

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

NICOLLE DE MELO FELISMINO

**BIOMARCADORES GENÉTICOS E SUA FUNÇÃO NO DIAGNÓSTICO E
RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

NICOLLE DE MELO FELISMINO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Tamara Silva
Co-orientadora: Danielle Rodrigues de Andrade

RIO DE JANEIRO
2025

NICOLLE DE MELO FELISMINO

**BIOMARCADORES GENÉTICOS E SUA FUNÇÃO NO DIAGNÓSTICO E
RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Tamara Silva

Co-orientador: Danielle Rodrigues de Andrade

Aprovada em:
Duque de Caxias, 19 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Tamara Silva
Prof^a. Tamara Silva (orientadora)

Danielle Rodrigues de Andrade
Prof^a. Danielle Rodrigues de Andrade (co-orientadora)

Monique de S. Z. Ramalho
Prof^a. Monique de Souza Zezza Ramalho

Gabriella Oliveira Alves M. de Carvalho
Prof^a. Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Patrícia Silva de Melo e Marcos Antônio Cordeiro Felismino, por sempre fazerem de tudo por mim e me permitirem obter a maior riqueza do mundo - o conhecimento -, e chegar aonde eles não puderam chegar. Agradeço a eles por me darem todo o suporte e amor que eu precisei em minha trajetória, sem vocês não seria possível. Também expresso minha gratidão e amor a minha vózinha Maria do Socorro que todos os dias me pergunta “como tá a escola?”. Amo todos vocês do fundo do meu coração.

Agradeço as minhas orientadoras Tamara Silva e Danielle Rodrigues de Andrade, que foram essenciais para a conclusão deste trabalho e estiveram comigo durante todo o processo. Também agradeço a Universidade e aos professores que estiveram comigo durante esta jornada, trazendo ensinamentos e abrindo portas.

E por último, mas nunca menos importante, agradeço a Deus por ter me capacitado e me dado forças.

Dedico este trabalho a todos que acreditaram em mim, inclusive a minha querida avó Nair, que se foi, mas sei que se orgulha de mim. A biomedicina nos acompanha por toda a vida e, por isso, ser Biomédico não é algo que acontece quando nos formamos, mas é a vocação de uma vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Localização anatômica da próstata e do tumor prostático.....	10
Figura 2	Estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes na população masculina brasileira para o triênio 2023-2025.....	11
Figura 3	Censo demográfico 2022.....	12
Figura 4	Estágios do câncer de próstata.....	14
Figura 5	Variantes observadas no GWAS.....	20
Figura 6	Influência do PSA ajustado geneticamente na elegibilidade para biópsias (A) Ancestralidade europeia (B) Ancestralidade africana	22
Figura 7	Associações genéticas ao câncer de próstata agressivo.....	23
Figura 8	Frequência de mutações <i>TP53</i> em pacientes com mCSPC (n=531)	24
Figura 9	Associações clínicas.....	25
Figura 10	Efeito do composto <i>APR-246</i>	26
Figura 11	Uso do <i>APR-246</i> em células com <i>TP53 in vivo</i>	26
Figura 12	Distribuição das mutações <i>HOXB13</i> em pacientes com CaP (n=33)	28
Figura 13	Frequência de SNVs patogênicas em genes selecionados.....	29
Figura 14	Genes confirmados associados ao risco de CaP	31
Figura 15	Genes com maior associação a formas agressivas do CaP	32
Figura 16	Rede de integração das proteínas	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

