

THÂMARA CLAUDIA DE MELO FERREIRA

**IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIANTES NO GENE ATM
(ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTADO) EM PACIENTES
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DA
BAHIA**

**Salvador-Bahia
2024**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PROCESSOS INTERATIVOS DOS
ÓRGÃOS E SISTEMAS**



THÂMARA CLAUDIA DE MELO FERREIRA

**IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIANTES NO GENE ATM
(ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTADO) EM PACIENTES
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DA BAHIA**

Salvador – Bahia
2024

THÂMARA CLAUDIA DE MELO FERREIRA

**IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIANTES NO GENE ATM
(ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTADO) EM PACIENTES
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA NO ESTADO DA BAHIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Betânia Pereira Toralles

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Ferreira, Thâmara Cláudia de Melo
Identificação e análise de variantes do gene ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutado) em pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia. / [Manuscrito]. Thâmara Cláudia de Melo Ferreira. Salvador, 2024.
114 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2024.

1. Gene ATM. 2. Ataxia-telangiectasia. 3. Câncer de mama hereditário. 4. Risco para câncer de mama. 5. Aconselhamento genético. I. Toralles, Maria Betânia Pereira. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título

CDD – 616.9944 21 ED.

TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Thâmara Cláudia de Melo Ferreira

IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIANTES NO GENE ATM (ATAXIA-
TELANGIECTASIA, MUTADO) EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE
MAMA NO ESTADO DA BAHIA

Salvador, Bahia, 20 de dezembro de 2024

Comissão examinadora:

Prof. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles (Examinadora interna - Orientadora)

Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo (Examinador interno)

Prof. Dra. Juliana Côrtes de Freitas (Examinadora externa)

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese: a minha família; a Adorília, minha primeira paciente; a meu querido pai Nilson Santos Ferreira, que nunca se cansou de me ensinar e tantas vezes transbordava felicidade nas minhas conquistas; a minha fantástica mãe, D. Neuza, que deixou de estudar para nos proporcionar o estudo e é quem me sacode as mãos; a minhas irmãs Thalma e Thaise por todo o suporte nesta caminhada e toda a torcida; a meu filho, que me diz que sou incomparável; e a Nani, que cuidou de Pedro para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Tudo começou por causa dela, e eu não estaria aqui sem Tatiana (*in memoriam*), uma paciente com 28 anos, que teve um tumor de cólon e me fez questionar o motivo daquela injustiça. Mas ela me fez ver que havia mais vida além dos diagnósticos sombrios, mais sorrisos, mais alegria, esperança e fortaleza, mesmo nos momentos de adversidades, e que havia matemática na proliferação celular. Eu ganhei uma família, eu ganhei várias famílias, eu ganhei várias histórias. Eu ganhei cumplicidade. Este trabalho começou dentro de casa, em Alagoas, e ganhou imensidão fora dela, em diferentes lugares, desde o Rio de Janeiro até a Bahia. As pessoas que me construíram estão aqui, e se sabem construtoras, nos olhares, no segurar das mãos e sorrisos de todos os inabaláveis pilares que encontrei até aqui, no amor de meus familiares, amigos, e, sobretudo dos pacientes que me apoiaram e me fizeram questionamentos que ainda não sei responder. Todos vocês me permitiram abraçar meus sonhos. Obrigada a todos que participaram de todos os momentos de minha jornada. Não poderia, contudo, deixar de homenagear instituições e pessoas que tornaram esse trabalho real e, mais que isso, o fizeram comigo a quatro mãos: o PPGPIOS da UFBA (Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) da Universidade Federal da Bahia, pelo apoio institucional, pela infraestrutura e oportunidade de realizar o Mestrado com ilustres professores e inesquecíveis parceiros de estudo; o Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências de Saúde (LABIMUNO do ICS, UFBA), que nos cedeu o espaço para aprimorar o conhecimento, na pessoa de Prof. Dr. Roberto Meyer Nascimento; minhas sempre confidentes Dr.^a Thais Palma e Dr.^a Taisa Machado Lopes, por toda dedicação e suporte; Dona Xica e Selminha, sempre presentes nos atendimentos; a incansável incentivadora Prof.^a Dr.^a Ivana Nascimento pelo conhecimento; e um especial agradecimento a minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Maria Betânia Toralles pela incomensurável parceria, apoio e estímulo em todos os momentos. E, no meio do caminho, havia um gene *ATM*, que me motivou a continuar buscando respostas.

FERREIRA, T. C. de M. **Identificação e análise de variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia mutado) em pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia.** 2024. 114 f. Dissertação (Mestrado) -Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

RESUMO

Introdução – Cerca de 10% dos novos casos de câncer de mama são relacionados a fatores hereditários, sendo o principal a síndrome de predisposição hereditária, a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários, causada por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (HBOC, do inglês *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*). No entanto, apenas 10% das pacientes portadoras de câncer de mama evidenciam a presença de alterações germinativas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Variantes patogênicas em outros genes, conhecidos por terem penetrância moderada, como *PALB2*, *CHEK2* e *ATM*, também aumentam o risco de câncer de mama em 3 a 5% das mulheres direcionadas para avaliação de risco hereditário de câncer de mama ou ovário. O gene *ATM* (Ataxia-Telangiectasia Mutado) é responsável pela ataxia-telangiectasia (AT) doença rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por degeneração cerebelar progressiva, telangiectasias oculares e faciais, tendência a infecções sinopulmonares e predisposição ao câncer. Mutações bialélicas em *ATM* causam ataxia-telangiectasia, e mutações em heterozigose em *ATM* são mais comuns entre indivíduos com câncer de mama do que na população em geral. Mulheres heterozigotas para mutações em *ATM* têm aumento de 2 a 5 vezes do risco para câncer de mama. **Objetivo** – Investigar o panorama mutacional de variantes germinativas no gene *ATM* relacionadas ao câncer de mama, em uma população de pacientes encaminhadas a um serviço de referência do sistema público de saúde no Estado da Bahia. **Material e métodos** – Estudo descritivo com análise de pacientes submetidas à avaliação oncogenética num serviço público de referência, no período 07/2007 a 06/2024, através da análise de resultados de sequenciamento de nova geração (NGS). **Resultados** – Foram identificadas 15 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *ATM* e 31 variantes de significado incerto em 874 pacientes avaliadas para síndromes de predisposição ao câncer hereditário. Dentre as pacientes com variantes patogênicas, 12 eram portadoras de câncer de mama, e 75% delas tinham menos de 50 anos. Foram encontradas duas variantes patogênicas não reportadas em bancos de dados populacionais. Segundo autoclassificação de raça ou cor, 67% das integrantes da amostra se identificaram como afrodescendentes. Mais de uma família não aparentada compartilhou a mesma variante. Em apenas uma família houve relato de consanguinidade. Variantes deletérias do tipo *nonsense* e *frameshift*, que resultaram em proteínas truncadas, com perda da expressão proteica, foram a maioria das variantes encontradas e justificaram a base molecular para o desenvolvimento do câncer. **Conclusão** – Este trabalho identificou *ATM* como o gene de moderada penetrância, mais frequente em nossa população, acometendo mulheres jovens, com alta prevalência numa população de maioria afrodescendente, com alta variabilidade de mutações e expressões fenotípicas no gene *ATM*, correlacionando os achados clínicos e genômicos que apontam as diferentes contribuições de populações europeias e africanas para a linhagem da população brasileira.

Palavras-chave: Gene *ATM*; ataxia-telangiectasia; câncer de mama hereditário; risco para câncer de mama; aconselhamento genético.

FERREIRA, T.C. de M. Identification and analysis of variants in the ATM gene (ataxia-telangiectasia mutation) in patients with breast cancer in the state of Bahia. 2024. 114 f. Dissertation (Master's degree) - Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Salvador, 2024.

ABSTRACT

Introduction – Approximately 10% of new cases of breast cancer are related to hereditary factors, the main one being the hereditary predisposition syndrome, the hereditary breast and ovarian cancer syndrome, caused by mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes (HBOC). However, only 10% of breast cancer patients show germline alterations in the *BRCA1* or *BRCA2* genes. Pathogenic variants in other genes known to have moderate penetrance, such as *PALB2*, *CHEK2*, and *ATM*, also increase the risk of breast cancer in 3% to 5% of women referred for hereditary risk assessment of breast or ovarian cancer. The *ATM* (ataxia-telangiectasia mutated) gene is responsible for ataxia-telangiectasia (AT), a rare, autosomal recessive disease characterized by progressive cerebellar degeneration, ocular and facial telangiectasias, a tendency to sinopulmonary infections, and a predisposition to cancer. Biallelic mutations in *ATM* cause ataxia-telangiectasia and heterozygous mutations in *ATM* are more common among individuals with breast cancer than in the general population. Women heterozygous for *ATM* mutations have a 2- to 5-fold increased risk of breast cancer.

Objective – To investigate the mutational landscape of germline variants in the *ATM* gene related to breast cancer in a population of patients referred to a reference service of the public health system in the state of Bahia. **Material and methods** – Descriptive study with analysis of patients undergoing oncogenetic evaluation at a public reference service from 07/2007 to 06/2024 through next-generation sequencing (NGS) results analysis. **Results** – Fifteen pathogenic or likely pathogenic variants in the *ATM* gene and 31 variants of uncertain significance were identified in 874 patients evaluated for hereditary cancer predisposition syndromes. Among the patients with pathogenic variants, 12 had breast cancer, and 75% of them were under 50 years of age. Two pathogenic variants not reported in population databases were found. According to self-classification of race or color, 67% of the sample members identified themselves as Afro-descendants. More than one unrelated family shared the same variant. Consanguinity was reported in only one family. Deleterious nonsense and frameshift variants, which resulted in truncated proteins and loss of protein expression, were the majority of the variants found and justified the molecular basis for cancer development. **Conclusion** – This study identified *ATM* as the gene with moderate penetrance, most frequent in our population, affecting young women, with high prevalence in a population with a majority of Afro-descendants, with high variability of mutations and phenotypic expressions in the *ATM* gene, correlating the clinical and genomic findings that indicate the different contributions of European and African populations to the lineage of the Brazilian population.

Keywords: *ATM* gene; Ataxia-telangiectasia; Hereditary breast cancer; Risk for breast cancer; Genetic counselling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Faixa etária dos probandos com variantes deletérias	36
Figura 2	Autodeclaração de raça ou cor, segundo o IBGE, em pacientes com variantes patogênicas em <i>ATM</i>	41
Figura 3	Representação geográfica das cidades da Bahia em que foram encontradas portadores de variantes patogênicas no gene <i>ATM</i>	41
Figura 4	Heredogramas das famílias com mutação em <i>ATM</i> e câncer de mama	42
Figura 5	Heredogramas das famílias com mutação em <i>ATM</i> sem câncer de mama	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Genes de predisposição ao câncer hereditário com variantes patogênicas identificadas	34
Tabela 2	Caracterização das variantes patogênicas identificadas no gene <i>ATM</i>	35
Tabela 3	Grau histológico e estadiamento clínico dos tumores de mama em pacientes com VP em <i>ATM</i>	37
Tabela 4	Caracterização clínica, histopatológica e tratamento em pacientes com câncer de mama portadoras de VP em <i>ATM</i>	39
Tabela 5	Fatores de risco relacionados ao câncer de mama em portadoras de VP no gene <i>ATM</i>	40
Tabela 6	Descrição das variantes de significado incerto identificadas no gene <i>ATM</i>	50
Tabela 7	Estudos brasileiros com variantes identificadas no gene <i>ATM</i>	59
Tabela 8	Risco absoluto para desenvolvimento de câncer com VP em <i>ATM</i> x <i>BRCA1/BRCA2</i>	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ATM</i>	Ataxia telangiectasia mutado
AA	Ascendência Africana
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<i>ATXN7</i>	Ataxin7
<i>BRCA1</i>	Breast cancer gene 1
<i>BRCA2</i>	Breast cancer gene 2
<i>BARD1,</i>	BRCA1 associated RING domain 1
<i>BRIP1,</i>	BRIP1 BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1
<i>CAG</i>	Nucleotídeos citosina, adenina, guanina
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
<i>CDH1,</i>	Cadherin 1, type 1, E-cadherin (epithelial)
<i>CHEK2,</i>	Checkpoint kinase 2
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CI	Confidence interval
CM	Câncer de mama
<i>DC1</i>	Domain-containing protein
Del	Deleção
dNTP	Deoxynucleotide triphosphate
<i>FANCM</i>	Fanconi anemia complementation group M
FRAP	Transformation/transcription domain-associated protein
<i>GRCh38</i>	Genome Reference Consortium Human Build 38
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer
Her 2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC ou CI	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
insT	Inserção Timina
kb	Kilobase
kDa	KiloDalton
<i>LKB</i>	Liver kinase B1
LOH	Lost of heterozigosity
Mre11	MRE11 Homolog, Double Strand Break Repair Nuclease
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<i>MLH1,</i>	MutL protein homolog 1
<i>MSH2,</i>	MutS homolog 2
<i>MSH6,</i>	MutS homolog 6
<i>MUTYH</i>	MutY DNA glycosylase
<i>NCCN</i>	National Comprehensive Cancer Network
<i>NBN</i>	Nibrin

<i>NBS1</i>	Nijmegen breakage syndrome gene
<i>NGS</i>	New Generation Sequencing
<i>NM</i>	Neutrophil Migration
<i>OR</i>	Odds ratio
<i>PALB2,</i>	Partner and localizer of BRCA2
<i>PP2A</i>	Protein phosphatase 2
<i>PMS2</i>	Postmeiotic segregation increased 2
<i>PTEN,</i>	Phosphatase and tensin homolog
<i>RAD51C,</i>	RAD51 homolog C (<i>S. cerevisiae</i>)
<i>RAD51D,</i>	RAD51 homolog D (<i>S. cerevisiae</i>)
<i>SLX4,</i>	Structure-specific endonuclease subunit homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11
<i>TP53,</i>	Tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)
<i>TP53BP1</i>	Tumor suppressor p53-binding protein 1
<i>RE</i>	Receptor de estrogênio
<i>RP</i>	Receptor de progesterona
<i>RH</i>	Receptor hormonal
<i>TRAPP</i>	Transformation/transcription domain-associated protein
<i>TCLE</i>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<i>TNM</i>	Tumor Node Metastasis Classification
<i>VP</i>	Variante patogênica
<i>VUS</i>	Variant of unknown significance

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 O GENE ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTADO E SEU PRODUTO: A PROTEÍNA ATM	19
3.2 ATAXIA-TELANGIECTASIA	21
3.3 MUTAÇÕES NO GENE <i>ATM</i> E RISCOS PARA O CÂNCER DE MAMA	22
3.4 CÂNCER DE MAMA	23
3.5 MEDIDAS PARA RASTREAMENTO	26
3.6 MUTAÇÕES EM <i>ATM</i> E RISCO PARA OUTROS CÂNCERES	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 CASUÍSTICA	28
4.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DOS TUMORES DE MAMA	29
4.3 METODOLOGIA	29
4.3.1 Análise laboratorial	29
4.3.2 Análise genética	30
4.3.2.1 Sequenciamento de nova geração (NGS)	30
4.3.2.2 Sequenciamento de Sanger	30
4.3.3 Avaliação das variantes genéticas	30
4.3.4 Análise de bioinformática	31
4.4 DESCRIÇÃO DO ESTUDO	32
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	32
5 RESULTADOS	33
5.1 VARIANTES PATOGÊNICAS ENCONTRADAS NO GENE <i>ATM</i>	33
5.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E DE ANCESTRALIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E VP NO GENE <i>ATM</i>	36
5.3 HISTÓRIA FAMILIAR (HF) DE CÂNCER E VARIANTES EM <i>ATM</i>	42
5.4 VARIANTES PATOGÊNICAS EM <i>ATM</i> NOS INDIVÍDUOS SEM CÂNCER DE MAMA	47
5.5 VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS) NO GENE <i>ATM</i>	49

6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64
ANEXOS A- Parecer de Comitê de Ética em Pesquisa - CEP	74
ANEXO B- Parecer Consubstanciado da CONEP	75
ANEXO C- Termo de Consentimento Livre e Pré-esclarecido	102
ANEXO D- Questionário de Ancestralidade de Serviço de Oncogenética- LABIMUNO	104
ANEXO E- Anamnese- Aconselhamento genético em câncer hereditário- LABIMUNO	105
ANEXO F- Artigo publicado- Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado) em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia	106

1 INTRODUÇÃO

Há aproximadamente 30 anos, Savitsky *et al.* (1995) identificaram o gene responsável pela síndrome ataxia-telangiectasia em estudos de clonagem posicional, no cromossoma 11q22-23. O produto do gene ataxia-telangiectasia mutado, ou *ATM* (do Inglês, *Ataxia-Telangiectasia Mutated*) é uma proteína serina-treonina cinase, que exerce papel crucial no reparo da quebra da dupla fita do DNA (Huang; Zhou, 2021). Mutações em *ATM* resultam em uma plêiade de eventos moleculares que contribuem para diversas expressões fenotípicas de doenças diretamente relacionados à extensão do dano à atividade da proteína quinase. Funcionalmente, o gene está ativamente envolvido no controle do dano ao DNA, participa diretamente no controle do ciclo celular, na regulação da morte celular, no estresse oxidativo e na manutenção telomérica, mecanismos reconhecidos para o desenvolvimento do câncer (Hanahan, 2022; Phan; Rezaeian, 2021; Stucci *et al.*, 2021).

Mutações que afetam os dois alelos, no *gene ATM*, contribuem para a expressão da ataxia-telangiectasia. Descrita inicialmente em 1926 (Syllaba, 1926), essa rara e severa doença se caracteriza por expressão de herança autossômica recessiva, clinicamente por ataxia cerebelar progressiva de evolução precoce, apraxia oculomotora, imunodeficiência e predisposição para infecções sinopulmonares recorrentes, susceptibilidade ao câncer, hipersensibilidade à irradiação, telangiectasias oculofaciais, distúrbios metabólicos, com especial aumento do risco para diabetes, e distúrbios do crescimento, infertilidade e doenças cardíacas. Essa doença se manifesta pela perda de atividade da proteína ATM e o fenótipo e a severidade estão diretamente relacionados ao grau de funcionalidade da proteína. Essa desordem complexa atinge todas as raças, com substancial variabilidade e severidade dos sintomas entre os indivíduos afetados e em diferentes idades, tendo prevalência mundial de 1:40,000 a 1:100,000 nascidos vivos (Rothblum-Oviatt *et al.*, 2016).

O papel do gene *ATM* no risco para o câncer de mama está estabelecido (Hu *et al.*, 2021; Moslemi *et al.*, 2021), e algumas variantes específicas no gene têm sido relacionadas ao aumento do risco para o câncer e maior agressividade da doença, com taxas semelhantes ao câncer induzido por mutações em *BRCA*. Para essas mutações específicas em *ATM*, a doença se manifesta com grau intermediário e (ou) pouco diferenciado, com tendência a desenvolvimento de doença linfonodal metastática (Dorling *et al.*, 2021). Variantes heterozigotas, cujas mutações determinam perda de função da proteína, são associadas a

aumento de risco de até 2 vezes para câncer de mama, com uma penetrância de 20 a 30% e um aumento do risco em 6,5 vezes para câncer de pâncreas (Fan *et al.*, 2021; Hsu *et al.*, 2021; Marabelli; Cheng; Parmigiani, 2016).

Excetuando-se o de pele, o câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres no mundo. Globalmente, é o câncer mais frequente entre as mulheres em 157 países. 2,2 milhões de novos casos foram registrados em 2022, e se estima que aconteça em 1 em cada 4 casos novos entre as doenças não infecciosas e 1 em cada 9 casos de câncer (GLOBOCAN, 2022). As projeções para o aumento do crescimento do câncer de mama são de 2,7 milhões de novos casos e 857.000 mortes anualmente, até 2030, e 3.19 milhões de casos e 1,04 milhões de mortes, até 2040 (Arnold *et al.*, 2022). Quando diagnosticado precocemente, as taxas de cura atingem 90% (Ferlay *et al.*, 2024). Para o Brasil, 77000 novos casos são esperados até 2025 (Santos *et al.*, 2023).

É, ainda, o mais comumente diagnosticado e a segunda causa de morte entre mulheres de ancestralidade afro-americana, nas quais exibe significativas e altas taxas de mortalidade, quando comparadas às de mulheres brancas não hispânicas (DeSantis *et al.*, 2019), associando-se ao acometimento de mulheres jovens e ao pior prognóstico (Xu *et al.*, 2024). Em todo o mundo, os impactos relacionados ao câncer de mama se distribuem entre as diferentes regiões de forma desigual, afetando negativamente o crescimento socioeconômico e tornando essa doença um grave problema de saúde pública mundial (Chen *et al.*, 2023).

Fatores genéticos contribuem para a etiologia do câncer de mama. Cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama estão relacionados a síndromes de predisposição para câncer hereditário. Variantes patogênicas germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* aumentam o risco para o câncer ao longo da vida em cerca de 60 a 70% (Pensabene *et al.*, 2024), mas isso não explica toda a herdabilidade do câncer de mama. Recentemente, com a incorporação de novas técnicas de biologia molecular e a utilização de painéis genéticos multigenes, diversas variantes deletérias têm sido identificadas em genes de moderado risco para o câncer numa parcela cada vez maior de indivíduos testados (Díaz-Zabala *et al.*, 2022), ressaltando a necessidade de conhecimento sobre essas novas mutações e seu impacto no adoecimento entre as diversas populações (Anaclerio *et al.*, 2023). Ampliar o conhecimento sobre essas variantes de risco moderado é de fundamental importância, sobretudo em populações miscigenadas e pouco estudadas, pois essa análise pode aumentar a precisão nas estimativas de risco e

garantir a modificação nas recomendações para rastreamento e prevenção em uma nova era de medicina personalizada, impactando na redução do risco de mortalidade.

Variantes disruptivas em *ATM* têm sido frequentemente encontradas em indivíduos portadores de câncer de mama (Seca; Narod, 2024), mas poucos trabalhos têm detalhado sua caracterização fenotípica em populações miscigenadas. No Brasil, diversos estudos que avaliam variantes patogênicas em genes de predisposição a câncer de mama hereditário têm enfatizado a identificação de variantes deletérias em genes de alto risco como os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *PALB2* (Achatz; Zambetti, 2016; Fernandes *et al.*, 2016), mas poucos estudos discutem o impacto das variantes em genes de baixa e de moderada penetrância.

Assim, este estudo foi desenvolvido para identificar e caracterizar as variantes no gene *ATM*, relacionadas a câncer de mama, numa população encaminhada para um serviço de referência em oncogenética no estado da Bahia, caracterizando o gene e as doenças a ele associadas, fazendo o mapeamento da população e suas ancestralidades referidas, bem como interpretando as variantes com ênfase nas características fenotípicas dos pacientes e fatores de risco para os tumores de mama relacionados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a frequência de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no gene *ATM* em pacientes referenciados a um serviço público de saúde no estado da Bahia

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as variantes patogênicas com fatores clínicos, considerados como de risco para o desenvolvimento de câncer.
- Descrever as variantes de significado incerto no gene *ATM* encontradas em pacientes com câncer de mama.
- Caracterizar a ancestralidade autorreferida em pacientes portadoras de câncer de mama com variantes em *ATM*.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O GENE ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTADO E SEU PRODUTO: A PROTEÍNA ATM

O gene ataxia-telangiectasia mutado é classificado como supressor tumoral, localizado no cromossoma 11q22-23, e ocupa 160kb do genoma. O códon de iniciação é encontrado no éxon 2, e o último éxon é formado por um códon de parada e uma região não codificante de 3600 nucleotídeos. O gene codifica um transcrito de 12kb de 63 éxons para a proteína de 350kDa e 3056 aminoácidos, a proteína ATM (Blackford; Jackson, 2017; Richardson *et al.*, 2024; Shiloh; Ziv. 2013).

Historicamente, o gene *ATM*, (do inglês, *ataxia-telangiectasia mutated*) foi mapeado, no cromossoma 11(Gatti *et al.*, 1988), através de estudos de análise matemática de cossegregação de dados (*linkage analyses*), em famílias afetadas por ataxia-telangiectasia (Sanal *et al.*, 1990) e foi, finalmente, clonado em 1995 (Savitsky *et al.*, 1995). Identificou-se que *ATM* tem papel primordial na iniciação e coordenação da resposta ao dano ao DNA. Seus múltiplos domínios permitem que sua proteína interaja com inúmeros reguladores, proteínas parceiras e cascatas de sinalização efetoras, dando notoriedade à sua função na coordenação da correção de danos à dupla fita do DNA e permitindo a interrupção do ciclo celular e apoptose celular. Além dessa ação supressora tumoral, participa em múltiplas outras vias de reparo ao DNA, relacionadas a metabolismo, proliferação e sensibilidade ao *stress* oxidativo (Lee, 2024; Ueno; Sudo; Hirasawa, 2022).

A porção N terminal abriga uma região com 49 alfa-HEAT, encontrada em proteínas com múltiplos domínios, ativa na sinalização intracelular e nos processos de transporte, de localização terminal, que habilitam sua translocação para o núcleo. Contém o sitio de ligação, a cromatina, os sítios de interação com outros efetores, como p53, LKB1, NBS1, e o sitio Leucina-*Zipper*, essencial para a dimerização com outros parceiros (Aki; Uemura, 2021; Friedrich *et al.*,2022; Phan; Rezaeian, 2021).

O fragmento C-terminal aloja os sítios das proteínas FRAP, ATM e TRRAP (do inglês *transformation / transcription domain-associated protein*), compondo o domínio FAT. Nessa região, estão localizados os sítios de autofosforilação da proteína ATM, o domínio cinase,

homólogo ao PI3K, que permite à proteína exercer sua função como serina-treonina quinase, ATM e o domínio FATC. A autofosforilação dos resíduos Ser367, Ser1893, Ser1981 e acetilação da Lys3016 são importantes para a ativação de ATM. A perda de atividade de ATM pode provocar encurtamento do tempo de mitose, prejuízo na formação do fuso celular e encurtamento telomérico (Aki; Uemura, 2021; Phan; Rezaeian, 2021).

A proteína tem sua atividade autorregulada e, no repouso, se mantém inativa sob a forma polimérica de dímeros e tetrâmeros. Quando ocorre a quebra da dupla fita do DNA, ativa-se a via de sinalização canônica para a correção da DSB, com a migração de ATM para os sítios de quebra das fitas, onde acontece a autofosforilação da ATM em seu resíduo Ser1981, formando monômeros e dímeros efetores, bem como sua ligação ao complexo de proteínas Mre11-Rad50-NBS1 (complexo MRN). Os monômeros e dímeros de ATM servem como substratos efetores para iniciar e amplificar a resposta ao defeito no DNA, cujo resultado pode convergir para o reparo ao DNA ou para a interrupção do ciclo celular até que o dano seja reparado e (ou) para a apoptose celular, quando o dano não pode ser reparado, evitando, assim, que o dano seja repassado às células-filhas. É a ativação mantida de ATM, em resposta ao dano celular, que também modula e ativa outras proteínas como DC1, 53BP1, BRCA1, fosfatase PP2A e WIP1, que também convergem para o sítio de DSB, auxiliando o mecanismo de reparo (Paull, 2015; Stagni *et al.*, 2021).

Existem outras formas de ativação de ATM que não estão relacionadas à correção da dupla fita do DNA. São vias não canônicas, envolvidas na hipóxia, na modulação, na função mitocondrial e em alterações cromatínicas. Em condições de hipóxia, monômeros de ATM se unem em ligações dissulfídricas para formar dímeros ativados, não dependentes de ligação ao complexo MRN, e modificações na cromatina, com ativação de ATMINA. Ultimamente, tem sido apontado o papel de ATM na autofagia, apoptose e senescência. A ativação de ATM promove modulação da autofagia, suprimindo o eixo lisossomo mitocondrial, o que resulta em senescência e inibição da apoptose (Biton; Barzilai; Shiloh, 2008)

A ATM também atua nos pontos de checagem do ciclo celular, interagindo com a proteína CHEK2 na fase S, fosforilando a proteína SMC1. Essas ações acontecem dentro do núcleo celular. Além de suas ações intranucleares, a proteína também está presente no citoplasma de neurônios diferenciados, das células de Purkinje e de outras células neuronais. No citosol, participa da atividade em organelas citoplasmáticas, auxilia no mecanismo de

transporte de vesículas, está presente em compartimentos microssômicos, lisossomos, em vesículas sinápticas, peroxissomos e em transportadores de glicose (Cheng *et al.*, 2021).

O conhecimento sobre o papel da proteína ATM nessas vias de reparo é crucial para se compreender como esses alvos específicos, ativados e mediados por essas vias efetoras de sinalização intranucleares e citoplasmáticas, contribuem para os diferentes aspectos pleiotrópicos das doenças induzidas por mutações em *ATM*, desde a síndrome ataxia-telangiectasia (AT) em todas as suas formas, até os cânceres relacionados a mutações deletérias em *ATM*.

3.2 ATAXIA-TELANGIECTASIA

Mutações no gene *ATM* em homozigose ou heterozigose composta são responsáveis pelo desenvolvimento de ataxia-telangiectasia (AT), em todas as suas características, de transmissão autossômica recessiva, rara, sistêmica, caracterizada por uma plêiade de sintomas, cujas manifestações clínicas incluem doença neurodegenerativa progressiva, telangiectasias oculocutâneas, degeneração tímica, imunodeficiência e tendência a infecções sinopulmonares recorrentes, alterações endócrinas com retardo no crescimento, envelhecimento precoce, resistência insulínica, disgenesia gonadal, sensibilidade à irradiação ionizante e, para além dessas manifestações, disfunção mitocondrial e disfunções relacionadas ao *stress* oxidativo e susceptibilidade para o câncer (Lee; Paull, 2021).

Estudos conduzidos em famílias afetadas por AT permitiram caracterizar os tipos de variantes em *ATM* e seu impacto na preservação da atividade da proteína, classificando a doença em dois tipos principais: 1) AT clássica, quando a mutação determina a perda da atividade da proteína-quinase, com manifestações clínicas mais precoces e intensas, em que a neurodegeneração, as manifestações oculares, as telangiectasias oculares e faciais e a imunossupressão são mais pronunciadas, acentuando a severidade do fenótipo, relacionadas à produção de proteína truncada; e 2) AT moderada, em que a variante mutada determina a produção de proteína com preservação parcial da atividade da proteína-quinase, e as manifestações clínicas são menos intensas, com mutações em sítios de *splice* e *missense* (Stewart *et al.*, 2001; Teive *et al.*, 2015; Verhagen *et al.*, 2012). Nas formas clássicas de AT, a doença neurodegenerativa e as infecções pulmonares recorrentes contribuem para o encurtamento da sobrevida.

3.3 MUTAÇÕES NO GENE *ATM* E RISCOS PARA O CÂNCER DE MAMA

Em pacientes portadores de síndrome ataxia-telangiectasia, o risco para malignidade é significativamente aumentado, tanto para os portadores da forma clássica da doença quanto para as formas moderadas de AT. As doenças hematológicas são mais comuns nas primeiras duas décadas de vida, e tumores viscerais sólidos se tornam mais comuns em adultos jovens (McGrath-Morrow *et al.*, 2021). Para pacientes que não apresentam a mutação em heterozigose composta ou homozigose, o risco para câncer está relacionado, predominantemente, para câncer de mama. Mas outros cânceres têm sido descritos, em diversos estudos epidemiológicos, em populações cuja maioria é caucasiana e estima-se que pacientes portadores heterozigotos de mutação em *ATM* têm risco de 2 a 5 vezes aumentado para câncer (Dorling *et al.*, 2021), como é documentado em estudo pivotal, cuja análise demonstrou que mutações que causam AT, em portadores bialélicos de mutação em *ATM*, são também alelos de susceptibilidade em portadores monoalélicos, com um risco relativo estimado de 2.37 (95% CI, 1.51-3.78, P = 0.0003) (Renwick *et al.*, 2006).

Quando se considera o câncer de mama, as variantes disruptivas no gene *ATM* têm sido associadas a efeitos moleculares principais sobre a proteína: 1) sem sentido ou de sentido trocado (*nonsense*, *frameshift*), que não produzem proteína; 2) mutações que levam a expressão de proteína mutante, sem atividade quinase; e 3) mutações por trocas de bases (*missense*), que estão associadas com redução parcial da atividade quinase. As variantes de significado incerto, também frequentemente identificadas no gene, são descritas com efeito funcional indefinido para a proteína, ou ainda cujos testes funcionais não revelam efeitos deletérios (Jiang *et al.*, 2022).

