

# A GENÉTICA E A EPIGENÉTICA NO CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE REVISÃO

## *GENETICS AND EPIGENETICS IN BREAST CANCER: A REVIEW STUDY*

Samuel Felipe Atuati<sup>1</sup>, Vera Regina Medeiros Andrade<sup>1</sup>, Vanessa Backes Nascimento  
Diel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil.

### RESUMO

A epigenética abrange estudos das alterações genéticas, sobretudo adquiridas, no entanto, estas alterações são comportamentais e não alteram as sequências nucleotídicas do DNA, portanto, não são mutações. Os mecanismos para tal consistem principalmente em processos de metilação, que ocorrem em regiões promotoras de genes. Com isto, vem ganhando constante aprofundamento no estudo sobre o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como é o caso do câncer de mama. O objetivo deste estudo foi descrever os principais genes e fatores epigenéticos implicados no câncer de mama. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, sobre fatores genéticos e epigenéticos no câncer de mama, cuja pesquisa baseou-se na busca nos websites: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect-Elsevier, Pubmed (NCBI), Mendeley e Google Scholar, sendo utilizados os descritores: Neoplasia da Mama; Epigenômica e Epigenética; Metilação de DNA; Genes Supressores de Tumor. Foram descritos aspectos a respeito do câncer e seu desenvolvimento, sobre dados, diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, o envolvimento dos genes com o câncer, assim como relacionou-se os principais genes envolvidos na neoplasia mamária e também os aspectos epigenéticos implicados na temática. O câncer de mama está atribuído a mutações genéticas e fatores epigenéticos, para os quais destacam-se os processos de metilação na região promotora de grupos de genes específicos, tais como a hipermetilação em genes supressores de tumor e hipometilação em proto-oncogenes.

**Descritores:** Epigenética; Genes; Metilação de DNA; Neoplasia de mama.

### ABSTRACT

Epigenetics encompasses studies of genetic alterations, especially acquired ones, however, these alterations are behavioral and do not alter the nucleotide sequences of the DNA, therefore, they are not mutations. The mechanisms for this mainly consist of methylation processes, which occur in gene promoter regions. As a result, the study on the development of different types of cancer, such as breast cancer, has been constantly deepened. The aim of this study was to



---

describe the main genes and epigenetic factors involved in breast cancer. A narrative review of literature was carried out on genetic and epigenetic factors in breast cancer, whose research was based on a search on the following websites: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect-Elsevier, Pubmed (NCBI), Mendeley e Google Scholar, being used the descriptors: Breast Neoplasm; Epigenomics and Epigenetics; DNA methylation; Tumor Suppressor Genes. Aspects about cancer and its development were described, about data, diagnosis and prognosis of breast cancer, the involvement of genes with cancer, the main genes involved in breast cancer and the epigenetic aspects involved in the subject were related. Breast cancer is attributed to genetic mutations and epigenetic factors, for which the methylation processes in the promoter region of specific gene groups stand out, such as hypermethylation in tumor suppressor genes and hypomethylation in proto-oncogenes.

**Descriptors:** Epigenetics; Genes; DNA methylation; Breast neoplasm.

## INTRODUÇÃO

O termo epigenética foi cunhado pelo biólogo e pesquisador inglês Conrad Waddington em meados dos anos 1940, e significa “acima da genética”, uma vez que este contemplou essa área como uma alternativa para representar fenômenos que não poderiam ser abordados pelos modelos clássicos no estudo da genética<sup>1</sup>. A epigenética é representada pelas alterações que não ocorrem a nível mutacional, mas que geram mudanças nas funções dos genes, sendo reversíveis e herdáveis mitoticamente pela linhagem das células envolvidas<sup>1,2</sup>. Portanto, é definido atualmente que o fenótipo não é resultado exclusivo do genótipo, mas também do epigenótipo<sup>3,4</sup>.

A epigenética trata-se um uma área recente do estudo dos genes, que avalia a função herdada ou adquirida destes sem que haja alteração na sequência das bases nucleotídicas do DNA<sup>5</sup>. São, portanto, mudanças na metilação dos genes e em processos relacionados, que ocasionam silenciamento ou leitura destes ao longo das replicações celulares e nos processos de transcrição, possuindo uma interferência significativa do meio externo, em processos acumulados ao longo da vida do indivíduo, e que também podem ser herdados<sup>2,6,7</sup>.

