



Mapa
Genoma Brasil

Coleta e Registro de Dados em Medicina Genômica

Subprojeto I - Oncologia

Livro 4



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo



PROADI-SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Projeto Mapa Genoma Brasil

BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Gerente Executivo PROADI SUS:

Dante Dianezi Gambardella

Coordenadora Projeto Mapa Genoma Brasil

Mariana Beraldo da Costa Saad

Coordenador Projeto Qualificação e Treinamento

José Pereira de Souza

Assessoria Técnica

Erika Maria Monteiro Santos

Natalia Campacci

Autor

Pablo De Nicola

Equipe Qualificação e Treinamento

Cristiane da Fonseca Amancio

Fernando Alves Alencar de Moura

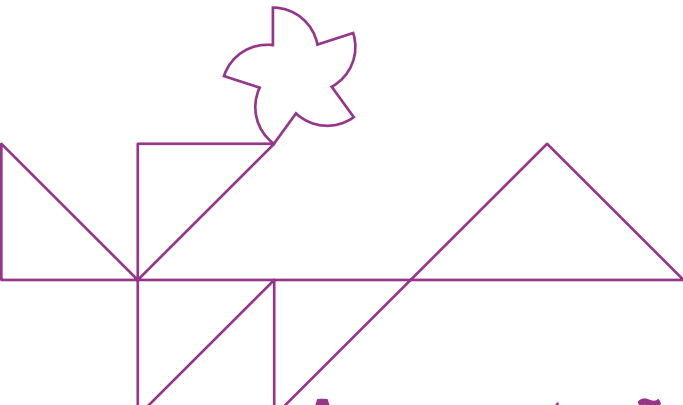
Giovanna Tiemi Goto Forniellles

Luanda Guimarães da Silva

Lucas Campacci

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.





Apresentação

Olá Prezado(a) Colega,

Eu convido você a estudar o conteúdo do curso.

Ele foi concebido para fornecer informações que possibilitem o seu ingresso no projeto PROADI "Saúde de Precisão: Correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares".

Seguimos com a unidade "Complexidade da Informação Genética".
Nesta semana falaremos sobre a variação genética.

Agradeço a oportunidade de compartilhar esses conceitos com vocês.

Pablo De Nicola

Bons estudos!

Su má rio



1 Variação genética

Variações genômicas **06**

Variações cromossômicas **07**

Variações gênicas **09**

2 Variantes genéticas e desenvolvimento de doenças

Variantes genéticas quanto ao tipo de alteração na codificação da proteína **14**

Variante silenciosa **14**

Variante neutra **15**

Variante missense **16**

Variante sem sentido (ou nonsense) **17**

Variante de mudança de leitura (ou frameshift) **18**

Classificação das variantes quanto à associação à doença **19**

Variante benigna **20**

Variante provavelmente benigna **20**

Variante de significado incerto (VUS) **20**

Variante provavelmente patogênica **20**

Variante patogênica **21**

Referências **23**

1. Variação genética

Como pode ser observado, a organização da informação genética é complexa. Com a conclusão do sequenciamento do genoma humano, muita atenção tem sido direcionada à descoberta e à catalogação da variação no sequenciamento entre diferentes indivíduos (incluindo tanto indivíduos saudáveis como àqueles com várias doenças) e entre diferentes populações ao redor do mundo. Há muitas dezenas de milhares de variantes comuns que são vistas numa frequência significativa em uma ou mais populações. Além disso, há variantes muito raras, muitas das quais provavelmente só existem em somente um ou poucos indivíduos. Todo e qualquer tipo de variação pode influenciar a função biológica e, portanto, deve ser contabilizada em qualquer tentativa de compreender a contribuição da genética à saúde humana (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Assim, as variações genéticas no DNA são alterações no DNA em relação

ao DNA considerado populacional. Ou seja, temos uma sequência de um gene que é observada na maioria da população, e podemos observar variações nessa sequência (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Anteriormente, para alterações no DNA se utilizava o termo mutação. No entanto, uma vez que esse termo está associado à ocorrência de doença, optou-se por alterar o termo para variação genética. Isso porque nem toda alteração genética está associada à ocorrência de doenças.

A maioria das variações genéticas não está associada ao desenvolvimento de doenças. Temos variações genéticas que correspondem a variação entre as pessoas, levando a composição genética única que cada ser humano possui.

As variações genéticas podem ser classificadas em três categorias:

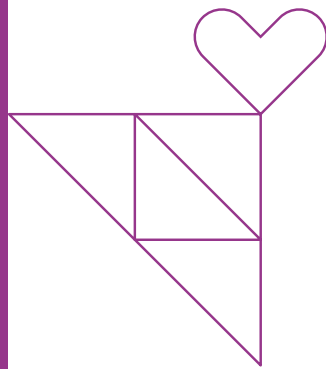
genômicas, cromossômicas e gênicas.

Você sabia?

A trissomia do cromossomo 21, resulta em diversas alterações neurológicas, cardiovasculares, dentre essas, se observa um maior risco no desenvolvimento de tumores hematológicos (leucemias e linfomas).

A criança portadora da Síndrome de Down que desenvolve leucemia, apresenta uma doença de risco elevado para recidivas, uma vez que a doença é mais agressiva.





Variações genômicas

As variações genômicas são aquelas que afetam o número de cromossomos em uma célula. Como exemplo mais conhecido, temos a Síndrome de Down, na qual observamos três (e não duas) cópias do cromossomo 21, sendo observada a trissomia do cromossomo 21 (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016)(Figura 1). uma sequência idêntica ou uma forma com algumas diferenças, e isso é chamado de alelo. O indivíduo recebe um dos pares dos cromossomos do pai e o outro, da mãe (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

A Figura 1 apresenta um cariótipo com os 22 autossomos e os cromossomos sexuais.