Consideremos ainda que, para o câncer hereditário, os genes são caracterizados por sua penetrância para o desenvolvimento das manifestações clínicas e expressão da doença como sendo de alta, moderada e de baixa penetrância. Os genes de alta penetrância estão associados ao risco relativo maior do que 4 para o surgimento da doença; os genes de moderada penetrância, para os quais o risco relativo está entre 2 e 4, e, por fim, os genes de baixa penetrância, com risco relativo menor que 2 (Tsaousi *et al.*, 2019).

Numa análise em mulheres portadoras de mutação em *ATM*, com idade abaixo de 50 anos, o risco relativo foi avaliado numa população do Reino Unido. Thompson e colaboradores estudaram 1160 parentes de 169 portadoras de AT, de origem europeia. O risco

relativo global para portadores de mutação em heterozigose foi 2.23 (95% CI = 1.16-4.28), quando comparado aos dados da população geral, e 4.94 (95%CI=1.90-12.9) em mulheres abaixo dos 50 anos. Nessa população, outros cânceres não relacionados ao câncer de mama também foram avaliados, e houve aumento de risco para câncer colorretal (RR = 2.54, 95% CI = 1.06 a 6.09) e de estômago (RR = 3.39, 95% CI = 0.86 a 13.4), assim, consubstanciando a classificação de *ATM* como um gene de moderada penetrância (Thompson *et al.*, 2005).

Já está bem estabelecida, na literatura, a alta penetrância dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, relacionada à síndrome de predisposição para câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata (Yoshida, 2021). Nos últimos anos, com a difusão do acesso a testes genéticos em painéis multigênicos, variantes patogênicas, em outros genes de alta e moderada penetrância, também passaram a ser relacionadas ao aumento do risco para câncer de mama e ovário, estando *ATM* e *CHEK2* observadas entre as mais comuns, com uma frequência de 0,78 para *ATM* e 1,08 para *CHEK2* em pacientes portadoras de câncer de mama não selecionadas por história familiar (Lowry *et al.*, 2022).

Medidas, como o aconselhamento genético e a realização de testes genéticos, ampliam a relevância da identificação de pacientes com alterações deletérias, para a compreensão dos riscos relacionados com essas variantes e da susceptibilidade ao câncer, para elaboração de estratégias de cuidados específicos em uma parcela cada vez mais crescente da população.

3.4 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres, em 157 países do mundo, e lidera como a principal causa de morte por câncer nesse segmento populacional. Entre mulheres, 1 em cada 4 casos de câncer e 1 em cada 6 mortes por câncer estão relacionadas ao câncer de mama, correspondendo a 11,6% de todos os casos de câncer, com 666.000 mortes em 2022 (6.9% de todas as mortes por câncer). Esses dados consolidam o câncer de mama como um problema de saúde pública em todo o mundo (GLOBOCAN, 2022).

Atualmente, cerca de 5 a 7% dos casos de câncer de mama afetam mulheres jovens (abaixo de 45 anos), sendo a principal causa de câncer em mulheres entre 25 e 39 anos, sendo,

ainda, associado a um aumento do risco de morte entre mulheres abaixo de 40 anos (Andrikopoulou *et al.*, 2022).

Isso se traduz em impacto da doença em relação à maternidade e, sobretudo, em relação à mortalidade materna em mulheres jovens, consideradas em idade funcionalmente ativa. Em 2020, utilizando dados do GLOBOCAN e considerando a estimativa de mortes por câncer em mulheres em 185 países (Bray *et al.*, 2024), o número de crianças e adolescentes, com idade de até 18 anos quando da morte da genitora por câncer, foi estimado em 1.047.000 órfãos, ¼ deles vinculados à morte materna pelo câncer de mama (258.000). E 35% desses órfãos estão sediados no continente africano (Guida *et al.*, 2022), o que alerta para o impacto do câncer de mama em mulheres jovens de populações desfavorecidas socialmente.

Outros impactos nos aspectos socioeconômicos e de saúde pública promovidos pela doença, de forma global, interferem na expectativa de vida da população, na economia, no impacto orçamentário e nos serviços de saúde, com implicações sociais intensamente observadas em países de média e baixa renda, onde as taxas de mortalidade são ainda mais evidentes. Previsões para os próximos 50 anos estimam que o número de pacientes com câncer, sob os efeitos das mudanças demográficas e do crescimento populacional nas diversas regiões, irá dobrar (Soerjomataram; Bray, 2021). Essa tendência se manterá entre os cânceres mais incidentes, sobretudo o câncer de mama.

Esses estudos indicam que as mudanças epidemiológicas provocadas pelo envelhecimento e pela ampliação da renda, em uma determinada sociedade, que resultam na incorporação de fatores de risco ao estilo de vida e a readaptação da vida reprodutiva, menarca precoce, menopausa tardia, primiparidade tardia, famílias com menor número de filhos, menor exposição à amamentação, uso desordenado de terapia de reposição hormonal e o uso de contraceptivos, além da incorporação de ingestão alcoólica abusiva, obesidade e sedentarismo –, contribuem para o aumento na incidência de câncer de mama nessas regiões (Andrikopoulou *et al.*, 2022).

Observa-se, entretanto, que o aumento do risco para o câncer, em países de maior nível socioeconômico, não está atrelado ao aumento da mortalidade, e isso está diretamente relacionado à melhora da assistência prestada à saúde, ao acesso a tratamentos adequados e mais efetivos e ao investimento em conscientização para rastreamento e prevenção (Soerjomataram; Bray, 2021).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam 704 mil novos casos de câncer para o triênio de 2023 a 2025. Serão aproximadamente 483 mil novos casos, se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma. Segundo o INCA, 10,5% dos novos casos de câncer estão relacionados com o câncer de mama, ou seja, 74 mil novos casos. Na Bahia, 4.223 casos novos de câncer de mama foram estimados para 2023 (INCA, 2023).

O câncer de mama é uma doença heterogênea, pois questões relacionadas à herança genética e ambientais se entrelaçam como fatores causais no desenvolvimento da doença. As mutações em genes de alto risco, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11*, *CDI* e *PTEN*, justificam apenas cerca de 20% dessa herdabilidade para câncer de mama. Os genes de moderada penetrância contribuem com cerca de 5% de herdabilidade, como acontece com o gene *ATM* (Wendt; Margolin, 2019; Yadav *et al.*, 2023). Variantes em genes não *BRCA* têm sido cada vez mais reconhecidas, com a incorporação da análise de painéis genéticos à prática clínica, associando-se ao aumento do acesso para cirurgias redutoras de risco, tratamentos baseados em terapias-alvo, e aumento do acesso para exames de rastreamento entre portadores de variantes patogênicas (Buys *et al.*, 2017; Hauke *et al.*, 2018; Tung; Garber, 2018). A prevalência desses genes tem sido estimada entre 7 a 10% entre grandes séries para avaliação de variantes germinativas em mulheres com câncer de mama (Dorling *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2021).

O risco cumulativo de desenvolvimento para o câncer de mama em portadores heterozigotos de mutação em *ATM* aumenta com a idade (Moslemi *et al.*, 2021): 6,02% aos 50 anos (95%, intervalo de confiança, IC: 4.58 – 7.42%) e 32.83% aos 80 anos de idade (95%, IC: 24.55 – 40.43%) e outras análises considerando os aspectos histológicos e moleculares de pacientes homozigotos e heterozigotos para a mutação em *ATM* (Renault *et al.*, 2018), relacionadas à perda de função ou variantes missense em pacientes portadores de ataxia-telangiectasia, concluíram que, histologicamente, a maioria dos tumores de mama com variantes em *ATM* são luminal B ou luminal B/HER2 +, mas sem subtipos histológicos particulares. Molecularmente, são tetraploides e estão associados à perda do alelo selvagem no *locus ATM* e à perda do número de cópias, perda da heterozigosidade (LOH) nos *loci* 13q14, 11-q14.3, 17p13.2-p12, 21p11.2-p11.1 e 22q11.23. Para variantes em *ATM*, a associação foi forte para receptores hormonais positivos e HER 2 negativos, de alto grau (OR, 4.99; 95% CI, 3.68-6.76).

O NCCN estima o risco para o câncer de mama contralateral em 4% (NCCN, 2024) porém a análise foi realizada com base numa publicação, em que apenas 5 eventos para câncer de mama foram registrados (Yadav *et al.*, 2023). Nesse estudo prospectivo, que estimou o risco para câncer de mama contralateral em 15.104 mulheres com variantes patogênicas, e que incluiu os genes *ATM*, *BRCA*, *CHEK2* e *PALB2*, as portadoras de variantes patogênicas em *ATM* não sofreram aumento significativo em câncer de mama contralateral (HR, 1.2; 95% CI, 0.6-2.6; P = .56), contraindicando a adenomastectomia profilática e sugerindo que mesmo a ressonância magnética tenha um papel limitado em subgrupos específicos de portadores de variantes em *ATM*.

3.5 MEDIDAS PARA RASTREAMENTO

As recomendações, como estratégias de vigilância referidas pelo NCCN (NCCN, 2024), para manejo clínico e rastreamento preventivo, em pacientes portadores de variantes em *ATM*, incluem mamografia ou tomossíntese anual, começando aos 40 anos, alternada com ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas com contraste. A RNM de mama deve ser realizada anualmente, começando a partir de 30 a 35 anos, seguida por RNM de mama e mamografia a partir dos 40 anos, o que pode reduzir a mortalidade em mais de 50% para pacientes portadores de mutações em gene de moderada penetrância (Lesueur *et al.*, 2022). Quando a ressonância magnética foi utilizada a partir dos 30 anos, ao invés dos 40 anos (Lowry *et al.*, 2022), não reduziu a mortalidade (0.1% [0.1%-0.2%] para 0.3% [0.2%-0.3%]) e aumentou a taxa de rastreamentos falso-positivos e o número de biópsias benignas por 1000 mulheres de 58 (41-76) para 59 (41-76).

3.6 MUTAÇÕES EM *ATM* E RISCO PARA OUTROS CÂNCERES

Além do câncer de mama, outros cânceres têm sido descritos como relacionados a variantes patogênicas no gene *ATM*. Estudos recentes têm apontado para o aumento de risco para câncer colorretal em pacientes com variantes patogênicas em diversos genes relacionados à deficiência de reparo ao DNA, incluindo *ATM*, com estimativa de risco moderado para

câncer de cólon, em 0.7 a 0.9% dos pacientes de câncer colorretal, independentemente do critério de seleção (Valle *et al.*, 2019).

AIDubayan *et al.* (2018) identificaram um aumento de mutações em genes relacionados com reparo ao DNA, não previamente associadas ao risco para câncer colorretal. Destaque para as mutações em *ATM* e *PALB2*, que estavam aumentadas tanto no grupo investigativo (OR=2.81 e p=0.035 para *ATM* e OR=4.91 e p=0.024 para *PALB2*), quanto na validação (OR=2.97 e p-ajustado=0.0013 para *ATM* e OR=3.42 e P ajustado=0.034 para *PALB2*) (AIDubayan *et al.*, 2018).

Outros estudos de caso-controle têm mostrado associação entre mutações no gene *ATM* com perda de função e câncer gástrico (Helgason *et al.*, 2015) e de ovário (Lilyquist *et al.*, 2017), sobretudo, em mulheres jovens de até 45 anos (Norquist *et al.*, 2016). Câncer de próstata também tem sido descrito em associação às mutações em *ATM*, que foram identificadas em aproximadamente 2% dos cânceres de próstata localizados não indolentes (Heidegger *et al.*, 2019; Vietri *et al.*, 2021). Em casos de câncer de próstata metastático, a frequência de portadores de mutações deletérias em *ATM* é de 6% (Pritchard *et al.*, 2016; Zhen *et al.*, 2018). O consórcio de estudos PRACTICAL classificou *ATM* como um gene de moderada penetrância para câncer de próstata, demonstrando uma maior probabilidade de portar uma variante patogênica em *ATM* em portadores de câncer de próstata do que nos controles (OR = 4,4, CI de 95%: 2,0–9,5, p = 2,3 × 10⁻⁴) e em casos diagnosticados antes dos 65 anos de idade quando comparados em portadores maiores de 65 anos (OR = 4,9, IC 95%: 2,2–11,1, p = 1,3 × 10⁻⁴) (Karlsson *et al.*, 2021).

Mutações em *ATM* também têm sido relacionadas a câncer de pâncreas. Estudo avaliando o risco para câncer de pâncreas em portadores de variantes patogênicas mostrou aumento do risco com a idade: 1.1% (95% CI, 0.8%-1.3%) aos 50 anos; 6.3% (95% CI, 3.9%-8.7%) aos 70 anos; e 9.5% (95% CI, 5.0%-14.0%) aos 80 anos (Hsu *et al.*, 2021). Em relação ao melanoma, outros estudos também avaliaram a ocorrência de variantes patogênicas no gene *ATM*, relacionadas com perda de função e a presença de VUS em casos de melanoma familiar e em portadores de melanomas múltiplos, sugerindo *ATM* como um gene de risco moderado na predisposição para melanoma cutâneo (Dalmasso *et al.*, 2021).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O recrutamento dos participantes do estudo ocorreu após consulta de aconselhamento genético no serviço de Oncogenética do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular (LABIMUNO) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, no período de junho de 2007 a julho de 2024. Nesse serviço, são atendidos pacientes procedentes de todo o estado da Bahia, encaminhados pelos diferentes serviços de oncologia, públicos e (ou) privados, nos quais os pacientes mantêm acompanhamento oncológico.

Nesse atendimento, foram coletados dados pessoais, dados clínicos (tipo histológico de câncer, *status* dos receptores de estrogênio e progesterona, análise de HER-2 e Ki67, presença de câncer em mama contralateral, idade de diagnóstico de doença) e de história familiar para câncer hereditário, seguidos da elaboração da genealogia. Com base nela e nos dados coletados, faz-se a solicitação de teste genético, quando indicado. Os critérios clínicos de elegibilidade para pesquisa de câncer hereditário estão descritos a seguir e foram estabelecidos conforme as diretrizes vigentes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2024). Além disso, foram coletadas informações em um questionário sobre ancestralidade referida, ascendência e mistura genética, para melhor caracterização desses indivíduos e realização de inferências sobre origem mutacional e importância da ancestralidade.

Critérios de inclusão para testagem genética:

- Maiores de 18 anos.
- Indicações para aconselhamento e testagem de acordo com critérios gerais do NCCN para pesquisa de câncer de mama hereditário.
- Seleção de um único paciente por família, declarado como probando.
- Assinatura do TCLE.

Um total de 2011 pacientes foram submetidos a aconselhamento genético nesse período, sendo 874 considerados elegíveis para realização de teste genético, constituindo, assim, a amostra deste estudo.

4.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DOS TUMORES DE MAMA

Os dados clínicos incluíram: idade do diagnóstico do câncer, sexo, autodeclaração de raça ou cor, diagnóstico de câncer por sítio primário, lateralidade do câncer (se houvesse), histórico de segundo tumor primário (se houvesse), dados do tumor relacionados ao subtipo histológico, imuno-histoquímica do tumor, tratamentos realizados e história familiar de câncer. Foram coletados em questionário estruturado, fundamentado no prontuário médico (questionário em anexo).

Para avaliação dos aspectos histopatológicos dos tumores de mama, foram consideradas as seguintes classificações: 1) para estadiamento do câncer, foi adotada a classificação de tumores TNM da União para o Controle Internacional do Câncer (<http://www.uicc.org/resources/tnm>) (TNM, 2017); e 2) para a classificação histológica, os registros foram reportados em consonância com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2024). O grau histológico do tumor correspondeu à classificação de Nottingham (Rakha *et al.*, 2008). Os tumores de mama foram classificados como triplo negativo (TN), se negativo para estrogênio (ER), progesterona (PR) e HER2; como HER2 positivo (HER2+), se negativo para ER, PR e positivo para HER2; e como receptor hormonal positivo (ER/PR+), se positivo para ER e (ou) PR, de acordo com a classificação dos tumores de mama da Organização Mundial da Saúde (Tan *et al.*, 2020). Os dados foram coletados com base em documentos médicos disponibilizados pelos pacientes no momento da consulta oncogenética.

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 Análise laboratorial

Os pacientes que realizaram testes genéticos no LABIMUNO foram submetidos à coleta de amostra de sangue periférico, para inclusão no banco de dados, e (ou) como referência para avaliação dos demais familiares. Esse material foi submetido à extração de

DNA, utilizando-se *kits* comerciais, e o procedimento foi realizado seguindo os protocolos dos fabricantes, vigentes quando da realização dos testes.

4.3.2 Análise genética

4.3.2.1 Sequenciamento de nova geração (NGS)

No LABIMUNO da UFBA, foi desenvolvido um painel de sequenciamento de nova geração (NGS), composto por 18 genes de susceptibilidade para câncer, em que foram avaliados 599 fragmentos de DNA da região codificante desses genes, concomitantemente, através da técnica de amplicons, com amplificação massiva através um *chip* de DNA.

Para a realização dessa técnica, foi usada a plataforma S5 da Thermofisher Scientific, que conta com a ferramenta de análise *Ion reporter*, em que os resultados gerados pelo sequenciamento foram submetidos a pipelines de bioinformática que permitiram identificar as variantes presentes em cada região gênica analisada.

4.3.2.2 Sequenciamento de Sanger

Além da análise de NGS, para confirmação das variantes identificadas no LABIMUNO, ou de exames externos, realizamos a técnica de sequenciamento de Sanger, utilizando BigDye® (Thermofisher Scientific) como dNTP terminador de cadeia, seguida de eletroforese capilar, realizada na plataforma SeqStudio da Thermofisher Scientific. Todos os pacientes com variantes deletérias identificadas em *ATM*, com NGS realizado no LABIMUNO ou em outros serviços de saúde, foram submetidos à confirmação da variante através do sequenciamento de Sanger.

4.3.3 Avaliação das variantes genéticas

A identificação de variantes no gene *ATM* contemplou diferentes metodologias de sequenciamento, Sanger e (ou) NGS, uma vez que os pacientes foram procedentes de diferentes serviços de saúde do Estado. Os dados mutacionais descritos neste estudo

contemplaram tanto os resultados obtidos através dos testes genéticos realizados no LABIMUNO, como também em unidades privadas.

Quando o teste estava indisponível no Serviço de Oncogenética do LABIMUNO, para aqueles pacientes provenientes do sistema único de saúde (SUS), que tinham indicação de testagem, os probandos eram encaminhados para inclusão em projetos de pesquisa vigentes, que contemplavam a análise germinativa de genes de susceptibilidade para câncer em instituições parceiras.

Os pacientes usuários de assistência de saúde suplementar, após a consulta de aconselhamento genético no LABIMUNO, foram encaminhados para a realização dos testes genéticos em instituições privadas de sua preferência, uma vez que, a partir de 2014, por determinação da Agência Nacional de Saúde (ANS), os testes genéticos para avaliação de risco para câncer hereditário passaram a ser oferecidos mediante critérios de elegibilidade.

Os resultados desses encaminhamentos foram avaliados em consulta pós-teste, na qual as variantes identificadas foram incorporadas ao banco de dados do Serviço de Oncogenética LABIMUNO, após a confirmação pelo sequenciamento de Sanger, possibilitando a assistência dos familiares para aconselhamento genético.

Todas as variantes identificadas nesses painéis genéticos foram classificadas como patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS), de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Genética Médica (ACMG) (Nykamp *et al.*, 2020) e do Painel de Experts VCEP do Clingen (Richardson *et al.*, 2024).

4.3.4 Análise de bioinformática

Para a análise do sequenciamento de nova geração (NGS), foi utilizado o *software* Ion Reporter, disponível na Plataforma S5 da Thermofisher Cientific (disponível em <https://ionreporter.thermofisher.com/ir/>).

Para a análise do sequenciamento de Sanger, foram utilizados os *softwares* SeqScape® (ThermofisherCientific) e Bioedit 7.2 Current version (Last updated 5/10/2021) - Tom Hall, 2017 (disponível em: <https://thalljscience.github.io/>).

4.4 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este é um estudo epidemiológico observacional descritivo transversal, que retrata as frequências relativas e absolutas dos pacientes diagnosticados com variantes no gene *ATM*, no período 06/2007 a 07/2024. As variantes classificadas como patogênicas e provavelmente patogênicas foram agrupadas para análise conjunta como variantes patogênicas, pois são acionáveis para estratégias de prevenção e tratamento. As variantes de significado incerto foram apuradas para análise de características, e serão também descritas em suas frequências absoluta e relativa. Para a distribuição e prevalência das variantes patogênicas entre todos os indivíduos testados, serão analisados todos os pacientes que apresentaram câncer de mama.

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho integra um estudo maior, intitulado: “Análise da ancestralidade e de genes de susceptibilidade em portadores de câncer de mama e de próstata do Estado da Bahia”, aprovado pelo parecer substanciado da CONEP de número 1.382.884.

O projeto possui também aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da SOMESB (Sociedade Mantenedora de Educação Superior da Bahia LTDA), com parecer de número 01.342-2009.

Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e documentos regulatórios de aprovação do CONEP e SOMESB estão disponíveis para consulta nos anexos deste trabalho

5 RESULTADOS

Os dados preliminares deste trabalho foram compilados no artigo científico intitulado “Variantes no gene *ATM* (ataxia-telangiectasia mutado) em pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia”, publicado na *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* (ISSN 1677-5090) em 2023, e estará disponível nos anexos desta dissertação.

5.1 VARIANTES PATOGÊNICAS ENCONTRADAS NO GENE *ATM*

Em um total de 874 probandos que constam no banco de dados do Serviço de Oncogenética LABIMUNO da UFBA, foram observados 245 indivíduos (28%) portadores de variantes patogênicas (VP) em genes de predisposição ao câncer hereditário. Dentre todos os probandos analisados, a maioria das VP encontradas nessa população foi nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Foram identificados 15 indivíduos portando, ao menos, uma VP germinativa no gene *ATM*. Eles abrigaram 13 (13/245, 5,30%) variantes distintas em *ATM*. Em 03 indivíduos não aparentados, a mesma variante descrita como *ATM* (NM_000051):c.3403-2_3403-1insT foi encontrada. As mutações encontradas em *ATM* corresponderam a 1,71% (15/874) do total de probandos analisados. Considerando os genes de baixa e de moderada penetrância, *ATM* foi o gene em que foi observado o maior número de variantes patogênicas. A Tabela 1 sumariza todos os genes com VP encontrados nessa população. A caracterização das variantes encontradas no gene *ATM* está apresentada na Tabela 2.

O câncer de mama foi diagnosticado em 12/15 dos probandos, correspondendo a 80% dos pacientes com variantes patogênicas em *ATM*. Todas as pacientes eram do sexo feminino; 2/15 pacientes não tinham diagnóstico de câncer, mas tinham histórico familiar de ataxia-telangiectasia e (ou) câncer, e 1 paciente tinha câncer de pâncreas. Para as análises subsequentes, foram considerados os 12 probandos com diagnóstico de câncer de mama.

Tabela 1 – Genes de predisposição ao câncer hereditário com variantes patogênicas identificadas

Gene	Número de pacientes	%
<i>BRCA1</i>	91	37,14
<i>BRCA2</i>	63	25,71
<i>PALB2</i>	17	6,93
<i>ATM</i>	15	6,12
<i>TP53</i>	9	3,67
<i>CHEK2</i>	8	3,26
<i>MUTYH</i>	7	2,85
<i>MLH1</i>	3	1,22
<i>RAD51C</i>	3	1,22
<i>BARD1</i>	2	0,81
<i>BRIP1</i>	2	0,81
<i>MSH2</i>	2	0,81
<i>MSH6</i>	2	0,81
<i>NBN</i>	2	0,81
<i>PMS2</i>	2	0,81
<i>RET</i>	2	0,81
<i>SDHB</i>	2	0,81
<i>STK11</i>	2	0,81
<i>APC</i>	1	0,40
<i>BLM</i>	1	0,40
<i>CDH1</i>	1	0,40
<i>FAM175</i>	1	0,40
<i>FANCI</i>	1	0,40
<i>FANCM</i>	1	0,40
<i>LZTR1</i>	1	0,40
<i>NF1</i>	1	0,40
<i>POLH</i>	1	0,40
<i>RAD51</i>	1	0,40
<i>SLX4</i>	1	0,40
TOTAL	245	100%

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 2 – Caracterização das variantes patogênicas identificadas no gene *ATM*.

ID	Sexo	Variante (NM_000051)	Alteração na proteína	Tipo de variante	Éxon	Idade	E
CM0091	F	c.3403-2_3403-1insT	p.?	Splicing	24	55	SI
CM0169	F	c.3403-2_3403-1insT	p.?	Splicing	24	31	SI
CM0295	F	c.3403-2_3403-1insT	p.?	Splicing	24	36	SI
CM0297	F	c.3802del	p.Glu1267_Val1268insTer	Frameshift	26	38	SI
CM0366	F	c.1780G>T	p.Glu594Ter	Nonsense	11	36	T
CM0512	F	c.7913G>A	p.Trp2638Ter	Nonsense	53	38	T
CM0517	F	ATM:Seq[GRCh38] del(11)(q22.3q22.3)NC_000011.10:g. (108363451_108373309)del/1x	p.?	CNV	62/63	43	T
CM0590	F	c.8364del	p.His2788GlnfsTer18	Frameshift	57	41	SI
CM1433	M	c.9139C>T	p.Arg3047Ter	Nonsense	63	82	Se
CM1534	F	c.4695del	p.Pro1566LeufsTer35	Frameshift	31	37	Se
CM1562	F	c.7297C>T	p.Gln2433Ter	Nonsense	49	51	T
CM1565	F	c.4396C>T	p.Arg1466Ter	Nonsense	29	68	SI
CM1578	F	c.2620G>T	p.Glu874Ter	Nonsense	17	59	T
CM1120	F	c.640del	p.Ser214fs	Frameshift	10	35	T
CM2011	F	c.8264_8268del	p.Tyr2755CysTer12	Frameshift	56	49	T

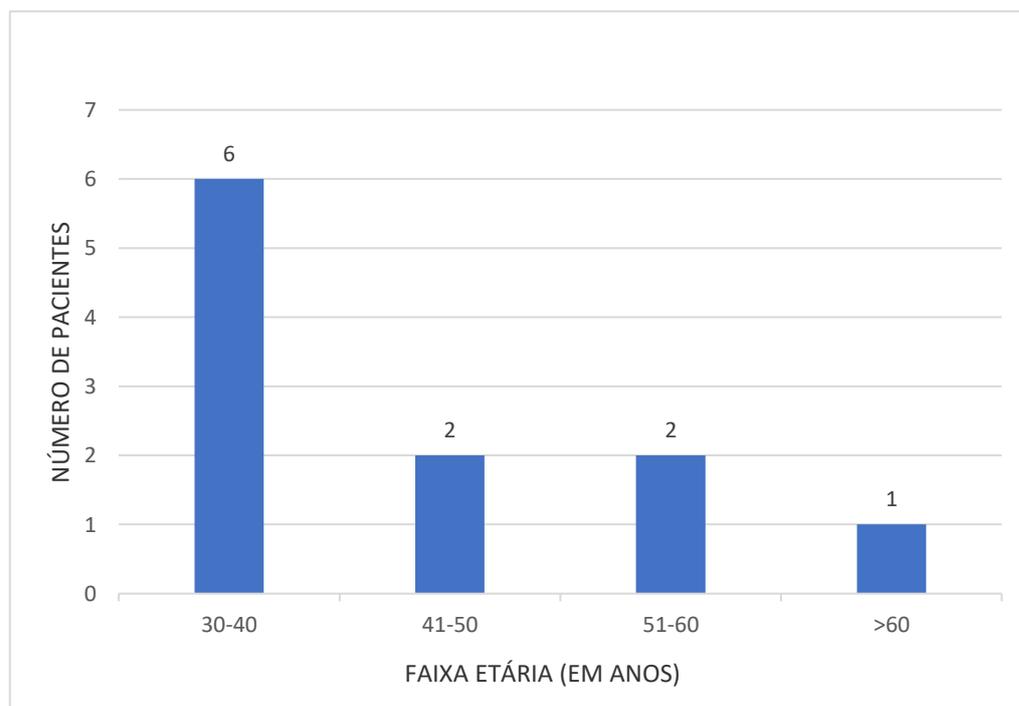
Legenda: ID – identificação do paciente; F – feminino; M – masculino; CNV – variação no número de cópias, do inglês *Copy NumberVariation*; SI – sem informação; HF(+) – história familiar

Fonte: dados da pesquisa.

Neste estudo, foram observadas duas variantes não descritas previamente nos bancos de dados de VP vigentes durante o período desta pesquisa. Essas variantes foram *ATM*(NM_000051):c.3403-2_3403-1insT e *ATM*(NM_000051):c.8364del. Todas as variantes patogênicas encontradas tiveram efeito na formação de uma proteína ATM truncada, caracterizando essas mutações como de perda de função.

As pacientes portadoras de câncer de mama e VP em *ATM* apresentaram média de idade de diagnóstico de 42,5 anos com mediana de 39,5 anos, sendo a mais jovem com diagnóstico aos 31 anos e a de maior idade com câncer de mama aos 59 anos. 75% dessas pacientes apresentaram idade abaixo de 50 anos.

Figura 1 – Faixa etária dos probandos com variantes deletérias



Fonte: a própria autora.

5.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E DE ANCESTRALIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E VP NO GENE *ATM*

Foram avaliadas as características clínicas e a histopatologia dos tumores de mama das pacientes com VP em *ATM* deste estudo. Relacionando obesidade como fator de risco para o adoecimento pelo CM, foi calculado o índice de massa corporal, como parâmetro para

avaliação de disfunção do peso. O índice pôde ser analisado em 9/12 (75%) dos pacientes com variante deletéria, sendo 4/12 diagnosticados com sobrepeso e 1/12 com obesidade grau I.

Quando considerados os aspectos histológicos dos tumores de mama, os dados para estadiamento do tumor (TNM) estavam disponíveis para análise em 7/12 pacientes (58,3%); dessas, 41,66% se apresentaram com tumores localmente avançados, T3 ou com linfonodos comprometidos na análise histológica. O grau histológico do tumor estava disponível em 7/12 das pacientes analisadas (58,33%), sendo de grau moderadamente diferenciado em 5/12 pacientes (41,66%). A caracterização histopatológica está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 – Grau histológico e estadiamento clínico dos tumores de mama em pacientes com VP em *ATM*.

ID	Estadiamento TNM	Grau histológico	Variante <i>ATM</i>
CM0091	SI	SI	c.3403-2_3403-1insT
CM0169	SI	SI	c.3403-2_3403-1insT
CM0295	SI	SI	c.3403-2_3403-1insT
CM0297	SI	SI	c.3802del
CM0366	T2N0	II – Moderadamente diferenciado	c.1780G>T
CM0512	T1N1M0	II – Moderadamente diferenciado	c.7913G>A
CM0517	T1BN0M0	I – Bem diferenciado	ATM:Seq[GRCh38] del(11)(q22.3q22.3)NC_000011.10:g.(108363451_108373309)del/1x
CM0590	SI	SI	c.8364del
CM1562	T2N1M0	II – Moderadamente diferenciado	c.7297C>T
CM1578	T3N0	II – Moderadamente diferenciado	c.2620G>T
CM1120	T2N1M1	III – Pouco diferenciado	c.640del
CM2011	yPT2yPN1AM0	II – Moderadamente diferenciado	c.8264_8268del

Legenda: ID – identificação do paciente; SI – sem informação.

Fonte: dados da pesquisa.

O carcinoma ductal infiltrante (CDI) foi o mais frequente em 7/12 pacientes (58,3%). Outras histologias incluíram o carcinoma lobular invasivo, presente em 2/12 pacientes (16%) e carcinoma papilífero invasivo, encontrado em 1/12 pacientes (8,33%).

