



Participação dos genes BRCA 1 e BRCA 2 no risco oncológico

Carlos Eduardo Vidal Vieira Cardoso Soares; Carolina de Paula da Silva; João Pedro Patto Brunacio; Matheus Cristhian de Albuquerque Viana; Thaíssa Gomes Silva; Tomaz de Souza Sampaio Diniz; Sérgio Elias Vieira Cury

UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, UniFOA

tomazdinizz@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-6558-5159>;

<https://orcid.org/0009-0008-0300-3465>;

<https://orcid.org/0009-0002-2733-7036>;

<https://orcid.org/0009-0002-9053-2846>;

<https://orcid.org/0009-0004-7733-177X>;

<https://orcid.org/0009-0005-9678-048X>;

<https://orcid.org/0000-0002-9847-2318>

RESUMO

O câncer representa um dos maiores desafios da saúde pública mundial, com índices crescentes de incidência e mortalidade em diversos países. Embora fatores externos e hábitos de vida influenciem o surgimento da doença, estima-se que até 15% dos casos tenham origem em mutações genéticas hereditárias, com destaque para os genes BRCA1 e BRCA2. No nível biológico, esses genes são essenciais para manter a estabilidade do genoma, atuando como supressores de tumores ao reparar quebras no DNA por meio da recombinação homóloga. Quando ocorrem mutações germinativas, esse sistema de reparo falha, resultando em instabilidade genética e no acúmulo de danos que favorecem o desenvolvimento do câncer. Na prática clínica, tais alterações estão fortemente ligadas à Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário, mas também elevam significativamente o risco de tumores de próstata, pâncreas e estômago. Diante desse cenário, este estudo objetiva revisar o papel desses genes no risco oncológico, detalhando seus mecanismos biológicos e associações clínicas para destacar a importância do diagnóstico precoce e do manejo personalizado de cada paciente.

Palavras-chave: BRCA1. BRCA2. Risco Oncológico. Instabilidade Genômica. Câncer Hereditário.



INTRODUÇÃO

O câncer é um dos maiores problemas de saúde global, sendo responsável por elevada morbimortalidade em todo o mundo, com uma incidência de cerca de 20 milhões de novos casos e 9,5 milhões de morte no mundo apenas em 2022 (Bray *et al* 2024). Nos Estados Unidos, o câncer é uma das doenças que mais causam mortes, atrás somente de doenças cardiovasculares, evidenciando sua relevância epidemiológica mesmo em países com sistemas de saúde bem estruturados (Schwartz 2024). Já no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados cerca de 704 mil novos casos anuais entre 2023 e 2025, evidenciando a magnitude do problema no contexto nacional e sua relevância para o sistema de saúde (Primo, 2023).

Embora fatores ambientais e comportamentais afetem sua etiologia, tumores hereditários familiares representam 10-15% de todas as neoplasias malignas, nesse contexto, destacam-se os genes BRCA1 e BRCA2, cuja presença de mutações germinativas está fortemente relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer (Ponti *et al* 2023).

Os genes BRCA1 e 2 desempenham um papel fundamental na estabilidade genômica, sendo responsáveis pela regulação do reparo da quebra das fitas duplas de DNA por meio de mecanismos de recombinação homóloga. A mutação nesses genes compromete esse processo de recombinação homóloga e gere instabilidade genômica, o que impulsiona a oncogênese e a proliferação do câncer (Inagaki-Kawata *et al* 2020, Sassi *et al* 2026).

Na clínica, a apresentação patognomônica desses genes está associada a aumento de risco de desenvolver diversas neoplasias, como o câncer de estômago e pâncreas em ambos os sexos, de mama e ovários em mulheres, e câncer de mama masculino e de próstata em homens, evidenciando o amplo impacto dessas alterações genéticas no risco oncológico (Li *et al* 2022, Cheng *et al* 2024).

Embora o papel dos genes BRCA1 e BRCA2 já sejam bem estabelecidos, as informações disponíveis encontram-se frequentemente dispersas na literatura, o que dificulta a compreensão integrada de seus mecanismos e de suas implicações no risco oncológico. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão



da literatura sobre o papel dos genes BRCA1 e BRCA2 no risco oncológico, abordando seus principais mecanismos biológicos e associações clínicas.

METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com caráter qualitativo, visando conhecer evidências científicas sobre o papel dos genes BRCA1 e BRCA2 relacionada ao risco oncológico.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed e Scielo. Foram selecionados por meios de descritores que relacionavam a atividade do BRCA1 e BRCA2 ao risco oncológico, incluindo os termos “BRCA1 gene”, “BRCA2 gene”, “Neoplasms” e “Genetic Predisposition to Disease”, utilizando operadores booleanos.

Os critérios de inclusão presentes para a seleção de coleta de dados, foram artigos publicados entre o período de 2019 a 2026, com idiomas em inglês, espanhol ou português e estudos originais e revisões que abordassem a relação de BRCA 1 e BRCA 2 ao câncer. Dessa forma, foram selecionados 14 artigos com relevância para o tema abordado e que seguem os critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os genes BRCA1 e BRCA2 estão localizados nos cromossomos 17q21 e no 13q12-13, são classificados como genes supressores tumorais e possuem um papel essencial na estabilidade genômica e na prevenção da transformação neoplásica por meio de sua atuação no reparo do DNA em resposta ao estresse celular. Revela-se a importância clínica quando se detecta uma presença aumentada de diversos tipos de câncer em pacientes com mutações nesses genes (Demirbas *et al* 2025, Lee, Moon, Kim, 2020).

BRCA 1 e BRCA 2 são responsáveis pela resposta ao dano ao DNA e na regulação do ciclo celular, participam também de processos como a modulação da estrutura da cromatina e a regulação da expressão gênica, contribuindo para a coordenação dos mecanismos celulares responsáveis pela preservação da estabilidade genômica. Sua capacidade de supressão tumoral está associada principalmente ao controle do ponto de verificação do ciclo celular e ao gerenciamento do reparo do DNA, permitindo a interrupção da progressão celular diante de danos genéticos (Khalizieva *et al* 2025, Lee, Moon, Kim 2020).



Nesse contexto, a atuação dos genes BRCA1 e BRCA2 ocorre em grande parte por meio da recombinação homóloga, um mecanismo de alta fidelidade responsável pelo reparo de quebras de dupla fita do DNA. Nesse processo, a BRCA1 atua nas etapas iniciais da resposta ao dano ao DNA, enquanto a BRCA2 desempenha papel fundamental na fase de execução, promovendo o recrutamento e a estabilização da proteína RAD51, permitindo a reconstrução precisa da sequência genética do DNA danificado (Lim *et al* 2024, Barili *et al* 2024, Zhong, Chen, e Chen, 2023). Além disso, Georgy *et al.* (2026) descrevem que esses genes atuam na manutenção da estabilidade genômica por meio do reparo de quebras de dupla fita do DNA por recombinação homóloga, e Sassi *et al.* (2026) demonstraram que a deficiência funcional de BRCA1 e BRCA2 também está associada ao aumento do estresse replicativo e da instabilidade genômica. Na ocorrência de mutações nos genes BRCA1/2, ocorrem deficiências na recombinação homóloga, o que compromete o reparo preciso do DNA e leva ao acúmulo progressivo de danos genéticos, favorecendo a perda do controle do ciclo celular e impulsionando o desenvolvimento do câncer (Georgy *et al* 2026).

Dessa forma, Freddie *et al.* (2022) mostraram que o câncer continua sendo um importante problema de saúde pública mundial, com quase 20 milhões de novos casos registrados em 2022, ademais, Ponti *et al.* (2023) destacam que os tumores hereditários familiares representam cerca de 10% a 15% de todas as neoplasias malignas, evidenciando a importância de identificar alterações genéticas associadas à predisposição ao câncer.