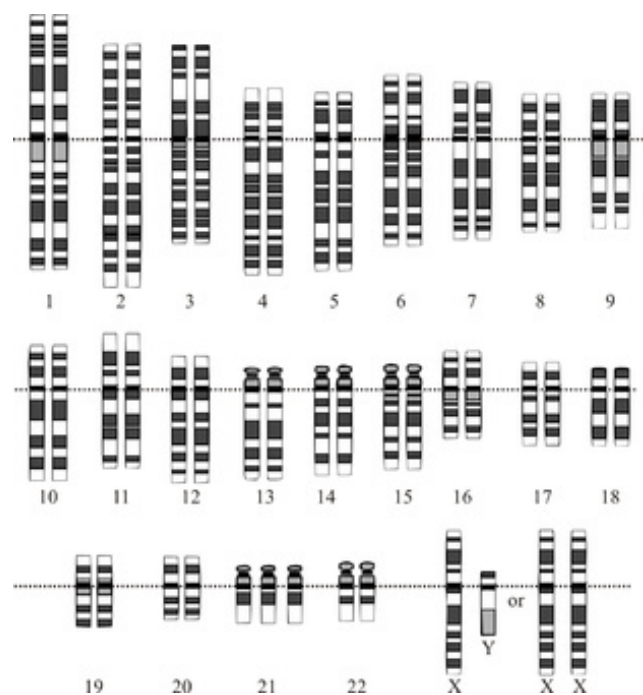


Figura 1. Mutação genômica – trissomia do cromossomo 21. É possível observar três cromossomos 21 que estão associados à Síndrome de Down.

O ser humano possui 23 pares de cromossomos, sendo 22 autossomos e um par de cromossomos sexuais (XX no sexo feminino e XY no sexo masculino).

A quantidade de cromossomos normal em uma célula é denominada euploidia. Já as variações genômicas alteram o número de cromossomos, e resultam em uma célula com aneuploidia. A aneuploidia é uma característica observada na célula neoplásica, uma vez que o tumor cresce de forma desorganizada, tem o DNA desorganizado, resultando em células com quantidade anormal de cromossomos. Já as variações que alteram a estrutura dos cromossomos são denominadas variações cromossômicas (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Variações cromossômicas

Nas variações cromossômicas podem ser observadas deleções (apagamento) de pedaços de cromossomos, adições, inversões (um pedaço do cromossomo fica de “ponta cabeça”, ou seja, a sequência do DNA é invertida), e translocações (nas translocações, dois cromossomos trocam pedaços, e com isso se alteram a sequência de dois cromossomos) (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Dentre as variações cromossômicas, podemos citar a translocação entre o cromossomo 9 e o cromossomo 22. Nesta translocação, observamos quebra e troca de material entre os dois cromossomos. Essa translocação dá origem ao cromossomo Filadélfia (Ph⁺), que foi descrito em 1976 como causador de leucemia mieloide crônica. A leucemia mieloide crônica pode ocorrer em razão a uma proteína de fusão BCR-ABL. A proteína de fusão ocorre porque no cromossomo está o gene BCR e no cromossomo está o gene ABL. Na forma normal, portanto, esses genes produzem a proteína BCR e a ABL de forma separada. Com a translocação, a sequência do gene BCR recebe a sequência do gene ABL, formando a sequência BCR-ABL, que leva a produção de uma proteína BCR-ABL. Essa proteína estimula as células da linhagem mieloide (leucócitos), o que leva a uma proliferação exagerada, com o desenvolvimento da leucemia mieloide.

A compreensão desse exemplo é importante, porque a partir do entendimento do mecanismo que causa a leucemia mieloide crônica, os cientistas conseguiram desenvolver uma droga-alvo para tratamento da doença.

Você sabia?

O imatinibe (nome comercial Glivec®) é chamado de inibidor de tirosina-quinase, porque ele inibe uma reação química causada pela tirosina que está na proteína BCR-ABL. Com isso, ele interrompe a formação da proteína que estimula a proliferação das células leucêmicas.



A Figura 2 apresenta diversos tipos de alterações cromossômicas.