Dados para avaliação do perfil imuno-histoquímico completo das pacientes com câncer de mama estavam disponíveis em 7/12 delas (58,33%). Para a análise de dados viáveis, 7/12 mulheres apresentaram receptores de estrogênio positivos no tecido mamário (58,33%); já o receptor de progesterona foi positivo em 6/12 pacientes nessa amostra (50%). Nenhuma paciente foi identificada com receptor hormonal (RH) negativo. Nessa série, o HER-2 positivo foi encontrado em apenas 1 paciente diagnosticada com câncer de mama e nenhuma paciente foi identificada com tumor triplo negativo. Dados relacionados ao Ki-67 não foram explorados, uma vez que, em apenas 3/12, os valores em percentis estavam disponíveis (25%), impedindo a classificação de tumores luminais. Os dados sumarizados desta análise estão disponíveis na Tabela 4.

Quanto à análise de perfil de recidiva nas portadoras de variantes patogênicas, registramos que apenas uma das pacientes apresentou recidiva de doença, com manifestação em ossos, e uma paciente apresentou doença metastática na apresentação clínica inicial, com acometimento ósseo secundário. Em nenhuma das pacientes que apresentaram variantes patogênicas em *ATM* foi observado envolvimento sincrônico ou metacrônico por carcinoma invasivo com doença mamária bilateral.

Em 11/12 das pacientes do estudo (91,66%), foi relatada alguma abordagem cirúrgica para o tratamento do câncer de mama, com exceção da paciente CM1562, cujo estadiamento era T2N1 que estava em tratamento neoadjuvante no momento da avaliação de aconselhamento genético. Para as demais participantes do estudo, 8/12 das pacientes realizaram quadrantectomia (66,6%) e também foram submetidas à abordagem cirúrgica de axila (não especificados se esvaziamento axilar ou pesquisa de linfonodo sentinela); 4/12 pacientes foram tratadas com mastectomia (33%) e, em 2/12 delas, a escolha cirúrgica incluiu a adenomastectomia da mama contralateral (16,66%). Uma paciente recebeu ainda ooforectomia, mas não há informações em prontuário dos critérios clínicos e indicações que justificaram a abordagem. Também não havia dados para análise de reconstrução mamária na investigação clínica, nas pacientes avaliadas.

Com relação à radioterapia, excetuando-se a paciente CM297, todas as demais (11/12) receberam radioterapia, quer em adjuvância ou como indicação terapêutica paliativa no tratamento da doença metastática (91,66%). A maioria das pacientes também recebeu quimioterapia (8/12), correspondendo a 66% da população analisada. Somente 5/12 pacientes (41,66%) revelaram uso de tratamento baseado em hormonioterapia para tratamento do câncer

de mama, a despeito dos receptores de estrogênio e progesterona positivos em 7/12 (58,33%) e 6/12 (50%) das pacientes, respectivamente. Os dados referentes aos tratamentos aos quais as pacientes foram submetidas estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Caracterização clínica, histopatológica e tratamento em pacientes com câncer de mama portadoras de VP em ATM.

ID	Histologia	RE	RP	HER2	KI67	Cirurgia	EA	RXT	QTX	HTX
CM0091	CLI	POS	NEG	NEG	POS	Quadrantectomia	SI	Sim	SI	SI
CM0169	SI	SI	SI	SI	SI	Mastectomia	SI	Sim	Sim	Não
CM0295	CDI	SI	SI	SI	SI	Quadrantectomia, Histerectomia, Ooforectomia	Sim	Sim	Sim	Não
CM0297	CDI	POS	POS	NEG	POS	Quadrantectomia	SI	Não	Sim	Sim
CM0366	CDI	SI	SI	SI	SI	Quadrantectomia	Sim	Sim	Não	Não
CM0512	CDI	POS	POS	NEG	POS 20%	Quadrantectomia	Sim	Sim	Sim	Sim
CM0517	CDI	POS	POS	NEG	POS 20%	Quadrantectomia	Sim	Sim	Não	Sim
CM0590	CDI	SI	SI	SI	SI	Quadrantectomia	Sim	Sim	Sim	Não
CM1562	SI	SI	SI	SI	SI	Não realizada	NA	SI	Sim	SI
CM1578	CPI	POS	POS	POS	POS 12%	Mastectomia	Sim	Sim	Sim	SI
CM1120	CDI	POS	POS	NEG	SI	Mastectomia + Adenomastectomia contralateral	Sim	Sim	Sim	Sim
CM2011	CLI	POS	POS	NEG	POS 35%	Adenomastectomia contralateral	Sim	SI	Sim	Sim

Legenda: ID – identificação da paciente; CDI – carcinoma ductal infiltrante; CLI – carcinoma lobular infiltrante; CPI – carcinoma papilífero infiltrante; SI – sem informação; POS – positivo; NEG – negativo; NA – não avaliada; EA – esvaziamento axilar; RXT – radioterapia; QTX – quimioterapia; HTX – hormonioterapia.

Fonte: dados da pesquisa.

Outros fatores de risco avaliados para *status* hormonal incluíram idade da menarca, número de gestações, idade do primeiro parto, uso de anticoncepcionais e idade da menopausa. A avaliação de *status* hormonal e de exposição estrogênica encontra-se exposto na Tabela 5. A idade mediana para a menarca foi de 12 anos. Apenas uma das pacientes não esteve gestante (CM1120), e o número de gestações variou entre 1 e 4, com idade mediana da primeira gestação de 22 anos. O uso de anticoncepcional oral foi observado em 11/12 das pacientes (91%), sendo 41% de mulheres com tempo de uso do medicamento menor do que

04 anos, e 50% com tempo de uso acima de 8 anos, tendo sido estendido para além de 12 anos em 2 dessas mulheres. A interpretação da análise de idade da menopausa foi prejudicada pelo efeito da quimioterapia, interferindo no curso fisiológico dos catamênios e determinando supressão ovariana durante o tratamento oncológico e a suspensão da menstruação, que foi reconhecida como menopausa precoce. Não há dados sobre quantas pacientes resgataram a função ovariana após o tratamento. As idades reportadas foram registradas entre 36 e 55 anos.

Tabela 5 – Fatores de risco relacionados ao câncer de mama em portadoras de VP no gene *ATM*.

ID	Menarca*	Número de filhos	1º parto*	Tabagismo*	Uso de ACO*	Menopausa*
CM0091	12	1	21	20	2	55
CM0169	12	2	17	Não	Não	Não
CM0295	12	4	18	3	2	36
CM0297	14	1	22	Não	10	Não
CM0366	9	2	23	18	8	40
CM0512	SI	2	22	Não	10	Não
CM0517	11	2	27	Não	4	Não
CM0590	16	1	38	Não	3	Não
CM1562	13	1	19	Não	12	45
CM1578	12	2	35	30	3	53
CM1120	12	0	NA	Não	21	38
CM2011	11	1	29	Não	2	51

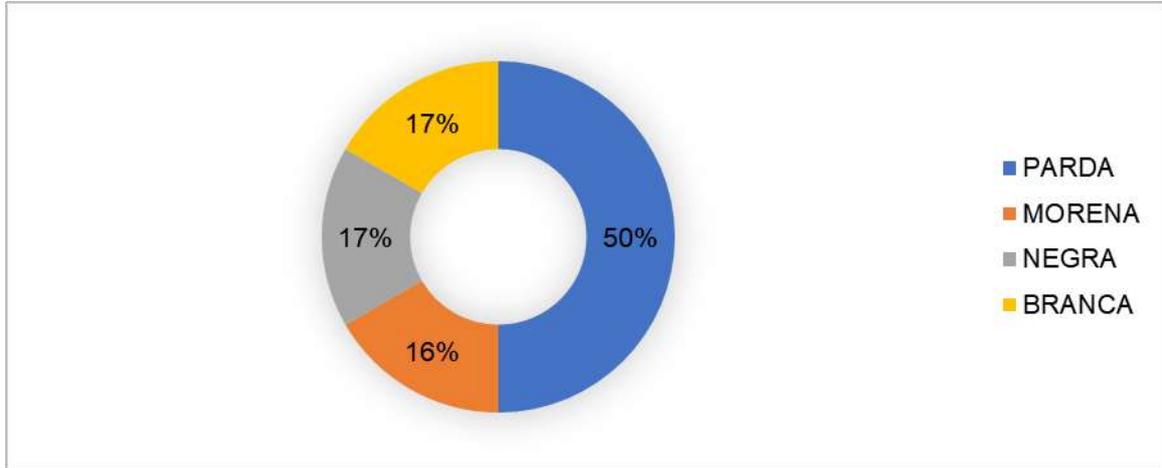
Legenda: ID – identificação da paciente; ACO – anticoncepcional oral; * – dados apresentados em anos; SI – sem informação.

Fonte: dados da pesquisa.

Da amostra, 4 pacientes se declararam tabagistas (33%); em 3 delas, por 18 anos ou mais. Não havia registro pertinente ou informação sobre o uso do álcool, e nenhum caso esteve associado a câncer de pulmão. A maioria 8/12 (66%) era constituída de não fumantes. Esses dados estão sumarizados na Tabela 5.

A autodeclaração de raça ou cor, baseada na classificação do IBGE (IBGE, 2022), mostrou que 10/12 (83%) mulheres se autodeclararam afrodescendentes e 02 se autodeclararam como brancas. Quando avaliadas para a ancestralidade referida, foi observado que 02 famílias referiram ancestralidade exclusivamente portuguesa, 01 dos probandos referiu ascendência mista de ancestralidade portuguesa e indígena, 01 probando se declarou descendente de angolanos, 02 probandos referiram ancestralidade indígena e 01 indivíduo referiu que era descendente de italianos.

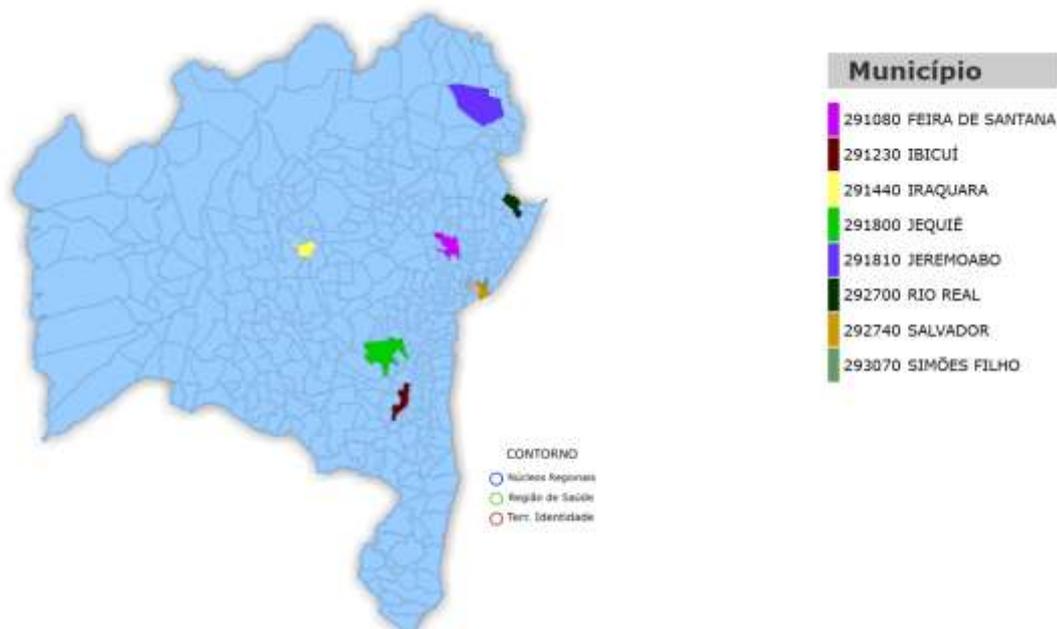
Figura 2 – Autodeclaração de raça ou cor, segundo o IBGE, em pacientes com variantes patogênicas em *ATM*



Fonte: a própria autora.

A maioria das pacientes era procedente do interior da Bahia (7/12, 58,33%) quando comparadas ao quantitativo oriundo de Salvador (4/12, 33,33%), conforme ilustrado na Figura 3 e 1/12 paciente era do Estado de São Paulo (8,33%).

Figura 3 – Representação geográfica das cidades da Bahia em que foram encontrados portadores de variantes patogênicas no gene *ATM*



Fonte: Adaptada da Bahia (DMA), Mapa Interativo do Estado da Bahia (2024). Sem escalas.

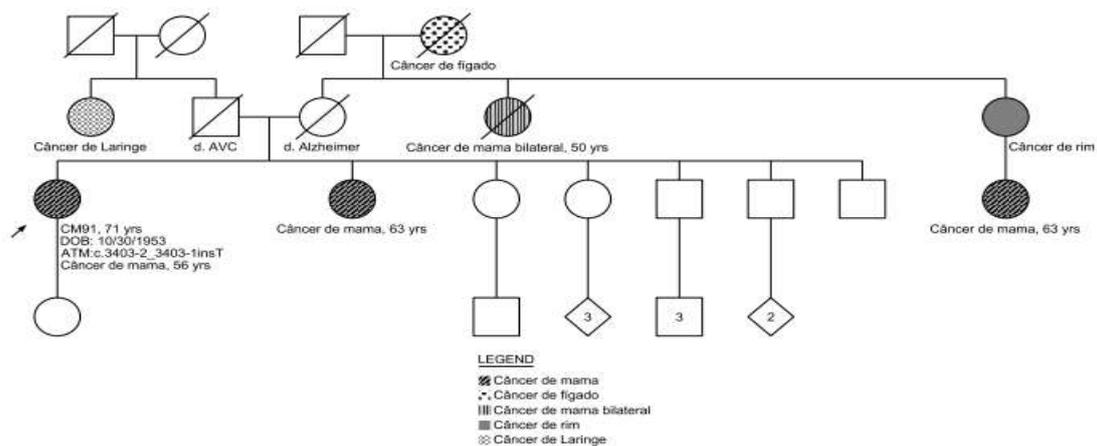
Legenda: Municípios da Bahia, com seus respectivos registros no IBGE, em que foram encontrados indivíduos com variantes patogênicas. Salvador: 4 pacientes, Jequié: 2 Pacientes. Nos demais municípios Feira de Santana, Ibicuí, Iraquara, Jeremoabo, Rio Real e Simões Filho: 1 paciente em cada município. 1 paciente era do estado de São Paulo e não está representada no mapa.

5.3 HISTÓRIA FAMILIAR (HF) DE CÂNCER E VARIANTES EM *ATM*

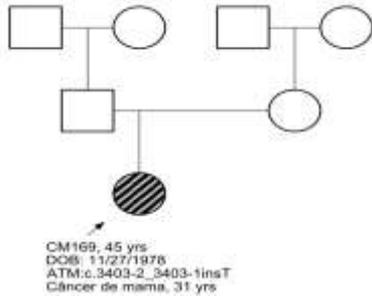
Todas as pacientes foram analisadas de acordo com os critérios do NCCN. Em 83% delas, o câncer de mama estava relacionado com histórico familiar. Em 1 paciente, o critério foi idade de diagnóstico abaixo de 35 anos; em 66%, a presença de, ao menos, 1 parente de primeiro grau com câncer de mama; em 10/12 (83%) das pacientes, houve registro familiar de câncer de mama em parentes, diagnosticado com menos de 50 anos de idade. Histórico familiar para câncer de próstata, ovário e pâncreas estava presente em 7/12 (58,33%) dos probandos. Outros cânceres também foram reportados e incluíram o câncer de intestino, relatado em 2 famílias, esôfago (2), útero (2) e ainda retroperitônio, pele, tireóide, laringe, olho, cérebro e rim, estes reportados em 1 caso cada, mas sem informação de histologia pertinente.

Figura 4 – Heredogramas das famílias com mutação em *ATM* e câncer de mama.

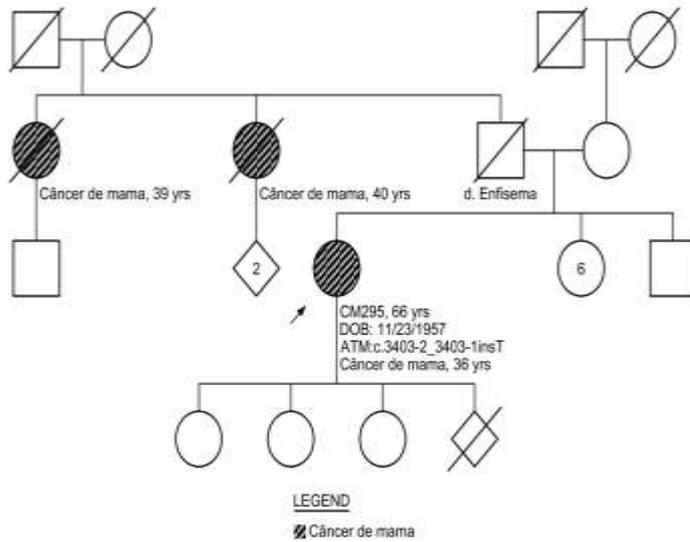
A) Heredograma CM0091



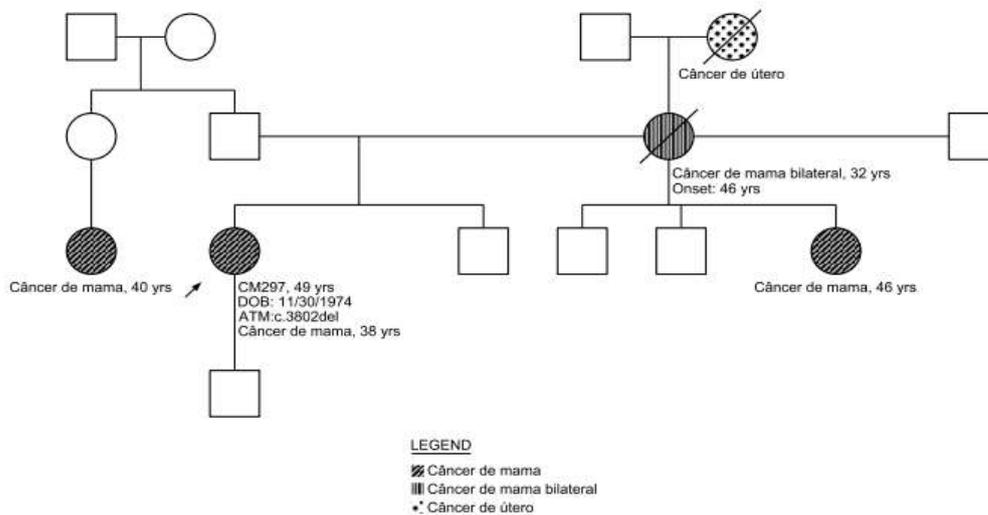
B) Heredograma CM0169



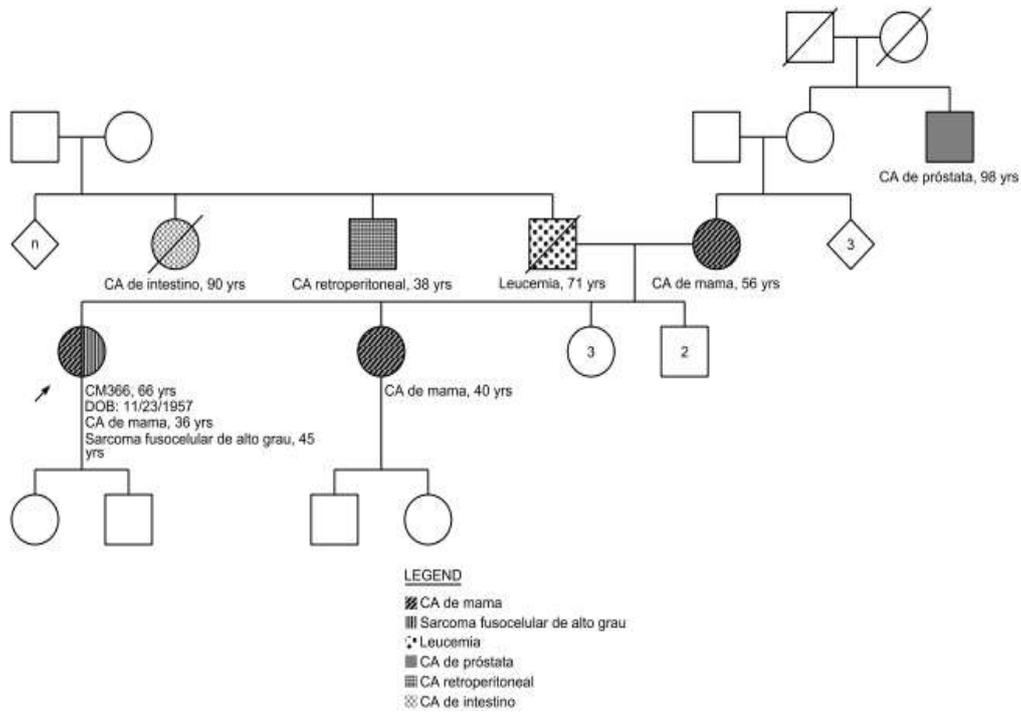
C) Heredograma CM0295



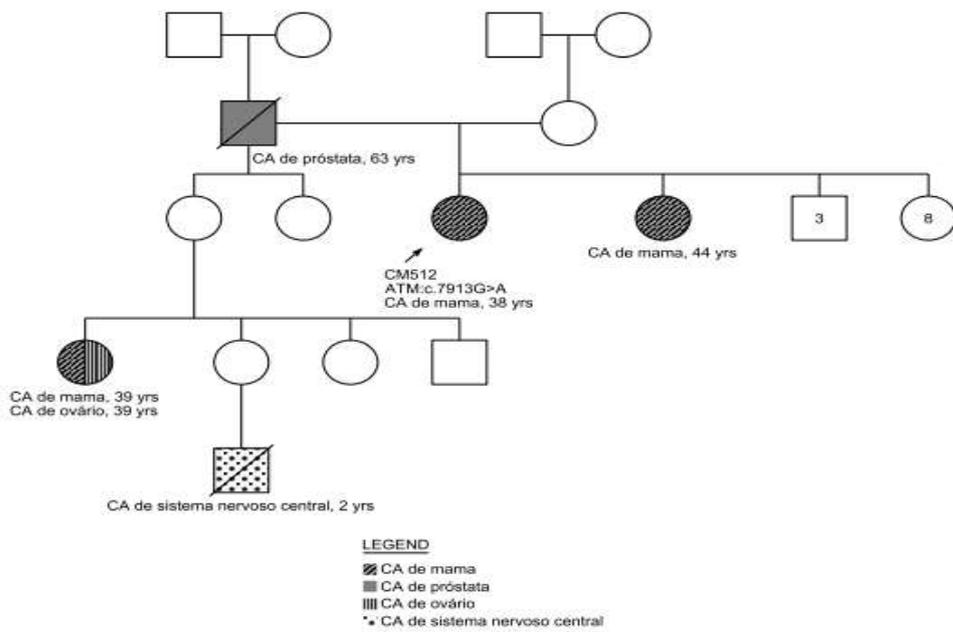
D) Heredograma CM0297



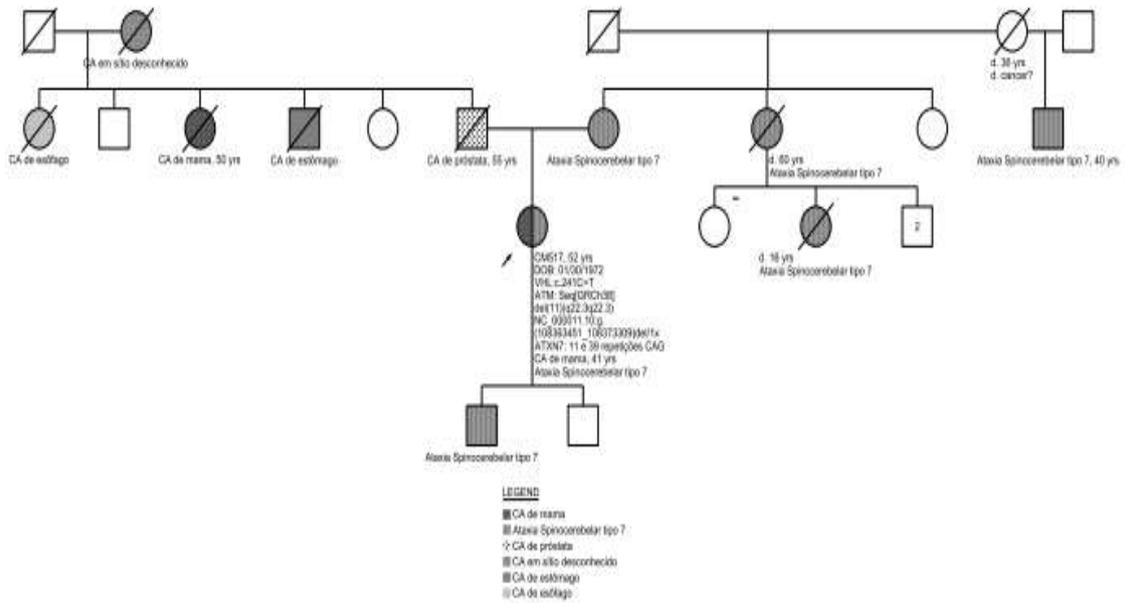
E) Heredograma CM0366



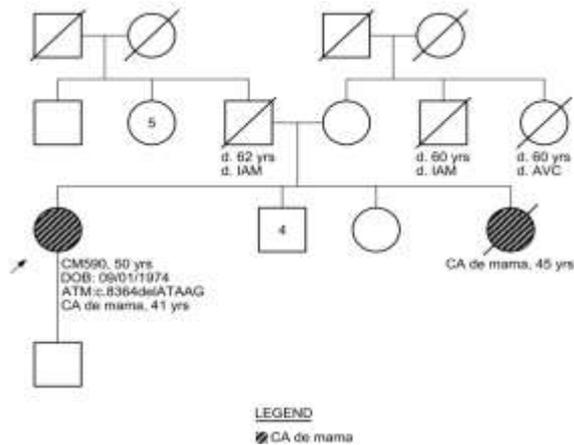
F) Heredograma CM0512



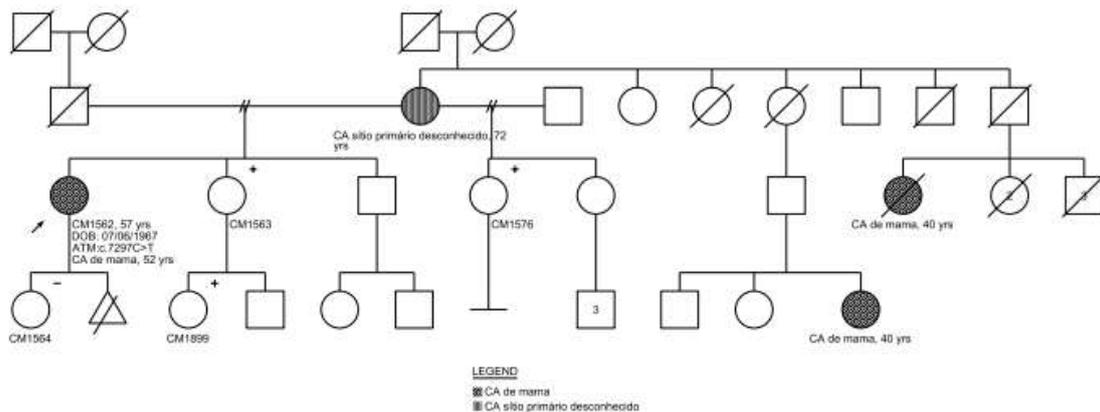
G) Heredograma CM0517



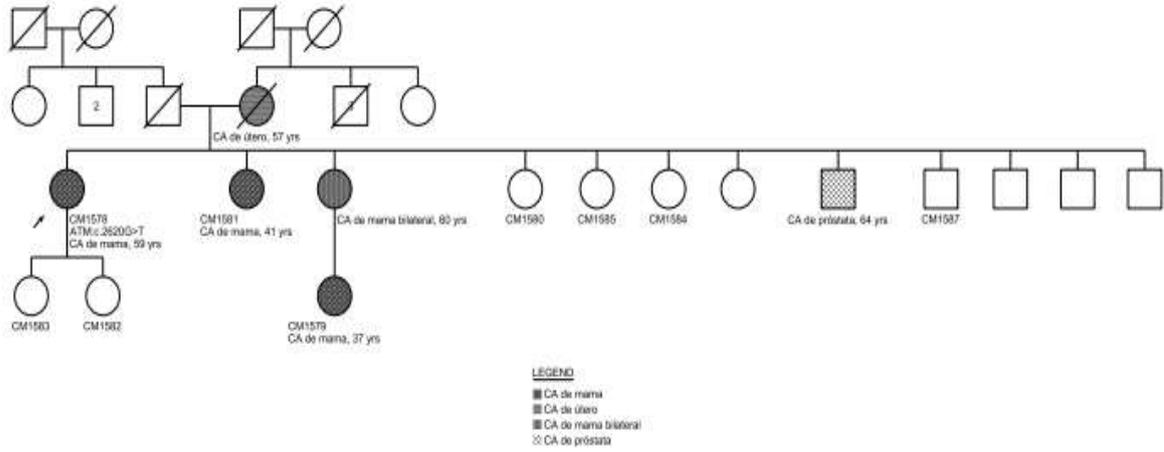
H) Heredograma CM0590



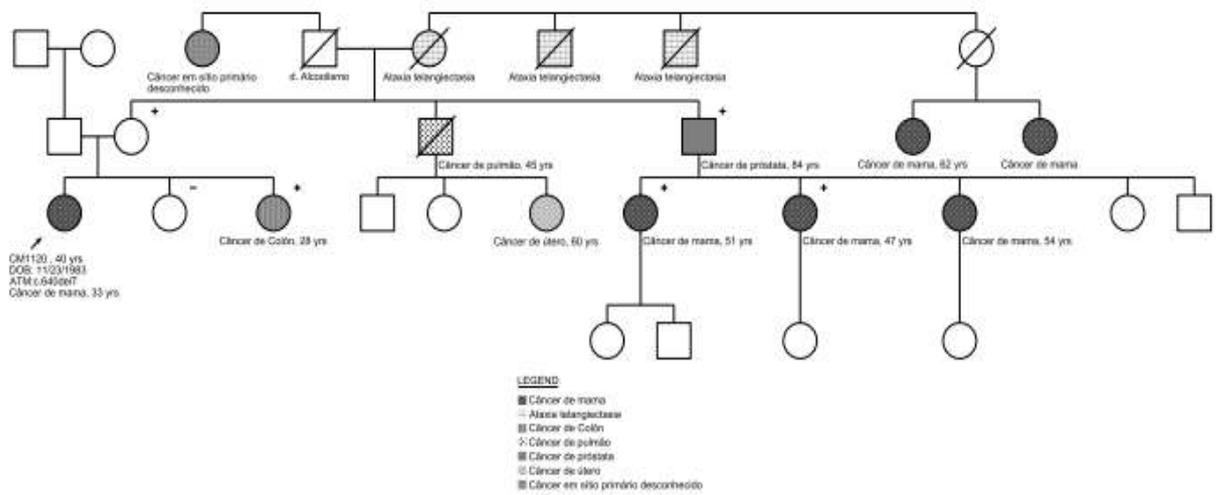
I) Heredograma CM1562



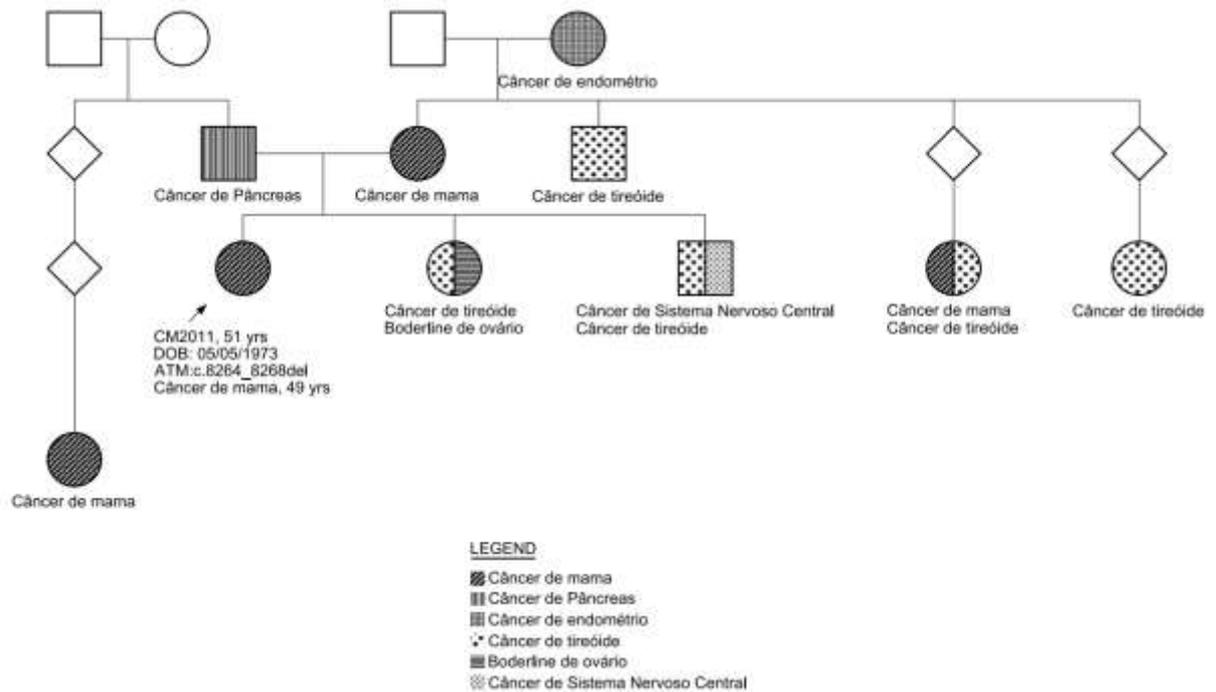
J) Heredograma CM1578



K) Heredograma CM1120



L) Heredograma CM2011



Fonte: autoria própria

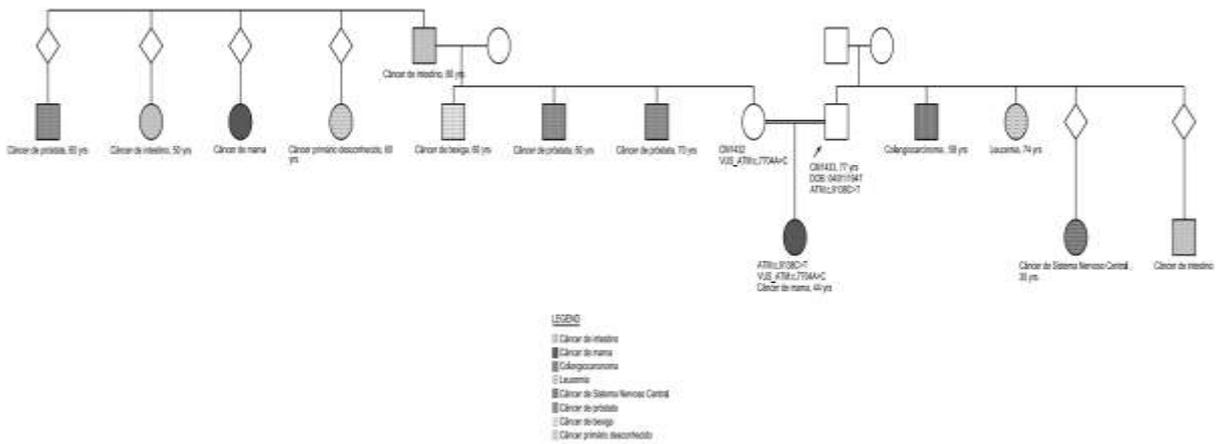
5.4 VARIANTES PATOGÊNICAS EM *ATM* NOS INDIVÍDUOS SEM CÂNCER DE MAMA

No grupo de indivíduos portadores de VP não afetados pelo câncer, foram identificados dois portadores (2/15, 13%) de variantes em heterozigose no gene *ATM*. A variante *ATM* (NM_000051):c.4695del foi identificada a partir do diagnóstico de menor falecida por AT aos 11 anos de idade, cujos pais apresentavam relação de consanguinidade e portavam a mesma variante patogênica. A variante *ATM*(NM_000051):c.9139C>T foi encontrada em um indivíduo do sexo masculino, cujo diagnóstico foi realizado a partir da identificação de variante patogênica em parente de primeiro grau. Uma variante patogênica foi identificada em três pacientes não aparentados, de forma recorrente.

