

REGULAÇÃO DE *BRCA1/BRCA2* POR MICRORNAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER DE MAMA

REGULATION OF *BRCA1/BRCA2* BY MICRORNAS AND THEIR IMPLICATIONS FOR BREAST CANCER PREDISPOSITION

Mariana Barboza Secundino¹; Kássia Soares Terra¹; Livia Helena Machado Simão dos Santos²; Ana Carolina Proença da Fonseca^{4,6,8}; Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{3,4,6,7}; Tamara Silva^{4,6}.

1. Discente de graduação de Biomedicina Universidade do Grande Rio (Afya UNIGRANRIO), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2. Acadêmica do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPGBiotrans), Universidade do Grande Rio (Afya UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, Brasil; 3. Preceptora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO Afya), Rio de Janeiro, Brasil; 4. Pesquisadora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (Afya UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, Brasil; 5. Pós-doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), Rio de Janeiro, Brasil; 6. Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), Rio de Janeiro, Brasil; 7. Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro, Brasil; 8. Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

E-mail correspondente: tamara.silva@afya.com.br

Eixo Temático: 1 - Saúde

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência entre mulheres no Brasil e no mundo, configurando-se como um relevante problema de saúde pública. Embora mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* sejam amplamente reconhecidas como fatores de risco, a heterogeneidade clínica observada entre portadoras sugere que outros mecanismos regulatórios, como os microRNAs (miRNAs), possam modular a predisposição genética e a progressão tumoral. **Objetivo:** Analisar evidências científicas recentes sobre a interação entre *BRCA1/BRCA2* e miRNAs, discutindo suas implicações na predisposição genética ao câncer de mama. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com busca estruturada na base PubMed, abrangendo o período de 2020 a 2026. Dos 23 artigos inicialmente identificados, 5 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados quanto às características metodológicas, resultados e relevância clínica. **Resultados:** Os estudos selecionados identificaram miRNAs diferencialmente expressos em tumores hereditários, tumores triplo negativos e fenótipos associados à deficiência de recombinação homóloga (como miR-449a, miR-182-5p, miR-106b, miR-93, miR-17, miR-20a, miR-200b e miR-429), que regulam diretamente genes envolvidos no reparo do DNA (*BRCA2*, *RAD51*, *CHEK2*). Esses miRNAs mostraram potencial como biomarcadores diagnósticos e prognósticos, além de modularem a resposta a terapias com inibidores de PARP. Diferenças metodológicas entre soro e plasma também foram destacadas, reforçando a necessidade de padronização para uso clínico. **Conclusão:** A interação entre *BRCA1/BRCA2* e miRNAs constitui um eixo molecular essencial na carcinogênese mamária hereditária. Os miRNAs emergem como ferramentas promissoras para rastreamento, estratificação de risco e desenvolvimento de terapias personalizadas, contribuindo para avanços clínicos, sociais e tecnológicos no manejo do câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama; *BRCA1/BRCA2*; microRNAs; predisposição genética; biomarcadores.

ABSTRACT

Breast cancer is the malignant neoplasm with the highest incidence among women in Brazil and in the world, configuring itself as a relevant public health problem. Although germline mutations in the *BRCA1*

and BRCA2 genes are widely recognized as risk factors, the clinical heterogeneity observed among carriers suggests that other regulatory mechanisms, such as microRNAs (miRNAs), may modulate genetic predisposition and tumor progression. **Objective:** To analyze recent scientific evidence on the interaction between BRCA1/BRCA2 and miRNAs, discussing their implications for genetic predisposition to breast cancer. **Methodology:** A narrative review of the literature was carried out with a structured search in the PubMed database, covering the period from 2020 to 2026. Of the 23 articles initially identified, 5 met the inclusion criteria and were analyzed for methodological characteristics, results, and clinical relevance. **Results:** The selected studies identified differentially expressed miRNAs in hereditary tumors, triple-negative tumors, and phenotypes associated with homologous recombination deficiency (such as miR-449a, miR-182-5p, miR-106b, miR-93, miR-17, miR-20a, miR-200b, and miR-429), which directly regulate genes involved in DNA repair (*BRCA2*, *RAD51*, *CHEK2*). These miRNAs have shown potential as diagnostic and prognostic biomarkers, as well as modulating the response to PARP inhibitor therapies. Methodological differences between serum and plasma were also highlighted, reinforcing the need for standardization for clinical use. **Conclusion:** The interaction between BRCA1/BRCA2 and miRNAs constitutes an essential molecular axis in hereditary breast carcinogenesis. miRNAs emerge as promising tools for screening, risk stratification, and development of personalized therapies, contributing to clinical, social, and technological advances in breast cancer management.