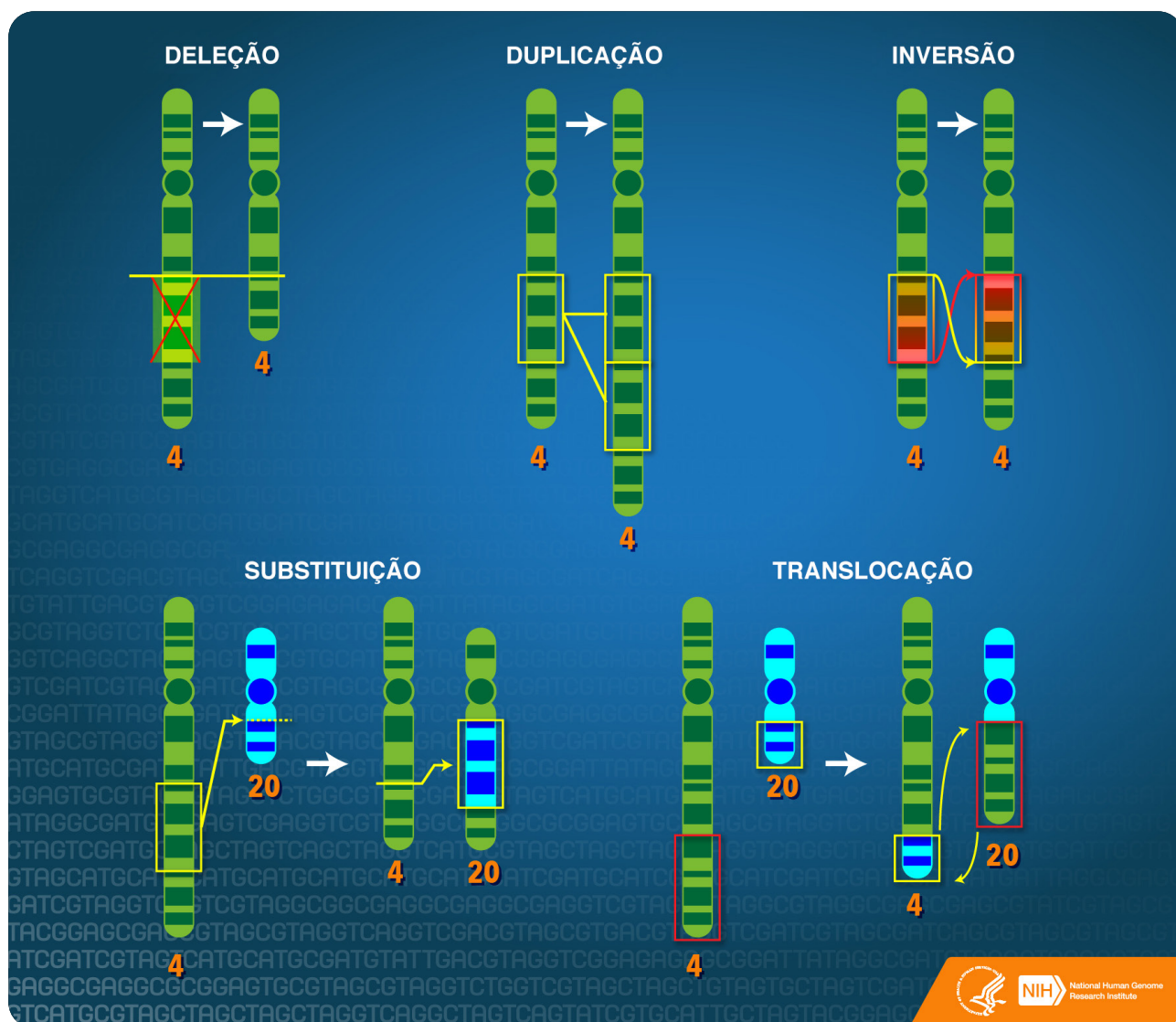


Figura 2. Diferentes tipos de alterações cromossômicas. Crédito: National Human Genome Research Institute (NHGRI) from Bethesda, MD, USA, CC BY 2.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>>, via Wikimedia Commons

Variações gênicas

As variações gênicas (conhecidas como mutações), também são chamadas de variações pontuais, ou variações de ponto; alteram genes individuais e resultam em mudanças em desde uma única base de DNA até milhões de pares de base (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

A mudança de uma única base pode ter um grande efeito, a depender de qual gene está sendo alterado e qual efeito irá ocorrer na expressão da proteína.

A variação gênica pode alterar a quantidade ou qualidade da proteína produzida, causando efeitos variados na saúde (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Os tipos de variantes incluem as seguintes:

1. Substituição

Este tipo de variante substitui um nucleotídeo do DNA por outro.

As variantes de substituição podem ainda ser classificadas pelo efeito que têm na produção de proteína a partir do gene alterado (Figura 3).

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC
Substituição	CAG	TCC

Figura 3. Substituição de uma citosina (C) por uma timina (T).

2. Inserção

Uma inserção altera a sequência de DNA adicionando um ou mais nucleotídeos ao gene. Como resultado, a proteína produzida a partir do gene pode não funcionar corretamente. A Figura 4 apresenta um esquema sobre a inserção de uma timina na sequência do DNA.

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT
Inserção	CAG	TCC	CAC T....

Figura 4. Variação gênica com a inserção de um nucleotídeo (Adenina) e a alteração da sequência do DNA e nos aminoácidos que serão codificados.

3. Deleção

Uma deleção altera a sequência de DNA removendo pelo menos um nucleotídeo em um gene. Pequenas deleções removem um ou alguns nucleotídeos dentro de um gene, enquanto deleções maiores podem remover um gene inteiro ou vários genes vizinhos. O DNA deletado pode alterar a função da proteína. A Figura 5 apresenta a deleção de um único nucleotídeo e a alteração na sequência dos

Sequência do DNA

Normal	CAG	CCC	ACT
Deleção	CAG	CCA	CTC

Figura 5. Deleção de uma citosina (C) que altera a sequência do DNA.

4. Inserção-Deleção

Esta variante ocorre quando uma deleção e inserção ocorrem ao mesmo tempo no mesmo local no gene. Pelo menos um nucleotídeo é removido e pelo menos um nucleotídeo é inserido.

No entanto, a mudança deve ser complexa o suficiente para diferir de uma simples substituição. A proteína resultante pode não funcionar corretamente. Uma variante de inserção-deleção também pode ser conhecida como uma variante de inserção-deleção (indel)(Figura 6).

Sequência do DNA

Normal CAG CCC ACT

Inserção-Deleção CAG TCA CT...

Figura 6. Inserção de uma timina (T) e deleção da citosina (C).

5. Duplicação

Uma duplicação ocorre quando um trecho de um ou mais nucleotídeos em um gene é copiado e repetido próximo à sequência de DNA original. Esse tipo de variante pode alterar a função da proteína feita a partir do gene. A Figura 7 apresenta a duplicação de um fragmento de DNA.

Sequência do DNA

Normal CAG CCC ACT

Duplicação CAG CCC ACT CAG CCC ACT

Figura 7. Variação gênica duplicação de um fragmento de DNA

6. Inversão

Uma inversão altera mais de um nucleotídeo em um gene, substituindo a sequência original pela mesma sequência em ordem inversa.

Aplicação do conhecimento na prática clínica

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes de reparo do DNA cuja função é impedir o surgimento de tumores por meio da reparação de moléculas de DNA danificadas. Estes genes, portanto, são responsáveis pela nossa proteção ao aparecimento de tumores. Mas, quando uma das cópias do gene BRCA1 ou BRCA2 sofre uma alteração pontual germinativa, pode perder a capacidade protetora, o que torna seu portador mais suscetível ao desenvolvimento de tumores malignos, como câncer de mama, ovário, próstata e câncer de pâncreas.

Na Figura 8 apresentamos um exemplo de relatório de um teste genético germinativo que mostrou uma variante

pontual (deleção do nucleotídeo número 4638) no gene BRCA2. Isso causou uma alteração na proteína, e a variante foi considerada patogênica (veremos o significado disto no capítulo seguinte desta semana). O exame da paciente também demonstra uma alteração no gene PALB2 que foi classificada como de significado incerto (neste gene ocorreu uma substituição de timina por citosina).