Entre essas alterações, as variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 ocupam papel central na síndrome do câncer hereditário de mama e ovário. Nesse sentido, Inagaki-Kawata *et al.* (2020), ao avaliarem 1.995 pacientes japonesas com câncer de mama, identificaram variantes patogênicas em 5,1% dos casos, com maior frequência de mutações em BRCA2 e BRCA1, além de observarem que tumores com inativação bialélica apresentavam alterações genômicas mais extensas e surgimento mais precoce da doença. Além disso, o estudo realizado por Li *et al.* (2020) demonstraram que variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2 também estão relacionadas ao aumento do risco de outros tipos de câncer, como pâncreas, estômago e próstata, especialmente em portadores de variantes em BRCA2, reforçando a heterogeneidade molecular e clínica desses tumores.



Lee, Moon e Kim (2020) destacam que o câncer de mama hereditário está fortemente relacionado a variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2, sendo que mulheres portadoras apresentam maior risco de desenvolver câncer de mama e ovário ao longo da vida, e tumores associados ao BRCA1 costumam apresentar características clinicopatológicas mais agressivas quando comparados aos relacionados ao BRCA2. Mais recentemente, Celik Demirbas *et al.* (2025), ao analisarem 485 pacientes com câncer de mama triplo-negativo, observaram que portadoras de variantes em BRCA1 e BRCA2 apresentavam características clínicas e familiares próprias, reforçando a importância da triagem genética e da avaliação do risco familiar.

Além disso, as mutações de BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por aumentar o risco de câncer de mama e ovário nas mulheres, e câncer de próstata, pâncreas e mama nos homens, sendo fundamental o rastreamento precoce dessas mutações, bem como a análise do histórico familiar, especialmente na presença de múltiplos casos de câncer na família (Bray *et al* 2024).

CONCLUSÃO

A análise da literatura reforça que os genes BRCA1 e BRCA2 são pilares fundamentais da estabilidade genômica, atuando como supressores tumorais críticos. O principal papel biológico desses genes reside na regulação do ciclo celular e na resposta a danos genéticos, garantindo a integridade do material genético antes da progressão da divisão celular.

O mecanismo central de atuação ocorre por meio da recombinação homóloga, um processo de reparo de alta fidelidade para quebras de fita dupla no DNA. Nesse sistema, o BRCA1 atua nas etapas iniciais, desde o reconhecimento da lesão até o recrutamento de complexos proteicos. Já o BRCA2 desempenha papel fundamental na fase de execução, estabilizando a proteína RAD51 para permitir a reconstrução precisa da sequência genética.

Conclui-se que a deficiência funcional nesses genes compromete o reparo do DNA, levando ao acúmulo de mutações que impulsionam a oncogênese. A evidência clínica demonstra que tais mutações elevam drasticamente o risco não apenas de neoplasias de mama e ovário, mas também de pâncreas, próstata e estômago. Portanto, a identificação precoce de variantes patogênicas e o rastreamento do histórico familiar



são estratégias essenciais para a estratificação de risco e a redução da mortalidade no contexto das síndromes de câncer hereditário.

REFERÊNCIAS

BARILI, V., Ambrosini, E., Bortesi, B., Minari, R., De Sensi, E., Cannizzaro, IR, Taiani, A., Michiara, M., Sikokis, A., Boggiani, D., Tommasi, C., Serra, O., Bonatti, F., Adorni, A., Luberto, A., Caggiati, P., Martorana, D., Uliana, V., Percesepe, A.,... Pellegrino, B. (2024). Base genética do câncer de mama e ovário: Abordagens e lições aprendidas em três décadas de testes de predisposição hereditária. *Genes* , 15 (2), 219. <https://doi.org/10.3390/genes15020219>

BRAY, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, RL, Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Estatísticas globais do câncer 2022: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 tipos de câncer em 185 países. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* , 74 (3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

CELIK DEMIRBAS, B., Kilic Erciyas, S., Sukruoglu Erdogan, O., Yalniz Kayim, Z., Pasin, O., Ozgel, MC, & Tuncer, SB (2025). Risco genético e implicações clínicas das mutações BRCA1 e BRCA2 em pacientes turcas com câncer de mama triplo-negativo. *Discover. Oncology* , 16 (1), 1778. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03470-7>