Esta área está profundamente relacionada com a incidência e prevalência de doenças adquiridas ou desenvolvidas por algum fator determinante, tanto que cientistas puderam provar seu envolvimento com diversos tipos de câncer, pois as células tumorais apresentam, por exemplo, padrões de metilação alterados, ou mesmo, alteração na configuração das histonas, sendo ambos promissores indicadores para o diagnóstico de câncer<sup>8,9</sup>.

O câncer de mama é a neoplasia com maior incidência em mulheres nos últimos anos, representando no ano de 2020, 29,7% dos novos casos de câncer entre as mulheres no Brasil, 20,5% a mais que qualquer outro tipo de câncer<sup>10</sup>. Da mesma forma, dentre os cânceres, lidera a taxa de óbitos no país para o sexo feminino, representando 13,8% do total de óbitos por câncer para esses indivíduos<sup>11</sup>.

Tratando-se de uma área relativamente recente e ainda em processo de elucidação e desbravamento, é grande a necessidade de esclarecimentos e popularização maior sobre a temática, uma vez que apresenta indícios promissores de diagnóstico, identificação e até mesmo tratamentos relacionado aos mais variados tipos de câncer, sobretudo aqueles que possuem sintomas iniciais mais brandos e, portanto, mais difíceis de detectar<sup>5</sup>. Diante disto o presente artigo tem como objetivo descrever os principais genes e fatores epigenéticos implicados no câncer de mama.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, sobre os genes e fatores epigenéticos envolvidos no câncer de mama. Para a realização dessa pesquisa foram utilizadas as bases de busca, tais como: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect-Elsevier, Pubmed (NCBI) e Google Scholar. Foram utilizados os descritores em português, tais como: Neoplasia da Mama; Epigenômica e Epigenética; Metilação de DNA; Genes Supressores de Tumor, cujos respectivos descritores em inglês são: Breast Neoplasms; Epigenomics and epigenetics; DNA Methylation; Genes, Tumor Suppressor.

Foram selecionados os estudos que constituíam análises genéticas com foco na epigenética, envolvidas no processo de desenvolvimento da neoplasia e câncer de mama, com critérios de inclusão sendo publicação entre os anos de 2000 e 2021, produções originais em português ou inglês.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Sobre o câncer**

A neoplasia caracteriza-se pelo crescimento descontrolado de um grupo de células teciduais, podendo surgir de uma única célula alterada e consecutivamente proliferar-se, geralmente em um processo gradual. Classificam-se em benignas, mais brandas e de pouco risco potencial, e as malignas, invasivas, metastáticas, com alta vascularização, taxa de crescimento elevada e de variadas formas e tamanhos, conceito o qual está associado ao câncer<sup>12</sup>.

As células cancerosas possuem propriedades particulares em relação às normais, tais como a imortalidade dos componentes de sua linhagem, diminuição da inibição do movimento pelo contato e da inibição da divisão celular por contato, menor aderência e perda do controle de restrição. Portanto, essas células apresentam taxas de crescimento anormais, pois a fração de crescimento é acelerada no início do desenvolvimento da neoplasia quando a massa tumoral

aumenta e esta diminui, sendo também característico destas células não respeitar os padrões fisiológicos de restrição que norteiam a reprodução de células normais<sup>13</sup>.

A carcinogênese é o evento que desencadeia a transformação de células normais em cancerígenas, e está associado à alteração no seu DNA, o que se dá principalmente pela ação de fatores biológicos, químicos e físicos, caracterizados como agentes iniciadores capazes de alterar de forma irreversível e fora do alcance do reparo proteico, a sequência genética das células. Junto destes, também há os agentes promotores, que embora não sejam capazes de alterar o material genético das células por definitivo, podem predispor à mesma para que isso aconteça. Exemplos de agentes iniciadores e/ou promotores são hormônios, produtos químicos variados, vírus e bactérias, e radiação ionizante<sup>12,13</sup>.

Outro evento importante do câncer é a metástase, que se caracteriza pela migração das células a partir de seu ponto inicial de proliferação até outros tecidos e órgãos, geralmente, aqueles mais vascularizados. É comum nos estágios avançados da doença, sendo as vias para essa proliferação a sanguínea e a linfática, possuindo também a capacidade de estimular criação de redes de capilares sanguíneos nos locais em que se aderem, para suprir suas demandas de oxigênio e nutrientes<sup>13</sup>.