Como sabemos desta mudança no teste genético? Pelo que chamamos de notação da variante. Ela é feita de acordo com os padrões da literatura. Assim, no gene BRCA2 está a notação c.4638del - o "c" representa que a alteração foi observada no DNA codificante, já o "del" representa deleção. Já no PALB2 está a notação c.2482T>C, o sinal ">" representa a substituição de um nucleotídeo.

Resultado do Teste Genético Germinativo			
Dados de Identificação			
Nome do paciente: MAS	Data de nascimento: 18/02/1976	Data de coleta: 10/03/2022	
Sexo: Feminino	Registro: 4829529	Data do relatório: 12/04/2022	
Dados do exame			
Razão para realização do teste: teste diagnóstico para história pessoal ou familiar da doença			
Teste genético realizado: análise do sequenciamento e deleção ou duplicação de 80 genes de predisposição ao desenvolvimento de câncer			
Tipo de Amostra: Sangue periférico			
RESULTADO DO TESTE GENÉTICO: POSITIVO			
Uma variante patogênica identificada em BRCA2. O gene BRCA2 está associado à síndrome hereditária autossômica dominante de câncer de mama e ovário e a síndrome autossômica recessiva de anemia de Fanconi. Também foi identificada uma variante adicional de significado incerto em PALB2.			
Gene	Variante	Ziaozidade	Classificação da Variante
BRCA2	c.4638del (p.Phe1546Leufs*22)	Heterozigose	Patogênica
PALB2	c.2482T>C (p.Cys828Arg)	Heterozigose	Significado incerto
Sobre este teste genético			
Este teste avalia 80 genes para variantes (mudanças) que são associadas com doenças genéticas. O teste genético quando combinado à história familiar e outros exames pode fornecer informação para esclarecer o risco individual, suporte ao diagnóstico clínico, e auxiliar na definição de tratamento personalizado e estratégia de manejo.			

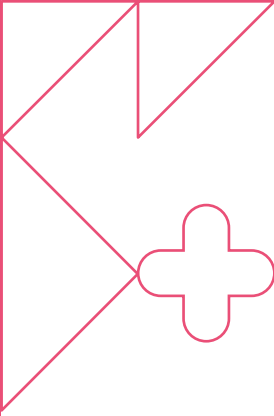
Figura 8. Relatório do resultado do teste genético de uma paciente submetida ao teste de predisposição ao câncer.

Qual a importância do teste genético para o paciente?

A partir deste teste genético é possível identificar que a paciente apresenta alto risco para desenvolvimento de tumores.

Indivíduos que nasceram com uma variante patogênica no gene BRCA2 apresentam um maior risco de desenvolverem câncer ao longo da vida, chegando ao risco de 69% para o câncer de mama, 17% para o câncer de ovário, 27% para o câncer de próstata e 2,5% para o câncer de pâncreas. Além disso, o risco para câncer de mama em homens portadores destas variantes é de 3,8% ao longo da vida.

Assim, a equipe de saúde consegue sugerir medidas que tenham como objetivo a redução de risco de desenvolvimento de câncer. Estudos apontam também para benefícios com a terapia-alvo em relação à resposta e sobrevida.



3. Variantes Genéticas e o Desenvolvimento de Doenças

O estudo da variação genética e genômica é o pilar conceitual para a genética na medicina e para o campo mais amplo da genética humana.

Durante o curso da evolução, o fluxo constante de nova variação de nucleotídeos tem assegurado muita diversidade genética, e este tema se estende através de todos os campos da genética médica e humana.

A diversidade genética pode manifestar-se como diferenças na organização do genoma, como alterações de nucleotídeos na sequência do genoma, como variações no número de cópias de grandes segmentos de DNA genômico, como alterações na estrutura ou na quantidade de proteínas encontradas em vários tecidos, ou como qualquer um destes no contexto de doenças clínicas (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Variantes genéticas quanto ao tipo de alteração na codificação da proteína

As variações genéticas são classificadas de duas formas: primeiro de acordo com o tipo de alteração na codificação da proteína, e depois se a variação está associada ao desenvolvimento de uma doença (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

Variante silenciosa

Neste tipo de variante, ocorre a mudança na sequência do DNA, mas não altera o aminoácido da proteína. Ou seja, a variante codifica o mesmo aminoácido. Por exemplo, temos um trio de bases (códon) CGC e ocorre uma mudança para CGA. Não há alteração no aminoácido, porque os dois codificam o aminoácido arginina. A Figura 9 apresenta uma variante silenciosa.

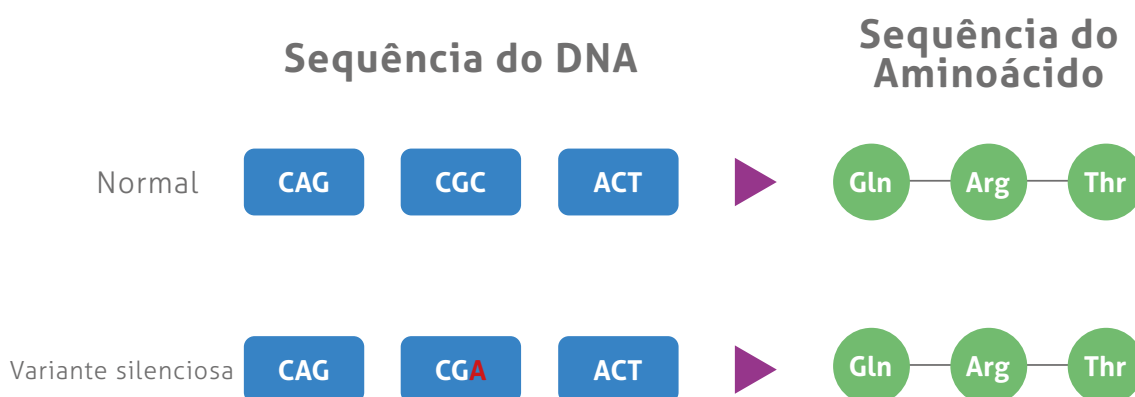


Figura 9. Variante silenciosa: a substituição de uma citosina por uma adenina não altera o aminoácido. Isso porque o aminoácido arginina é inserido na tradução tanto pelo códon "CGC" tanto pelo códon "CGA".

