905/oelv23n11-191.

YAMAMOTO, Hideki; HIRASAWA, Akira. Homologous recombination deficiencies and hereditary tumors. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 1, art. 348, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23010348.