### **Sobre o câncer de mama**

Trata-se de um câncer com elevada incidência no sexo feminino, principalmente se comparado com sua ocorrência no sexo masculino, tendo como fatores de risco a idade, histórico familiar da doença, predisposição genética, menarca precoce e menopausa tardia, histórico reprodutivo, obesidade e dieta rica em lipídeos, radiação, hormônios e consumo de álcool<sup>14,15</sup>.

O câncer de mama está entre as maiores causas de mortes dentre as mulheres no Brasil, representando 14,23 óbitos para cada 100.000 mulheres no ano de 2019, sendo as regiões sudeste e sul do país aquelas com maiores taxas de mortalidade. Apesar disso, em todas as regiões do país constata-se um aumento na quantidade de casos nas últimas décadas, bem como a mortalidade proporcional para essas regiões<sup>11</sup>.

O diagnóstico precoce é a melhor maneira de evitar a evolução da doença e garantir um tratamento mais eficaz. Para isso, o autoexame de mama e a mamografia são as ferramentas mais eficazes para detecção da doença em seu estágio inicial. Os sintomas mais comuns são a presença de uma massa rígida e irregular na mama, em especial na região próxima à axila, secreção unilateral, aquosa, serosa ou sanguinolenta, retração do mamilo, assimetria da mama, enrugamento da pele e descamação, vermelhidão, ulceração, edema e aumento dos linfonodos na axila<sup>12</sup>.

O prognóstico depende de diversos fatores relacionados ao tamanho do tumor, tais como agravamento nos linfonodos, situação das células na região, receptores de estrogênio e progesterona, genes envolvidos na evolução da doença (oncogenes e genes supressores de tumor), hormônios, resposta inflamatória, necrose e outros órgãos afetados, sendo que para

---

casos de metástase, a sobrevida costuma ser baixa, com estimativas de apenas 10% dos pacientes sobrevivendo mais de dez anos. A terapia costuma basear-se inicialmente no estágio da doença, considerando seus fatores clínicos, cirurgia, radioterapia, quimioterapia e manipulação endócrina são as abordagens mais efetivas<sup>12,14</sup>.

### **Sobre os genes envolvidos com o câncer**

Genes supressores de tumor codificam para proteínas cuja função é inibir processos de divisão celular e conseqüente proliferação, mantendo-a em níveis controlados, e, portanto, auxiliam na regulação da diferenciação e no reparo das células. A perda de sua função ou alteração permitem que uma célula passe de normal à neoplásica<sup>4,7</sup>. Tais genes ao perder ou ter a função alterada, podem tanto induzir rapidamente as características de um câncer maligno, quanto apenas aumentar os riscos dessa ocorrência e necessitarem de eventos adicionais para desencadeá-la<sup>8</sup>.

Nas células cancerígenas a metilação descontrolada, conhecida como hipermetilação acaba por desativar genes supressores de tumor, que em condições normais, evitariam com que células se replicassem indevidamente. A metilação do DNA ocorre nas sequências CpG (carbono 5 da citosina) onde um grupamento metil substitui um hidrogênio, nestas células, geralmente há grandes quantidades de sequências CpGs, denominadas “Ilhas de CpGs”, que se caracterizam por estar inapropriadamente metiladas. Também são muito comuns padrões de hipometilação, que pode decrescer ao longo da replicação de uma linhagem de células, fazendo com que genes que antes possuísem padrões devidamente metilados não sejam mais correspondidos<sup>8</sup>. Portanto, com o mecanismo de metilação desregulado, sobretudo nos genes supressores de tumor, é quebrada uma das mais eficazes barreiras para impedir a replicação celular exacerbada<sup>6,8</sup>.

Há também os proto-oncogenes que produzem proteínas (oncoproteínas) responsáveis pela estimulação da proliferação celular. O oncogene, por sua vez, é o gene que superestimula essa proliferação, podendo ser um proto-oncogene alterado. Logo, alterações epigenéticas que induzem a atividade de ambos (como hipometilação) podem predispor à formação de câncer por essa via<sup>4</sup>.