Variante neutra

Na variante neutra observamos a alteração na sequência do DNA, com alteração de um códon, com a substituição por aminoácido quimicamente semelhante. Por exemplo, o códon AAA é responsável pela codificação do aminoácido arginina. Se ocorre uma alteração para AGA, o aminoácido a ser codificado é a lisina. Os aminoácidos arginina e lisina são quimicamente semelhantes, e podem não alterar a função da proteína (Figura 10).

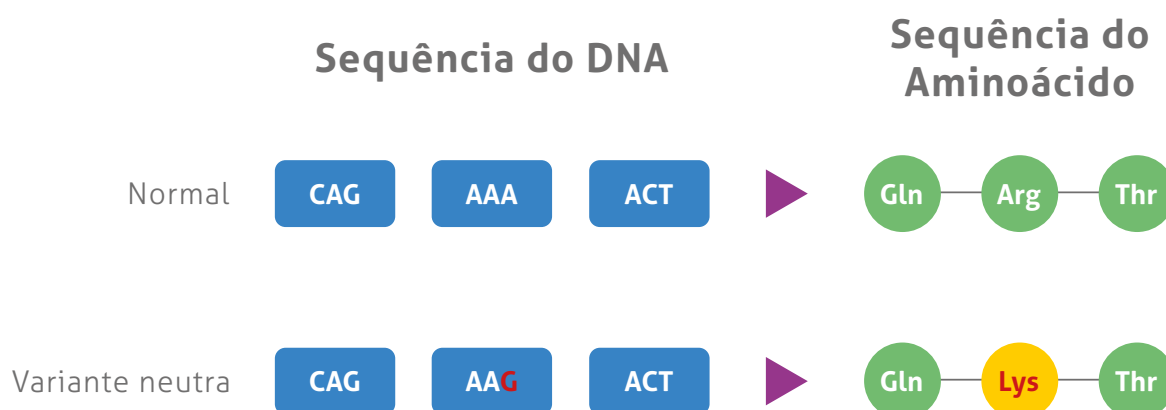


Figura 10. Variante neutra: neste exemplo, verificamos a substituição de uma adenina (A) por uma guanina (G). O aminoácido a ser codificado muda de arginina para lisina. A variante é considerada neutra porque a arginina e lisina são semelhantes sem sua estrutura química.

Variante missense

Neste tipo de variante a alteração do DNA leva a alteração de um aminoácido na proteína. Essa alteração de um aminoácido pode não causar efeito na função da proteína. No entanto, temos variações que causam alteração da proteína, como exemplo, podemos citar a doença falciforme. Nessa doença, o indivíduo apresenta alteração nas duas cópias do gene da cadeia beta da hemoglobina. No sexto códon (os códons são trios de bases que fornecem o código para um aminoácido) ocorre uma alteração de GAG para GTG. Com isso, o aminoácido ácido glutâmico é substituído pela valina.

Essa alteração é suficiente para alterar a proteína da hemoglobina, levando a formação de hemácias em forma de foice, que levam à doença falciforme (Figura 11).

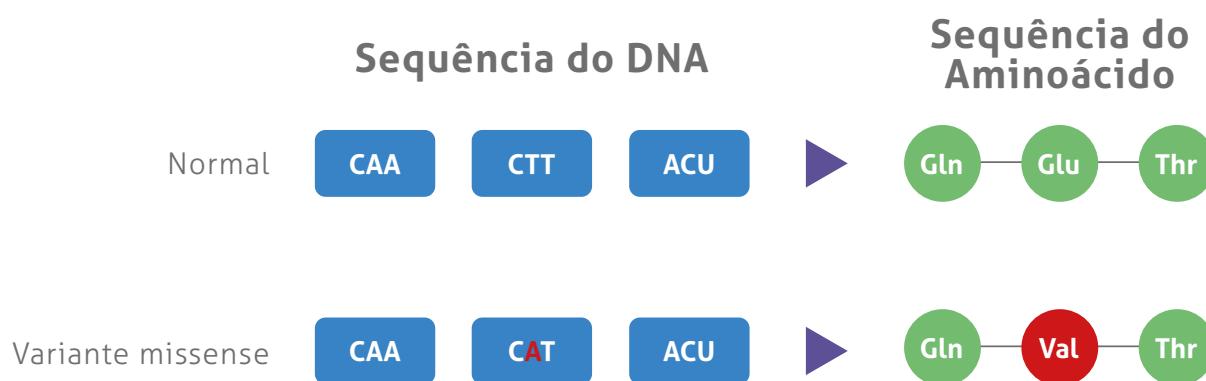


Figura 11. Variante missense que pode levar ao desenvolvimento da anemia falciforme. A substituição de um nucleotídeo (timina substituída por adenina) leva a mudança no aminoácido codificado (ácido glutâmico é substituído pela valina). Com isso, o paciente apresenta uma hemoglobina que provoca a mudança na conformação das hemáticas. A anemia falciforme tem herança autossômica recessiva, dessa forma a manifestação da doença ocorre se o indivíduo apresenta as duas cópias do gene alterada.

Variante sem sentido (ou nonsense)

Nesta alteração, a mudança da base causa uma interrupção na produção da proteína. Isso ocorre porque temos alguns códon (UAA, TAG, TGA) que indicam que a proteína deve interromper a adição de aminoácidos. Por exemplo, a variante c.188T>A (p. Leu63Ter) no gene BRCA1, significa que na posição 188 do gene, ocorreu uma troca de uma base T (timina) por A (adenina). Com isso no códon 63, uma leucina é substituída por um códon de terminação. Assim, a proteína BRCA1 deixa de ser produzida após o códon 63, o que a torna sem função (Figura 12).