Keywords: Breast cancer; BRCA1/BRCA2; microRNAs; genetic predisposition; biomarkers.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama no Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é a neoplasia maligna com maior incidência entre mulheres em nível mundial e configura-se como um problema de saúde pública devido à sua elevada mortalidade feminina.¹ Segundo o INCA, o Brasil registraria cerca de 73.610 novos casos de câncer de mama em 2025, e em 2023 foram registrados mais de 20 mil óbitos, com maior concentração nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, sendo que Santa Catarina apresentou a maior taxa do país (74,79 por 100 mil mulheres).² Globalmente, os casos devem aumentar de 2,3 milhões em 2023 para 3,5 milhões em 2050, segundo a IARC.³

A doença é multifatorial, com uma pequena parcela dos casos considerada hereditária, impulsionada principalmente por mutações germinativas em genes de predisposição de alta penetrância. Em mulheres jovens, a doença apresenta-se de forma biologicamente mais agressiva, com maior frequência de características histopatológicas e piores prognósticos.⁴ Destaca-se a predisposição genética hereditária associada a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, responsáveis por funções essenciais no reparo do DNA por recombinação homóloga e na manutenção da estabilidade genômica.^{4,5}

Portadoras de variantes patogênicas nesses genes apresentam risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida.^{5,6} No entanto, pode ser observada uma variabilidade na penetrância e expressividade clínica entre indivíduos com mutações semelhantes, sugerindo que mecanismos regulatórios adicionais, como os microRNAs (miRNAs), modulam a suscetibilidade tumoral.⁵ Os miRNAs participam de processos celulares fundamentais e podem regular

diretamente a expressão de *BRCA1* e *BRCA2*, estabelecendo uma rede de interação molecular que influencia a carcinogênese mamária.^{6,7,8}

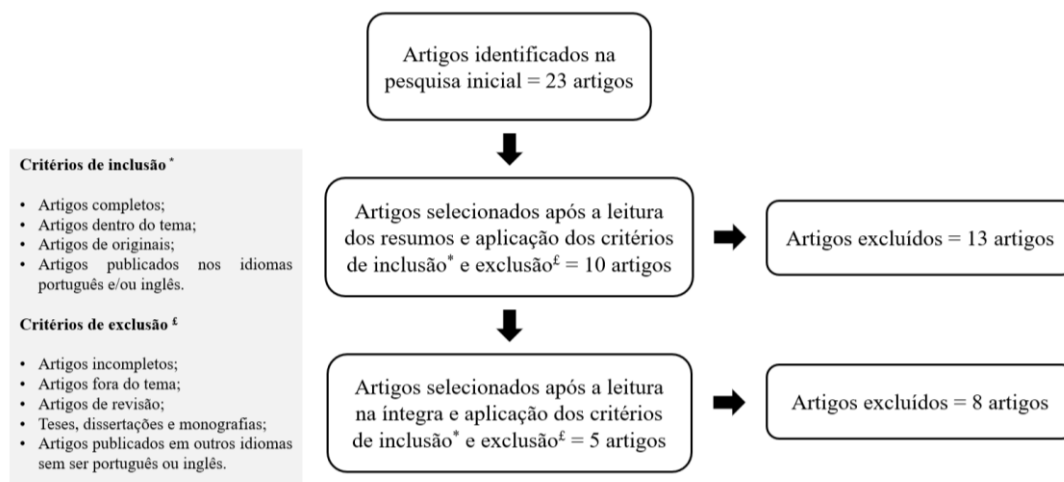
Deste modo, a presente revisão buscou investigar a interação entre os genes *BRCA1* e *BRCA2* e microRNAs para aprofundar os conhecimentos com relação aos mecanismos moleculares da carcinogênese mamária hereditária. Socialmente, essa compreensão pode impactar estratégias de rastreamento, aconselhamento genético e medicina personalizada. Tecnicamente, contribui para o desenvolvimento de biomarcadores moleculares e potenciais alvos terapêuticos.^{8,9}

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura estruturada na base de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), abrangendo o período de 2020 a 2026, com o uso dos termos e descritores booleanos: “MicroRNAs” AND “Breast cancer” AND “BRCA1” AND “BRCA2”. A busca inicial resultou em 23 artigos. A partir de então, os dados foram extraídos seguindo o formato utilizado por Ursi e Galvão¹⁰, o qual prediz os seguintes itens: reconhecimento do artigo original, características metodológicas e avaliação da precisão do estudo, das ações avaliadas e dos resultados encontrados.

Após a leitura dos títulos, 10 trabalhos foram excluídos por não atenderem ao objetivo do estudo. Com a leitura dos 13 trabalhos selecionados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (exclusão de artigos incompletos, não focados no tema, trabalhos de teses, dissertações, monografias, artigos de revisão e trabalhos publicados fora dos idiomas português e/ou inglês), 8 artigos foram excluídos e 5 foram selecionados para integrar a revisão (figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa



RESULTADOS

Os estudos incluídos nesta revisão reforçam a relevância dos microRNAs como biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos no câncer de mama hereditário e triplo negativo, deste modo, destaca-se os cinco trabalhos encontrados a partir da metodologia proposta.