CHENG, H. H., Shevach, J. W., Castro, E., Couch, F. J., Domchek, S. M., Eeles, R. A., Giri, V. N., Hall, M. J., King, M.-C., Lin, D. W., Loeb, S., Morgan, T. M., Offit, K., Pritchard, C. C., Schaeffer, E. M., Szymaniak, B. M., Vassy, J. L., Katona, B. W., & Maxwell, K. N. (2024). BRCA1, BRCA2, and associated cancer risks and management for male patients: A review: A review. *JAMA Oncology*, 10(9), 1272–1281. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.2185>

Colaboração Global Burden of Disease 2019 sobre Câncer, Kocarnik, JM, Compton, K., Dean, FE, Fu, W., Gaw, BL, Harvey, JD, Henrikson, HJ, Lu, D., Pennini, A., Xu, R., Ababneh, E., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Elsalam, SM, Abdoli, A., Abedi, A., Abidi, H., Abolhassani, H., ... Force, LM (2022). Incidência de câncer, mortalidade, anos de vida perdidos, anos vividos com incapacidade e anos de vida ajustados por incapacidade para 29 grupos de câncer de 2010 a 2019: Uma análise sistemática para o estudo Global Burden of Disease 2019. *JAMA Oncology* , 8 (3), 420–444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>

GEORGY, DM, Sedeek, HN, Abaza, NE, Eldeeb, SEK, Khamis, SM, Elgamil, MR, & Magar, RW (2026). Da mutação ao tratamento: o papel duplo de BRCA1 e BRCA2 no desenvolvimento e manejo de malignidades ginecológicas - uma revisão sistemática. *Biochemistry and Biophysics Reports* , 46 (102564), 102564. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2026.102564>

INAGAKI-KAWATA, Y., Yoshida, K., Kawaguchi-Sakita, N., Kawashima, M., Nishimura, T., Senda, N., Shiozawa, Y., Takeuchi, Y., Inoue, Y., Sato-Otsubo, A., Fujii, Y., Nannya, Y., Suzuki, E., Takada, M., Tanaka, H., Shiraishi, Y., Chiba, K., Kataoka, Y., Torii, M., ... Toi, M. (2020). Genetic and clinical landscape of breast cancers with



germline BRCA1/2 variants. *Communications Biology*, 3(1), 578.
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-01301-9>

KHALIZIEVA, A., Moser, S. C., Bouwman, P., & Jonkers, J. (2025). BRCA1 and BRCA2: from cancer susceptibility to synthetic lethality. *Genes & Development*, 39(1–2), 86–108. <https://doi.org/10.1101/gad.352083.124>

LEE, A., Moon, B. I., & Kim, T. H. (2020). BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: Treatment and prevention strategies. *Annals of Laboratory Medicine*, 40(2), 114–121. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114>

LI, S., Silvestri, V., Leslie, G., Rebbeck, TR, Neuhausen, SL, Hopper, JL, Nielsen, HR, Lee, A., Yang, X., McGuffog, L., Parsons, MT, Andrulis, IL, Arnold, N., Belotti, M., Borg, Å., Buecher, B., Buys, SS, Caputo, SM, Chung, WK, ... Antoniou, AC (2022). Riscos de câncer associados a variantes patogênicas de BRCA1 e BRCA2. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40 (14), 1529–1541. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>

LIM, P. X., Zaman, M., Feng, W., & Jasin, M. (2024). BRCA2 promotes genomic integrity and therapy resistance primarily through its role in homology-directed repair. *Molecular Cell*, 84(3), 447–462.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.12.025>

PONTI, G., De Angelis, C., Ponti, R., Pongetti, L., Losi, L., Sticchi, A., Tomasi, A., & Ozben, T. (2023). Hereditary breast and ovarian cancer: from genes to molecular targeted therapies. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 60(8), 640–650. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2234488>

PRIMO, W. Q. S. P. (2023). National cancer institute and the 2023 -2025 estimate - cancer incidence in Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetria*, 45(1), 1–2. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1762925>

ZHONG, A. X., Chen, Y., & Chen, P.-L. (2023). BRCA1 the versatile defender: Molecular to environmental perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14276. <https://doi.org/10.3390/ijms241814276>