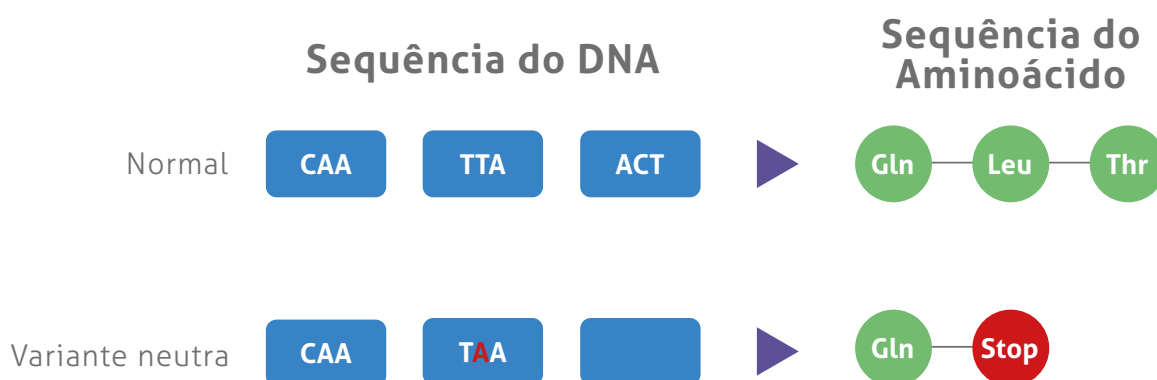


Figura 12. Variante nonsense. Ocorreu a substituição de uma timina por uma adenina. Com isso, a codificação do aminoácido leucina é substituído por um códon de parada (stop códon), o que leva ao encurtamento da proteína.

Variante de mudança de leitura (ou frameshift)

Também é conhecida como variante frameshift. Nesta variante, pode ocorrer uma deleção, adição ou troca de base (ou bases) que mudam toda a leitura do DNA. Como exemplo, a variante c.5266dupC (p. Gln1756Profs) no gene BRCA1 é uma variante de mudança de leitura. Nesta variante, na posição do DNA 5266 ocorre uma duplicação de uma citosina (C). Essa base C a mais “empurra todo o DNA” e influencia a leitura para a fabricação dos aminoácidos. Assim, no códon 1756, onde originalmente estava uma glutamina (Gln), ocorre uma mudança para prolina e logo após, ocorre a parada da proteína. Assim, essa variante leva a interrupção da proteína após o códon 1756, que a torna sem função. A Figura 13 demonstra um exemplo da variante de mudança de leitura (frameshift).

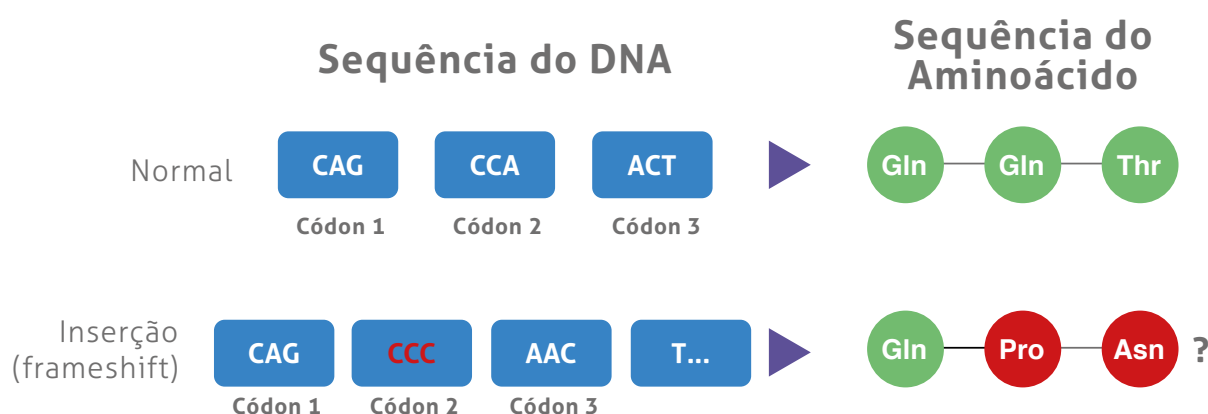


Figura 11. Variante nonsense. Ocorreu a substituição de uma timina por uma adenina. Com isso, a codificação do aminoácido leucina é substituído por um códon de parada (stop códon), o que leva ao encurtamento da proteína.

Vamos retomar a aplicação do conhecimento na prática clínica?

A Figura 8 apresenta um exemplo de relatório de um teste genético germinativo. Neste relatório, verificamos que a paciente apresentou duas alterações genéticas: uma no gene BRCA2 c.4638del (p.Phe1546Leufs*22) e outra no gene PALB2 c.2482T>C (p.Cys828Arg).

Vimos antes a alteração na sequência do DNA. Agora conseguimos compreender a alteração na proteína.

Na variante em BRCA2, verificamos a notação "p.Phe1546Leufs*22". O que isso significa: o "p" representa a alteração ao nível proteico.

Assim, verificamos que o aminoácido fenilalanina (Phe) na posição 1546 é substituída por uma leucina (Leu) e o deslocamento da leitura (fs) leva a um aminoácido de terminação 22 aminoácidos depois (a interrupção da proteína é representada pelo "*").

Já na variante no gene PALB2 a substituição da timina pela citosina, leva a

substituição do aminoácido cisteína pelo aminoácido arginina na posição 828.

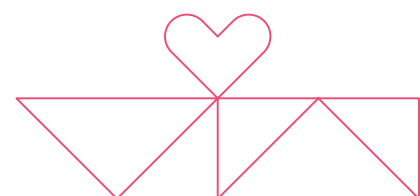
Essas alterações causam a doença? Veremos a aplicação dos conceitos a seguir.

Classificação das variantes quanto à associação à doença

No relatório de um teste genético verificamos duas questões: qual a alteração genética que ocorreu (a alteração no DNA e a repercussão na codificação da proteína) e se a alteração pode ser relacionada ao desenvolvimento de uma doença.

Para classificar as variantes, os laboratórios utilizam as diretrizes do ACMG (Colégio Americano de Genética Médica e Genômica). Essas diretrizes, baseadas em um conjunto de características moleculares, clínicas e de literatura, classifica as variantes de acordo com o seu potencial para o desenvolvimento de uma doença (ou aumento no risco para desenvolver a doença de interesse).