Sigla	Descrição
<i>APC</i>	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
<i>APR-246</i>	<i>Eprenetapopt</i>
<i>AR</i>	<i>Receptor de Andrógeno</i>
<i>ATM</i>	<i>Ataxia-telangectasia mutada</i>
<i>AUC</i>	Área sob a Curva
<i>BRCA1</i>	<i>Breast Cancer gene 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast Cancer gene 2</i>
<i>BRCA2^d</i>	Deficiência em <i>BRCA2</i>
<i>BRCA2ⁱ</i>	<i>BRCA2</i> intacto
<i>CaP</i>	Câncer de Próstata
<i>CNAs</i>	Alterações no Número de Cópias
<i>CPRCm</i>	Câncer de Próstata Resistente a Castração Metastática
<i>CRPC</i>	Câncer de Próstata Resistente à castração
<i>CSMD1</i>	<i>CUB and Sushi multiple domains 1</i>
<i>CSMD3</i>	<i>CUB and Sushi multiple domains 3</i>
<i>DN-TP53</i>	<i>Dominant-negative TP53</i>
<i>EMSY</i>	<i>Transcriptional repressor, BRCA2 interacting</i>
<i>FAM111A</i>	<i>Family with sequence similarity 111, member A</i>
<i>FOXA1</i>	<i>Forkhead Box A1</i>
<i>G1</i>	<i>Gap 1</i>
<i>GWAS</i>	Genome-Wide Association Studies
<i>HNF1B</i>	<i>Hepatocyte nuclear factor 1 beta</i>
<i>HOXB13</i>	<i>Homeobox B13</i>
<i>HBP</i>	Hiperplasia Benigna Prostática
<i>IMC</i>	Índice de Massa Corpórea
<i>KLK3</i>	<i>Kallikrein-3</i>
<i>mCSPC</i>	Câncer de Próstata Metastático Sensível a Castração
<i>MED12L/MED12</i>	<i>Mediator Complex Subunit 12L/12</i>
<i>MSMB</i>	<i>Microseminoprotein beta</i>
<i>MYCBP2</i>	<i>MYC Binding Protein 2</i>

<i>RNASEH2B</i>	<i>Ribonuclease H2, subunidade B</i>
ng/mL	Nanograma por mililitro
OR	<i>Odds Ratio</i>
<i>PALB2</i>	<i>Partner and Localizer of BRCA2</i>
PCAT1	<i>Prostate Cancer-associated Transcript 1</i>
PCPT	<i>Prostate Cancer Prevention Trial</i>
PRSS3	Serina Protease 3
PSA	Antígeno Específico Prostático
PSA ^G	Antígeno Específico Prostático ajustado geneticamente
<i>PTEN</i>	<i>Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome 10</i>
<i>QK1</i>	<i>Quaking homolog, KM domain RNA binding</i>
<i>RAPGEF4</i>	<i>Rap Guanine Nucleotide Exchange factor 4</i>
RB1	Retinoblastoma
RFX6	<i>Regulatory Factor X6</i>
RMT2C	Histona-lisina N-metiltransferase 2C
SELECT	<i>Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial</i>
SKAT-O	<i>Sequence Kernel Association Test-optimal</i>
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
<i>SPOP</i>	<i>Speckle-type POZ protein</i>
SVs	Variantes Estruturais
<i>SYNE1</i>	<i>Spectrin Repeat Containing Nuclear Envelope Protein 1</i>
TCF4	Fator de transcrição 4
TERT	Enzima Transcriptase Reversa da Telomerase
<i>THAP3</i>	<i>THAP domain containing 3</i>
TMB	Carga Mutacional Total
t-NEPC	Câncer de Próstata Neuroendócrinio Associado ao Tratamento
<i>TP53</i>	<i>Proteína Tumoral P53</i>
WES	<i>Whole-exome sequencing</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Fatores de risco	11
1.2	Estágios e sintomas	13
1.3	Diagnóstico	14
1.4	Biomarcadores	15
1.4.1	Biomarcadores no Câncer de Próstata	16
1.4.1.1	<i>Kallikrein-3(KLK3) (PSA)</i>	16
1.4.1.2	<i>Proteína Tumoral P53 TP53</i>	16
1.4.1.3	<i>Homeobox B13 HOXB13</i>	19
1.4.1.4	<i>Breast cancer gene 2 BRCA2</i>	17
2	METODOLOGIA	19
3	RESULTADOS	19
3.1	<i>KLK3 (PSA)</i>	19
3.2	<i>TP53</i>	24
3.3	<i>HOXB13</i>	27
3.4	<i>BRCA2</i>	28
3.5	<i>HOXB13, KLK3 e BRCA2</i>	30
4	DISCUSSÃO	32
5	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	36

BIOMARCADORES GENÉTICOS E SUA FUNÇÃO NO DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Nicolle de Melo Felismino¹

Danielle Rodrigues de Andrade²

Tamara Silva³

RESUMO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna mais incidente entre homens em todo o mundo e representa importante causa de morbimortalidade. Embora o antígeno prostático específico (*PSA*) seja amplamente utilizado no rastreamento, suas limitações quanto à sensibilidade e especificidade reforçam a necessidade de novos marcadores mais precisos. Este trabalho tem como objetivo revisar os principais biomarcadores moleculares associados ao câncer de próstata, com ênfase nos genes *KLK3*, *TP53*, *HOXB13* e *BRCA2*, destacando seu papel no diagnóstico, prognóstico e tratamento. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, LILACS e BVS, considerando artigos originais publicados entre 2020 e 2025. Os resultados evidenciam que esses biomarcadores apresentam potencial significativo para melhorar a estratificação de risco, reduzir biópsias desnecessárias e possibilitar condutas terapêuticas mais personalizadas. Dessa forma, o estudo reforça a importância da incorporação de testes moleculares à prática clínica, contribuindo para avanços no diagnóstico precoce e no manejo do câncer de próstata.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Biomarcadores. *KLK3*. *TP53*. *HOXB13*. *BRCA2*.