Basicamente, as proteíno-quinases compõem o sistema controle da proliferação celular e estão presentes em todo o ciclo celular, sendo ativadas e desativadas em momentos específicos. Essas ativações e desativações são reguladas pelas ciclinas, proteínas ativadoras cuja concentração varia de maneira cíclica durante o ciclo celular. Portanto, as proteíno-quinases que só exercem sua função na presença de ciclinas são as quinases dependentes de ciclina (CDKs). Se esta atividade conjunta estiver desregulada, pode haver a predisposição para proliferações não programadas e eventualmente exacerbadas, predispondo a ocorrência de neoplasias<sup>16</sup>.

Dentre os genes do genoma humano há aqueles que quando se encontram superexpressos, inativados ou mutados, estão intimamente relacionados à formação neoplasias, dos quais se destacam os oncogenes e proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes,

---

em condições normais, atuam no ciclo celular e podem ser estimulados a produzir proteínas quando não se faz necessário, ou realizam a transcrição de proteínas modificadas, levando à geração de tumores, sendo a partir de então denominados oncogenes, os quais ativamente codificam para proteínas que geram uma reprodução descontrolada das células, sendo dominantes e não hereditários. Os genes supressores de tumor possuem a função de regular o ciclo celular no sentido de eliminar as células que apresentem alterações, por mecanismos como apoptose, logo, podem ser classificados como guardiões das células, uma vez que alterados, esses genes não possuirão mais a capacidade de reprimir uma proliferação descontrolada. Uma característica destes é que a ação das proteínas codificadas depende de outros fatores envolvidos no ciclo celular, tais como ativação pela fosforilação por intermédio de quinases dependentes de ciclinas e de forma similar, os processos de metilação na região promotora dos genes codificadores de proteínas, sendo que para os casos dos genes supressores de tumor, predomina a hipermetilação<sup>13,17</sup>.

Na célula tumoral acumulam-se genes modificados por meio de consecutivas reproduções na sua linhagem, deixando de responder aos sinais fisiológicos que são capazes de impedir as replicações indevidas, sendo um processo composto de diversos passos para desencadear o que se caracteriza como câncer<sup>2</sup>.

Substâncias podem induzir a mutação específica desse gene, associando causas diretas a determinados tipos de câncer, como por exemplo o tabagismo e o câncer de pulmão, portanto, serve como um indicador de prognóstico para casos em que o câncer possa ser mais agressivo, bem como pode servir como ferramenta em terapias gênicas<sup>17</sup>.

### **Sobre a epigenética**

A epigenética é o estudo de alterações no DNA por mecanismos que não incluem a variação nas sequências das bases nitrogenadas, como por exemplo, metilação, modificação de histonas e miRNAs que se ligam ao mRNA<sup>3</sup>.

Esses processos inibem a ligação dos fatores de transcrição à região promotora e, portanto, a transcrição do gene é reduzida. Esses eventos, inclusive podem levar a que gêmeos idênticos, que possuem as mesmas sequências de DNA, tenham perfis patológicos diversos. A hipermetilação afeta principalmente genes supressores de tumor, enquanto a hipometilação, os proto-oncogenes e oncogenes, sobretudo durante a progressão da neoplasia<sup>5</sup>.

A metilação do DNA é um dos principais mecanismos responsáveis por esses eventos, ocorre por meio da adição de um grupamento metil (CH<sub>3</sub>) no carbono 5 de uma citosina, quase que exclusivamente seguida por uma guanina, formando os dinucleotídeos CpG, que por sua vez, ao se apresentarem em alta frequência em determinadas regiões, denominam-se ilhas CpG, encontradas principalmente nas regiões promotoras dos genes. O processo de metilação é realizado pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMT). Importante ressaltar que a metilação de DNA não altera a sequência de bases do DNA, mas não se desconsidera a incidência desses processos em conjunto com a metilação no desenvolvimento do câncer. O principal destaque é

que a metilação interfere na expressão do DNA celular e permanece através das gerações celulares resultantes das divisões das células alteradas. Os principais padrões referentes a esse processo são a hipometilação generalizada e a hipermetilação específica das regiões promotoras dos genes<sup>4,25</sup>.

Classes de drogas já estão sendo aplicadas no âmbito da terapia gênica, a fim de reverter modificações epigenéticas, tal como a hipermetilação, realizada, por exemplo, pela 5-azacitidina, que já é administrada para combate à leucemia<sup>17</sup>.