O primeiro estudo identificou 73 miRNAs diferencialmente expressos em tumores hereditários (destacando-se os tumores BRCAx com maior regulação positiva e vias como ErbB, FoxO e PI3K-Akt) e demonstrou excelente capacidade discriminatória por curvas ROC, a exemplo do hsa-miR-93-5p com AUC = 1,00.¹¹ O segundo estudo mostrou que o miR-449a, quando re-expresso em tumores triplo negativos, atua como supressor tumoral ao inibir EME1, BRCA2 e RAD51, potencializando sinergicamente a apoptose em combinação com o inibidor de PARP Olaparibe.¹²

De maneira diferente, o terceiro estudo apontou o miR-182-5p circulante aumentado em pacientes com TNBC, correlacionando-se negativamente com CHEK2 e RAD51 e associando-se a características tumorais mais agressivas.¹³

Em seguida, o quarto estudo avaliou diferenças metodológicas entre soro e plasma, indicando que, embora o soro capte melhor sinais associados a processos inflamatórios e plaquetários, ambos exigem rigorosa padronização analítica para uso clínico.¹⁴

Por fim, o quinto estudo identificou seis miRNAs (miR-106b, miR-93, miR-17, miR-20a, miR-200b e miR-429) associados à deficiência de recombinação homóloga (HRD) em TNBC, correlacionando-se com a sobrevida e com perfis de infiltração imune.¹⁵

DISCUSSÃO

A interação entre BRCA1/BRCA2 e microRNAs expande a compreensão da epigenética e da instabilidade genômica na carcinogênese mamária. As assinaturas de miRNAs identificadas em tumores hereditários e o papel regulatório de miRNAs específicos (como miR-449a e miR-182-5p) abrem caminhos promissores para a criação de biomarcadores diagnósticos não invasivos e para o direcionamento de terapias combinadas com inibidores de PARP.

Contudo, a literatura aponta limitações metodológicas importantes, como o número reduzido de estudos elegíveis, a dependência de uma única base de dados, a heterogeneidade no desenho amostral e a ausência de padronização entre amostras de soro e plasma, o que reforça a necessidade de investigações prospectivas e multicêntricas para validar clinicamente esses biomarcadores.

CONCLUSÃO

A interação entre BRCA1/BRCA2 e microRNAs constitui um eixo molecular fundamental na predisposição genética ao câncer de mama. Os miRNAs exercem papéis cruciais na regulação da reparação do DNA e na resposta imune, apresentando alto potencial como biomarcadores diagnósticos, prognósticos e alvos terapêuticos. Sua futura incorporação clínica promete aprimorar o rastreamento, a estratificação de risco e o avanço da medicina personalizada para as pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Incidência [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>
2. Ministério da Saúde e INCA apresentam publicação com dados atualizados sobre câncer de mama no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/outubro/ministerio-da-saude-e-inca-apresentam-publicacao-com-dados-atualizados-sobre-cancer-de-mama-no-brasil>
3. Casos de câncer de mama devem subir 38% e mortes 68% até 2050 [Internet]. ONU News. 2025. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2025/02/1845376>
4. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura [Internet]. Revista RBAC. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>
5. MILNE, R. L.; ANTONIOU, A. C. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Annals of Oncology*, v. 22 Suppl 1, n. suppl 1, p. i11-7, 2011.
6. Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends in Molecular Medicine* [Internet]. 2014 Aug;20(8):460–9.
7. LIN, Shuibin; GREGORY, Richard I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews. Cancer*, v. 15, n. 6, p. 321–333, 2015.
8. PICHLER, M.; CALIN, G. A. MicroRNAs in cancer: from developmental genes in worms to their clinical application in patients. *British Journal of Cancer*, v. 113, n. 4, p. 569–573, 2015.

9. GORODETSKA, Ielizaveta; KOZERETSKA, Iryna; DUBROVSKA, Anna. BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *Journal of Cancer*, v. 10, n. 9, p. 2109–2127, 2019.
10. Ursi ES, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2006;14(1):124–31.
11. Pessoa-Pereira D, Evangelista AF, Causin RL, Vieira RAC, Abrahão-Machado LF, Santana IVV, et al. Perfil de expressão de miRNA de tumores hereditários de mama de portadores de mutações germinativas BRCA1 e BRCA2 no Brasil. *BMC Cancer*, 2020;20:59.
12. Vajen B, Bhowmick R, Greiwe L, Schäffer V, Eilers M, Reinkens T, et al. MicroRNA-449A inhibits triple-negative breast cancer by disturbing DNA repair and chromatid separation. *Cancers (Basel)*, 2022;14(10):2431.
13. Darbeheshti F, Kadkhoda S, Keshavarz-Fathi M, Razi S, Bahramy A, Mansoori Y, et al. Investigation of miRNA gene axes associated with BRCAness in breast cancer: cell-free miR-182-5p as a possible expression signature. *BMC Cancer*, 2022;22:654.
14. Smyczynska U, Rycerz A, Kozłowska K, Symecko H, Brower J, Domchek SM, et al. Comparative analysis of microRNA expression in serum and plasma in patients screened for BRCA1 or BRCA2 mutations. *Epigenetics Chromatin*, 2025;18:82.
15. Kuthethur R, Jerome MS, Subbannayya Y, Chakrabarty S. An integrated analysis of microRNAs regulating DNA damage response in triple-negative breast cancer. *Breast*