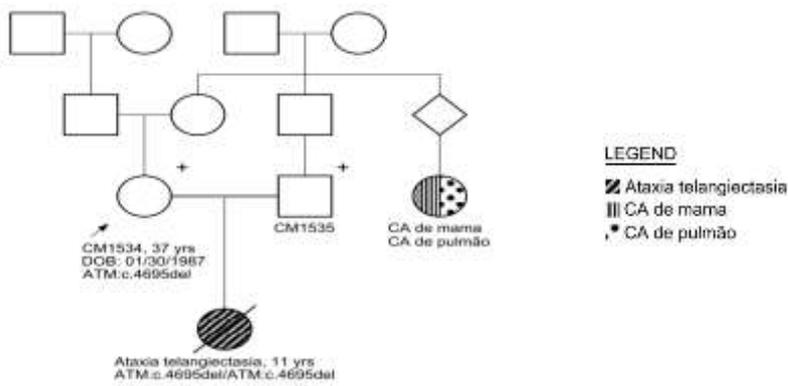
Além dos pacientes com câncer de mama e sem câncer, foi identificada VP em 1 paciente diagnosticada com câncer de pâncreas. Os heredogramas desses indivíduos estão apresentados na Figura 5.

Figura 5 – Heredogramas das famílias com mutação em *ATM* sem câncer de mama

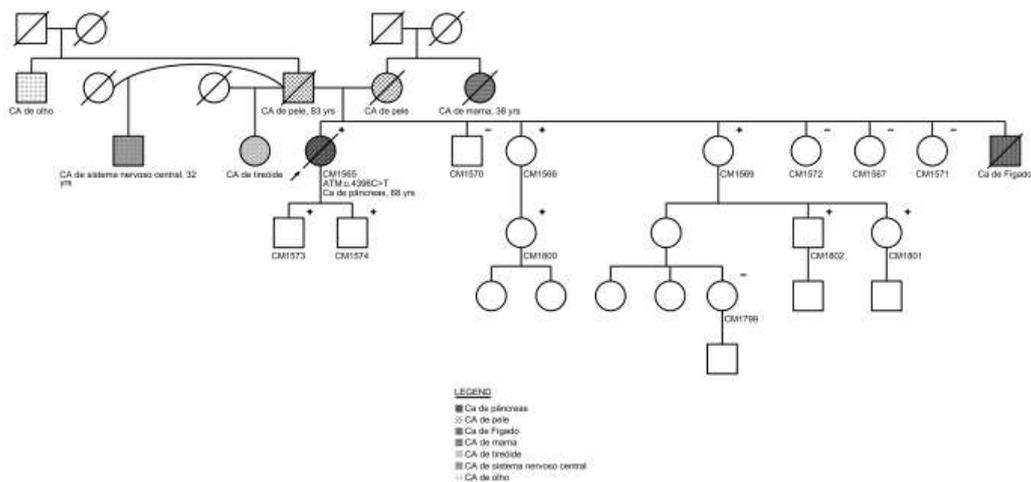
A) Heredograma CM1433



B) Heredograma CM1534



C) Heredograma CM1565



5.5 VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS) NO GENE *ATM*

Dos 874 probandos indicados para teste genético, em 31 indivíduos foram encontradas 34 variantes de significado incerto (VUS) no gene *ATM*. O câncer de mama ocorreu em 61,76%. As variantes de significado incerto se distribuíram uniformemente ao longo do gene. Além do câncer de mama, outros tumores identificados nesses indivíduos incluíram leucemia e os cânceres de próstata, ovário e tireóide, em apenas 1 caso cada (Tabela 6). A idade mediana da amostra foi de 37,5 anos. Em 1 indivíduo, com diagnóstico de câncer de mama aos 29 anos, foram identificadas 4 VUS concomitantes no gene *ATM*.

Nesta análise, as VUS contribuíram para a maioria das variantes identificadas em *ATM*. 68% se identificaram como afrodescendentes e todas as variantes de significado incerto encontradas foram variantes missense.

Todas as variantes de significado incerto foram consultadas no banco de dados Franklin by Genoox (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>), para verificação da classificação e avaliação por preditores in silico recomendados pelos critério do ACMG (do inglês, American College of Genetic and Genomics) para variantes em *ATM* (de acordo com painel de experts do Clingen (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN020>) e, com base nestas referências, para a classificação e avaliação das variantes de significado incerto foram adotados os seguintes critérios (Richardson *et al*, 2024):

1) BS1 - A frequência do alelo é maior do que o esperado para o transtorno. Frequência de alelos de filtragem $> 0,05\%$.

2) BP4 - Várias linhas de evidências computacionais sugerem que não há impacto no gene ou produto do gene. Pontuação REVEL $\leq 0,249$

3) PP3 - Várias linhas de evidências computacionais dão suporte a um efeito deletério no gene ou produto do gene. REVEL $> 0,7333$

4) PM2 - Ausente de controles (ou em frequência extremamente baixa se recessivo) no Exome Sequencing Project, 1000 Genomes ou Exome Aggregation Consortium. Frequência $\leq 0,001\%$ se $n=1$ em uma única subpopulação.

As variantes classificadas como de significado incerto reportadas foram compiladas e seus resultados são exibidos na tabela 6.

Tabela 6 – Descrição das variantes de significado incerto identificadas no gene *ATM*

Variante (31)	Critérios ClinGen	N (34)	Efeito na proteína	Éxon	Fenótipo	Idade de diagnóstico
c.131A>G	BS1	1	p.Asp44Gly	3	Mama	46
c.320G>A	BS1		p.Cys107Tyr	4		
c.334G>A	BS1, BP4		p.Ala112Thr	5		
c.663-3C>G	PM2, PP3	1	p.?	7	Mama	29
c.7313C>T	BS1		p.Thr243Ile	50		
c.497-8_497-7insC	PM2, BP4	2	p.?	6	Mama e leucemia	45 e 47
c.663-3C>A	PM2, PP3	1	p.?	7	Mama	47
c.749G>A	BP4	1	p.Arg250Glu	7	Mama	36
c.1229T>A	PM2	2	p.Val410Glu	9	Mama	49
c.1444A>C	BP4	1	p.Lys482Gln	10	Mama	28
c.1516G>T	-	1	p.Gly506Lys	10	SI	SI
c.1595G>A	BS1	1	p.Cys532Tyr	10	Mama	28
c.1703G>T	BS1, BP4	1	p.Arg568Ile	11	Mama	51
c.2281A>T	BS1, BP4	1	p.Thr761Ser	15	Mama	32
c.3154-8T>C	PM2	1	p.?	22	Mama	38
c.4091A>G	-	1	p.Asp1364Gly	27	Mama	47
c.4148C>T	PP3	2	p.Ser1383Leu	28	Sem câncer	1969*
					Mama	39
c.4658A>C	BP4	1	p.Glu1553Ala	31	Mama	46
c.4972G>A	PM2, BP4	1	p.Ala1658Thr	33	Sem câncer	-
c.5132C>T	PM2, BP4	1	p.Thr1711Ile	34	Ovário	35
c.6176C>T	BP4, BS1	1	p.Thr2059Ile	42	Mama	36
c.6554T>C	-	1	p.Ile2185Thr	45	Mama	36
c.6701T>C	PM2, PP3	1	p.Leu2234Pro	46	Próstata	67
c.7187C>G	BP4	1	p.Thr2396Ser	49	Mama	33
c.7208A>T	PM2	1	p.Arg2431Ile	49	Mama	41
c.7375C>G	PP3	1	p.Arg2459Gly	50	Mama	33
c.7740A>C	BS1	1	p.Arg2580Ser	52	Mama	32
c.7907C>T	PM2	1	p.Thr2636Ile	53	SI	-

c.8246A>T	PP3, BS1	1	p.Lys2749Ile	56	Mama	35
c.8428A>C	BP4	1	p.Lys2810Gln	58	Tireoide	55
c.8503T>C	PP3, PM2	1	p.Lys2835Arg	58	Mama	59

Observações – As linhas que separam as informações sombreadas, no meio da tabela, indicam pacientes que têm mais de uma variante e (ou) variantes que foram identificadas em mais de 1 paciente. Os valores entre parênteses, no topo da tabela, se referem ao total de variantes e total de indivíduos. O sinal * indica paciente sem câncer, indicado o ano de nascimento. SI significa sem informação.

Fonte: dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

Este estudo observou as variações genéticas no gene *ATM*, envolvendo a análise de 874 probandos, e foram identificados 46 indivíduos com variantes neste gene, as quais incluíram 15 indivíduos não aparentados portando 13 variantes patogênicas distintas e 34 indivíduos que abrigaram 31 variantes de significado incerto. *ATM* foi identificado como o gene de moderada penetrância mais frequentemente encontrado nesta população.

A análise das características clínicas da população do estudo incluiu 12 portadores de câncer de mama dentre 15 pacientes com variantes disruptivas em *ATM*. A presença de VP no gene também foi relacionada ao maior número de pacientes com câncer de mama ductal invasivo e com receptor de estrogênio positivo. Tais resultados são concordantes com os de maiores estudos para avaliação de genes de risco para o câncer de mama. Numa população de um caso-controle, que envolveu cerca de 113000 mulheres (Dorling *et al.*, 2021), os genes *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* e *PALB2* foram associados significativamente com risco para câncer de mama, com $P < 0.0001$ em portadoras de variantes truncadas em *ATM* (OR = 2,10, IC 95% 1.71-2.57), consolidando *ATM* como de risco para o câncer de mama hereditário. Os autores Hu, Seca e Narod, (Hu *et al.*, 2021; Seca; Narod, 2024), em suas publicações, também identificaram *ATM* como gene de risco para câncer hereditário, associando variantes deletérias, em *ATM*, com maior risco para câncer, especialmente entre mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo e essa evidência também pôde ser observada em mulheres negras num estudo que avaliou a contribuição de variantes germinativas para o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres afro americanas (Palmer *et al.*, 2020).

Foi identificado que as VP não sinônimas aconteceram em praticamente toda a extensão do gene e não foram detectadas regiões *hotspot*. Variantes classificadas como *nonsense* e *frameshift* corresponderam a 73,33% da amostra e todas as variantes resultaram na formação de uma proteína truncada. Esses resultados são observados em outros estudos que também identificaram um aumento de pacientes com câncer de mama em famílias com AT, na forma clássica, sendo observadas mutações do tipo *frameshift* e *nonsense*, com ocorrência, em mais de 70%, das variantes descritas. Elas também ocorreram em estudos com populações afrodescendentes (Renwick *et al.*, 2006).

Registros atuais do banco de dados genômicos ClinVar (Landrum *et al.*, 2020) contabilizam em 2024, 3478 VP no gene *ATM* e 7751 variantes de significado incerto, refletindo a diversidade e a heterogeneidade de variantes encontradas ao longo do gene e o desafio para sua classificação e atualização constantes. A maioria dessas alterações deletérias e patogênicas resultou em efeito molecular *frameshift* em 1661 variantes descritas no banco de dados, 896 foram identificadas como variantes *nonsense* e 545 relacionadas a alterações moleculares em sitio de *splice* no gene. As deleções, variações de único nucleotídeo e inserções compõem os tipos de variantes em *ATM* mais frequentemente registradas nessa ferramenta.

A acurácia para identificação de variantes disruptivas em genes de predisposição ao câncer hereditário é variável e depende da população estudada, da ancestralidade e do tipo de teste utilizado. Em famílias avaliadas não selecionadas pelo histórico familiar ou em indivíduos assintomáticos, o número de variantes deletérias é baixo (Rowley *et al.*, 2019). Quando a avaliação clínica para testagem genética é indicada pelo histórico familiar, aumenta-se a acurácia para a identificação de variantes patogênicas acionáveis.

Estudos prévios, realizados principalmente entre mulheres de ascendência europeia, identificaram, ao menos, 12 genes de predisposição ao câncer de mama (Hu *et al.*, 2021 e Dorling *et al.*, 2021). No entanto, os papéis etiológicos desses genes, no câncer da mama, sofrem a interferência de regionalismos, condições geográficas e etnias, de forma que mulheres de ascendência africana (AA) têm sido menos investigadas, quando são comparados estudos realizados em mulheres de ascendência europeia (Stringer-Reasor *et al.*, 2021). A maioria dos estudos anteriores, em mulheres de ascendência africana (AA), tem amostras muito menores e se concentra na avaliação de *BRCA1*, *BRCA2* e (ou) de alguns outros genes e revelam disparidades na assistência a mulheres com câncer de mama e com identidade afro americana (Díaz-Zabala *et al.*, 2022). No presente estudo, 67% dos indivíduos com variantes patogênicas se declararam afrodescendentes. Recentemente, em estudo caso-controle, com utilização de sequenciamento baseado em painel NGS, em 5.054 casos de câncer de mama em população AA, Palmer *et al.* (2020) mostraram que variantes patogênicas em *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* e *CHEK2* estavam associadas a um risco aumentado de câncer de mama em geral e que, adicionalmente, o risco de câncer de mama RH positivo foi aumentado em casos com variantes patogênicas em *ATM*.

Pena *et al.* (2011) conceituaram a ancestralidade genômica de indivíduos de diferentes regiões do Brasil como mais uniforme que o esperado e consideraram que, apesar da diversidade de categorias de cor da pele, elas se relacionam com a ancestralidade e preservam semantismos regionais na autoclassificação.

Embora outros autores considerem que a cor, isoladamente, não deva ser utilizada para correlação de ancestralidade, pois seria um pobre marcador preditivo (Parra *et al.*, 2002), estudos que avaliaram ancestralidade genética identificaram, na população brasileira, uma expressiva contribuição de ancestralidade europeia, embora essa contribuição entre as regiões não seja homogênea e difira sistematicamente, dependendo de cada região e de sua colonização histórica, resultante da união predominante de homens europeus com nativas ameríndias e mulheres africanas (Carvalho-Silva *et al.*, 2001). No tripé da formação ancestral da população brasileira, a proporção de europeus, africanos e índios nativos americanos corresponde a 68,1%, 19,6% e 11,6%, respectivamente, refletida pelas múltiplas ondas de migração ao longo da colonização, conforme é demonstrado numa revisão de escopo conduzida em 81 grupos populacionais no Brasil. Esse estudo observou uma menor contribuição de ancestralidade indígena nativa (que pode ser atribuída ao contínuo extermínio da população indígena durante a colonização e que resultou em sua migração e maior concentração na região Norte do país), um predominante componente de ancestralidade africana, observado na região Nordeste do Brasil e também na região Sul, onde negros africanos foram explorados e escravizados como mão de obra barata e, por fim, o maior componente de ancestralidade europeia, de maior concentração na região Sudeste do Brasil (Souza *et al.*, 2019).

Observamos, entretanto, a ancestralidade referida e a autodeclaração raça ou cor, com base na classificação utilizada pelo IBGE. Não foram utilizados marcadores genéticos para as estimativas de ancestralidade genética. Ainda de acordo com Souza *et al.* (2019), a Bahia preservou a ancestralidade africana pelo grande número de escravos africanos, de migração oriunda predominante da Nigéria, de Gana e do Benin (Souza *et al.*, 2019). Estes estudos conduzidos para correlação entre ancestralidade genética e autodeclaração demonstraram correlação significativa entre os efeitos da ancestralidade genética observada na aparência física (Souza *et al.*, 2019).

Variantes em *ATM* também são comumente estudadas e relacionadas ao cancer de mama em populações brancas européias e americanas. Couch *et al.* (2017) identificaram em

65.057 pacientes com cancer da mama, variantes patogênicas em *CHEK2*, *ATM*, *BARD1* e *RAD51D*, associadas a riscos moderados de cancer de mama, com destaque para *CHEK2* (1,73%), *ATM* (GenBank, NM_000051.3) (1,06%) e *PALB2* (GenBank, NM_024675.3) (0,87%), como os genes mais comumente mutados entre mulheres brancas com câncer de mama.

Considerando a presença de variantes no gene *ATM* em populações caucasianas e em afrodescendentes, foi observado nesta análise, que, dentre as 12 variantes patogênicas reportadas, 10 destas já haviam sido previamente descritas em população afrodescendente e de ascendência européia, mais frequentemente.

Esta informação também pode ser consolidada em estudo para a análise de haplótipos previamente publicado, que identificou cinco haplótipos recorrentes em 55,5% de famílias brasileiras acometidas por Ataxia Telangiectasia (Coutinho *et al.*, 2004) e 04 variantes patogênicas descritas neste estudo de haplótipos também foram encontradas nesta análise de variantes patogênicas germinativas em *ATM*, relacionadas ao câncer de mama, são elas: a variante *ATM*(NM_000051.3):c.640del; a variante *ATM*(NM_000051.3):c.3802del; a variante *ATM*(NM_000051.3):c.7913G>A; e a variante *ATM*(NM_000051.3):c.8264-8268del.

Tais variantes também já foram previamente observadas em diferentes populações: Espanha (c.640del e c.8264-8268del), Alemanha, Ilhas Britânicas, Espanha (c.3802del), África e Japão (c.7913G>A) e ainda, à semelhança desses estudos, a análise de variantes deletérias no gene *ATM* em outras populações da Costa Rica, Polônia, Dinamarca, China e no Japão, também identificou a variante *ATM*: Seq[GRCh38]del(11)(q22.3q22.3)NC_000011.10:g.(108363451_108373309)del/1x. Esta grande deleção genômica observada em *ATM* resulta na deleção dos éxons 61 e 62 no gene e foi identificada em 1 indivíduo nesta pesquisa. Grandes deleções genômicas são consideradas tipos raros de mutação em *ATM* e têm sido estimadas em 2% das mutações identificadas. Essa mutação está localizada especificamente no sítio de proteína quinase, e variantes patogênicas, nessa região, são conhecidas por sua ação patogênica e relacionadas a maior risco para o desenvolvimento do câncer e AT (Cavalieri *et al.*, 2006). O indivíduo portador desta variante, probando CM0517, procedente de São Paulo, foi diagnosticada com câncer de mama aos 41 anos, classificada como receptor hormonal positivo, com doença clínica em estágio inicial. Exibia, porém, concomitantemente, o fenótipo de ataxia espino-cerebelar tipo 7, doença também descrita em outros indivíduos

nessa família, atribuída a expansão de tri-nucleotídeos CAG no gene *ATXN7*, confirmada em diagnóstico molecular.

Essas observações ratificam as descobertas genéticas de outros autores, que atestam a diversidade de variantes germinativas em genes de predisposição ao câncer de origens europeias que contribuíram para as linhagens brasileiras, associando a identificação de variantes comuns entre a população brasileira e a população de ancestralidade espanhola-ibérica (Mitui *et al.*, 2003), participantes do cenário histórico que marcou, intrinsecamente, a colonização brasileira.

Observa-se que os estudos que avaliam a população brasileira têm evidenciado diferentes regionalismos entre os perfis de genes mais frequentemente associados ao câncer de mama hereditário e essa diversidade genética pode ser identificada pelas diferenças entre os espectros de mutações mais prevalentes nas diversas populações abordadas, embora, historicamente a maioria dos estudos conduzidos para a análise de variantes patogênicas tenha contemplado a análise de variantes em genes de alto risco, predominando análises de *BRCA1* e *BRCA2* e uma minoria dos estudos tenha delineado as características clínicas de genes de moderada penetrância.

Nesta análise, o gene *ATM* foi o mais frequentemente encontrado entre os genes caracterizados como de moderada penetrância, numa população que se declarou predominantemente afrodescendente.

Por considerar a pluralidade dessas variantes encontradas no Brasil, autores brasileiros reiteram os perfis de genes mais frequentemente encontrados em diferentes regiões. No maior estudo multicêntrico nacional, *MUTYH* foi observado como o gene mais frequentemente encontrado na população brasileira, excluindo-se os genes de alta penetrância *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* e neste estudo multicêntrico, cuja maioria da população avaliada se concentrou no Sudeste do país, também identificou *ATM* (com 31 variantes disruptivas identificadas em toda a população do estudo) e *CHEK2* como os genes de moderada penetrância mais frequentemente relatados (Guindalini *et al.*, 2022). Numa outra análise, avaliando uma população exclusivamente paulista, *CHEK2*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D* e *ATM* competiram entre os genes de moderada penetrância mais frequentemente encontrados (Bandeira *et al.*, 2021). Ainda em São Paulo, num estudo conduzido no Hospital AC Camargo, pesquisadores identificaram *ATM* como o gene de moderada penetrância mais frequentemente encontrado (Paixão *et al.*, 2022). Migrando para o Centro-oeste do Brasil, numa população

predominantemente de brasileiros, *CHEK2* foi identificado como o gene de moderada penetrância mais prevalente (Sandoval *et al.*, 2021) e em estudo conduzido em Minas Gerais, as variantes mono alélicas em *MUTYH*, seguidas por *CHEK2* e *ATM*, foram as mais comumente encontradas em genes não *BRCA* (Faria *et al.*, 2024).

Quando abordada a região Nordeste do Brasil, pesquisas realizadas no Ceará, apontam *CHEK2*, seguido por *ATM*, como os genes de moderada penetrância mais frequentemente descritos (Gifoni *et al.*, 2022). Na Bahia, dois estudos avaliando populações afro descendentes, encontraram *ATM* figurando como gene de moderada penetrância mais frequente (Felix *et al.*, 2022; Ferreira; Toralles, 2023), este último descrevendo as características de variantes em *ATM* na Bahia, direcionadas para a avaliação oncogenética, num serviço público de referência.

Nesta análise, foram investigadas relações de parentesco e consanguinidade e em duas famílias com variantes patogênicas distintas em *ATM*, havia o relato de casamento consanguíneo. No total, três famílias com diagnóstico de ataxia-telangiectasia foram encontradas nesta casuística. Este resultado também é descrito nos estudos iniciais para pesquisa do gene *ATM*, que envolveram famílias de portadores de AT e que documentaram que as mães desses indivíduos, heterozigotas obrigatórias, tinham maior risco para o câncer de mama, enfatizando, assim, a associação de portadores heterozigotos de mutações no gene *ATM* em parentes de portadores de Ataxia-Telangiectasia, com elevação do risco em 2 a 13 vezes para o desenvolvimento do câncer de mama, sobretudo em pacientes abaixo dos 50 anos de idade (Tavera-Tapia *et al.*, 2017).

Essa relação também foi descrita num estudo de 161 famílias com ataxia-telangiectasia, em que foi reportada uma alta frequência para câncer de mama entre parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de AT, portadores de heterozigose obrigatória. Nesses indivíduos e em seus familiares correlatos, outros cânceres também foram identificados, e, mais que isso, houve aumento do risco para doença cardíaca e morte precoce (Swift *et al.*, 1991).

A Bahia é um estado no Nordeste do Brasil com uma população de cerca de 14 milhões de habitantes e com 1.715.293 usuários de planos de assistência de saúde suplementar segundo publicação da Agência Nacional de Saúde (ANS, www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def), estes correspondentes a 10,12% de cobertura de assistência privada e aproximadamente 90% de cobertura pelo sistema único de saúde. Este estudo

apresenta a caracterização da análise específica do gene *ATM* no Estado da Bahia, à semelhança de estudo prévio conduzido pelos autores. Esta dissertação publica os dados finais desta pesquisa, representando a base para compreensão de como essas variantes se comportam nessa população.

Quando avaliamos a probabilidade de ocorrência de câncer de mama, entende-se que muitos fatores de risco podem estar relacionados ao desenvolvimento da doença, mas nenhum desses fatores é tão determinante ou prevalente quanto a herança genética sobretudo quando se considera a relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Nos últimos anos, com a realização dos painéis genéticos multigenes, o papel do gene *ATM*, como um gene de predisposição ao câncer de mama hereditário, passou a ser reconhecido e as pesquisas na população brasileira passaram a catalogar e integrar o acervo de variantes identificadas no gene *ATM*. Como exemplo, temos os estudos que utilizaram a população do Nordeste brasileiro como referência. No Ceará, Giffoni *et al.* (2022) identificaram 4 variantes patogênicas no gene *ATM* e pesquisa conduzida por Felix *et al.* (2022) que estudou indivíduos na Bahia, 67% destes eram afrodescendentes, e os correlacionaram com o perfil de mutações em genes de predisposição ao câncer que acontece na Nigéria, Camarões e Uganda, identificou 03 variantes disruptivas no gene *ATM*, identificando que mulheres baianas de ancestralidade africana, apresentaram um perfil de tumores agressivos e acometimento em idade jovem, porém sem efeito fundador (Felix *et al.*, 2022). Outros estudos realizados na região Sudeste e Centro Oeste também registram a presença de VP em *ATM* identificadas na população brasileira. A tabela 7 especifica os resultados de estudos recentes realizados no Brasil e demonstra os números crescentes de variantes disruptivas no gene *ATM* identificadas na população brasileira.

Tabela 7 – Estudos brasileiros com variantes identificadas no gene *ATM*

Estudo	Nº de genes painel	Casos	N (%) de variantes patogênicas	<i>BRCA1/2</i>	<i>ATM</i> (%)
Guindalini <i>et al.</i> , 2022	20-38	1663	335 (20%)	169 (10%)	31 (1,8%)
Faria <i>et al.</i> , 2024	44-141	706	139 (19,8%)	51 (7,3%)	10 (1,4%)
Paixão <i>et al.</i> , 2022	94	321	83 (25,8%)	31(9,65)	8 (2,5%)
Giffoni <i>et al.</i> , 2022	30-84	355	97 (27,3%)	56 (15,7%)	4 (1,1%)
Felix <i>et al.</i> , 2022	28	292	37 (20,8%)	22 (7,53%)	3 (1,0%)
Bandeira <i>et al.</i> , 2021	37	105	22 (20,9%)	14 (13,3%)	1 (0,9%)
Sandoval <i>et al.</i> , 2021	16-138	224	46 (20,53%)	19 (8.5%)	1 (0,4%)
Presente estudo	18-117	874*	245 (28%)	154 (17,6%)	15 (1,7%)

Legenda – *representa o número de pacientes submetidos a avaliação oncogenética.

Fonte: dados da pesquisa.

Com a identificação de maior número de pacientes com câncer de mama não *BRCA*, o reconhecimento do impacto dos genes de moderada penetrância passou a ter maior importância sobretudo dos genes mais prevalentes, o que permitiu que a pesquisa de variantes deletérias em *ATM* fosse incluída na maioria dos painéis multigênicos utilizados hoje, tanto pelo seu reconhecido risco para câncer de mama em pacientes portadores heterozigotos para a variante patogênica, como inclusive para a exploração de risco para predisposição a outros cânceres, como câncer colorretal, de próstata, de pâncreas, melanoma e de estômago.

A associação de variantes patogênicas em *ATM* e doença oncológica, tem sido descrita em outros tumores além do câncer de mama. Numa análise pivotal de 161 famílias de portadores de ataxia-telangiectasia, em que se constatou o aumento do risco para câncer em mama, foram descritos ainda outros cânceres: 13 pacientes com câncer de cólon e 11 indivíduos com câncer de pulmão. Em 8 deles, o câncer relatado foi o de próstata, e, em 6

pacientes, os casos eram de pâncreas. Ainda foram reportados 4 pacientes com câncer de estômago, 4 deles com câncer de útero, 3 indivíduos com câncer de rim e 2 pacientes com melanoma. Ressalta-se a importância da análise do impacto de genes considerados não canônicos no estudo de risco para fenótipos atípicos dessas famílias (Swift *et al.*, 1991).

Considerando-se que variantes patogênicas no gene *ATM* predisõem ao desenvolvimento de câncer de mama, que pode evoluir de forma mais agressiva e para o qual há recomendações clínicas, essas informações de risco também devem ser contempladas para os portadores assintomáticos e para suas famílias, tendo em vista os achados de variantes germinativas patogênicas associadas a cânceres distintos, além do câncer de mama (Hall *et al.*, 2021). O risco absoluto para desenvolvimento de câncer de mama, ovário, pâncreas, próstata e intestino para portadores de VP em *ATM*, *BRCA1* e *BRCA2* é representado na tabela 8.

Tabela 8 – Risco absoluto para desenvolvimento de câncer com VP em *ATM* x *BRCA1/BRCA2*.

Genes	Mama	Ovário	Pâncreas	Próstata	Intestino
<i>ATM</i>	21-24%	2-3%	5-10%	Aumento da evidência	5-10%
<i>BRCA1</i>	60-72%	39-58%	<5%	7-26%	Sem associação
<i>BRCA2</i>	55-69%	13-29%	5-10%	19-61%	Sem associação

Fonte – Adaptada de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2025, 09/11/24 NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2025 – September 11, 2024. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric Version 3.2024 – October 31, 2024

Entretanto, por serem variantes de moderado risco e o estudo dessas mutações surgido em maior escala nos últimos anos, as informações relacionadas a riscos, contudo, ainda são pouco estabelecidas, limitando a confecção de consensos clínicos para manejo de portadores assintomáticos (Lesueur *et al.*, 2022).