## Genes implicados no câncer de mama

Diversos genes, cujas modificações epigenéticas possuem relevância, são descritos por predispor a carcinogênese por meio dessas alterações de longo prazo e que podem ser revertidas<sup>1</sup>. Apesar da grande variedade, alguns possuem destaque, principalmente aqueles envolvidos nos processos de metilação do DNA<sup>8,14</sup>.

O gene *BRCA1* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17 na posição 21.31 (17q21.31), possui 24 éxons e codifica para uma proteína de mesmo nome, que contém 1863 aminoácidos. Realiza função de reparo de DNA e controle do ciclo celular, e se herdada em sua forma alterada, apresenta 85% de risco de ocorrência de câncer de mama quando, bem como herda-lo nessa forma, corresponde um risco de 50% a 80% de desenvolver câncer de mama<sup>7,18</sup>.

O gene *BRCA2* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 13, posição 13.1 (13q13.1), possui 27 éxons e codifica para uma proteína de mesmo nome que contém 3418 aminoácidos. Participa no reparo de quebras da dupla fita do DNA por meio de recombinação homóloga. Indivíduos que herdam sua forma mutada possuem 50% de risco de desenvolver câncer de mama<sup>7</sup>.

O gene *TP53* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17, posição 13.1 (17p13.1) e possui 12 éxons. Codifica para a proteína p53 composta por 345 aminoácidos, e controla ciclo celular, repara o DNA e induz apoptose. Trata-se de um dos principais genes, que quando alterados, estão envolvidos na formação de neoplasias, estando presentes nesta forma em metade dos cânceres, além de possuir uma probabilidade de 50% para desenvolver câncer mamário, sendo que quando este gene se encontra alterado na doença, a resistência à radioterapia é maior<sup>4</sup>.

O gene *MKI67* auxilia na proliferação celular, estando presente em todos os ciclos da reprodução, com exceção ao G0, está localizado no cromossomo 10, posição 26.2 (10q16.2), possui 16 éxons e codifica para a proteína Ki-67, composta por 3256 aminoácidos. A proteína que realiza a função de proliferação celular serve de parâmetro como um marcador de proliferação celular (por isso que o gene se denomina “Marcador de Proliferação de Ki-67”). Em casos graves de câncer está alterada em quantidades acima de 30% e em moderados, abaixo de 10%<sup>19</sup>.

O gene *ErBb2* trata-se de um proto-oncogene localizado no cromossomo 17 na posição 12 (17q12), possui 35 éxons e codifica para a proteína Her-2, composta por 1254 aminoácidos. A proteína pertence à uma família de receptores de crescimento epidérmico, portanto, atua na

proliferação celular destas células. Sua forma amplificada está presente em 15 a 30% dos casos de câncer de mama<sup>20</sup>.

O *CDH1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 16 na posição 22.1 (16q22.1), possui 16 éxons e codifica para a proteína E-caderina, composta por 857 aminoácidos. Promove adesão entre as células e possui importância na manutenção e regulação de tecidos epiteliais e geralmente é mais comum em tumores menos invasivos<sup>18</sup>.

O *RASSF1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 3 na posição 21.31 (3q21.31). Possui 8 éxons e codifica para a proteína RASSF1a que contém 340 aminoácidos e RASSF1c que contém 270 aminoácidos. A RASSF1a está associada com atividades supressoras tumorais, enquanto a RASSF1c está associada a atividades de proliferação celular. Nesse sentido, RASSF1a está silenciada em vários tipos de câncer, enquanto a RASSF1c está associada às atividades oncogênicas, inclusive à epigenética no câncer de mama<sup>8</sup>.

O *PGR* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 11, posição 22.1 (11q22.1), possui 10 éxons e codifica para as proteínas de receptor de progesterona, cujas principais são as isoformas A e B, ambas composta por 258 aminoácidos, sendo que a isoforma B têm adição de 164 aminoácidos na região N-terminal. Serve como ligação do hormônio progesterona que tem função de regulação do ciclo menstrual. Caracteriza sua alteração pelo denominado polimorfismo PROGINS, e estão presentes em 2/3 das células tumorais de mama<sup>21</sup>.

