

Perfil de variantes BRCA1/BRCA2 em populações indígenas da Amazônia: revisão e implicações clínicas

Hannah Olívia Prestes de Oliveira; Universidade Federal do Amazonas; hannaholiviapdo@gmail.com.

Anne Vitoria Ramos Beltrão; Universidade Federal do Amazonas;

Louise Giovanna do Nascimento Moura; Universidade Federal do Amazonas;

Guilherme Monteiro do Valle; Universidade Federal do Amazonas;

Lucas Lopes da Silva, Universidade Federal do Amazonas;

Bruna Satiko de Oliveira Kohashi; Faculdade Metropolitana de Manaus;

Roberto Alves Pereira; Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

Os genes BRCA1 e BRCA2 são conhecidos por sua função essencial na manutenção da integridade genômica, atuando na reparação precisa do DNA por recombinação homóloga. Mutações nesses genes supressores de tumor aumentam significativamente o risco de diferentes tipos de câncer, sobretudo câncer de mama e ovário em mulheres. A perda da função dessas proteínas resulta em instabilidade genômica, que pode levar à transformação oncogênica¹. As mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas a um risco significativamente aumentado de câncer de mama e ovário hereditário. Essas mutações afetam a capacidade do organismo de reparar quebras no DNA por recombinação homóloga, aumentando a instabilidade genômica e, conseqüentemente, a predisposição ao desenvolvimento tumoral. Mulheres portadoras dessas mutações apresentam risco estimado de até 70-80% para câncer de mama e até 40-60% para câncer de ovário ao longo da vida². O Brasil é reconhecido por possuir uma das maiores diversidades genéticas do mundo, resultado do complexo processo histórico de miscigenação entre populações indígenas, europeias e africanas. Um estudo inovador analisou genomas completos de mais de 2.700 brasileiros, incluindo comunidades indígenas, e identificou milhões de variantes genéticas inéditas, evidenciando uma diversidade única e sub-representada em pesquisas genômicas tradicionais. Apesar da dizimação histórica de povos indígenas, fragmentos genômicos dessas populações permanecem na composição genética da população atual, ressaltando a importância de incluir essas comunidades em estudos genéticos para entender melhor a variabilidade genética e as implicações para a saúde^{3,4}. O estudo genômico mais abrangente da população brasileira até o momento revelou mais de 8,7 milhões de variantes genéticas inéditas, muitas das quais exclusivas das populações brasileiras e distribuídas de forma desigual entre as ancestrias europeia, africana e indígena. Essas variações incluem centenas de variantes potencialmente deletérias que podem afetar a saúde, o que destaca a importância de investigar populações diversas e sub-representadas para permitir diagnósticos mais precisos e estratégias preventivas personalizadas². O estudo de variantes genéticas em populações amazônicas tem implicações clínicas importantes, como prevenção personalizada, aconselhamento genético e decisões terapêuticas. Conhecer o perfil genético local permite identificar variantes de alto impacto, otimizar estratégias de prevenção, orientar escolhas terapêuticas e melhorar o acompanhamento de familiares. Além disso, populações sub-representadas podem apresentar variantes não detectadas em bancos de dados europeus, reforçando a necessidade de painéis regionais para aprimorar diagnóstico e reduzir variantes de significado incerto⁵. Apesar de alguns avanços, a literatura sobre variantes BRCA em populações indígenas brasileiras, especialmente na Amazônia, ainda é limitada. Estudos identificaram variantes do BRCA2 em grupos indígenas da região² enquanto a maioria das análises concentra-se em populações urbanas ou latino-americanas em geral^{5,6}. Considerando a elevada diversidade genética do Brasil^{3,4}, é importante caracterizar especificamente essas populações para compreender o risco de câncer hereditário.

Além disso, mutações duplamente heterozigotas em BRCA1/BRCA2 e BRIP1 mostram impactos no prognóstico e decisões terapêuticas^{1,7}. Dessa forma, uma revisão sistemática ou narrativa é necessária para reunir e analisar o conhecimento existente, contribuindo para prevenção personalizada e aconselhamento genético^{8,9}. O objetivo desta revisão é reunir e analisar a literatura existente sobre variantes BRCA em populações indígenas brasileiras, especialmente na Amazônia, a fim de identificar lacunas no conhecimento, caracterizar perfis genéticos específicos e fornecer subsídios para prevenção personalizada, aconselhamento genético e estratégias clínicas.