As variantes são classificadas em cinco categorias (Figura 14).



Categorias de classificação de variantes genéticas da ACMG

Benigna	Provavelmente Benigna	Significado Incerto (VUS)	Provavelmente patogênica	Patogênica
Definitivamente não causa doenças	Pelo menos 90% de probabilidade de não causar doenças	O efeito no organismo ainda é desconhecido	Pelo menos 90% de probabilidade de causar doenças	Definitivamente causa doenças

Figura 14. Classificação das variantes genéticas de acordo com a ACMG.

Variante Benigna

A alteração identificada não causa doença ou risco de desenvolvimento de doenças. Faz parte da variação genética, e não é reportada no relatório do teste genético (RICHARDS et al 2015).

Variante Provavelmente Benigna

Nesta variante, as características apontam para uma probabilidade de 90% para que a variante não seja causadora de doença ou aumento no risco.

Essas variantes, geralmente, são classificadas para benignas na medida em que o conhecimento sobre a variante aumente e novas evidências científicas possam ser agregadas.

Elas não são incluídas nos relatórios do teste genético (RICHARDS et al 2015).

Variante de Significado Incerto (VUS)

Foi identificada uma alteração genética, mas o efeito no organismo é desconhecido. Ou seja, não se tem evidências suficientes para classificar essa variante como benigna ou patogênica (RICHARDS et al 2015).

Essa variante, geralmente, é reportada nos relatórios do teste genético.

Ela pode ser reclassificada para benigna ou patogênica de acordo com o maior conhecimento sobre seus efeitos no organismo (maiores evidências científicas) (RICHARDS et al 2015).

Variante Provavelmente Patogênica

Nesta variante, as características apontam para uma probabilidade de 90% para que a variante seja causadora de doença ou aumento no risco. Essas variantes, geralmente,

são classificadas para patogênicas na medida em que o conhecimento sobre a variante aumente e novas evidências científicas possam ser agregadas.

Elas são incluídas no relatório do teste genético (RICHARDS et al 2015).

Variante Patogênica

A alteração identificada é associada com doença ou risco de desenvolvimento de doenças. Ela é incluída no relatório do teste genético (RICHARDS et al 2015).

Classificação das Variantes em Somática ou Germinativa

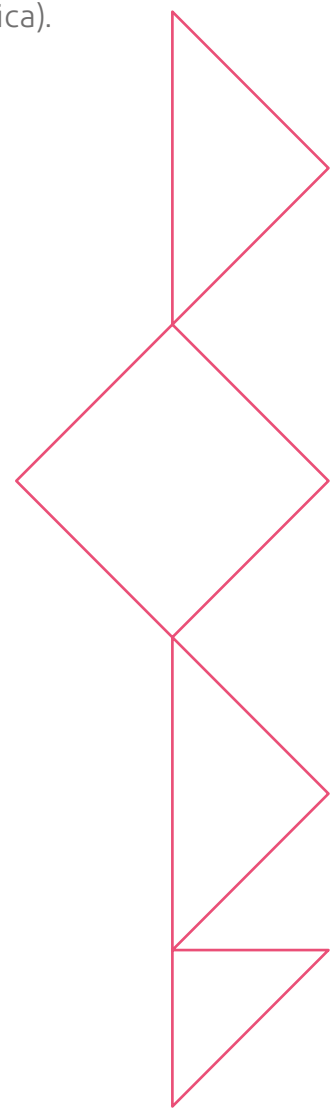
Esta classificação é utilizada nas amostras de pacientes com câncer. As neoplasias são por definição uma doença genética, uma vez que são o resultado de alterações nos genes. Entretanto, é possível observar alterações genéticas apenas no tecido tumoral. Quando a variante é observada no DNA germinativo (ou constitutivo), ela é classificada como germinativa (NUSSBAUM, MCINNES, WILLARD, 2016).

A variante somática tem esse nome porque ela ocorre no tecido (prefixo “soma”) tumoral. Por exemplo, é possível observar uma variante no BRCA1 apenas no tumor de uma paciente com câncer de mama. Se essa variante ocorre apenas no tumor de mama, a paciente não pode passar a alteração para seus descendentes (portanto, ela não é uma variante hereditária). Portanto, seus filhos

não estão sob risco de herdar a variante.

A variante germinativa está presente no óvulo e no espermatozoide da paciente, portanto pode ser passada para os filhos. Ela pode ser originada de duas formas – ou a pessoa recebe a alteração do pai ou da mãe; ou ela ocorre ainda nas primeiras fases da formação do embrião. Como todas as nossas células são originadas da junção do óvulo e espermatozoide, todas as células da pessoa têm a variante. Por exemplo, se você observa que uma mulher apresenta uma variante germinativa no BRCA1, isso quer dizer, que ela recebeu a alteração do pai ou da mãe, e que todos as suas células apresentam a alteração genética, incluindo o óvulo

Portanto, temos uma doença hereditária e a paciente pode passar essa alteração para seus filhos (veremos isso em detalhe na parte da oncogenética).





Dica do Professor

A maioria dos tumores (90%) é formada pelo acúmulo de variantes somáticas. Esses tumores são chamados de esporádicos, e as variantes observadas são consequência do envelhecimento e de agressões causadas pelos agentes externos (os carcinógenos).

Cerca de 10% dos tumores são chamados de tumores hereditários. Isso porque são consequência de variantes transmitidas que estão no óvulo ou espermatozoide. Se a paciente apresenta a variante germinativa no gene BRCA1, por exemplo, ela pode transmitir essa variante para seus filhos. A identificação dessas variantes é fundamental para o processo de orientação às famílias com alto risco para desenvolvimento de câncer.

Finalizando a aplicação do conhecimento na prática clínica

O teste genético indica o tipo de variante que foi investigada (teste germinativo). A variante BRCA2 c.4638del (p.Phe1546Leufs*22) foi considerada patogênica, ou seja, a paciente possui uma alteração genética que está associada com o risco aumentado para câncer.