O *ESR1* também é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 6 nas posições 25.1 a 25.2 (6q25.1-25.2). Possui 23 éxons, codifica para a proteína de receptor de estrogênio que possui 595 aminoácidos. Serve como ligação do hormônio estrogênio que tem função de regulação do ciclo menstrual e está alterado em 2/3 das células tumorais e mama<sup>21</sup>.

O gene *MGMT* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 10, posição 26.3 (10q26.3), possui 6 éxons e codifica para uma proteína de mesmo nome que contém 207 aminoácidos. Realiza função de reparo de DNA, removendo adutos de O6–alquilguanina<sup>1</sup>.

O *ABCB1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 7, posição 21.12 (7q21.12). Possui 32 éxons e codifica para a proteína glicoproteína-P composta por 1280 aminoácidos. Trata-se de uma proteína transportadora localizada na membrana celular que regula o efluxo celular descendente de ATP. Apresenta baixa expressão em tumores, mas aumenta com administração de fármacos quimioterápicos<sup>23</sup>.

O *FOXC1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 6, posição 25.3 (6p25.3), possui 1 éxon e codifica para uma proteína de mesmo nome composta por 553 aminoácidos. Embora não bem esclarecida, sua principal função pode estar envolvida com o desenvolvimento e regulação embrionária e ocular, possui padrão de hipermetilação no câncer mamário<sup>24</sup>.

O gene *CDKN2* é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 9 na posição 21.3 (9p21.3). Possui 8 éxons e codifica a proteína p16<sup>INK4a</sup> que contém 156 aminoácidos. Atua na regulação do ciclo celular, ligando-se à ciclina dependente de quinase 4 (CDK4) para



inibir a fosforilação da proteína retinoblastoma. Para o câncer de mama alterações nesse gene, representam alguns dos principais fatores epigenéticos, sendo que hipermetilações nas regiões promotoras estão envolvidas com malignidade e metástase<sup>18</sup>.

O gene *PTEN* é um supressor de tumor localizado no cromossomo 10 na posição 23.31 (10q23.31). Possui 10 éxons e codifica a proteína de mesmo nome que contém 403 aminoácidos. A proteína modula apoptose e ciclo celular, inibindo a migração celular, também possui potencial terapêutico pela inibição da superexpressão da proteína Adk, e a perda de sua função também está relacionada à superexpressão de Her-2, sendo observado em diversos tumores de mama<sup>23,24</sup>.

O *GSTP1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 11 na posição 13.2, possui 7 éxons e codifica para uma proteína de mesmo nome que contém 210 aminoácidos. Esta catalisa reações entre glutathiona e compostos lipofílicos citotóxicos e genotóxicos, excretando-as, ou seja, desativa agentes carcinogênicos<sup>18</sup>.

O *MLH1* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 3, posição 22.2 (3p22.2), possui 21 éxons, codifica para uma proteína de mesmo nome que contém 756 aminoácidos e sua função está relacionada à regulação do ciclo celular, como indução à apoptose, organização do citoesqueleto, recombinação recíproca meiótica e reparo de incompatibilidade meiótica, seu perfil alterado possui associação com vários tipos de câncer, inclusive o de mama<sup>22</sup>.

O *PPP2R2B* é um gene que codifica para proteína localizado no cromossomo 5 na posição 32 (5q32), possui 15 éxons e codifica para uma proteína de mesmo nome que contém 443 aminoácidos, que está implicada no controle negativo da divisão celular e envolvido na epigenética do câncer de mama<sup>18,23</sup>.

## CONCLUSÕES

Com o avanço dos estudos moleculares nas últimas décadas, permitiu-se avaliar doenças amplamente estudadas sob novas perspectivas, relacionando a sua gênese e sua evolução com os fatores genéticos e epigenéticos.

A ocorrência do câncer de mama está amplamente atribuída às alterações nos genes, sobretudo envolvendo fatores epigenéticos, para os quais destacam-se os processos de metilação na região promotora de grupos de genes específicos, como *BRCA1* e *BRCA2*, *TP53*, *RASSF1*, *MGMT* e *PTEN*.

Portanto, a elucidação dos processos epigenéticos nos genes do câncer de mama, é capaz proporcionar e incentivar novos achados e novas aplicações nas terapias, intervenções e tratamentos para esse câncer.