2. Material e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura acerca das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, com ênfase em populações indígenas, amazônicas e latino-americanas, bem como em casos de heterozigosidade composta. Foram utilizados descritores provenientes do DeCS e MeSH terms, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”: “BRCA1”, “BRCA2” e “BRCA”, associados a “indigen”*, “Amerindian”, “Amazon”, “Amazônia”, “Brazil”, “LatAm” e “Native” em buscas realizadas nas bases PubMed, Web of Science, SciELO, LILACS e Scopus. Termos específicos relacionados à coocorrência de mutações também foram incluídos: “transheterozygosity”, “double heterozygosity” e “co-occurrence”. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, estudos observacionais, análises de prevalência e relatos de caso relevantes, publicados entre janeiro de 2010 e junho de 2025, em português, inglês ou espanhol. Assim como estudos genéticos em populações indígenas e/ou amazônicas; estudos de prevalência de mutações BRCA1/2 no Brasil e América Latina e relatos de caso de dupla mutação envolvendo BRCA1 e BRCA2. Foram excluídos artigos sem acesso ao texto completo, revisões narrativas sem base em dados primários, publicações fora da temática e duplicatas. A triagem foi realizada em duas etapas: leitura de títulos e resumos para identificação inicial dos artigos elegíveis, seguida da leitura integral dos trabalhos selecionados para análise crítica. A qualidade metodológica foi verificada de forma independente por dois revisores, e divergências foram solucionadas por consenso.

3. Resultados e Discussão

A investigação sobre variantes germinativas em BRCA1 e BRCA2 em populações indígenas da Amazônia permanece incipiente, com poucos estudos publicados e amostras de tamanho limitado. Após análise de 64 indivíduos ameríndios da região amazônica, foram identificadas diferenças significativas na frequência de três variantes do BRCA2 (rs11571707, rs144848 e rs11571769) quando comparadas a populações de referência internacionais. Esses achados indicam um perfil genético particular, provavelmente associado à história demográfica das populações ameríndias e à ocorrência de efeitos fundadores.²

Em estudo complementar¹⁰, avaliaram 63 indivíduos de 12 etnias distintas da Amazônia, realizando sequenciamento direcionado de genes de reparo do DNA. Foram descritas 57 variantes previamente catalogadas, além de nove inéditas e sete com potencial relevância clínica, incluindo variantes em BRCA1/2. A presença de variantes exclusivas ou de frequência elevada nessas populações reforça a singularidade do repertório genômico indígena e a necessidade de bancos de dados específicos para auxiliar na correta classificação clínica. No cenário nacional,¹¹ analisaram 649 probandos com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA1/2, oriundos de diferentes regiões do Brasil. O estudo demonstrou grande heterogeneidade mutacional, com presença de mutações recorrentes em determinadas localidades. Entretanto, as populações amazônicas e ameríndias estiveram sub-representadas, o

que dificulta extrapolações para esses grupos e destaca a lacuna de conhecimento sobre a epidemiologia genética regional.

A implicação clínica desses achados é evidente. A elevada frequência de determinadas variantes em populações específicas pode levar a interpretações equivocadas caso sejam utilizados apenas bancos internacionais. Polimorfismos comuns em ameríndios podem ser erroneamente classificados como patogênicos, resultando em sobretratamento, ou, inversamente, variantes relevantes podem ser ignoradas por ausência de registro em bases globais. Assim, a criação de bases de referência regionais é fundamental para aumentar a acurácia do aconselhamento genético e orientar adequadamente estratégias de prevenção e rastreamento nessas comunidades^{2,10-11}. Outro aspecto relevante refere-se às implicações terapêuticas. A identificação de variantes patogênicas em BRCA1/2 tem impacto direto no manejo oncológico, sobretudo na indicação de quimioterapia baseada em platina e de inibidores de PARP. A ausência de representatividade indígena em estudos genômicos amplia a desigualdade de acesso a terapias alvo, uma vez que limita a elegibilidade desses indivíduos a protocolos clínicos de precisão. Dessa forma, ampliar a inclusão de populações amazônicas em pesquisas genéticas é não apenas uma questão científica, mas também de equidade em saúde¹⁰⁻¹¹.

Os relatos de dupla heterozigose para BRCA1 e BRCA2 são raros, porém de grande interesse clínico. Casos descritos na literatura evidenciam apresentação em idade precoce, tumores sincrônicos e histologias distintas, como carcinoma de mama triplo negativo associado a carcinoma luminal¹²⁻¹³. Embora alguns estudos sugiram evolução clínica mais agressiva nesses contextos, não há consenso definitivo sobre o impacto prognóstico, reforçando a necessidade de avaliação individualizada e aconselhamento familiar rigoroso.

Por fim, é importante reconhecer as limitações dos estudos disponíveis. O número reduzido de participantes, a ausência de associação sistemática entre dados genéticos e clínicos e a falta de análises multicêntricas abrangendo diferentes etnias restringem a compreensão sobre o verdadeiro impacto das variantes em BRCA1/2 nas populações amazônicas. Avanços nesse campo dependerão de estratégias colaborativas, que unam pesquisadores, instituições de saúde e comunidades indígenas, de modo a construir um repositório robusto e culturalmente sensível. Assim, será possível consolidar evidências para integrar o conhecimento genômico às práticas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado em oncologia.