Quando se considera a avaliação de pacientes portadoras de câncer de mama de identidade afro descendente, quando comparadas a mulheres europeias, evidenciam-se múltiplas disparidades entre o tratamento, resultados e acesso aos testes genéticos, estas questões são multifatoriais em que se entrelaçam, etiologia, aspectos da biologia tumoral, aspectos genômicos, raça, aspectos geográficos e acesso aos sistemas de saúde.

Afro americanas exibem um desproporcional crescimento de câncer, maior mortalidade e menor sobrevida que qualquer grupo racial na maioria dos cânceres, como pontua Giaquinto *et al.* (2024). Mulheres descendentes da África subsaariana também tem uma alta incidência de câncer de mama triplo-negativo e a análise de ancestralidade dessas populações revela expressões genéticas distintas em perfis imunológicos para pacientes com este subtipo histológico e entre populações miscigenadas esta associação pode se revelar menos clara (Martini *et al.*, 2022).

Nesta pesquisa, contudo, a maior frequência de indivíduos afrodescendentes, não foi correlacionada a maior prevalência de indivíduos portadores de tumores de mama do tipo triplo-negativos (TN) Nenhuma das pacientes portadoras de câncer de mama era TN. Verificou-se que pacientes portadores de VP em *ATM*, embora fossem em sua maioria, autodeclarados como afrodescendentes, exibiram predominantemente subtipo histológico receptor hormonal de estrogênio positivo. Das 12 pacientes com câncer de mama e com *status* hormonal disponível para análise, 7 delas se apresentaram com RH estrogênio positivo (58% da amostra) e somente uma delas era HER2 +.Esse fato é verdadeiro para a associação de câncer de mama receptor hormonal positivo e variantes deletérias em *ATM* conforme descrito em grandes séries de estudos casos-controle conforme evidenciado por Hu *et al.* (2021) e Dorling *et al.* (2021) e em outras publicações que também incluíram indivíduos afrodescendentes (Palmer *et al.*, 2020).

Para os registros de variantes de significado incerto, 31 VUS foram detectadas e, nesses indivíduos, o câncer de mama foi reportado em 70,96%. Considera-se, entretanto que o impacto dessas variantes sobre o metabolismo celular ainda é incerto e as VUS não devem ser utilizadas para determinar conduta clínica nesse momento.

As variantes de significado incerto em *ATM*, se consititem num desafio para o diagnóstico e aconselhamento de pacientes com pedigrees sugestivos de síndrome de cancer hereditario. Estratégias de triagem e redução de risco devem ser recomendadas com base na história pessoal e familiar (NCCN, 2024) Não é recomendado realizar o teste de VUS em membros da família para fins clínicos, a menos que haja dados que apoiem a discrepância na interpretação dos resultados. Não foram realizadas análises funcionais para a classificação das VUS, cujos resultados foram reportados em bases de dados de algoritmos preditores (Federici; Soddu, 2020).

Os dados apresentados estão em consonância com os estudos que apontam *ATM* como um dos genes mais prevalentes em população de afrodescendentes, o que também é corroborado por outras publicações nacionais que elegem *ATM* como um dos genes relacionados com o maior número encontrado de variantes de significado incerto (Bandeira *et al.*, 2021; Paixão *et al.*, 2022, Silva Carvalho *et al.*, 2020)

Com o desenvolvimento da medicina personalizada, a implementação das técnicas de NGS e painéis multigênicos, tem estruturado a abordagem clínica e o manejo de pacientes acometidos por doenças genéticas relacionadas ao câncer. A identificação de mutações no gene *ATM* e a melhor caracterização de suas variantes tem contribuído para orientar pacientes e famílias, resultando em importantes implicações clínicas para tomada de decisões terapêuticas, e recentes esforços tem sido conduzidos para padronizar regras e harmonizar as classificações, minimizando as incertezas entre os diagnósticos das variantes, resultando em melhor desfecho clínico para os pacientes. (Richardson *et al.*, 2024)

7 CONCLUSÃO

Através da análise de dados resultante de sequenciamento de nova geração, foi observado que *ATM* foi o gene de moderada penetrância mais frequentemente mutado numa população de indivíduos encaminhados para aconselhamento genético, num Serviço de Oncogenética de referência na Bahia.

Foram encontradas 15 variantes patogênicas identificadas em *ATM*, relacionadas ao desenvolvimento do câncer de mama em 12 dos indivíduos. Dentre estas, a variante *ATM*(NM_000051.4):c.3403-2_3403-1insT foi identificada como recorrente em 03 famílias não aparentadas, e foram identificadas duas variantes patogênicas não descritas em bancos de dados genéticos: as variantes *ATM*(NM_000051):c.3403-2_3403-1insT e *ATM*(NM_000051):c.8364del.

Estratificando a análise por subtipo de receptor hormonal, observou-se que indivíduos portadores de variantes patogênicas em *ATM* foram mais frequentemente associados ao câncer de mama com receptores hormonais positivos e em idade abaixo de 50 anos. Observou-se que variantes deletórias em *ATM* foram associadas ao aumento do risco para câncer de mama em parentes de primeiro e segundo grau, mas não apenas mama, outros tipos de cânceres nessas famílias, especialmente câncer de pâncreas, de próstata e do trato gastrointestinal.

Foram identificadas 3 famílias com ataxia-telangiectasia e variantes patogênicas em *ATM*, com relatos de casamentos consanguíneos em 2 destas famílias, fundamentando a necessidade de orientação para aconselhamento genético em portadores de variantes patogênicas em *ATM*.

A análise contemplou o estudo sobre variantes em *ATM* em população miscigenada, ampliando o conhecimento sobre os perfis de variantes que são mais frequentes e sua distribuição nas diferentes ancestralidades nesta população, permitindo contribuir para melhor caracterização, manejo clínico e potenciais estratégias terapêuticas acionáveis, quando indicados, para os pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, M. I.; ZAMBETTI, G. P. The Inherited p53 Mutation in the Brazilian Population. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, Woodbury, v. 6, n.12, p.a026195, 23 Sept. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026195>.

ALDUBAYAN, S. H. *et al.* Inherited DNA-Repair Defects in Colorectal Cancer. **The American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 102, n.3, p.401–414, Mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.018>.

AMIN, M. B. *et al.* (eds). **TNM - Classification of Malignant Tumours**. 8th edition. UICC. New York: Springer, 2017. Disponível em: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>. Acesso em: 3 Dec. 2024

ANACLERIO, F. *et al.* Clinical usefulness of NGS multi-gene panel testing in hereditary cancer analysis. **Frontiers in Genetics**, Lausanne, v. 14, 1 Feb. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1060504>.

ANDRIKOPOULOU, A. *et al.* The Mutational Landscape of Early-On set Breast Cancer: A Next-Generation Sequencing Analysis. **Frontiers in Oncology**, Switzerland, v.11, 21 Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.797505>.

ARNOLD, M. *et al.* Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. **The Breast**, [s.l.], v. 66, n. 66, Sept. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>.

AKI, T.; UEMURA, K. Cell Death and Survival Pathways Involving ATM Protein Kinase. **Genes**, Basel, v. 12, n. 10, p.1581, 7 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12101581>.

BAHIA. DIRETORIA DE MODERNIZAÇÃO ADMINISTRATIVA (DMA). **Mapa Interativo do Estado da Bahia**. Bahia (BR), 2024. Disponível em: http://www1.saude.ba.gov.br/mapa_bahia/map_int.asp. Acesso em: 3 dez. 2024

BANDEIRA, G. *et al.* Germline variants of Brazilian women with breast cancer and detection of a novel pathogenic ATM deletion in early-onset breast cancer. **Breast cancer**, [s.l.], v.28, n.2, p.346–354, Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01165-1>.

BITON, S.; BARZILAI, A.; SHILOH, Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: Solving a persistent puzzle. **DNA Repair**, [s.l.], v. 7, n. 7, p. 1028–1038, July 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.03.006>.

BRAY, F. *et al.* Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A cancer journal for clinicians**, Estados Unidos, v.74, n.3, p.229–263, 4 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.

BLACKFORD, A. N.; JACKSON, S. P. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. **Molecular Cell**, [s.l], v. 66, n. 6, p. 801–817, June 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.015>.

BUYS, S. S. *et al.* A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25- gene panel of hereditary cancer genes. **Cancer**, v.123, n.10, p.1721–1730, 13 jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>.

CHEN, S. *et al.* Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories from 2020 to 2050. **JAMA Oncology**, Estados Unidos, v. 9, n. 4, 23 fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>.

CARVALHO-SILVA, D. R. *et al.* The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. **American journal of human genetics**, Baltimore, v. 68, n.1, p.281-286, 2001. DOI:10.1086/316931

CAVALIERI, S. *et al.* ATM mutations in Italian families with ataxia telangiectasia include two distinct large genomic deletions. **Human Mutation**, Estados Unidos, v. 27, n. 10, p. 1061– 1061,2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.9454>.

CHENG, A. *et al.* ATM loss disrupts the autophagy-lysosomal pathway. **Autophagy**, [s.l], v.17, n.8, p. 1–13,14 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1805860>.

COUCH, F. J. *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and BreastCancer. **JAMA Oncology**, Chicago, v.3, n.9, p.1190, Sept. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0424>.

COUTINHO, G. *et al.* Five haplotypes account for fifty-five percent of ATM mutations in Brazilian patients with ataxia telangiectasia:Seven new mutations. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v. 126A, n. 1, p. 33–40, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20570>.

DALMASSO, B. *et al.* Germline ATM variants predispose to melanoma: a join analysis across the GenoMEL and Mel a Nostrum consortia. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v.23, n.11, p. 2087–2095, 1 Nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01240-8>.

DESANTIS, C. E. *et al.* Cancer statistics for African Americans, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 69, n.3, 14 fev. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21555>.

DÍAZ-ZABALA, H. *et al.* Evaluating breast cancer predisposition genes in women of African ancestry. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 24, n. 7, p. 1468–1475, 1 Apr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.015>.

DORLING, L. *et al.* Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. **New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 384, n. 5, p.428–439, Feb. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>.

FAN, X. *et al.* Penetrance of Breast Cancer Susceptibility Genes from the eMERGE III Network. **JNCI Cancer Spectrum**, Oxford, v.5, n.4, 8 May 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab044>.

FARIA, J. P. *et al.* Spectrum of germline pathogenic variants in Brazilian hereditary breast/ovarian cancer cases. **Breast cancer research and treatment**, Netherlands, v.207, n.3, p.615–624, Oct. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07383-x>.

FEDERICI, G., SODDU, S. Variants of uncertain significance in the era of high-throughput genome sequencing: a lesson from breast and ovary cancers. **Journal Exploratory Clinical Cancer Res.**, London, v. 39, n. 46, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01554-6>.

FELIX, G. E. S. *et al.* Mutational spectrum of breast cancer susceptibility genes among women ascertained in a cancer risk clinic in Northeast Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, Netherlands, v.193, n.2, p.485–494 June 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06560-0>.

FERLAY, J. *et al.* GLOBAL CANCER OBSERVATORY. **Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, WHO, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>. Acesso em: 3 Dec 2024.

FERNANDES, G. C. *et al.* Prevalence of *BRCA1/BRCA2* mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. **Oncotarget**, Estados Unidos, v. 7, n. 49, p. 80465–80481, 12 Oct. 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12610>.

FERREIRA, T. C. de M.; TORALLES, M. B. P. Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado) em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 22, n. 3, p. 556–564, 2023. DOI: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v22i3.57638>.

FRIEDRICH, D. *et al.* The metaphorical swiss army knife: The multitude and diverse roles of HEAT domains in eukaryotic translation initiation. **Nucleic acids research**, London, v. 50, 10 June 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac342>.

GATTI, R. A. *et al.* Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22–23. **Nature**, [s.l.], v. 336, n. 6199, p. 577–580, 1 Dec. 1988. DOI: <https://doi.org/10.1038/336577a0>.

GIAQUINTO, A. N. *et al.* Breast cancer statistics 2024. **CA: a cancer journal for clinicians**, Estados Unidos, v. 74, n.6, p. 477–495, 2024. DOI:10.3322/caac.21863.

GIFONI, A. C. L. V. C. *et al.* Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort): Higher-Than-Expected Prevalence of Recurrent Germline Pathogenic Variants. **Frontiers in Oncology**, Switzerland, v. 12, p.932957, 22 July 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932957>.

GLOBOCAN. **Statistics at a glance, 2022. Top 5 most frequent cancers.** WHO, 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 3 Dec. 2024.

GUIDA, F. *et al.* Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. **Nature Medicine**, Estados Unidos, v.28, n.12, p.1–10, 20 nov. 2022. DOI: 0.1038/s41591-022-02109-2.

GUINDALINI, R. S. C. *et al.* Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. **Scientific Reports**, London, v. 12, n. 1, p. 4190, 9 Mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1>.

HALL, M. J. *et al.* Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (*ATM*) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. **Cancer Prevention Research (Phila)**, v.14, n.4, p. 433-440, Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448>

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, Philadelphia, v. 12, n.1, p.31–46, 12 Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.

HAUKE, J. *et al.* Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. **Cancer Medicine**, Estados Unidos, v. 7, n. 4, p. 1349–1358, 9 Mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1376>.

HEIDEGGER, I. *et al.* Hereditary prostate cancer – Prime time for genetic testing? **Cancer Treatment Reviews**, [s.l], v. 81, p. 101927, Dec. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101927>.

HELGASON, H. *et al.* Loss-of-function variants in *ATM* confer risk of gastric cancer. **Nature Genetics**, Estados Unidos, v. 47, n. 8, p.906–910, 22 June. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3342>.

HSU, F.-C. *et al.* Risk of Pancreatic Cancer Among Individuals With Pathogenic Variants in the *ATM* Gene. **JAMA Oncology**, Chicago, v.7, n.11, p.1664–1668, 1 Nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3701>.

HU, C. *et al.* A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 384, n. 5, p. 440–451, 4 Feb. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.

HUANG, R.; ZHOU, P.-K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, London, v. 6, n.1, July 2021. DOI:

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Panorama do Censo 2022.** Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 3 dez. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Brasília: MS, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 3 dez. 2024

JIANG, X. *et al.* Uncovering variable neoplasms between *ATM* protein-truncating and common missense variants using 394694 UK Biobank exomes. **Genes, Chromosomes and Cancer**, New York, v.61, n.9, p.523-529, 16 Apr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.23042>.

LANDRUM, M. J. *et al.* ClinVar: improvements to accessing data. **Nucleic Acids Research**, London, v. 48, n. D1, p. D835–D844, Jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz972>.

LEE, J.-H. Targeting the ATM pathway in cancer: Opportunities, challenges and personalized therapeutic strategies. **Cancer Treatment Reviews**, [s.l], v. 129, p. 102808, 5 Aug. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102808>.

LEE, J.-H.; PAULL, T. T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, n. 12, p. 796–814, 1 Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00394-2>.

LESUEUR, F. *et al.* First international workshop of the ATM and cancer risk group (4-5 December 2019). **Familial Cancer**, Netherlands, v. 21, n. 2, p.211–227, 14 June 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00248-y>.

LILYQUIST, J. *et al.* Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. **Gynecologic Oncology**, Estados Unidos, v.147, n.2, p.375–380, Nov 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>.

LOWRY, K. P. *et al.* Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. **JAMA Oncology**, Chicago, v.8, n.4, p. 857-596, 17 Feb. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6204>.

KARLSSON, Q. *et al.* Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. **European Urology Oncology**, [s.l], v. 4, n. 4, p. 570–579, 1 Aug. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.001>;

MARABELLI, M.; CHENG, S.-C.; PARMIGIANI, G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. **Genetic Epidemiology**, Estados Unidos, v. 40, n. 5, p. 425–431, 25 Apr. 2016. DOI: 10.1002/gepi.21971.

MARTINI, R. *et al.* African Ancestry-Associated Gene Expression Profiles in Triple-Negative Breast Cancer Underlie Altered Tumor Biology and Clinical Outcome in Women of African

Descent. **Cancer discovery**, Estados Unidos, v. 12, n.11, p. 2530-2551, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290>.

MCGRATH-MORROW, S. A. *et al.* Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, New Zealand, v.14, p.1637-1643, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295486>.

MITUI, M *et al.* Independent mutational events are rare in the ATM gene: Haplotype prescreening enhances mutation detection rate. **Human Mutation**, New York, v.22, n. 1, p.43–50, 13 June 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.10232>.

MOSLEMI, M. *et al.* The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, London, v. 21, n. 1, p. 27, 5 Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07749-6>.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2025**. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate, 2024. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf. Acesso em: 03 Dec. 2024.

NORQUIST, B. M. *et al.* Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. **JAMA Oncology**, Chicago, v.2, n. 4, p.482, 1 Apr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>.

NYKAMP, K. *et al.* Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 19, n. 10, p. 1105–1117, 11 May 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.37>.

PAIXÃO, D. *et al.* Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. **Frontiers in Oncology**, Switzerland, v. 12, 31 Aug. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.976959>.

PALMER, J. R. *et al.* Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Breast Cancer Risk in African American Women. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, Estados Unidos, v.112, n.12, p.1213–1221, 19 maio 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa040>.

PARRA, F. C. *et al.* Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 100, n. 1, p.177–182, 30 Dec.2002. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0126614100>.

PAULL, T. T. Mechanisms of ATM Activation. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 84, n.1, p.711–738, 2 June 2015. DOI: [10.1146/annurev-biochem-060614-034335](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034335).

PENA, S. D. J. *et al.* The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **PLoS ONE**, San Francisco, v.6, n.2, p.e17063, 16 Feb. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017063>.

PENSABENE, M. *et al.* Cancer genetic counseling for hereditary breast cancer in the era of precision oncology. **Cancer Treatment Reviews**, Estados Unidos, v.125, p. 102702, Apr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102702>.

PHAN, L. M.; REZAEIAN, A.-H. ATM: Main Features, Signaling Pathways, and Its Diverse Roles in DNA Damage Response, Tumor Suppression, and Cancer Development. **Genes**, Basel, v.12, n.6, p.845, 30 May 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12060845>.

PRITCHARD, C. C. *et al.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 5, p. 443–453, 4 Aug. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.

RAKHA, E. A. *et al.* Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v.26, n.19, p.3153–3158, 1 July 2008. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986>.

RENAULT, A.-L. *et al.* Morphology and genomic hall marks of breast tumours developed by ATM deleterious variant carriers. **Breast cancer research: BCR**, London, v. 20, n.1, p. 28, 17 Apr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0951-9>.

RENWICK, A. *et al.* ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. **Nature Genetics**, New York, v. 38, n. 8, p. 873–875, 9 July. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1837>.

RICHARDSON, M. E. *et al.* Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline ATM sequence variants. **Med Rxiv**, Estados Unidos, v.2024, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.05.28.24307502>.

ROTHBLUM-OVIATT, C. *et al.* Ataxia telangiectasia: a review. **Orphanet journal of rare diseases**, London, v.11, n.1, p.159, Nov. 2016. DOI: [10.1186/s13023-016-0543-7](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7).

ROWLEY, S. M. *et al.* Population-based genetic testing of asymptomatic women for breast and ovarian cancer susceptibility. **Genetics in Medicine**, Estados Unidos, v. 21, n. 4, p. 913–922, Apr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0277-0>.

SANDOVAL, R. L. *et al.* Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 16, n.2, p.e0247363, 19 Feb. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247363>.

SANAL, O. *et al.* Further mapping of an ataxia-telangiectasia locus to the chromosome 11q23 region. **American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 47, n. 5, p. 860–866, 1 nov. 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2220826/> Acesso em: 3 dez. 2024.

SAVITSKY, K. *et al.* A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. **Science**, Philadelphia, v.268, n.5218, p.1749–1753, 23 June 1995. DOI: [10.1126/science.7792600](https://doi.org/10.1126/science.7792600). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.7792600>. Acesso em: 3 dez.2024.

SECA, M.; NAROD, S. A. Breast cancer and ATM mutations: treatment implications. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, Poland, v. 22, n. 1, 14 nov. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-024-00300-9>.

SHILOH, Y.; ZIV, Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, London, v. 14, n. 4, p.197–210, 13 mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm3546>.

SILVA CARVALHO, S. da C. E., *et al.* Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. **BMC medical genomics**, London, v. 13, n. 1, p. 21, 10 Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0652-y>.

SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. Planning for tomorrow: Global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. **Nature Reviews Clinical Oncology**, London, v. 18, n. 10, p. 663–672, 2 June 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00514-z>.

SOUZA, A. M. de *et al.* A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 495–508, set. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0076>.

STAGNI, V. *et al.* ATM Kinase-Dependent Regulation of Autophagy: A Key Player in Senescence? **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Switzerland, v. 8, 7 jan. 2021. DOI: [10.3389/fcell.2020.599048](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.599048).

STEWART, G. S. *et al.* Residual Ataxia Telangiectasia Mutated Protein Function in Cells from Ataxia Telangiectasia Patients, with 5762 ins 137 and 7271 T→G Mutations, Showing a Less Severe Phenotype. **Journal of Biological Chemistry**, Rockville, v. 276, n. 32, p. 30133–30141, 29 May 2001. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M103160200>.

STRINGER-REASOR, E. M. *et al.* Disparities in Breast Cancer Associated With African American Identity. **American Society of Clinical Oncology educational book**, Estados Unidos, v. 41, p. e29-e46, 2021. DOI: [10.1200/EDBK_319929](https://doi.org/10.1200/EDBK_319929).

STUCCI, L. S. *et al.* TheATMGeneinBreastCancer:ItsRelevanceinClinical Practice. **Genes**, Basel, v. 12, n. 5, p. 727, May 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12050727>.

SWIFT, M. *et al.* Incidence of Cancer in 161 Families Affected by Ataxia–Telangiectasia. **New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 325, n.26, p.1831–1836, Dec. 1991. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199112263252602>.

SYLLABA, L. Contribution a l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congenitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du resean vasculaire conjonctival, integrite psychique. **Rev. Neurol.**, Spain, v. 1, p. 541–562, 1926.

TAN, P. H. *et al.* The 2019 WHO classificationoftumoursofthe breast. **Histopathology**, v.77, n.2, p.181-185, 13 Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14091>.

TAVERA-TAPIA, A. *et al.* Almost 2% of Spanish breast cancer families are associated to germline pathogenic mutations in the ATM gene. **Breast Cancer Research and Treatment**, Netherlands, v.161, n. 3, p.597–604, Feb. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4058-7>.

TEIVE, H. A. G. *et al.* Ataxia - Telangiectasia – A historical review and a proposal for a new name: ATM syndrome. **Journal of the Neurological sciences**, Netherlands, v. 355, n.1-2, p. 3–6, 15 Aug. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.022>.

THOMPSON, D. *et al.* Cancer Risks and Mortality in Heterozygous ATM Mutation Carriers. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, Estados Unidos, v. 97, n. 11, p. 813–822, 1 June 2005. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji141>.

TSAOUSIS, G. N. *et al.* Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. **BMC Cancer**, London, v. 19, n. 1, 3 jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5756-4>.

TUNG, N. M.; GARBER, J. E. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. **British Journal of Cancer**, London, v. 119, n. 2, p. 141–152, 5 June 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0127-5>.

UENO, S.; SUDO, T.; HIRASAWA, A. ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n.1, p.523, 4 Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010523>.

VALLE, L. *et al.* Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. **The Journal of pathology**, Bimonthly, v. 247, n. 5, p.574–588, 1 Apr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5229>.

VERHAGEN, M. M. M. *et al.* Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study. **Human Mutation**, New York, v. 33, n. 3, p. 561–571, 25 Jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22016>.

VIETRI, M. T. *et al.* Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. **International Journal of Molecular Sciences**, Switzerland, v. 22, n. 7, p. 3753, 4 Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>.

WENDT, C.; MARGOLIN, S. Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. **Acta Oncologica**, [s.l], v.58, n.2, p.135–146, 3 Jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1529428>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Classification of Diseases for Oncology, 4rd Edition (ICD-O-4)**. WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology>. Acesso em: 3 dez. 2024.

XU, S. *et al.* Breast Cancer Incidence Among US Women Aged 20 to 49 Years by Race, Stage, and Hormone Receptor Status. **JAMA Network Open**, Chicago, v.7, n.1, p. e2353331, 26 jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.53331>

YADAV, S. *et al.* Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v.41, n.9, 9 Jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>.

YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. **Breast Cancer**, [s.l], v. 28, n. 6, p.1167-1180, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01148-2>.

ZHEN, J. T. *et al.* Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. **Cancer**, [s.l], v.124, n.15, p.3105–3117, 18 Apr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>.

ANEXO A- Parecer de Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Rede de ensino




Comitê de Ética em Pesquisa

CEP/PARECER 01.342-2009 Salvador, 14 de setembro de 2009

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

REGISTRO: 1.342 DATA DA ENTRADA: 14/08/2009 REFERÊNCIA: 1º Parecer PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof.ª Ivana Lucía de Oliveira Nascimento PESQUISADORES: Paula Brito, Camila Azevedo, Marcos Silva, Camila Sandes, Lorena Meyer, Luiz Barreto INSTITUIÇÃO: UFBA CURSO: Medicina

TÍTULO DA PESQUISA: Análise da ancestralidade e de genes de susceptibilidade em portadores de câncer de mama e de próstata no estado da Bahia.
OBJETIVO: Estudar a associação entre a ancestralidade, os genes de susceptibilidade e as características clínicas e histopatológicas de uma amostra de portadores de câncer de mama e de próstata do Estado da Bahia.

2. PARECER DO RELATOR (A)

O projeto atende os requisitos éticos de pesquisa na área de saúde humana. Salvo melhor juízo sou de parecer pela aprovação deste projeto.

3. PARECER DO CEP

Apresentado a este Comitê para análise ética, segundo a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. Cópia do projeto arquivado em nossa secretaria. Após apresentação pelo relator e discussão pelos Conselheiros o projeto foi considerado:

<input checked="" type="checkbox"/>	Aprovado
<input type="checkbox"/>	Com pendência -60 dias para encaminhar o que foi sugerido.
<input type="checkbox"/>	Reprovado

Atenciosamente,


DR. MOYSES SADIGURSKY
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa (SOMESB)

Avenida Luís Viana Filho, 8812, Módulo 4, nível 2 - Pirajá, Salvador/Ba - CEP: 41.741-590
 Fone: (71) 3261-8214 / 8212 Fax: (71) 3261-8213 - E-mail: ftc@fundacaofitc.org.br / www.fundacaofitc.org.br

ANEXO B- Parecer Consubstanciado da CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA ANCESTRALIDADE E DE GENES DE SUSCEPTIBILIDADE EM PORTADORES DE CÂNCER DE MAMA E DE PRÓSTATA NO ESTADO DA BAHIA

Pesquisador: IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);
(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

Versão: 4

CAAE: 37352114.5.0000.5032

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
American Cancer Society
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia - SESAB
Universidade Federal da Bahia - UFBA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.382.884

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

O câncer de mama e de próstata são neoplasias malignas complexas com alta prevalência no mundo ocidental, estão ligadas à produção de hormônios sexuais, têm sido associadas à obesidade e parecem ter uma pior evolução em determinados grupos étnicos, principalmente em afrodescendentes. O câncer de próstata é um dos cânceres mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de câncer. As taxas de incidência deste tipo de câncer são cerca de seis vezes maiores nos países desenvolvidos comparados aos países em desenvolvimento. O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. No Brasil, esses dois tipos de câncer são os de maior incidência na

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

população feminina e masculina, respectivamente, quando se exclui o câncer de pele não-melanoma. Na Bahia, a estimativa de incidência para o câncer de mama estimada para 2014 são 33 casos para cada 100.000 mulheres e o câncer de próstata serão 46,16 casos para cada 100.000 homens. O câncer da mama representa nos países ocidentais uma das principais causas de morte em mulheres. As estatísticas indicam o aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. No Nordeste do país o câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres, com 10.490 casos novos por 100 mil habitantes, sendo 2.560 casos novos estimados para 2014 apenas para o estado da Bahia. Do ponto de vista de comportamento biológico, prognóstico e evolução o câncer de mama se caracteriza como uma doença extremamente complexa o que vem sendo confirmado por estudos moleculares. Faz parte da avaliação padrão da paciente afetada o estudo imunohistoquímico do tumor para se obter informações sobre a expressão de receptores de estrógeno, progesterona e do produto do oncogene c-erb B2 pelas células neoplásicas. Estas moléculas funcionam como marcadores tumorais de valor prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento. O perfil imunohistoquímico triplo negativo um dos mais agressivos, refere-se aos tumores malignos da mama que não expressam receptores de estrógeno, progesterona e HER2. Suas características moleculares e clínicas se superpõem às dos tumores definidos, pela técnica de microarranjos, como do tipo basal. O fenótipo triplo negativo parece ocorrer com maior incidência em mulheres de origem afro-americanas, predominantemente na pré-menopausa (50 anos), conforme estudo realizado em pacientes na Carolina do Norte, EUA. Um estudo realizado com 148 pacientes Nigerianas com câncer de mama mostrou que 86,9% destas pacientes estavam na pré-menopausa, apenas 22% dos tumores expressavam receptores hormonais e 19% tinham super expressão de HER2. Mais da metade destas pacientes tinha tumor de mama do tipo basal. Este fenótipo está também associado a mutações nos genes BRCA1. Cerca de 5% do total de casos de câncer de mama estão associados a mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Na medida em que estas mutações são transmissíveis por herança mendeliana clássica, as portadoras destas mutações frequentemente apresentam famílias com diversos casos de câncer de mama que ocorrem em gerações consecutivas. Considerando que a presença do fator de risco história familiar é indicativa de susceptibilidade genética primária, geralmente o teste genético é oferecido as pacientes que apresentam esse fator. Contudo, estudos mais recentes apontam que o teste genético também deve ser oferecido a mulheres com câncer de mama agressivo em idade precoce

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

(50 anos), mesmo sem a história familiar. Assim, se considerarmos a suscetibilidade genética como dois fatores, pessoal e familiar, todas as mulheres tem certo grau de susceptibilidade. Logo para avaliar o grau de susceptibilidade genética de mulheres com câncer de mama com e sem história familiar, é adequado um estudo inicial de genes supressores tumorais e/ou oncogenes que desempenham papéis importantes na estabilidade genômica e que estão associados ao câncer de mama, além do BRCA1 e BRCA2 – ATM, BARD1BRIP1, CDH1, CHEK2, KRAS, MLH1, MRE11, MSH2, MSH0, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11 e TP53. Mas considerável parte dos casos de câncer de mama hereditário ou aqueles diagnosticados em idade jovem (50 anos) ficam sem diagnóstico molecular por não apresentarem mutações nos painéis de genes utilizados. Sabendo que essas mulheres possuem alto risco de desenvolverem cânceres secundários e/ou novos tumores é imprescindível à análise de todo o genoma desses pacientes em busca de novos genes de susceptibilidade. O projeto ENCODE, que envolveu diversos pesquisadores em todo mundo, demonstrou que a manutenção da estabilidade genômica é mais complexa do que imaginávamos, que os genes supressores tumorais desempenham importante papel, mas outras áreas do genoma também são imprescindíveis nessa manutenção. A prova disso são os estudos translacionais, que demonstram que diversos fatores nucleares e extra-nucleares controlam a expressão de um gene. Logo é importante a análise da expressão gênica e o produto proteico, porque se pode verificar a estabilidade celular como um todo, como também descobrir novos alvos terapêuticos, o que tornaria o tratamento mais especializado, adequando-se segundo o perfil de expressão tumoral. Por exemplo, o prognóstico e as implicações terapêuticas da expressão de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, do receptor do fator de crescimento epidérmico (HER-2) e da proteína p53 mutada em carcinoma de mama já estão bem estabelecidos. O método de rotina para detecção para estas moléculas é a imunohistoquímica. Até 75% dos carcinomas da mama expressam receptores de estrógeno e cerca de 50% coexpressam receptores de progesterona. A expressão aumentada de HER-2 aparece em cerca de 30% destes tumores e aproximadamente 20% não expressam estes receptores e são denominados de triplo negativos. O câncer da próstata é uma neoplasia heterogênea associada à expressão de receptores de andrógenos, que acomete principalmente homens a partir dos 65 anos. A despeito dos avanços na detecção precoce e no tratamento, o câncer da próstata continua a contribuir substancialmente para causa de morte nos países desenvolvidos. A incidência varia por raça e etnia sendo que os afrodescendentes parecem ser desproporcionalmente afetados. Na maioria dos casos o tumor é silencioso ou de evolução lenta e múltiplas alterações genéticas são necessárias para que a forma clinicamente agressiva se desenvolva. Além da idade e da raça, a história familiar é o único outro