---

## REFERÊNCIAS

1. Santos JA. Perfil de metilação do gene MGMT e sua associação com fatores clinicopatológicos em pacientes com carcinoma escamocelular oral [Monografia]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Humanas e Naturais, 2015.
2. Singla H, Ludhiadch A, Kaur RP, Chander H, Kumar V, Munshi A. Recent advances in HER2 positive breast cancer epigenetics: Suceptibility and therapeutic strategies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 142(1):316-327.
3. Costa EBO, Pacheco C. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2013; 34(2):125-136.
4. Ferreira CG, Rocha JCC. *Oncologia Molecular*. In: Ferreira CG, Rocha JCC. *Oncologia Molecular*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p.469.
5. Francis RC. *Epigenética: como a ciência está revolucionando o que sabemos sobre hereditariedade*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Zahar; 2015.
6. Paiva JT, Resende MDV, Resende RT, Oliveira HR, Silva HT, Caetano GC, et al. *Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal*. *Archivos de zootecnia*. 2019; 68(262):304-311.
7. Silva GA, Castro NS, Figueiredo RO. Mecanismos epigenéticos e a ação da expressão da proteína BRCA na carcinogênese mamária. *Brazilian Journal of Development*. 2020; 6(10):82596-82613.
8. Paschoal AP, Alterações epigenéticas do gene RASSF1 e investigação de modulação gene-específica por non-coding RNA em linhagens celulares derivadas de carcionomas mamários [Dissertação]. Botucatu: UNESP. Instituto de Ciências de Botucatu, 2014.
9. Dai J, Wang L, Li L, Tian X, Shang Z, Li H. Interplay of microRNAs to genetic, epigenetic, copy number variantions of cervical cancer related genes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020; 142(1):103184.
10. Instituto Nacional de Câncer. *Estatísticas de Câncer*. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2021.
11. Instituto Nacional de Câncer. *Controle do câncer de mama, dados e números e mortalidade*. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2021.
12. Otto SE. *Oncologia*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2002.
13. Junqueira LC, Carneiro J. *Biologia Celular e Molecular*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

14. Castralli HA, Bayer VML. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2019; 2(3): 2215-2224.
15. Rodrigues AHF, Albuquerque CPC, Cavalcante CD, Peixoto AS. Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores na medicina personalizada. *Revista Interscientia*. 2019; 7(2): 174-186.
16. Silva ARL. Estudo estrutural de quinases dependentes de ciclina por métodos de modelagem molecular comparativa [Dissertação]. São José do Rio Preto: UNESP. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2006.
17. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Genética Médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
18. National Center for Biotechnology Information. *Gene*. U.S. National Library of Medicine. 2021.
19. Pereira CH. Expressão de proteínas de adesão (E-caderina e -caderina) e proliferação celular (ki-67) no fronte de invasão tumoral de carcinoma espinocelular e escamoso basalóide [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás. Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2014.
20. Fiegl H, Milinger S, Goebel G, Müller-Holzner E, Marth C, Laird PW, et al. Breast cancer with HER-2/neu status in primary breast cancer. *Cancer Res*. 2006; 66(1): 29-33.
21. Pachnicki JPA, Czeczko NG, Tuon F, Cavalcanti TS, Malafaia AB, Tuleski AM. Avaliação imunohistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2012; 39(2): 86-92.
22. Santos AF. Polimorfismos de nucleotídeo único dos genes MHL1 e MSH2: susceptibilidade ao câncer de mama [Dissertação]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Programa de Pós-Graduação de Biologia Celular e Molecular, 2019.
23. Muggerud AA, Rønneberg JA, Wärnberg F, Botling J, Busato F, Jovanovic J, et al. Frequent aberrant DNA methylation of ABCB1, FOXC1, PPP2R2B and PTEN in ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010; 12(1): 1-10.
24. Felicidade SI. Avaliação imuno-histoquímica de PIK3CA e PTEN no câncer de mama HER-2 positivo [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2020.

---

25. Bhat SA, Majid S, Wani HA, Rashid S. Diagnostic utility of epigenetic in breast cancer – A review. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2019; 19(100125).

**Autor Correspondente:** Samuel Felipe Atuati

E-mail: [atuatis@gmail.com](mailto:atuatis@gmail.com)

Recebido em: 2022-05-26

Aprovado em: 2022-07-27