4. Conclusões

Os achados desta revisão evidenciam que o perfil de variantes germinativas em BRCA1 e BRCA2 entre populações indígenas da Amazônia permanece pouco caracterizado, mas aponta para a existência de repertórios genômicos singulares e potencialmente relacionados a efeitos fundadores. A identificação dessas variantes, muitas vezes ausentes em bases internacionais, reforça a urgência de desenvolver painéis genéticos adaptados à realidade regional, capazes de reduzir a frequência de variantes de significado incerto e de aumentar a acurácia diagnóstica no aconselhamento genético. A implementação de programas de triagem regionais é igualmente imprescindível, considerando-se a elevada diversidade genética brasileira e a sub-representação histórica das populações indígenas em estudos de associação. Tais programas devem ser acompanhados da formulação de diretrizes específicas de consentimento informado e de retorno dos resultados, contemplando aspectos éticos, culturais e comunitários, de modo a assegurar não apenas a validade científica, mas também a legitimidade social das intervenções. Adicionalmente, propõe-se a realização de estudos populacionais em larga escala, bem como investigações voltadas à estimativa de penetrância em transheterozigotos BRCA1/BRCA2, dada sua relevância prognóstica e terapêutica. Tais iniciativas, conduzidas em caráter

colaborativo e multicêntrico, constituem passos fundamentais para a consolidação de uma oncogenômica de precisão no Brasil, garantindo maior equidade no acesso às tecnologias de prevenção, rastreamento e tratamento oncológico.

Palavras-Chave: BRCA1; BRCA2; Genética populacional; Populações indígenas; Amazônia

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

1. ZHENG, Limei; ZHU, Qianyan; ZHANG, Fenglan; QIU, Hao; QIN, Lan; YANG, Jianhua; QI, Ming. Clinical impact of BRCA1 and BRIP1 vs. BRCA1 and BRCA2 germline double heterozygosity in ovarian cancer: a comparative case study. *Frontiers in Oncology*, v. 15, art. 1614373, 2025. DOI: 10.3389/fonc.2025.1614373. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12328145/>. Acesso em: 13 set. 2025.
2. DOBBIN, Elizabeth Ayres Fragoso; MEDEIROS, Jéssyca Amanda Gomes; COSTA, Marta Solange Camarinha Ramos et al. Identification of variants (rs11571707, rs144848, and rs11571769) in the BRCA2 gene associated with hereditary breast cancer in indigenous populations of the Brazilian Amazon. *Genes*, v. 12, n. 2, p. 142, 2021. Disponível em: [MDPI](https://www.mdpi.com/2073-4425/12/2/142). Acesso em: 13 set. 2025.
3. DW BRASIL. Brasil tem a maior diversidade genética do mundo, diz estudo. *DW Brasil*, 15 maio 2025. Disponível em: <https://www.dw.com/pt-br/brasil-tem-a-maior-diversidade-gen%C3%A9tica-do-mundo-diz-estudo/a-72561021>. Acesso em: 13 set. 2025.
4. JANSEN, Roberta. O que revela o mais completo mapa genético dos brasileiros e como isso pode impactar sua saúde. *Povos Indígenas no Brasil - Instituto Socioambiental*, 15 maio 2025. Disponível em: <https://pib.socioambiental.org/pt/Noticias?id=229671>. Acesso em: 13 set. 2025.
5. ZAVALA, Valentina A.; SERRANO-GOMEZ, Silvia J.; DUTIL, Julie; FEJERMAN, Laura. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes*, v. 10, n. 2, p. 153, 2019. DOI: 10.3390/genes10020153. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/2/153>. Acesso em: 13 set. 2025.
6. HERZOG, Josef S. et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. *npj Breast Cancer*, v. 7, art. 107, 2021. Disponível em: . Acesso em: 13 set. 2025.
7. SONG, F.; HUA, X.; YANG, Z. et al. Case Report: Clinical impact of BRCA1 and BRIP1 vs. and BRCA2 germline double heterozygosity in ovarian cancer: a comparative case study. *Frontiers in Oncology*, v. 9, p. 832, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5348334/>. Acesso em: 13 set. 2025.
8. FERREIRA, Caroline de Oliveira; CARNEIRO, Vandrê Cabral Gomes; MARIZ, Caroline Araujo. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 among Brazilian women with ovarian cancer treated in the Public Health System. *BMC Cancer*, v. 24, art. 499, 2024. DOI: 10.1186/s12885-024-12246-1. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-12246-1>. Acesso em: 13 set. 2025.

9. DE OLIVEIRA, Jarbas Maciel et al. The genetics of hereditary cancer risk syndromes in Brazil: a comprehensive analysis of 1682 patients. *European Journal of Human Genetics*, v. 30, n. 7, p. 818–823, jul. 2022. DOI: 10.1038/s41431-022-01098-7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9259741/>. Acesso em: 13 set. 2025.
10. Cohen-Paes ADN, et al. Molecular epidemiology in Amerindians of the Brazilian Amazon reveals new genetic variants in DNA repair genes. *Genes*. 2022;13(11):2063.
11. Palmero EI, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*. 2018;8:9188.
12. Meynard G, et al. First description of a double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in a French family: clinical and molecular findings. *Oncol Rep*. 2017;37(5):2823-2830.
13. Nomizu T, et al. Double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in hereditary breast and ovarian cancer: case report and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19(2):150-154.