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

fator de risco bem estabelecido para câncer de próstata. Sobre a história familiar como fator de risco, os riscos aumentam de 2,2 vezes quando um parente de 1º grau (pai ou irmão) é acometido pelo problema, de 4,9 vezes quando dois parentes de 1º grau são portadores do tumor e de 10,9 vezes quando três parentes de 1º grau têm a doença. Nos casos de histórico familiar, recomenda-se que os homens façam exames preventivos a partir dos 40 anos. Os estudos mostram que numerosos genes estão associados ao desenvolvimento do câncer de próstata com variações do HCP1/RNASEL sendo as mais consistentemente ligadas a fatores de mau prognóstico como diagnóstico em estágios mais avançados, idade antes dos 65 anos e com tumores de alto grau. Em relação à associação de obesidade com risco de câncer de próstata, os numerosos estudos epidemiológicos têm resultados contraditórios, com os achados mais consistentes sendo a associação de obesidade com tumores mais agressivos. Pesquisadores observaram uma maior prevalência de câncer de próstata entre negros e mulatos em estudo de ancestralidade realizado na cidade de Ipirá, Bahia. As questões sobre a natureza das diferenças "raciais", geográficas ou étnicas em relação à prevalência de doenças ou traços relacionados às doenças têm gerado numerosos estudos em diversas populações. Alguns autores demonstraram que a frequência de alguns variantes genéticos é diferente entre populações e ou regiões geográficas distintas. A análise destes marcadores é importante para descrição da diversidade genética populacional, reconstrução histórica dos povoamentos e estimativa de contribuição das populações ancestrais na formação de populações miscigenadas, estudos de mapeamento genético e associação com doenças. As análises da diversidade genética e estimativa de mistura genética podem ser realizadas avaliando-se marcadores uniparentais (cromossomo Y e DNA mitocondrial – DNAm) ou marcadores biparentais. O uso de marcadores uniparentais é importante para estimativa da contribuição parental isolada e assim detectar diferenças de contribuições (masculina e feminina) na formação de uma população. As primeiras análises sobre a diversidade biológica humana foram feitas utilizando características morfológicas; em seguida utilizando-se variantes proteicos e atualmente são utilizados preferencialmente os variantes de DNA. Os avanços na área da Biologia Molecular permitiram o acesso ao nível hierárquico primário da informação genética e revelaram uma grande diversidade molecular da nossa espécie. Com relação à população da Bahia, dados do IBGE, baseados na autodenominação de raça/cor, mostram que esta população é composta por 77,5% de afrodescendentes e que em Salvador o percentual de pretos e pardos é de 79,8%. Grande parte dos dados sobre diversidade genética da população da Bahia foi produzida com análise de variantes proteicos. Avaliação dessa diversidade com marcadores moleculares foram realizados principalmente em remanescentes de quilombos. A pigmentação da pele é um traço altamente

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

variável dentro e entre populações humanas com distribuição geográfica também variável o que provavelmente reflete a ação da seleção natural e a adaptação das populações a diferentes ambientes. Entretanto os fatores seletivos envolvidos e os genes que determinam a variação na pigmentação normal não estão ainda definidos. A pigmentação da pele humana é influenciada pela hemoglobina dentro dos vasos sanguíneos da pele, pelo caroteno e principalmente pela melanina. A melanina existe de duas formas, como um pigmento avermelhado e mais claro conhecido como Feomelanina ou ela se encontra sob a forma de Eumelanina, pigmento marrom, mais escuro e foto estável, conhecido como melanina cutânea, por ser o mais abundante em olhos, pele e cabelos. A variação na pigmentação da pele depende do tamanho e distribuição dos melanossomos, da quantidade de eumelanina e feomelanina que eles contêm e da atividade metabólica da tirosinase e dos melanócitos. Estudos demonstraram que, uma vez nos queratinócitos, os melanossomos podem se agrupar de diferentes maneiras: em peles escuras como dos africanos, os melanossomos são maiores e circundados por uma única membrana, além de estarem em maiores quantidades que em peles mais claras; em peles de asiáticos, os melanossomos se encontram em grupos menores; e em peles de europeus os melanossomos são menores e agregados formando complexos de melanossomos vinculados. O espaçamento e quantidade de melanossomos são o que dá a aparência de cor, devido à dispersão da luz ao incidir na pele. Muitos genes já têm sido associados com a pigmentação da pele, a exemplo de genes determinantes de fenômenos de hipopigmentação e albinismo oculocutâneos (MC1R, OCA2, TYR, TYRP1). Outros genes já foram descritos associados com a via de síntese de melanina, apresentaram diferenças significantes na variação genética entre europeus - OCA2, TYRP1 e KITLG, asiáticos - OCA2, DCT, KITLG, EGFR e DRD2 e africanos -DCT, EGFR e DRD2. A transição de G/C no nucleotídeo 1122 no gene SCL45A2 (L374F) foi observado em altas frequências em indivíduos caucasianos e seus descendentes, tendo sido considerada como marcador de população caucasóide. Já o alelo 374L tem apresentado frequência bastante elevada em populações asiáticas e intermediárias em negros africanos, nestes mesmos estudos. Outros dois genes também associados à pigmentação são o SCL24A5 (Membro 5 da família de transportadores de soluto 24) e o gene ASIP (proteína sinalizadora aguti), cujos polimorfismos A111T e A8818G foram mais frequentes em asiáticos (111T) e africanos (8818G). O presente projeto tem como objetivo determinar a ancestralidade de uma amostra de pacientes com câncer de mama e de câncer de próstata no Estado da Bahia e sua associação com aspectos histopatológicos e com genes de susceptibilidade.

HIPÓTESE

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

Hipótese Primária: A susceptibilidade genética de uma população aos cânceres de mama e próstata pode está relacionada ao seu padrão de formação, podendo ter perfil de susceptibilidade semelhante a(s) população(ões) ancestral(is). **Hipóteses secundárias:**

- A frequência de uma mutação fundadora em um gene de susceptibilidade entre indivíduos de alto risco de populações heterogêneas pode ser semelhante a da população ancestral, a qual está associada à mutação.
- Além da susceptibilidade familiar geralmente associada às mutações fundadoras, devem-se considerar também as mutações de novo (raros alelos individuais) que poderiam explicar o desenvolvimento dos cânceres de mama e próstata nos indivíduos em idade precoce (50 anos).

METODOLOGIA PROPOSTA

A população do estudo será composta de 200 pacientes com câncer de mama referido ao Ambulatório de Oncogenética do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia até 2016. Além dessas pacientes, inclui-se também 200 pacientes com câncer de próstata referido ao presente ambulatório. Todas (os) pacientes formalizarão o aceite mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e serão submetidos a um questionário clínico epidemiológico padronizado.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Indivíduos com idade superior a 18 anos sem diagnóstico histopatológico de qualquer tipo de câncer e história familiar de câncer de mama;
- Que apresente PSA menor que 4 ng/ml;
- Que tenham condição de responder a primeira folha do questionário
- Que após esclarecimento, concordem em fazer parte do estudo e tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seleção grupo caso:

Serão incluídos indivíduos controles com história pessoal de câncer de mama (200) ou de próstata (200).

Crítérios de inclusão:

- Indivíduo com idade igual ou maior do que 18 anos com diagnóstico histopatológico de câncer de mama ou de próstata;
- Que seja possível se obter amostra de material do tumor para estudo imunohistoquímico;

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

- Que concorde em fazer parte do estudo e tenha lido, analisado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido;

- Que tenha condições de responder o questionário a ser aplicado.

Seleção grupo controle:

Serão incluídos Indivíduos controles sem história pessoal de câncer de mama (200) ou de próstata (200).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Seleção grupo caso:

- Indivíduos com menos de 18 anos ou que não saibam ler e/ou que não tenham condições de entender plenamente os objetivos e consequências do estudo;

- Impossibilidade de se obter o consentimento informado e esclarecido;

- Indivíduos que não se enquadrem nos critérios de inclusão.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Estudar a associação entre a ancestralidade, os genes de susceptibilidade e as características clínicas e histopatológicas de uma amostra de pacientes com câncer de mama e de próstata do Estado da Bahia.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar a frequência de mutações nos genes ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, KRAS, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11 e TP53 em pacientes com câncer de mama e respectivo grupo controle;

- Verificar a frequência de grandes rearranjos nos genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com câncer de mama e câncer de próstata e respectivos grupos controles;

- Analisar todo o genoma de mulheres com câncer de mama que não apresentaram mutações no painel de genes selecionados e no respectivo grupo controle;

- Analisar a expressão dos genes alterados das pacientes com câncer de mama;

- Verificar a frequência de mutações nos genes ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, KRAS, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11 e TP53 em pacientes com câncer de próstata e respectivo grupo controle;

- Estimar a contribuição das populações ancestrais africana, européia e ameríndia em uma

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

amostra de indivíduos com câncer de mama e de próstata e respectivo grupo controle no Estado da Bahia utilizando 48 marcadores informativos de ancestralidade;

- Identificar polimorfismos de pigmentação da pele e no mtDNA e suas correlações com os AIM nesta população;
- Analisar, por imunohistoquímica, a expressão de receptores de estrógeno e de progesterona, de HER-2, Ki-67 e p53 em pacientes com câncer de mama;
- Verificar a associação de obesidade ou sobrepeso com o tipo e grau histológico dos tumores de mama e de próstata analisados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos são os referentes à punção venosa, no local da coleta pode ocorrer equimose ou ficar dolorido.

BENEFÍCIOS

- Para a paciente: conhecimento do seu perfil de susceptibilidade genética, caso haja alteração o manejo clínico deste(a) será diferente a ser adotado pelo o médico pessoal de cada paciente, o que resultará em melhor qualidade de vida para essas/esses pacientes.
- Para a população baiana: caracterização da susceptibilidade genética da população, possibilitando testes genéticos mais adequados para esta população

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Recurso ao PARECER CONSUBSTANCIADO CONEP Nº 1.333.654.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Solicita-se apresentar as Folhas de Rosto original e atualizada para a validação do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, conforme determinação da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.a.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

RESPOSTA: Anexamos na Plataforma Brasil a Folha de rosto original anterior (2009) e a atual na Plataforma, assim como os pareceres.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Solicita-se a apresentação do cronograma original da pesquisa para a validação do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, conforme determinação da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f.

RESPOSTA: No protocolo da pesquisa na 6. Cronograma detalhamos em pormenores as etapas do protocolo de pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Solicitam-se esclarecimentos relativos à fonte dos recursos para as etapas não financiadas pelo Center for Clinical Cancer Genetics do Departamento de Genética da Universidade de Chicago (EUA) e John and Editha Charitable Foundation. Ressalta-se que as pesquisas não devem onerar o Sistema Único de Saúde – SUS, o participante ou empresas de seguro particular. Caso o financiamento próprio abarque esses custos, deve existir uma declaração de ciência que os gastos, como ressarcimento, eventuais indenizações, custos de pessoal e traslado dos pesquisadores, são de responsabilidade da equipe de pesquisa, conforme Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e. Ademais, apesar do informe "As despesas com sequenciamento do painel de genes supressores tumorais e oncogenes, sequenciamento do genoma, análise de expressão dos genes alterados serão custeadas pelo Center for Clinical Cancer Genetics do Departamento de Genética da University of Chicago (EUA). Dra Olopade juntamente com Dra King da University of Washington, receberam financiamento da John and Editha Charitable Foundation, fonte provedora" (página 21 de 38 do arquivo "Projeto Nascimento et al. 2014.pdf"), a declaração assinada pela colaboradora estadunidense ("termo anuência_Chicago.pdf") não faz qualquer referência ao custeio das análises pretendidas. Solicita-se a apresentação dos esclarecimentos cabíveis e/ou adequação.

RESPOSTA: Em carta atualizada a representante da instituição parceira esclarece a origem dos fundos monetários. Em relação a nossa instituição brasileira, no períodos anteriores recebemos apoio de agência de pesquisa. No presente momento não temos auxílio financeiro exclusivo do referente projeto. Estamos mantendo este com a ajuda de outros pesquisadores colaboradores, a reserva de outros ou ainda dinheiro dos próprios pesquisadores envolvidos.

ANÁLISE: NOS DOCUMENTOS PERTINENTES ATUAIS, ORÇAMENTO 05/09/2015 E RESPOSTA NASCIMENTO 2015.PDF DE 05/09/2015, NÃO FOI DETECTADO ELEMENTO MAIS ESCLARECEDOR

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

DO QUE A OBSERVAÇÃO ACIMA, JÁ ENTÃO APRECIADA COMO INSUFICIENTE. De fato, nos documentos mencionados pela pesquisadora não está contemplado na integralidade o estabelecido na citada Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e no referente ao ressarcimento de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: A colaboradora estaduniense, Dra Olofunmilayo Olopade, que recebeu apoio financeiro das Fundações Kapoor e American Cancer Society (Sociedade Americana do Câncer) financiará as despesas das análises referentes aos grupos: mulheres com câncer de mama e mulheres controle (ver "acordo_OLOPADE_NASCIMENTO.pdf" e "Agreement_OLOPADE_NASCIMENTO2 015.pdf").

O financiamento dos demais grupos: homens com de câncer de próstata e homens controle serão de minha responsabilidade, Ivana Nascimento. Para isso estou utilizando Recurso Próprio mais aqueles recebidos em editais de apoio a pesquisa: (a) Edital PRODOC UFBA 04/2012. Beneficiada Taisa Manuela Bonfim Machado; (b) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Processo #408858/2006-0 - Estabelecimento da Equipe de Pesquisa; (c) Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Auxílio a pesquisa. Contrato #028/2011. Esses especificados no último parágrafo, pág 8 do "Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf" e no Tópico7. ORÇAMENTO na pág 24 em "ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf".

No novo documento anexado "declaracao_recursos_Nov2015.pdf" esclarecemos e nos adequamos a Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Solicita-se submeter para análise ética o relatório descritivo das etapas já realizadas pela pesquisa, contendo:

- a. Número de participantes já recrutados em cada grupo;
- b. Previsão quanto aos novos participantes a serem recrutados, incluindo os controles; e
- c. Esclarecimentos quanto à utilização futura do material biológico humano já coletado.

RESPOSTA: No novo relatório de andamento da pesquisa foram esclarecidos esses pontos, este segue atualizado e anexado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: MENÇÃO NÃO LOCALIZADA.

No documento citado pela pesquisadora não está claramente posta a utilização futura do material biológico humano já coletado, conforme solicitado na apreciação anterior da CONEP: o que é informado é especificamente quanto ao caso de realização ou não de outra pesquisa (§ final da página 3), bem como o de dissolução de parceria com a instituição financeira. PENDÊNCIA

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: No quarto parágrafo da página 4 do documento "Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf" descreve-se as análises que foram feitas até o momento como também lista-se todas as publicações científicas resultantes do presente projeto.

Nos primeiro e segundo parágrafos da página dois do novo documento "Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf" lista-se a quantidade de indivíduos já recrutados (530 no total). Ainda no mesmo documento no segundo e terceiro parágrafos da página três lista-se a quantidade de indivíduos que pretende-se recrutar com a nova aprovação (800 no total).

Dos 530 indivíduos recrutados foi realizada a entrevista com obtenção de dados clínicos epidemiológicos e foi extraído o DNA do sangue total e sequenciado todo o gene BRCA1 e seguimentos de outros genes de susceptibilidade esses: BRCA2, CYP3A4, CHEK2 e TP53. Também foi estimado a ancestralidade genética dos participantes da pesquisa utilizando nove marcadores de ancestralidade: APO, AT3 I/D, CKMM, FY-NULL, GC*1S, GC*1F, LPL, PV92 and SB19.3. Todas as todas as publicações científicas resultantes do presente projeto até o momento estão descritas do ultimo parágrafo da página quatro a oito do documento "Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf".

No Último parágrafo da pág oito do documento "Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf" descrevemos o que pretende ser feito com a nova aprovação " pretende-se (a) - analisar outro painel de genes de susceptibilidade ao câncer de mama e câncer de próstata (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, KRAS, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11 e TP53) nas amostras já coletadas (530 indivíduos) como também nas amostras de indivíduos que serão recrutados (800 indivíduos); (b) fazer o sequenciamento do genoma completo das amostras negativas para o painel de genes (ou seja amostras que não foram detectadas mutações, alterações genéticas)". Todos os detalhes das análises pretendidas estão descritas no tópico "4. Metodologia" (pág 11 a 21) do documento "ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf" Caso venhamos fazer novas análises submeteremos novos protocolos ao presente Comitê como declarado anteriormente no "termo_compromisso_pesquisador_modificado.pdf" e nos TCLEs, terceiro parágrafo da pág2. "E caso ocorram novas pesquisas, entraremos em contato com você para obtenção do seu consentimento como também submeteremos os novos protocolos de estudo

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

aos Comitês de Ética em Pesquisa conforme requerido resoluções nº 466/2012 e nº 441/2011 do Conselho Nacional de Saúde.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Os documentos intitulados "termo compromisso pesquisador.pdf", "carta fiel depositário.pdf", "Projeto Nascimento et al. 2014.pdf" e "TCLE.pdf", são documentos que apresentam menção à Resolução CNS nº 196 de 1996, entretanto, tal Resolução foi revogada pela entrada em vigor da Resolução CNS nº 466 de 2012. Por se tratarem de documentos atuais (datados de 2014), solicitam-se adequações.

RESPOSTA: Os documentos destacados foram atualizados e anexados na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. Não foi apresentado o acordo entre as instituições participantes contemplando operacionalização, compartilhamento, utilização do material biológico humano armazenado em biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais humanos armazenados. Solicita-se adequação em atendimento à Resolução CNS nº 441 de 2011, item 13.

RESPOSTA: O documento solicitado foi emitido pela instituição estrangeira e anexado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

7. Não foi apresentado documento de compromisso da instituição destinatária no exterior quanto à vedação do patenteamento e da utilização comercial do material biológico humano armazenado. Solicita-se adequação em atendimento à Resolução CNS nº 441 de 2011, item 14.V.

RESPOSTA: O documento solicitado foi emitido pela instituição estrangeira e anexado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

8. Na página 22 de 39, do arquivo "Projeto Nascimento et al. 2014.pdf" lê-se: "Todas as análises serão feitas de forma anônima não vinculada, sendo, portanto garantida aos participantes a segurança de que eles não serão identificados e que será mantido o caráter confidencial sobre todas as informações pessoais coletadas". O informe apresentado não contempla a totalidade das diretrizes contidas nos itens III.2, III.14 e IV.1.h da Resolução CNS nº 340 de 2004 que dizem

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

respeito a "medidas e cuidados para assegurar a privacidade e evitar qualquer tipo ou situação de estigmatização e discriminação do sujeito da pesquisa, da família e do grupo". Solicita-se adequação no que diz respeito à apresentação dos mecanismos de proteção dos dados do participante de pesquisa, sobretudo quanto aos dados genéticos obtidos.

RESPOSTA: Foi feita essa adequação e apresentado o conjunto de medidas para assegurar o bem-estar e privacidade dos participantes da pesquisa. Ver no relatório andamento da pesquisa e no protocolo de pesquisa sessão numero oito (8).

ANÁLISE: A PENDÊNCIA NÃO FOI INTEGRALMENTE ATENDIDA, pois são descritos detalhadamente os procedimentos voltados à geração e preservação da confidencialidade dos dados, sobretudo os de natureza genética, porém não há menção explícita quanto à prevenção de estigmatização e discriminação das pessoas, o que é objeto do mencionado excerto do documento normativo. **PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.**

RECURSO: No quarto parágrafo do item "8.ANÁLISE ÉTICA" na pág 28 do documento "ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf" foi esclarecido a presente questão. "Os técnicos e/ou estudantes que trabalham com as amostras ou bancos de dados tem acesso ao código da amostras e não ao nome e dados pessoais do participante da pesquisa, com o intuito de prevenir a estigmatização e discriminação das pessoas. Ressalta-se também que o laboratório é acessado somente por pessoal autorizado e este é protegido por senha, câmeras e monitores de segurança."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

9. Solicita-se a apresentação do(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e dos demais documentos do protocolo, original e emenda(s) de pesquisa aprovados anteriormente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para a devida validação e registro na Plataforma Brasil, pois, a documentação apresentada e atualmente disponível à análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) até o presente momento refere-se exclusivamente à emenda e aos seus documentos correlatos que são referentes à tramitação ocorrida em 2015, não constando os anteriores.

RESPOSTA: Foi anexado a Plataforma Brasil os documentos anteriores a atual emenda.

ANÁLISE: A PENDÊNCIA NÃO FOI INTEGRALMENTE ATENDIDA, pois foram acrescentados os documentos relativos à submissão do Projeto em 2009, mas não foram localizadas as emendas citadas. **PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.**

RECURSO: Os documentos referentes a primeira submissão em 2009 são: o projeto

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

(Projeto_paraCEP_SUBMISSAO2009.pdf), no qual consta o TCLE utilizado nas páginas finais, e o parecer (ParecerFTC1_2009PRIMEIRO_PARECER.pdf). Enquanto os documentos da emenda ocorrida em 2012 são: o parecer da emenda (ParecerFTC_SEGUNDO_PARECER_2012.pdf), e o projeto para essa emenda (Projeto_paraCEP_adendum2012.pdf), no qual consta o TCLE utilizado nas páginas finais. Anexamos também os documentos de aprovação das instituições: CICAN (CICAN_autorizacao_parecer.jpg) e Hospital Santo Antonio (Parecer_CEP_Sto_Antonio2.jpg) e (Parecer_Hosp_Sto_Antonio_1.pdf). Para essas duas instituições apresentamos o protocolo (Projeto_paraCEP_SUBMISSAO2009.pdf) e seu adendum (Projeto_paraCEP_adendum2012.pdf) nos quais constam os respectivos TCLEs nas páginas finais. O protocolo atual é "ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

10. Não foi apresentado documento, devidamente assinado pelo pesquisador, atestando o compromisso de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Solicita-se adequação, em conformidade com o item 2.III da Resolução CNS nº 441 de 2011.

RESPOSTA: O documento foi atualizado e anexado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

11. Quanto ao protocolo de pesquisa, descrito no documento "Projeto Nascimento et al. 2014.pdf", cabem as seguintes considerações:

11.1. Não foi apresentado o plano de aconselhamento genético (responsável habilitado, tipos de abordagem e condutas previstas), nos casos aplicáveis, sendo somente citado no TCLE (página 2 de 3 do documento "TCLE.pdf": "Fui informado também que qualquer membro da minha família que deseje obter uma orientação clínico-genética poderá ser atendido neste serviço caso tenha a devida indicação ou encaminhado a outro serviço quando necessário."). Solicita-se a adequação do protocolo de pesquisa, em atendimento ao descrito nos itens III.5 e IV.1.j da Resolução CNS nº 340 de 2004.

RESPOSTA: Foi apresentado o plano de aconselhamento genético e adequado o TCLE. A equipe foi treinada pela Rede nacional de câncer familiar do Instituto Nacional do Câncer.

ANÁLISE: O PLANO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO APRESENTADO NO DOCUMENTO PROJETO

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

NASCIMENTO_ET AL 2014-MODIFICADO.PDF, DE 05/09/2015 NÃO CONTEMPLA O NÍVEL DE DETALHAMENTO APONTADO ACIMA (responsável habilitado, tipos de abordagem e condutas previstas).
PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: O protocolo foi modificado ver item "4.4 Aconselhamento genético" na página 14 do protocolo de pesquisa (ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf) A presente pesquisa está sendo conduzida por uma médica oncologista treinada pela Rede Nacional de Câncer Familiar do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ivana Nascimento CRM/BA 10845. Ao final das análises genéticas todos os indivíduos serão convidados para o aconselhamento genético no qual será entregue e explicado o resultado. O convite para a consulta será feito por telefone e/ou e-mail (endereço eletrônico).

A médica responsável pelo aconselhamento genético, a Dra Maria Betania Toralles CRM: 6238-BA, esta também treinada pela Rede Nacional de Cancer. Enquanto o acompanhamento psicologico para assegurar conforto mental e emocional será realizado pela psicóloga Lilian Almeida Ferreira CRP-BA 006807.

No aconselhamento genético que será feito por meio de uma entrevista pessoal com a Dra Betania na qual será esclarecido ao individuo o resultado da pesquisa e seus possíveis impactos, ou seja qual o risco genético que ele/ela tem de desenvolver câncer e a importância do resultado para seus familiares. E caso seja necessário e/ou o individuo solicite serão realizadas outras consultas com a psicóloga e médica geneticista de forma gratuita. Ver mais detalhes no item "4.4 Aconselhamento genético" na página 14 do protocolo de pesquisa (ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf). E no item 9. EQUIPE na página 30 de "ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf" listamos toda a equipe e o respectivos curriculos de cada membro.

Em ambos TCLEs também estão descritos no último parágrafo da página dois os membros da equipe de pesquisa, a coordenadora responsável e seu registro de classe "Coordenação: Dra. Ivana Lucia do Nascimento (CRM 10845) Equipe colaboradora: Kiyoko Abe Sandes, Maria Betânia Pereira Toralles, Maura Alice Santos Romeo, Rodrigo Santa Cruz Guindalini, Olufunmilayo Olopade, Taisa Manuela Bonfim Machado, Thaís Ferreira Bomfim, Gabriela do Espirito Santo Felix, Polyanna Carôzo de Oliveira e Roberto Meyer".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

11.2. Solicita-se informar o destino do material biológico residual, se houver, após a conclusão das análises previstas no protocolo (Resolução CNS n° 340 de 2004, item IV.1.g). Caso o material

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

residual ainda seja armazenado visando utilização em outros estudos no futuro, solicita-se apresentar justificativa quanto à necessidade e oportunidade para utilização futura, em atendimento ao disposto no item 2.1 da Resolução CNS nº 441 de 2011.

RESPOSTA: Foi esclarecido onde vai ser armazenado as amostras biológicas residuais (sessão nº 8 no protocolo de pesquisa).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

11.3. Segundo os pesquisadores, o único risco envolvido na pesquisa corresponde à punção venosa, i.e: "Os riscos são os referentes a punção venosa, no local da coleta pode ocorrer equimose ou ficar dolorido". Contudo, o impacto sobre o indivíduo e sua família a respeito da descoberta de variações genéticas indicadas como fatores predisponentes ao desenvolvimento de cânceres precisa ser considerado como risco e informado tanto no Projeto Detalhado quanto no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE. Conforme disposto pela Resolução CNS nº 340 de 2004, no item IV.1.f, as pesquisas na área de genética humana deverão incluir: "análise criteriosa dos riscos e benefícios atuais e potenciais para o indivíduo, o grupo e gerações futuras, quando couber" e, o item III.1, da mesma Resolução, dispõe que: "A pesquisa genética produz uma categoria especial de dados por conter informação médica, científica e pessoal e deve por isso ser avaliado o impacto do seu conhecimento sobre o indivíduo, a família e a totalidade do grupo a que o indivíduo pertença". Solicitam-se adequações.

RESPOSTA: Foi apresentado o protocolo de aconselhamento genético e houve adequações no TCLE.

ANÁLISE: O PLANO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO APRESENTADO NO DOCUMENTO PROJETO NASCIMENTO_ET AL 2014-MODIFICADO.PDF, DE 05/09/2015 NÃO CONTEMPLA O NÍVEL DE DETALHAMENTO APONTADO ACIMA (responsável habilitado, tipos de abordagem e condutas previstas).
PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: O TCLE foi adequado, no último parágrafo pág 1 a 2 ... "Os riscos associados à coleta do sangue venoso são mínimos como desconforto no local da coleta, dor ou talvez uma pequena mancha roxa no braço... Você também pode ficar apreensivo, ansioso em relação aos resultados da pesquisa, pois trará informação sobre sua susceptibilidade genética (risco herdado) no desenvolvimento de câncer, o que terá impacto sobre sua família também. Mas, esse desconforto também pode ser amenizado pois a equipe de pesquisa conta com uma psicóloga treinada, além da médica geneticista da equipe que está disponível para você e sua família. Ressaltamos também que em casos de qualquer dano decorrentes da pesquisa, físico, morais ou psicológicos será garantido indenização e assistência integral e imediata, pelo tempo que for necessário, de forma

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

gratuita.”.

Também providenciamos mais detalhes no item “4.4 Aconselhamento genético” na página 14 do protocolo de pesquisa (“ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf”), na qual identificamos os membros da equipe que realizarão o aconselhamento genético, Dra Maria Betania Toralles CRM: 6238-BA, e acompanhamento psicológico Lilian Almeida Ferreira CRP-BA 008807 de forma gratuita aos participantes da pesquisa.

E no item “9. EQUIPE” na página 30 de “ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf” listamos toda a equipe e o respectivos currículos de cada membro.

Em ambos TCLEs também estão descritos no último parágrafo da página dois os membros da equipe de pesquisa, a coordenadora responsável e seu registro de classe “Coordenação: Dra. Ivana Lucia do Nascimento (CRM 10845) Equipe colaboradora: Kiyoko Abe Sandes, Maria Betânia Pereira Toralles, Maura Alice Santos Romeo, Rodrigo Santa Cruz Guindalini, Olufunmilayo Olopade, Taisa Manuela Bonfim Machado, Thaís Ferreira Bomfim, Gabriela do Espirito Santo Felix, Polyanna Carôzo de Oliveira e Roberto Meyer”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

11.4. O protocolo não contém as “formas de recrutamento dos sujeitos da pesquisa e de CONTROLES” (Resolução CNS nº 340 de 2004, item IV.1.e) (destaque nosso). Os seguintes informes contidos no arquivo “Projeto Nascimento et al. 2014.pdf” não são considerados suficientes quanto à explicitação das FORMAS DE RECRUTAMENTO dos Grupos Controle: “Serão incluídos 200 controles saudáveis, pareados por idade e grupo racial” (Mulheres) e “Serão incluídos 200 controles saudáveis, pareados por idade, grupo racial e hábito de fumar” (Homens). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O protocolo foi adequado. Ver metodologia.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), descrito no documento intitulado “TCLE.pdf”, cabem as seguintes considerações:

12.1. O TCLE utiliza termos técnicos que podem dificultar o pronto entendimento dos indivíduos convidados a participar de pesquisa, como “complexo universitário”, “patologia”, “análise imunoistoquímica, molecular e genética”, “características histopatológicas” e “anamneses”, entre outros. Solicita-se a adequação integral do documento, em conformidade com o disposto no item

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

II.23 da Resolução CNS nº 466 de 2012: "[...] linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar."

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.2. Na página 2 de 3, item "Riscos e desconforto", solicita-se acrescentar o risco relacionado ao impacto da informação genética obtida no estudo, conforme o disposto pelos itens III.1 e IV.1.f da Resolução CNS nº 340 de 2004.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado. Ver protocolo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.3. O TCLE utiliza o termo "paciente" ao invés de "participante de pesquisa", o que não é adequado à terminologia aceita no Sistema CEP/CONEP. Ademais, serão selecionados participantes de pesquisa como membros de Grupos Controle. O modelo de TCLE apresentado à análise ética, no entanto, destina-se exclusivamente aos portadores de câncer de próstata ou mama (vide "Concordo com a análise do meu prontuário médico existente no serviço onde TENHO O ACOMPANHAMENTO ONCOLÓGICO e com a liberação, pelo Serviço de Anatomia Patológica, do material do tumor que FOI RETIRADO CIRURGICAMENTE para realização de análise imunistoquímica, molecular e genética."; página 2 de 3; (destaques nossos). Portanto, além da adequação necessária quanto a terminologia utilizada, solicita-se a proposição e apresentação de um modelo de TCLE específico para participantes de pesquisa dos Grupos controles, em atenção ao disposto pelo item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: Foi elaborado e apresentado um TCLE para o grupo controle.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.4. O TCLE utiliza inadequadamente o termo "cópia" ao invés de "via" (legalmente, não são sinônimos). Portanto, deve ser informado que o documento será elaborado em duas VIAS, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o participante de pesquisa (Resolução CNS 466/2012, itens IV.3.f e IV.5.d). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE e protocolo foram adequados.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.5. O TCLE não informa a possibilidade de consultar outros (incluindo outros médicos) antes da

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

tomada de decisão de participar ou não da pesquisa. Solicita-se adequação, conforme Resolução CNS n° 466 de 2012, item IV.1.c, que informa que o processo de consentimento livre e esclarecido deve: "conceder o tempo adequado para que o convidado a participar da pesquisa possa refletir, consultando, se necessário, seus

familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida."