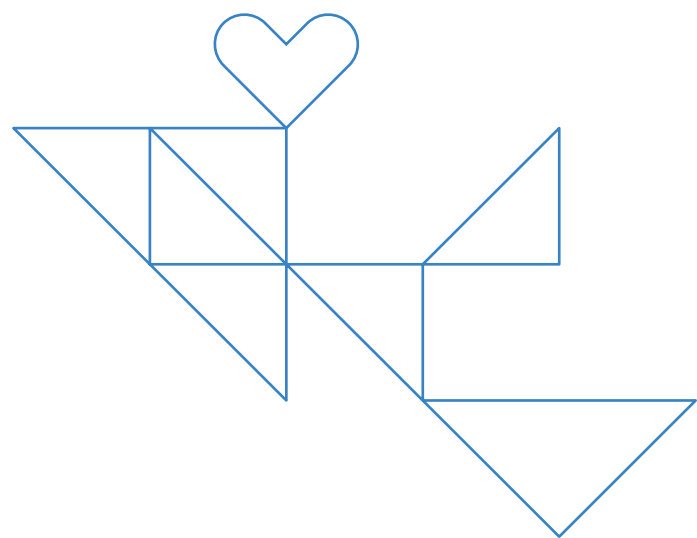
A variante PALB2 c.2482T>C (p.Cys828Arg) foi classificada como de variante de significado incerto (VUS), ou seja, não é possível estabelecer se esta variante é causa de aumento no risco de câncer.

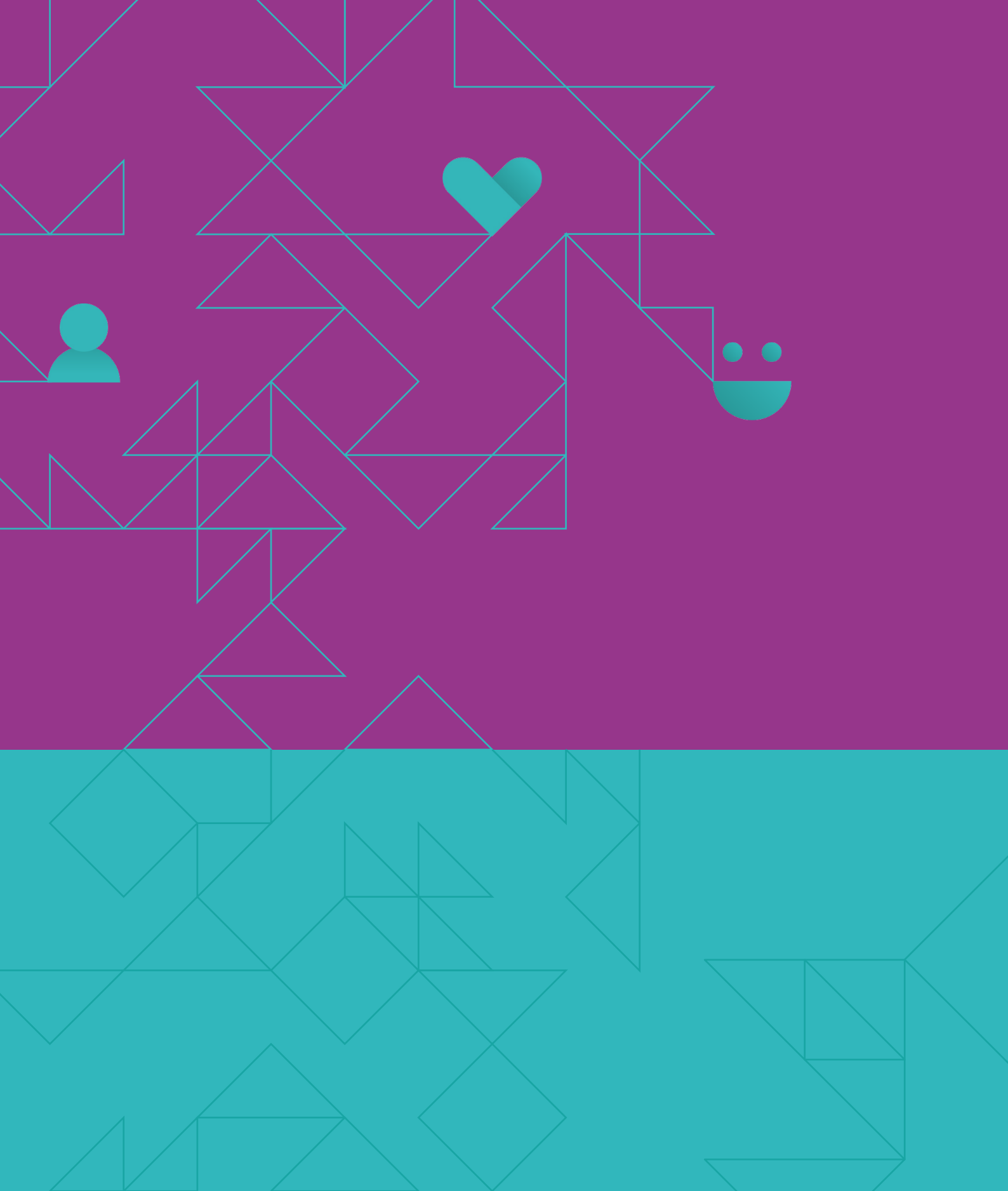
Assim, podemos concluir que a paciente é portadora de uma variante no gene BRCA2, e portanto, tem síndrome mama-ovário hereditários. A equipe de saúde deve avaliar a história familiar e discutir com a paciente medidas de redução de risco, além de orientar da chance de seus familiares portarem a variante patogênica.

Referências

NUSSBAUM RL, MCINNESS RR, WILLARD FH. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8 th ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2016.

RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, BICK D, DAS S, GASTIER-FOSTER J et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-24





Rua Maestro Cardim, 769
01323-900 Bela Vista São Paulo
Tel. 11 3505 1000

 [/bporgbr](https://bp.org.br)
bp.org.br