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.6. O participante de pesquisa ou seu representante legal, em caso de aceite à participação deverá rubricar todas as páginas do TCLE. O pesquisador responsável, ou membro da equipe delegada pelo pesquisador responsável (que poderão ser identificados no campo de assinatura do TCLE e rubrica unicamente com o termo PESQUISADOR), deverá da mesma forma, rubricar todas as páginas do TCLE. Solicita-se incluir um espaço destinado para aposição de rubricas ou inserir a informação de que todas as páginas serão rubricadas (Resolução CNS n° 466 de 2012 item IV.5.d). Solicita-se também, para manter a integridade do documento, que as páginas sejam numeradas (1 de 3 ou 1/3, por exemplo) e a substituição da palavra "técnicos" por "pesquisadores" ao longo de todo o documento.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.7. Considerando que serão realizados testes genéticos nas amostras coletadas, o TCLE deve se adequar ao item V.1.a da Resolução CNS n° 340 de 2004, apresentando a explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicando famílias (ou classes) do DNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do participante de pesquisa. Conforme Carta Circular n° 041/2015/CONEP/CNS/MS, de 27 de março de 2015, o pesquisador poderá descrever os genes estudados de forma agrupada segundo funcionalidade ou efeito, não sendo necessário listá-los individualmente. Os informes encontrados às páginas 1 e 2 de 3 "Além disso, poderei ser submetido a coletas de sangue para realização de exames laboratoriais e de análises genéticas e moleculares"; "Concordo [...] com a liberação, pelo Serviço de Anatomia Patológica, do material do tumor que foi retirado cirurgicamente para realização de análise imunoistoquímica, molecular e genética" não são considerados suficientes. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado. No estudo iremos analisar primeiramente um painel e depois o genoma completo na busca por regiões no genoma humano relacionadas com o risco genéticos

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

para o câncer de mama e próstata. O TCLE diz que no caso de dúvida o participante é livre para perguntar e levar o mesmo para consultar outras pessoas, parentes ou médicos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

A resposta apresentada apenas informa que de imediato será analisado um painel de genes mas não o especifica quanto a explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicando famílias (ou classes) do DNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do participante de pesquisa. O TCLE também afirma que o painel de genes poderá ser estudado, ou "(...) ainda todo o genoma (...)". Solicita-se adequação.

RECURSO: O TCLE foi modificado. Agora contém no segundo parágrafo da primeira pág do TCLE "Para isso faremos testes para verificação de possíveis alterações (mudanças) do seu DNA e RNA (material genético). Primeiro será analisado um painel genes (regiões do DNA) de susceptibilidade (risco) ao câncer de mama e próstata, depois se necessário (se o primeiro teste for negativo) será analisado todo o genoma (toda a molécula do DNA) na busca de outras regiões associadas ao risco de câncer de mama e câncer próstata."

A família dos genes a ser estudado está explícita no segundo parágrafo da primeira pág do TCLE "genes de susceptibilidade (risco) ao câncer de mama e próstata". O segundo teste "análise de todo genoma (toda molécula de DNA) será feito somente se o primeiro teste, painel de genes de susceptibilidade (risco) câncer de mama e próstata for negativo."

Também esclarecemos no TCLE e abrimos espaço para questionamentos o participante da pesquisa tem liberdade para perguntar ao entrevistador, familiares e/ou outras pessoas de sua confiança no terceiro parágrafo da primeira página (do TCLE) "Você é livre para aceitar participar ou não, como também tem tempo para refletir e/ou consultar, seus familiares ou seu médico que possam ajudá-los na tomada de decisão. Qualquer dúvida que você tenha o entrevistador como também toda a equipe está disposta para esclarecimentos".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.8. Na página 2 de 3, lê-se: "Informaram-me ainda, que posso requisitar informações adicionais relativas à doença, riscos e prognóstico bem como a possíveis tratamentos". No entanto, tal informe não atende à necessidade de contemplar o disposto nos itens III.4 ("Aos participantes de pesquisa deve ser oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames") e V.1.d ("tipo e grau de acesso aos resultados por parte do sujeito, com opção de tomar ou não conhecimento dessas informações") da Resolução CNS nº 340 de 2004. Solicita-se adequação.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.9. Na página 2 de 3, lê-se: "A participação no estudo também autoriza que as amostras coletadas sejam armazenadas e possam ser utilizadas em análises futuras, desde que os estudos adicionais sigam os aspectos éticos determinados nas resoluções nº196/96, 347/05 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.". No entanto, tal informe não contempla integralmente o disposto no item V.1.e da Resolução CNS nº 340 de 2004, que determina que: "É indispensável que conste também que o sujeito será contatado para conceder ou não autorização para uso do material em futuros projetos e que quando não for possível, o fato será justificado perante o CEP."

i. Dado que o material estará armazenado em Biorrepositório, não cabendo oportunizar a dispensa do consentimento futuro no ato da decisão de participação na pesquisa em que as amostras serão coletadas, deve ser informado que haverá solicitação de novo consentimento a cada nova pesquisa.

ii. Adicionalmente, além da Resolução CNS nº 196 de 1996 (substituída pela Resolução CNS nº 466 de 2012), também a Resolução CNS nº 347 de 2005 foi revogada, tendo sido substituída pela Resolução CNS nº 441 de 2011. Solicitam-se adequações.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.10. O TCLE não explicita as garantias de indenização e de assistência integral e imediata, pelo tempo que for necessário, e gratuita em casos de danos decorrentes da pesquisa, inclusive físicos, morais e psicológicos, conforme preconizado na Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.h, V.6 e V.7. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.11. Na página 2 de 3, item "Recusa ou Descontinuação da Avaliação", lê-se: "No entanto, na qualidade de paciente comprometo-me a, ANTECIPADAMENTE, comunicar à equipe técnica sobre a minha decisão de não continuar participando dos exames ou intervenções sugeridas para que a minha decisão não prejudique o bom andamento dos trabalhos que estão sendo desenvolvidos nesta Unidade de Aconselhamento". Conforme o item IV.3.c da Resolução CNS nº 466 de 2012, o TCLE deve conter a garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, não estipulando para isso prazo ou comunicação prévia. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: No TCLE foi adequado. Tanto no TCLE do grupo caso e do grupo controle foi disposto no quarto parágrafo da página número dois... "Como sua participação é voluntária, ou seja, você pode recusar-se a participar ou ainda retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, sem penalização alguma."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.12. O documento encontra-se redigido em formato de declaração, o que não é adequado para um TCLE. Expressões do tipo "Eu concordo em participar [...]", "Eu compreendo que [...]", "Concordo com a análise do meu prontuário médico [...]", "Percebo que, com minha participação, estarei contribuindo [...]", entre outras, podem comprometer a autonomia do indivíduo. Cabe ao pesquisador informar todos os procedimentos do estudo e as garantias inerentes para, ao final, solicitar a anuência. Cabe também lembrar que o TCLE é o documento no qual o pesquisador informa, ao possível participante ou responsável legal, como será a pesquisa, fornecendo todos os esclarecimentos necessários para a sua decisão livre durante o processo de consentimento. Solicita-se a adequação do documento, que deverá ser redigido em terceira pessoa e em forma de convite.

RESPOSTA: O TCLE foi modificado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.13. Na página 1 de 3, lê-se: "Eu compreendo que, se eu concordar em participar DESTE SERVIÇO, os técnicos envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos, familiares e pessoais" (destaque nosso). Em realidade, o TCLE em análise destina-se exclusivamente à pesquisa, e não deve ter relação com o direito ao acesso à assistência pelo paciente. Ademais, o indivíduo não deve supor que para acessar o "serviço" deva aceitar participar na pesquisa. Visando o pleno esclarecimento do indivíduo convidado a participar da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.1.b), solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi adequado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

12.14. Na página 1 de 3, lê-se: "Serei submetido a exame físico e /ou PSICOLÓGICO para avaliação do meu estado clínico e MENTAL". No entanto, à exceção do TCLE, não há qualquer menção a "exame psicológico" e "avaliação do estado mental" nos demais documentos que compõem o protocolo, inclusive no arquivo correspondente ao projeto de pesquisa (Projeto Nascimento et al. 2014.pdf). Solicita-se a apresentação dos esclarecimentos cabíveis e/ou adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi modificado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.15. Na página 2 de 3, na seção "Vantagens", lê-se: "Se necessário, os médicos e demais participantes da equipe desta Unidade ajudar-me-ão a lidar com minhas dificuldades. Fui informado também que qualquer membro da minha família que deseje obter uma orientação clínico-genética poderá ser atendido neste serviço caso tenha a devida indicação ou encaminhado a outro serviço quando necessário". Tal informe não é considerado suficiente quanto à necessária apresentação do "plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico, com a indicação dos responsáveis, sem custos para os sujeitos da pesquisa", conforme disposto no item V.1.c da Resolução CNS n° 340 de 2004. Ademais, o acesso aos resultados e o aconselhamento genético, quando requerido pelo participante, não podem ser considerados uma "Vantagem", pois trata-se de um direito irrevogável e inerente à condição de participante de pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi modificado e o plano de pesquisa também.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.16. Na página 2 de 3, na seção "Recusa ou Descontinuação da Avaliação", lê-se: "A respeito da minha decisão, de querer ou não aceitar as condições aqui descritas, reconheço que a minha anuência é voluntária e que me resguardo o direito de recusar ou retirar o meu consentimento para me submeter a exames ou intervenções clínicos ou psicológicos, a qualquer momento". Porém, não se encontra explicitada a "garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusarse a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA" (destaque nosso; Resolução CNS 466/2012, item IV.3.d). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O TCLE foi modificado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

No TCLE reapresentado ainda não se encontra explicitada a "garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA" (destaque nosso; Resolução CNS 466/2012, item IV.3.d).

RECURSO: Aceitar participar ou não, como também tem tempo para refletir e/ou consultar, seus familiares ou seu médicos que possam ajudá-los na tomada de decisão. Qualquer dúvida que você tenha o entrevistador como também toda a equipe está disposta para esclarecimentos". E no quarto parágrafo na página número dois do TCLE "Como sua participação é voluntária, ou seja, você pode recusar-se a participar ou ainda retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, sem penalização alguma."

No TCLE reapresentado ainda não se encontra explicitada a "garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA" (destaque nosso; Resolução CNS 466/2012, item IV.3.d).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

12.17. Na página 3 de 3, constam campos para aposição do "Nome do técnico responsável" e "Assinatura do técnico". Solicita-se substituição por nome e assinatura do pesquisador responsável ou pessoa por ele delegada, em atendimento ao disposto no item IV.5.d da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: O TCLE foi modificado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_368469.pdf	25/11/2015 19:50:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoNascimento_et_al2014_modificado25_NOVO.pdf	25/11/2015 19:49:20	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Outros	Relatorio_projeto_pesquisa_Nascimento_2015_NOVO.pdf	25/11/2015 19:44:30	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta_Nascimento_nov2015.pdf	25/11/2015 19:38:08	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Outros	Projeto_paraCEP_SUBMISSAO2009.pdf	25/11/2015 19:25:35	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Outros	ProjetoparaCEP_adendum2012.pdf	25/11/2015 19:13:49	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Outros	declaracao_recursos_Nov2015.pdf	25/11/2015 17:40:33	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Orçamento	orcamento_novo.pdf	25/11/2015 17:29:35	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_grupo_controle_novo.pdf	25/11/2015 17:27:40	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_grupo_caso_novo.pdf	25/11/2015 17:27:14	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_OLOPADE_TRADUCAO.pdf	18/09/2015 13:53:46	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Outros	acordo_OLOPADE_NASCIMENTO.pdf	18/09/2015 13:53:10	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_2015.pdf	08/09/2015 14:51:11	IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO	Aceito
Parecer Anterior	CICAN_autorizacao_parecer.jpg	05/09/2015 10:42:45	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_CEP_Sto_Antonio2.jpg	05/09/2015 10:41:32	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Hosp_Sto_Antonio_1.pdf	05/09/2015 10:39:54	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.382.884

Declaração de Pesquisadores	Olufunmilayo_Olopade_CV_10_1_14.pdf	05/09/2015 03:52:06	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	FOLHA_DE_ROSTO_2009.jpg	05/09/2015 02:57:19	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	ParecerFTC_SEGUNDO_PARECER_2012.pdf	05/09/2015 02:51:41	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	ParecerFTC1_2009PRIMEIRO_PARECER.pdf	05/09/2015 02:47:33	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Declaração de Pesquisadores	letterOlopade.pdf	05/09/2015 02:46:43	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Agreement_OLOPADE_NASCIMENTO2015.pdf	05/09/2015 02:46:18	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracaofieldepositario_modificado.pdf	05/09/2015 02:45:51	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_pesquisador_modificado.pdf	05/09/2015 02:18:38	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_modificado.pdf	05/09/2015 02:01:44	Gabriela do Espirito Santo Felix	Aceito
Parecer Anterior	PB_NOTA_TECNICA_1.pdf	04/03/2015 10:34:23	Yara Aparecida Neves Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo anuência_Chicago.pdf	03/09/2014 16:09:07		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo anuência colaboradores_1.pdf	03/09/2014 16:08:29		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo confidencialidade.pdf	03/09/2014 15:59:44		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo coleta de arquivos.pdf	03/09/2014 15:58:54		Aceito
Cronograma	autorização institucional.pdf	03/09/2014 15:56:53		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta apresentação.pdf	03/09/2014 15:56:26		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



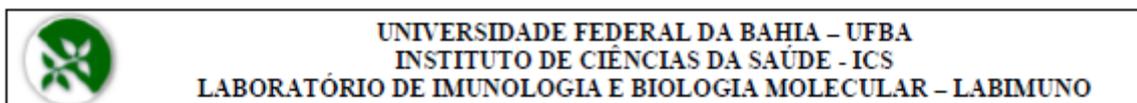
Continuação do Parecer: 1.382.884

BRASILIA, 31 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO C- Termo de Consentimento Livre e Pré-esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-ESCLARECIDO

Coordenadora e Oncologista Responsável:

Dra. Ivana Lúcia de Oliveira Nascimento – CREMEB: 10845

Equipe:

Dra. Ivana Lucia de Oliveira Nascimento; Dra. Maria Betânia Pereira Toralles; Dra. Kiyoko Abe Sandes; Dra. Taisa Manuela Bonfim Machado; Dra. Thais Ferreira Bomfim; Dra. Songeli Menezes Freire; Dr. Roberto José Meyer Nascimento

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
Nome:		
Endereço:		
Bairro:	Cidade:	UF:
CEP:	Fone:	

Você(s) está(ão) convidado(s) a participar voluntariamente de um projeto de pesquisa de um serviço especializado no atendimento de indivíduos com risco e/ou características para câncer hereditário, que funciona dentro do complexo universitário e faz parte dos processos de ensino e pesquisa. Neste estudo serão analisados vários genes envolvidos na suscetibilidade ao câncer bem como identificará a contribuição dos índios, dos africanos e europeus na formação da nossa população e a relação desta contribuição com o desenvolvimento de determinados tipos de câncer. Leia atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento. No caso de não entender bem, peça mais esclarecimentos e só assine após ter certeza de ter esclarecido todas as dúvidas.

Eu, _____ RG _____, concordo em participar do projeto de pesquisa que estuda genes associados a câncer hereditário. Neste serviço serei examinado por uma equipe multidisciplinar e farei vários exames e/ou participarei de procedimentos diversos necessários para o diagnóstico genético e posterior definição de conduta terapêutica.

Procedimentos:

Se concordar em participar deste estudo os técnicos envolvidos farão perguntas a respeito de seus antecedentes médicos, familiares e pessoais. Será submetido a exame físico e/ou psicológico para avaliação do seu estado clínico e mental. Além disso, poderá ser submetido a coletas de sangue para realização de exames laboratoriais. Caso você concorde, será feita a entrevista para coletas de dados pessoais e clínicos, assim como autorização à equipe responsável para acesso ao prontuário para informações complementares, seguida da coleta dos seguintes materiais biológicos: sangue por punção na veia do braço (8 mL), equivalente a 4 colheres de sopa, que será coletado por um profissional de saúde treinado. Para a coleta do tecido tumoral você concederá a equipe da pesquisa acesso a amostras tumorais fixadas em parafina (pedaço do tumor que foi retirado na cirurgia).

Todos os materiais colhidos para essa pesquisa serão armazenados em caráter de biobanco e analisadas no Setor de Oncogenética do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia e/ou em outra Instituição de pesquisa onde tenhamos colaboração científica estabelecida. E caso ocorram novas pesquisas, entraremos em contato com você para obtenção do seu consentimento como também submeteremos os novos protocolos de estudo aos Comitês de Ética em Pesquisa conforme requerido nas resoluções nº466/2012 e nº441/2011 do Conselho Nacional de Saúde.

Riscos e Desconforto:

Os riscos associados à coleta do sangue venoso são mínimos: desconforto no local da coleta, dor ou talvez uma pequena mancha roxa no braço (equimoses). O desconforto será o menor possível, pois a coleta será feita por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la.

Vantagens:

A sua participação contribuirá para identificar e diagnosticar mutações em genes associadas a risco aumentado de câncer hereditário e que, se necessário, os médicos e demais participantes da equipe desta Unidade ajudarão a lidar com suas dificuldades. Qualquer membro da família que deseje obter orientação clínico-genética poderá ser atendido neste serviço caso tenha a devida indicação ou encaminhado a outro serviço quando necessário.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - ICS
LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR – LABIMUNO

Sigilo:

Será assegurado que toda a informação médica, incluindo os resultados dos exames realizados, fará parte do prontuário e será submetida aos regulamentos do Hospital estando protegida pela lei do sigilo. Os técnicos comprometem-se a manter todas as informações obtidas, tanto das anamneses quanto dos resultados dos exames realizados sob o máximo sigilo para que a privacidade do paciente permaneça plenamente resguardada. Em nenhum momento do desenvolvimento da pesquisa seu nome será revelado, o que garante seu anonimato e preserva a sua identidade e previne a estigmatização e discriminação. Também não será cobrado nada de você. Como sua participação é voluntária, ou seja, você pode recusar-se a participar ou ainda retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo, sem penalização alguma.

Publicação Científica:

Na publicação de resultados parciais ou totais em revistas científicas ou congressos será mantido o sigilo da identidade dos participantes e preservada sua privacidade e nenhum nome será citado, mas apenas códigos de identificação que serão reconhecidos apenas pelos próprios técnicos.

Fornecimento de Informação Adicional:

Informaram-me ainda, que posso requisitar informações adicionais relativas à doença, riscos e prognóstico bem como a possíveis tratamentos.

Recusa ou Descontinuação da Avaliação:

A anuência do participante é voluntária e está resguardado o direito de recusar ou retirar o consentimento para se submeter a exames ou intervenções clínicas ou psicológicas, a qualquer momento. No entanto, na qualidade de participante, o mesmo compromete-se a, antecipadamente, comunicar à equipe técnica sobre a sua decisão de não continuar participando dos exames ou intervenções sugeridas para que a sua decisão não prejudique o bom andamento dos trabalhos que estão sendo desenvolvidos nesta Unidade de Aconselhamento.

Nome do participante:
Assinatura do participante:
Nome da testemunha:
Assinatura da testemunha:
Local e data:

CLÁUSULA A SER LIDA E ASSINADA PELO TÉCNICO RESPONSÁVEL:

Informo que expliquei ao paciente _____ sobre as implicações da sua participação na avaliação realizada nesta Unidade comprometendo-me a esclarecê-lo(a) a respeito de exames, procedimentos necessários ou quaisquer intervenções relevantes para a identificação das alterações genéticas e fatores de riscos. Comprometo-me a alertar o paciente sobre os possíveis riscos bem como as vantagens que poderão advir destes procedimentos. Comprometo-me também a responder a questionamentos do paciente usando, para este fim, o melhor do meu conhecimento. Ratifico a minha responsabilidade, especialmente frente ao pessoal auxiliar, de continuamente enfatizar a necessidade de se manter sigilo absoluto sobre as informações obtidas nos diversos procedimentos realizados neste serviço. Assumo ainda a responsabilidade de fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao paciente, após assinatura de todos os envolvidos, ficando outra cópia anexada ao prontuário do paciente.

Nome do técnico responsável:

ANEXO D- Questionário de Ancestralidade de Serviço de Oncogenética- LABIMUNO

ANÁLISE DA ANCESTRALIDADE E DE GENES DE SUSCEPTIBILIDADE EM PORTADORES
DE CÂNCER DE MAMA E DE PRÓSTATA NO ESTADO DA BAHIA

Questionário 1

1	Data da entrevista:	Entrevistador (a):
2	Nome do paciente: _____ E-mail: _____ Nome do Pai: _____ Nome da Mãe: _____ Filiação Biológica: ()1. Sim ()2. Não ()3. Não sabe informar	
3	Data de Nascimento: Sexo biológico: ()1. Feminino ()2. Masculino	
4	Cidade de residência: Cidade de nascimento:	
AUTODENOMINAÇÃO DO PACIENTE		
5	Raça/Cor (Auto-denominação): ()1. Preto ()2.Pardo ()3.Branco ()4.Indígena ()5. Amarelo	
ANCESTRALIDADE REFERIDA DOS PAIS E AVÓS DO PACIENTE		
6	Materna: Ashkenazi? () Sim () Não () Africana () Espanhola () Francesa () Indígena () Italiana () Judia () Portuguesa () Outra Qual? _____	
7	Paterna: Ashkenazi? () Sim () Não () Africana () Espanhola () Francesa () Indígena () Italiana () Judia () Portuguesa () Outra Qual? _____	
LOCAL DE NASCIMENTO		
8	Pai:	
9	Mãe:	
10	Avó Materna:	
11	Avô Materno:	
12	Avó Paterna:	
13	Avô Paterno:	

ANEXO E- Anamnese- Aconselhamento genético em câncer hereditário- LABIMUNO

		UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR - LABIMUNO	
ANAMNESE – ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER HEREDITÁRIO			
Data do atendimento: / /		Médico:	
Nome:			
RG:CPF: Telefone: ()			
Sexo: () M () F	Estado Civil:	Profissão:	Escolaridade:
Naturalidade:		Nascimento: / /	
Endereço:			
Origem do pedido de consulta:			
Pais consanguíneos? Sim () Não ()			
Classificação racial (IBGE): () Branco () Pardo () Negro () Amarelo () Índio			
HISTÓRIA CLÍNICA			
Idade do diagnóstico de câncer:			
Qual câncer:		Lateralidade: () Direita () Esquerda	
Outros cânceres/idade:			
DADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS			
Estadiamento: () 1. I () 2. II () 3. III () 4. IV			
T:N: M: () 0. Não tem dados			
Tipo histológico:			
Grau histológico:			
() 1. Bem diferenciado () 2. Moderadamente diferenciado () 3. Pouco diferenciado			
() 4. Indiferenciado () 5. Não avaliado.			
Data do diagnóstico histopatológico:			
Onde foi realizado:			

ANEXO F- Artigo publicado - Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado) em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

ARTIGO ORIGINAL

ISSN 1677-5090

© 2023 Revista de Ciências Médicas e Biológicas

<https://doi.org/10.9771/cmbio.v22i3.57638>

Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado) em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

Analysis of variants in the ATM gene (ataxia-telangiectasia, mutated) in patients with breast cancer in the state of Bahia

Thâmara Cláudia de Melo Ferreira¹, Maria Betânia Pereira Toralles^{2*}

¹Médica formada pela Universidade Federal de Alagoas – UFAL, com Residência médica pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA, Médica do Hospital São Rafael, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA; ²Médica graduada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS, Residência em Pediatria, Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal da Bahia – UFBA; Mestre em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Professora Titular de Genética Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA, Professora do Programa de Pós-Graduação em Processos Integrativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia – UFBA

Resumo

Introdução: o câncer de mama é o mais comum em mulheres em todo o mundo, com altas taxas de mortalidade. Aproximadamente 10% dos novos casos de câncer de mama são hereditários. A principal síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama é provocada por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, (HBOC, para *hereditary breast and ovary cancer*). Entretanto, apenas 10% dos pacientes confirmam a presença de mutações germinativas em *BRCA1* ou *BRCA2*. Variantes patogênicas em outros genes, conhecidos como de moderada penetrância, como *PALB2*, *CHEK2* e *ATM*, também contribuem para aumento do risco de ocorrência do câncer de mama. Cerca de 3 a 5% das mulheres que se apresentam para avaliação de risco hereditário de câncer de mama ou ovário têm variantes patogênicas em um gene de moderada penetrância. **Objetivo:** descrever os aspectos clínicos e moleculares de pacientes que apresentaram mutações no gene *ATM* e foram submetidos a aconselhamento genético e teste genético com painel multigenes para genes de alto e moderado risco para câncer. **avaliados no período de 2007 a 2023. Metodologia:** estudo estatístico descritivo, com análise quantitativa em amostra retrospectiva e prospectiva de pacientes submetidas a sequenciamento por Sanger, admitidas no serviço de oncogenética da UFBA, no ICS da UFBA, bem como de pacientes submetidas a sequenciamento de nova geração, que preencheram critérios clínicos para síndrome de susceptibilidade ao câncer hereditário, com base em critérios das diretrizes da Agência Nacional de Saúde, constantes no rol de procedimentos em saúde, admitidas para aconselhamento genético no período de 07/2007 a 05/2023. **Resultados:** os achados podem elucidar diferenças entre pacientes caucasianos e pacientes miscigenados, esses últimos pouco estudados até o presente momento, mas que podem representar a população brasileira em sua maioria. **Conclusão:** os resultados encontrados possibilitam o delineamento do perfil dos pacientes com mutação em *ATM*: epidemiológico, de variabilidade genética ou alélica, perfil clínico, tumoral e de apresentação de tumores na história familiar. **Palavras-chave:** Gene *ATM*. câncer hereditário; risco para câncer; teste genético; aconselhamento genético

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, with high mortality rates. Approximately 10% of new cases of breast cancer are hereditary. The primary hereditary breast cancer predisposition syndrome is caused by mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes (HBOC, for *hereditary breast and ovary cancer*). However, only 10% of patients confirm the presence of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. Pathogenic variants in other genes known as having moderate penetrance, such as *PALB2*, *CHEK2* and *ATM*, also contribute to an increased risk of breast cancer. About 3 to 5% of women presenting for evaluation for hereditary risk of breast or ovarian cancer have pathogenic variants in a moderate penetrance gene. **Objective:** to describe the clinical and molecular aspects of patients who presented mutations in the *ATM* gene and underwent genetic counselling and testing with a multigene panel for high and moderate-risk genes for cancer evaluated from 2007 to 2023. **Methodology:** descriptive statistical study, with quantitative analysis in a retrospective and prospective sample of patients submitted to Sanger sequencing, admitted to the oncogenetics service of UFBA, in the ICS of UFBA, as well as patients submitted to the sequencing of new generation, who met clinical criteria for hereditary cancer susceptibility syndrome, based on criteria of the NCCN guidelines and following the guidelines of the National Health Agency, included in the list of health procedures, admitted for genetic counselling in the period 07/2007 to 05/2023. **Results:** the findings may elucidate differences between Caucasian and mixed-race patients, the latter little studied so far, but which may represent most of the Brazilian population. **Conclusion:** the results made it possible to delineate the profile of patients with *ATM* mutation: epidemiological, genetic or allelic variability, clinical, tumoral and presentation profile of tumours in the family history. **Keywords:** *ATM* gene; hereditary cancer; risk for cancer; genetic test; genetic counselling.

Correspondente/Corresponding: *Maria Betânia Pereira Toralles – Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia – End: Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. CEP 40.110-100 – Tel.: (71)99965-9211 – E-mail: m.toralles@uol.com.br

Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado)
em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum em mulheres em todo o mundo, com altas taxas de mortalidade quando não diagnosticado precocemente, tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo¹.

No Brasil, segundo dados do ministério da Saúde, INCA, cerca de 66.280 novos casos de câncer de mama são diagnosticados a cada ano, o que corresponde a 29,7% de todos os cânceres. Na Bahia, 3.460 novos casos de câncer de mama foram diagnosticados durante o biênio 2020–2022².

Aproximadamente 10% dos novos casos de câncer de mama são hereditários, geralmente ocorrendo em mulheres jovens, com histórico familiar de câncer³ e com maior risco de recorrência, podendo acometer a mama contralateral⁴. A principal síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama é provocada por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, (HBOC, para *hereditary breast and ovary cancer*). Entretanto, apenas 10% dos pacientes confirmam a presença de mutações germinativas em *BRCA1* ou *BRCA2*⁵.

Variantes patogênicas em outros genes, conhecidos como de moderada penetrância, como *PALB2*, *CHEK2* e *ATM* também contribuem para aumento do risco de câncer de mama⁶. Cerca de 3% a 5% das mulheres que se apresentam para avaliação de risco hereditário de câncer de mama ou ovário têm variantes patogênicas em um gene de moderada penetrância⁷.

No Brasil, a maior coorte de pacientes com câncer de mama identificou que mutações em *BRCA1/2* contribuem com quase 50% de todas as variantes germinativas. Identificou, também, variantes em outros genes de susceptibilidade ao câncer de mama em 8% dos pacientes. Entre os genes acionáveis, *ATM*, *CHEK2* e *PALB2* foram os mais frequentemente mutados⁸.

A incapacidade para o reparo de dano ao DNA é característica do câncer e resulta em instabilidade genômica e acúmulo de anormalidades genéticas⁹. Mutações germinativas em genes envolvidos no reparo de danos ao DNA, como *ATM*, *BRCA1* e *TP53*, resultam em aumento para o risco de vários tipos de câncer¹⁰.

O gene *ATM* (*ataxia telangiectasia, mutated*) foi clonado pela primeira vez em 1995, durante estudos para a síndrome de ataxia telangiectasia¹¹. Localizado no cromossoma 11 (11q22.3), tem 66 éxons, dos quais 62 são transcritos e 9168 pares de bases codificantes¹². É um dos maiores genes do genoma, atua como gene supressor e codifica uma proteína serina-treoninacina de 370 kDa, cujo domínio catalítico está relacionado com a subunidade catalítica da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)¹³.

Esse gene tem importante ação no reconhecimento de danos ao DNA e no auxílio à preservação da estabilidade genômica¹⁴, auxiliando, ainda, no controle do ciclo celular, em resposta a danos causados por radiação ionizante, drogas quimioterápicas, stress oxidativo ou lesões ao DNA que ocorram durante a recombinação na meiose,

bem como rearranjo de genes durante a maturação de células B¹⁵⁻¹⁷.

O gene *ATM* tem papel central magnificado nesse processo; ele codifica uma proteína cinase, que atua no reconhecimento de lesões no DNA. Quando ocorre a quebra da dupla fita, o complexo proteico *MRE11-RAD50-NBS1*(MRN) recruta e ativa, então, a proteína ATM. Uma vez ativada, essa proteína fosforila uma série de proteínas efetoras com atividade no controle do ciclo celular (*CHEK1*, *CHEK2*), no reparo de danos ao DNA (*BRCA1*, *RAD51*) e apoptose celular. Mutações em *ATM* podem, assim, contribuir para o não efetivo reparo nos danos ao DNA e instabilidade genômica, favorecendo o desenvolvimento de câncer¹².

A frequência de mutações germinativas em heterozigose no gene *ATM*, na população geral, é estimada em 0,5 a 1%, e variantes patogênicas truncadas são raras, em torno de 0,29%, com a ampla maioria desses estudos conduzidos em populações americanas, caucasianas^{18,19}.

Indivíduos portadores de variantes patogênicas em heterozigose no gene *ATM* têm um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver câncer de mama do que os não portadores. O risco cumulativo de câncer de mama, ao longo da vida, é de aproximadamente 30%¹⁹, havendo uma maior relação para câncer de mama com o receptor de estrogênio positivo. Algumas dessas variantes patogênicas no gene *ATM* podem apresentar maior risco para o câncer de mama, magnificando a importância da identificação dessas variantes para a tomada de decisões e o aconselhamento de riscos para esses pacientes e suas famílias²⁰.

Os indivíduos portadores de variantes patogênicas em homozigose no gene *ATM* desenvolvem ataxia-telangiectasia (AT), doença autossômica recessiva caracterizada por degeneração cerebelar, apraxia oculomotora, telangiectasia conjuntival, imunodeficiência, predisposição ao câncer e sensibilidade à radiação²¹.

Além do câncer de mama, outros cânceres também são descritos como potencialmente relacionados a mutações em *ATM*, tais como o câncer de pâncreas²², o câncer de ovário, de próstata e do trato gastrointestinal^{22,23}.

A maioria dos estudos sobre câncer hereditário foi realizada em populações caucasianas, necessitando melhor análise em populações de múltiplas etnias²⁴. A frequência de algumas variantes genéticas é diferente entre populações e (ou) regiões geográficas distintas, e a análise de marcadores genéticos população-específica é de suma importância para a compreensão da diversidade genética populacional e da possível contribuição das populações ancestrais na formação de populações, como é empregado nos estudos de mapeamento genético e associação com doenças²⁵⁻²⁷ e também como foi abordado em estudos de avaliação de variantes patogênicas no Nordeste do Brasil²⁸.

Permitir a identificação de variantes patogênicas germinativas em genes de alta ou moderada penetrância tem sido uma constante fonte de interesse em todo

o mundo^{29,30}. Em nosso meio, tem sido um desafio: as dificuldades para acesso ao aconselhamento genético e à realização de testagem genética para indivíduos com suspeita de síndrome de câncer hereditário limitam a difusão do conhecimento acerca de como essas síndromes de predisposição ao câncer se comportam em nosso país³¹.

Estudos, anteriormente referenciados indicam a necessidade de construção de novos conhecimentos sobre a temática em pauta, particularmente no que se refere à análise do perfil de variantes do gene *ATM* em indivíduos portadores de câncer de mama³². Ademais, toda área de conhecimento científico requer o desenvolvimento de um corpo de conhecimento próprio, pautado em ações empíricas que possam possibilitar aos pesquisadores categorizar, interpretar, estruturar e dar sentido à sua área do saber. Por isso, o presente estudo se revela como necessário na contribuição para o avanço do conhecimento contemporâneo em saúde.

O presente estudo se justifica, ainda, para suprir a literatura sobre a temática e possibilitar auxílio na compreensão das variantes do gene *ATM* em indivíduos portadores de câncer de mama, levantando questões e oferecendo subsídios que poderão ser retomados e complementados em outros estudos e pesquisas.

Partindo dessas considerações, o presente estudo tem como objetivo identificar o perfil de variantes do gene *ATM* em indivíduos portadores de câncer de mama admitidos para aconselhamento genético no Instituto de Ciências de Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS, UFBA), na cidade de Salvador, no estado da Bahia, classificados como de risco para síndromes hereditárias de câncer, no período de 2007 a 2023, descrevendo as variantes encontradas e suas características fenotípicas.

METODOLOGIA

Local do estudo

Instituto de Ciências de Saúde, ambulatório de oncogenética da Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n – Canela, Salvador – BA, 40231-300.

Tipo de estudo

Estudo estatístico descritivo com análise quantitativa em amostra retrospectiva e prospectiva.

População e amostra

Foram considerados elegíveis para esta análise pacientes não aparentados, acima de 18 anos, encaminhados ao serviço de oncogenética da UFBA, no ICS da UFBA, que preencheram critérios clínicos para síndrome de susceptibilidade ao câncer hereditário com base em critérios dos *guidelines* do NCCN³³ e conforme diretrizes da Agência Nacional de Saúde³⁴, constantes no rol de procedimentos em saúde, e que foram admitidas para aconselhamento genético no período de 07/2007 até 05/2023.

As pacientes que não preencheram esses critérios não foram incluídas na amostra.

No estudo, foi realizada uma análise retrospectiva das pacientes submetidas a sequenciamento por Sanger, admitidas no serviço de oncogenética, bem como das pacientes submetidas a sequenciamento de nova geração, a partir de julho de 2007, e prospectivamente até maio de 2023.

A avaliação clínica e a confecção de heredograma são realizadas em pacientes que preenchem os critérios do NCCN ou da ANS para suspeita de síndrome de câncer hereditário. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, em anexo) as pacientes foram submetidas a coleta de amostra de sangue periférico, mediante venopunção periférica. As amostras de sangue coletadas foram, então, submetidas a sequenciamento de nova geração e (ou) sequenciamento de Sanger (para confirmação de variantes patogênicas e pesquisa de mutação familiar).

Coleta e análise

Após consulta de aconselhamento genético e assinatura do TCLE, uma amostra de sangue periférico foi coletada para viabilizar a extração de DNA e posteriormente analisada em painel multigênico de 18 genes através de sequenciamento de nova geração^{35,36}, que incluiu os genes *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *SLX4*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e

PMS2. A análise, para este estudo, foi restrita a indivíduos que apresentaram variantes no gene *ATM*.

Foram analisadas todas as variantes encontradas no gene *ATM*. As alterações patogênicas identificadas foram confirmadas por sequenciamento automático de Sanger³⁷. Os pacientes que não tiveram mutação patogênica identificada por NGS também tiveram os genes *BRCA1* e *BRCA2* avaliados para grandes rearranjos por MLPA³⁸. Para as variantes encontradas em *ATM*, foi avaliada ainda a frequência alélica das variantes.

Para as pacientes com mutação germinativa identificada no gene *ATM*, foi ofertada a análise da mutação familiar para os demais membros da família, em maiores de 18 anos, e todos foram submetidos a aconselhamento genético.

A análise molecular foi realizada por sequenciamento de nova geração em um painel de 18 genes de susceptibilidade para câncer do LABIMUNO da UFBA, em que são avaliados 599 fragmentos de DNA de 18 diferentes genes de maneira concomitante, através da técnica de amplicons, em que os 599 fragmentos são amplificados e os nucleotídeos da sequência são definidos concomitantemente em um *chip* que permite a análise massiva. Para essa técnica, é usada a plataforma S5 da ThermoFisher Scientific, que conta com a plataforma de análise *lon reporter*, onde os resultados gerados pelo sequenciamento são submetidos a pipelines de

Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado)
em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

bioinformática que permitem identificar as variantes presentes em cada região gênica analisada. As variantes encontradas foram confirmadas em sequenciamento de Sanger, em que, para cada região de interesse, é feita a amplificação através da técnica de PCR, utilizando-se *primers* específicos, que delimitam as regiões a serem sequenciadas. Posteriormente, é realizada a purificação do produto de PCR, para a retirada das sobras de reagentes, tais como, *primers* e *dntp* não utilizados. Esse produto purificado é usado como DNA molde na reação de sequenciamento, usando-se BigDye[®] (ThermoFisher Scientific) como dNTP terminador de cadeia. Nessa etapa do processo, as sequências são geradas usando-se dNTPs normais e terminadoras de cadeia fluorescente. Uma vez inseridas essas últimas na sequência, o fragmento tem sua amplificação interrompida e, assim, são gerados fragmentos de diferentes tamanhos. Na eletroforese capilar, os fragmentos de diferentes tamanhos migram pelo capilar do menor para o maior, e a fluorescência da última base de cada fragmento será identificada, assim, a sequência de DNA, com a ordem em que aparecem os nucleotídeos definida.

As alterações encontradas por NGS foram verificadas no *software* IonReporter nos bancos de dados VarSome³⁹ e Clinvar⁴⁰. As sequências geradas por sequenciamento de Sanger foram avaliadas no programa BioEdit⁴¹, através de alinhamento com sequências de referências dos genes analisados, disponíveis no GenBank⁴². A estatística descritiva foi utilizada para os dados demográficos. Para a determinação das frequências alélicas e equilíbrio de Hardy-Weinberg, foi utilizado o programa GENEPOP⁴³.

Para a classificação das variantes, foram adotadas as categorias utilizadas pelo Colégio Americano de Genética Médica⁴⁴, que as classifica em benignas, provavelmente benignas, variantes de significado incerto, variantes provavelmente patogênicas e variantes patogênicas. Foi feita a análise das características fenotípicas das pacientes que apresentaram variantes em *ATM*: presença de câncer sincrônico, metacrônico, segundos tumores primários, *status* dos receptores de estrogênio e progesterona e análise de HER-2, presença de câncer em mama contralateral, idade de início de doença, histórico familiar, e se houve progressão de doença.

Aspectos éticos

Foram atendidas as diretrizes emanadas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12 de

dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as “diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos” assegurando às participantes do estudo os princípios da bioética de autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade⁴⁵.

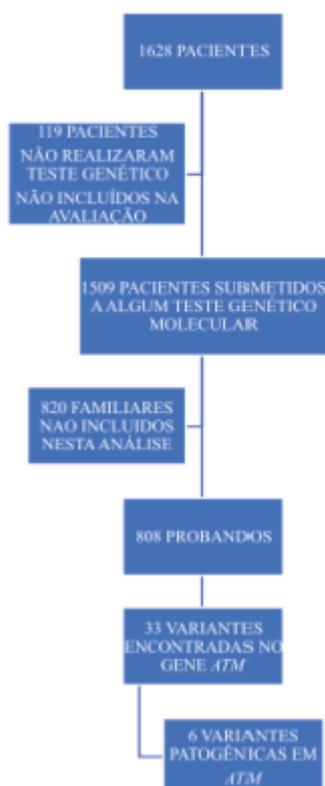
O presente estudo faz parte de um projeto maior, intitulado: “Análise da ancestralidade e de genes de susceptibilidade em portadores de câncer de mama e de próstata do estado da Bahia”, aprovado pelo parecer consubstanciado da CONEP: 1.382.884 em 31/12/2015. O projeto foi avaliado pelo CONEP, pois parte das análises de sequenciamento de nova geração foram realizadas em parceria com a Universidade de Chicago. O projeto “guarda-chuva” possui também aprovação do comitê de ética em pesquisa da SOMESB (Sociedade Mantenedora de Educação Superior da Bahia LTDA) em 14/09/2009.

RESULTADOS

Neste estudo, foi analisada uma coorte de 1628 pacientes que foram submetidos a sequenciamento de nova geração e sequenciamento de Sanger, no período de julho de 2007 até maio de 2023, como parte de uma iniciativa para o estudo de perfis genéticos na população da Bahia, de forma prospectiva. Foram atendidos, no serviço de oncogenética do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular da UFBA, um total de 1628 indivíduos. Desses, 808 eram probandos e 820 familiares, esses últimos incluídos para investigação de variante familiar. Todos os pacientes atendidos no serviço realizaram aconselhamento genético pré e pós-teste. Não houve estudo pareado com tecido tumoral e, portanto, os dados aqui apresentados representam as variantes em linhagem germinativa apenas.

Destes 1628, em 1.509 indivíduos participantes foi realizado algum tipo de teste genético – painel NGS e (ou) sequenciamento Sanger e (ou) MLPA –, perfazendo 92,7% da genotipagem com resultados distintos: inconclusivos, positivos ou negativos para variantes patogênicas e identificação de VUS. As variantes no gene *ATM* estão apresentadas na Tabela 1. Dentre os pacientes que foram submetidos a algum teste genético, identificamos 33 variantes no gene *ATM* em 28 indivíduos (Figura 1).

Figura 1 – Seleção da amostra



Fonte: autoria própria

Em 28 probandos, 05 variantes foram classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas (c.1780 G>T, c.3403-2_3403insT, 3801delG, c.7913G>A, c.8364delATAAG e c.9139 C>T). A maioria das variantes (31) foi identificada no sexo feminino. Somente 01 variante, classificada como patogênica, foi identificada em indivíduo do sexo masculino, sem câncer (c.9139 C>T). Todas as demais variantes patogênicas encontradas em indivíduos com mutação em *ATM* estavam associadas ao diagnóstico de câncer de mama, cujas idades variaram entre 31 e 55 anos.

Em 09 indivíduos que apresentaram mutação em *ATM*, 2 ou mais variantes foram encontradas no teste genético, como demonstra a Tabela 2. Todas as variantes encontradas foram determinadas através de estudo de painéis multigenes de susceptibilidade ao câncer e foram confirmadas através de sequenciamento de Sanger.

A caracterização epidemiológica dos probandos mostrou que o tipo de câncer predominante nos indivíduos com variantes no gene *ATM* foi o câncer de mama (22 pacientes). Nessa amostra, 01 paciente com VUS em *ATM* teve câncer de ovário (VUS_ *ATM* c.5178-4delT) e, dentre os pacientes avaliados com mutação em *ATM*, uma probanda teve câncer de mama bilateral (carci-

noma ductal invasivo em uma das mamas e carcinoma ductal *in situ* na mama contralateral, e também leucemia (VUS_ *SLX4*c.1372A>G, VUS_ *ATM*c.5178-4delT). Foram identificados 04 indivíduos portadores assintomáticos, ou seja, com variante patogênica germinativa identificada no gene *ATM*, mas que não tinham diagnóstico de câncer, encaminhados ao serviço de oncogenética do LABIMUNO da UFBA para pesquisa de variante patogênica familiar.

Em 02 dos probandos avaliados, a informação de tipo de tumor não estava disponível.

Foram 33 variantes encontradas (patogênicas, provavelmente patogênicas e VUS) em 28 pacientes, 22 das quais identificadas com câncer de mama. Em 08 indivíduos, uma variante patogênica no gene *ATM* foi identificada e, em 05 dessas pacientes, o câncer de mama estava presente antes dos 40 anos de idade. O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal infiltrante (17 pacientes), seguido de carcinoma ductal *in situ*, em 02 pacientes, 01 paciente com carcinoma lobular da mama. Em 02 pacientes, os dados histológicos não foram fornecidos.

Tabela 1 – Variantes no gene *ATM* encontradas no presente estudo.

N	Variantes	Classificação
1	c.1780 G>T	Patogênica ou provavelmente patogênica
3	c.3403-2_3403insT	
1	c.3801delG	
1	c.7913G>A	
1	c.8364delATAAG	
1	c.9139 C>T	
N	Variantes	Classificação
1	c.295 G>A	Variantes de significado incerto (VUS)
1	c.320G>A	
1	c.334G>A	
1	c.497-8_497-7	
1	c.663-3 C>G	
1	c.749 G>A	
2	c.1229 T>C	
1	c.1516 G>T	
1	c.1703 G>T	
1	c.2289 T>A	
1	c.3154-8 T>C	
1	c.3801delG	
2	c.4148 C>T	
1	c.5178-4delT	
1	c.6176 C>T	
1	c.6554 T>C	
1	c.7187C>G	
1	c.7208 A>T	
1	c.7313 C>T	
1	c.7740 A>C	
1	c.7907 C>T	
1	c.8246 A>T	
1	c.8503T>C	

Fonte: dados da pesquisa.

Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado)
em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

A análise imunohistoquímica desses pacientes revelou receptores hormonais positivos para estrogênio ou progesterona em 11 indivíduos. Receptores hormonais para estrogênio e (ou) progesterona foram negativos em 03 pacientes e, em 08 pacientes, os dados histológicos não estavam acessíveis. Análise de HER2 foi positiva para amplificação em 04 pacientes, negativa em 10 pacientes, e com dados não disponibilizados em outras 08 pacientes. Na avaliação e consulta inicial, 2 pacientes já se apresentavam com doença recidivada; uma delas com recidiva na mesma mama, e a outra paciente com doença metastática óssea e pulmonar.

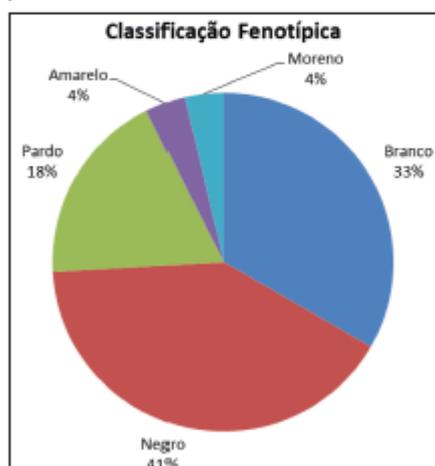
Para esses 28 indivíduos, 10 se declararam brancos, 07 se autodeclararam pardos, 01 moreno, 01 amarelo e 07 negros. Em 01 paciente, a informação não constava no prontuário, conforme é demonstrado na Figura 2. Em 17 pacientes desta análise, o histórico familiar foi positivo para câncer de mama. Nas pacientes com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, excetuando-se uma das probandas, todas as demais relataram histórico familiar para câncer de mama em idade abaixo de 50 anos. Uma paciente tinha câncer de mama bilateral.

Tabela 2 – Variantes encontradas em outros genes.

Genes	Classificação	Outras variantes associadas
SLX4	VUS	SLX c.1372 A>G (2)
	VUS	SLX c.4739+6 C>A
PALB	VUS	PALB2 c.2996+5 G>T
MSH6	VUS	MSH6 c.2681 A>G
	VUS	PMS2 c.1708 A>G
	VUS	PMS2 c.2350 G>A
CHEK2	VUS	CHEK2 c.904 G>A
RAD51C	VUS	RAD51C c.-40525 C>T
BRCA2	PATOGÊNICA	BRCA2 c.1796-1800 delCTTAT

Fonte: dados da pesquisa.

Figura 2 – Avaliação de fenótipo, autodenominação de cor da pele.



Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Compreender a etiologia dos fatores que levam ao desenvolvimento do câncer é um grande desafio para a medicina. O câncer de mama é o câncer mais frequente no mundo, também o é no Brasil. No maior estudo de avaliação de pacientes brasileiras com câncer de mama, publicado em 2022, 10% da coorte tinha mutações abrangidas nos genes *BRCA1/BRCA2*. A detecção de variantes germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* foi responsável por 50% das variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas encontradas no estudo⁸. Nesse mesmo estudo, aproximadamente 8% dos pacientes apresentavam variantes germinativas em outros genes que não *BRCA1/2* e *TP53*. Para além desses, *ATM*, *CHEK2* e *PALB2* foram os mais frequentemente mutados, e *ATM* foi identificado como quinto gene com maior número de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas encontradas e também com o maior número de variantes de significado incerto (VUS)⁸. Nossa coorte contou com 1509 pacientes submetidos a teste genético, com base nos critérios para realização de teste genético dos *guidelines* do NCCN³³ e nas indicações do Rol de Procedimentos em Saúde da Agência Nacional de Saúde³⁴. Em 808 probandos analisados, encontramos 33 variantes do gene *ATM*, o que correspondeu à prevalência de 4,08% da amostra. Dessas, 06 variantes foram classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas, o que correspondeu a 18% das variantes encontradas (6/33).

À semelhança de literatura mundial – em que mutações em *ATM* também têm forte associação com câncer de mama e receptores hormonais positivos³ –, 12 pacientes das 28 probandas eram positivas para receptor hormonal estrogênio, 4 eram negativas para receptores hormonais, e, em 12 pacientes, os dados não constavam nas informações coletadas em prontuário. 42% das pacientes com variantes patogênicas tinham receptores de estrogênio e progesterona positivos. Variantes que provocam perda de função da proteína em *ATM* foram associadas com risco significativo de câncer de mama, embora o tamanho do efeito não difira significativamente entre europeus e asiáticos¹⁸. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes com variantes identificadas se declarou parda ou negra 57% (16/28), e, dentre as variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas encontradas, 05 deles se definiram como pardos ou negros 71% (5/7). A análise de diferenças étnicas já foi reportada em estudos de ancestralidade na população brasileira^{26,27,46}. Em grandes estudos populacionais de painéis multigênicos, há uma prevalência maior de população caucasiana, não hispânica e branca, e a população afrodescendente é sub-representada^{47,48}.

Das 33 variantes encontradas no gene *ATM*, 25 foram classificadas como de significado incerto. Quanto mais genes são avaliados num painel genético, mais VUS são identificadas, e há uma clara diferença nas taxas de VUS quando estudamos populações étnicas⁴⁹. Há um benefício

para a incerteza? As implicações para o encontro dessas VUS são substanciais, pois, conceitualmente, não devem ser utilizadas para recomendação de cirurgias redutoras de risco, ou, de forma semelhante, para o manejo de pacientes com variantes patogênicas. Os esforços para reclassificação dessas variantes deverão ser recomendados prospectivamente, para valorizar a utilidade clínica e minimizar os riscos de procedimentos deletérios e sem indicação, além de auxiliar a notificação e compreensão de disparidades étnicas ou raciais. A análise de história familiar, de ferramentas preditoras de risco apuradas e escores de risco poligênico poderão favorecer condutas personalizadas para pacientes de maior risco.

Segundo recomendações do NCCN³⁹, o aconselhamento genético deve ser realizado em famílias com suspeita para síndromes de câncer hereditário e para nortear a indicação de testes genéticos. Atualmente, a realização de painéis genéticos multigenes tem diagnosticado indivíduos mesmo quando não preenchem critérios clínicos para diagnóstico síndrômico. Em nosso meio, múltiplas variáveis – escassez de profissionais tecnicamente capacitados para atendimento especializado em aconselhamento genético, questões socioeconômicas, maior parcela da população com acesso ao Sistema Único de Saúde, que não permite a realização dos painéis multigenes para pesquisa de câncer hereditário, perfil populacional com acesso a saúde suplementar restrito, vasta extensão territorial do país e os custos para realização do exame – determinam as dificuldades para o acesso aos centros de referência, bem como para a realização de testes genéticos. Esses fatos prejudicam o diagnóstico desses indivíduos e provocam, na maioria dos pacientes, um retardo do melhor momento do aconselhamento genético e da tomada de decisões, o que impacta na liberação sobre cirurgias redutoras de risco e aplicação de melhores estratégias para uma assistência personalizada a esses pacientes e a suas famílias⁴⁰. Possibilitar o reconhecimento de síndromes hereditárias mais prevalentes em nosso meio é fundamental para estabelecer medidas efetivas em políticas públicas de saúde que possam acolher e garantir tratamento preventivo e curativo para esses indivíduos.

Nosso estudo tem limitações, com dados retrospectivos dependentes de coleta de informações em prontuários, tamanho de amostra limitado, pacientes admitidos em um único centro de saúde referenciado, dedicado ao atendimento de famílias com suspeita de câncer hereditário, baseado predominantemente em histórico familiar, ou cuja mutação familiar, em gene de predisposição ao câncer, já era conhecida, podendo representar um *bias*. Entretanto, é o primeiro estudo para análise molecular de variantes acionáveis exclusivamente em *ATM* na Bahia. A presença de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *ATM*, em nossa coorte, não parece equívoca, e estudos posteriores para análise dessas variantes constituem os próximos passos para melhor fundamentar a compreensão dessas variantes

em nossa população. Uma das variantes patogênicas ou provavelmente patogênica está presente em 3 indivíduos não aparentados (*ATM* c.3403-2_3403insT), que tiveram câncer de mama. Nossos resultados são consistentes com outros estudos realizados na população brasileira, que concordam com o impacto da presença de variantes patogênicas em *ATM* e risco para câncer de mama²⁷⁻²⁹.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo com dados moleculares germinativos para a análise de variantes no gene *ATM* em pacientes acometidas por câncer de mama no estado da Bahia. Com a avaliação dos dados gerados pelo presente estudo, será possível investigar a presença de variantes acionáveis em *ATM* prospectivamente e estabelecer perfil dos pacientes com mutação em *ATM* nos quesitos: epidemiológico, de variabilidade genética ou alélica, perfil clínico, tumoral e de apresentação de tumores na história familiar. A prevalência de variantes patogênicas em *ATM* deste estudo pode contribuir para fomentar a investigação futura de diferenças étnicas em populações subestimadas, enfatizando a necessidade de estudar populações não caucasianas, permitindo a identificação de variantes patogênicas em subgrupos populacionais específicos, mas que podem representar a população brasileira em sua maioria, além de permitir a adequada alocação de recursos diagnósticos e implementação de novas tecnologias custo-efetivas.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021 Feb; 384(5):428-39. doi: 10.1056/NEJMoa1913948
4. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 20;41(9):1703-13. doi: 10.1200/JCO.22.01239
5. Pal T, Agnese D, Daly M, La Spada A, Litton J, Wick M. Professional Practice and Guidelines Committee. Points to consider: is there evidence to support *BRCA1/2* and other inherited breast cancer genetic testing for all breast cancer patients? A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2020 Apr; 22(4):681-5. doi: 10.1038/s41436-019-0712-x
6. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *New Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2243-57.
7. Maxwell KN, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Garman B, Long JM, Powers J, et al. Prevalence of mutations in a panel of breast cancer susceptibility genes in *BRCA1/2*-negative patients with early-onset breast cancer. *Genet Med*. 2015 Aug;17(8): 630-8. doi: 10.1038/gim.2014.176

Variantes no gene ATM (ataxia-telangiectasia, mutado)
em Pacientes portadoras de câncer de mama no estado da Bahia

8. Guindalini RSC. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep.* 2022 Mar 9;12(1):4190. doi: 10.1038/s41598-022-07383-1
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: New Dimension. *2022;2(1):31-46.* doi: org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059
10. Hall MJ. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021 Apr;14(4):433-40. doi: 10.1158/1940-6207
11. Savitsky K. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995 Jun 23;268(5218):1749-53. doi: 10.1126/science.7792600
12. Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications ATM Mutations in Cancer. *Molecular cancer therapeutics.* 2016 Aug 1;15(8):1781-91. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945
13. Shiloh Y, Ziv Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013 Apr;14(4):197-210. doi: 10.1038/nrm3546
14. Grochot R, Carreira S, Miranda S, Figueiredo I, Bertan C, Rekowski J, et al. Germline ATM Mutations Detected by Somatic DNA Sequencing in Lethal Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2023 Jun 1;52:72-8. doi: 10.1016/j.euro.2023.04.003
15. Bednarski JJ, Sleckman BP. Integrated signaling in developing lymphocytes: the role of DNA damage responses. *Cell Cycle.* 2012 Nov 15;11(22):4129-34. doi: 10.4161/cc.22021.
16. Mavrou A, Tsangaris GT, Roma E, Kolialexi A. The ATM gene and ataxia telangiectasia. *Anticancer Res.* 2008 Jan-Feb;28(18):401-5.
17. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem.* 2010 Jul 7;79:181-211. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131
18. Jiang X, O'Neill A, Smith KR, Lai Z, Carss K, Wang Q, et al. Uncovering variable neoplasms between ATM protein-truncating and common missense variants using 394 694 UK Biobank exomes. *Genes, Chromosomes and Cancer.* 2022 Sep;61(9):523-9. doi: 10.1002/gcc.23042
19. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chaghtai T, Ahmed M. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006 Aug;38(8):873-5. doi: 10.1038/ng1837
20. Tung N. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Sep;13(9):581-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.90
21. Moslemi M, Vafaei M, Khani P, Soheili M, Nedaeinia R, Manian M, et al. The prevalence of ataxia telangiectasia mutated (ATM) variants in patients with breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021 Sep 8;21(1): 474. doi: 10.1186/s12935-021-02172-8
22. Zeng C. Association of Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Genes with Multiple Diseases. *JAMA Oncol.* 2022 Jun;8(6):835-44. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0373
23. Roberts NJ. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2012 Jan;2(1):41-6. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0194
24. Oliveira JM de, Zurro NB, Coelho AVC, Caraciolo MP, de Alexandrie RB, Cervato MC, et al. The genetics of hereditary cancer risk syndromes in Brazil: a comprehensive analysis of 1682 patients. *Eur J Hum Genet.* 2022 Jul;30(7):818-23. doi: 10.1038/s41431-022-01098-7
25. Shriver MD. Ethnic-affiliation estimation by use of population-specific DNA markers. *Am J Hum Genet.* 1997;60(4):957-64.
26. Callegari-Jacques SM, Salzano FM. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. *Cienc Cult.* 1999 May-Ago;51(3/4):166-74.
27. Souza AM, Resende SS, Sousa TN, Brito CFA. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet Mol Biol.* 2019;42(3):495-508. doi: http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0076
28. Felix GES, Guindalini RSC, Zheng Y, Walsh T, Sveen E, Lopes TMM, et al. Mutational spectrum of breast cancer susceptibility genes among women ascertained in a cancer risk clinic in Northeast Brazil. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Jun;193(2):485-94. doi: 10.1007/s10549-022-06560-0
29. Timoteo AR de S, Gonçalves AÉMM, Sales LAP, Albuquerque BM, de Souza JES, de Moura PCP, et al. A portrait of germline mutation in Brazilian at-risk for hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Dec;172(3):637-46. doi: 10.1007/s10549-018-4938-0
30. Ossa Gomez CA, Achatz MI, Hurtado M, Sanabria-Salas MC, Sullcahuaman Y, Chavarri-Guerra Y, et al. Germline Pathogenic Variant Prevalence Among Latin American and US Hispanic Individuals Undergoing Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Cross-Sectional Study. *JCO Glob Oncol.* 2022 Jul;8:e2200104. doi: 10.1200/GO.22.00104
31. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton – Prolla P. Recommendations for advancing the diagnosis and management of hereditary breast and ovarian cancer in Brazil. *JCO Global Oncol.* 2020 Mar; 6:439-52.
32. Feliubadaló L, Moles-Fernández A, Santamarina-Pena M, Sánchez AT, López-Novo A, Porras LM, et al. A collaborative effort to define classification criteria for ATM variants in hereditary cancer patients. *Clin Chem.* 2021 Mar;67(3):518-33. doi: 10.1093/clinchem/hvaa250
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 3.2023. 2023 feb.
34. Agência Nacional de Saúde – ANS. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021. Anexo II Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar (RN465/2021) [Internet]. [citado 2023 maio 15]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf
35. Kurian AW, Kingham KE, Ford JM. Next-generation sequencing for hereditary breast and gynecologic cancer risk assessment. *Curr Opin Obst Gynecol.* 2015 Feb 1;27(1):23-33.
36. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann J-J, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Human Genet.* 2014 Nov;22(11):1305-13. doi: 10.1038/ejhg.2014.16
37. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *New Engl J Med.* 2009 Feb 19;360(8):790-800. doi: 10.1056/NEJMr0801289
38. Lips EH, Laddach N, Savola SP, Vollebergh MA, Oonk AMM, Imholz ALT, et al. Quantitative copy number analysis by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) of BRCA1-associated breast cancer regions identifies BRCAness. *Breast Cancer Res.* 2011 Oct;13(5):R107. doi: 10.1186/bcr3049
39. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Aguilera MA, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019 Jun 6;35(11):1978.

Thâmara Cláudia de Melo Ferreira, Maria Betânia Pereira Toralles, Helena França Correia

40. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan; 48(D1):D835-44. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz972>
41. Hall TA. BioEdit: A User-Friendly Biological Sequence Alignment Editor and Analysis Program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series.* 1999;41:95-8.
42. Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Sayers EW. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jan 4;44(D1):D67-72. doi: [10.1093/nar/gkv1276](https://doi.org/10.1093/nar/gkv1276)
43. Raymond M, Rousset F. GENEPOP (Version 1.2): Population Genetics Software for Exact Tests and Ecumenicism. *J Heredity.* 1995 May;86(3):248-9. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111573>
44. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020 Feb;22(2):245-57. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>
45. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. [Internet]. Brasília, DF; 2012. [citado em 2023 May 15]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
46. Sandoval RL, Leite ACR, Barbalho DM, Assad DX, Barroso R, Polidório N, et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. *PLoS One* 2021;16(2):e0247363. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247363>
47. Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, Olesen MS, Maron BA, Szolovits P, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. *New Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):655-65. doi: [10.1056/NEJMs1507092](https://doi.org/10.1056/NEJMs1507092)
48. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med.* 2016 Aug;18(8):823-32.
49. Caswell-Jin JL, Gupta T, Hall E, Petrovich IM, Mills MA, Kingham KE, et al. Racial/ethnic differences in multiple-gene sequencing results for hereditary cancer risk. *Genet Med.* 2018 Feb;20(2):234-9.
50. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, Deapen DM, Abrahamse P, Bondarenko I, et al. Uptake, Results, and Outcomes of Germline Multiple-Gene Sequencing After Diagnosis of Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1066-72. doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0644](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0644)

Submetido em: 13/11/2023

Aceito em: 19/11/2023



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmons/n-Vale do Canela.CEP:40110-100 Salvador,
Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>