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common malignant neoplasm among men worldwide and remains a major cause of morbidity and mortality. Although prostate-specific antigen (*PSA*) testing is widely used for screening, its limited sensitivity and specificity highlight the need for more accurate biomarkers. This study aims to review the main molecular biomarkers associated with prostate cancer, focusing on the *KLK3*,

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

TP53, *HOXB13* and *BRCA2* genes, and their role in diagnosis, prognosis, and treatment. A bibliographic review was conducted in the PubMed, LILACS, and BVS databases, including original articles published between 2020 and 2025. Findings demonstrate that these biomarkers have significant potential to improve risk stratification, reduce unnecessary biopsies, and enable more personalized therapeutic approaches. Thus, the study reinforces the importance of incorporating molecular testing into clinical practice, contributing to advances in early diagnosis and management of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer. Biomarkers. *KLK3*. *TP53*. *HOXB13*. *BRCA2*.

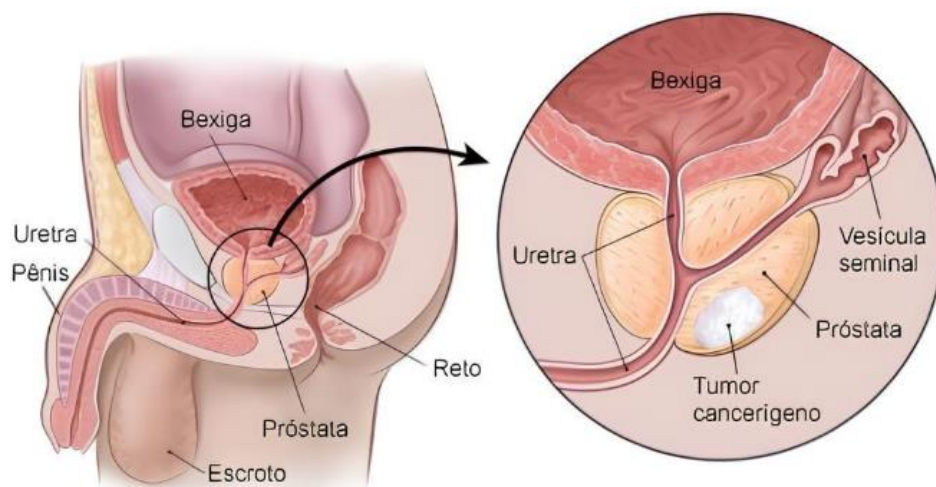
1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2024), o câncer corresponde a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento descontrolado de células anormais, capazes de invadir tecidos e se disseminar para outras partes do corpo.

As células neoplásicas apresentam proliferação acelerada, autônoma e desregulada, promovendo a formação de massas tumorais com potencial invasivo local e capacidade de metastatizar para tecidos e órgãos distantes por meio dos sistemas linfático e/ou hematogênico (WHO, 2019).

O câncer de próstata (CaP) é uma neoplasia maligna que afeta a próstata, uma glândula que pertence ao sistema reprodutor masculino e está localizada abaixo da bexiga e na frente do reto (Figura 1) (Mai et al., 2024).

Figura 1 - Localização anatômica da próstata e do tumor prostático



Legenda: Sistema reprodutor masculino, destacando a posição anatômica da próstata, localizada abaixo da bexiga e na frente do reto. A seta indica uma próstata com tumor cancerígeno no estágio 1. Fonte adaptada de: *American Cancer Society*, 2019.

No Brasil, o CaP destaca-se como a neoplasia maligna de maior crescimento entre a população masculina, sendo também a principal causa de óbito por câncer entre os homens (INCA, 2022). Estima-se que, no triênio 2023-2025, sejam diagnosticados aproximadamente 71.730 novos casos de câncer de próstata em território brasileiro (Figura 2) (INCA, 2022).

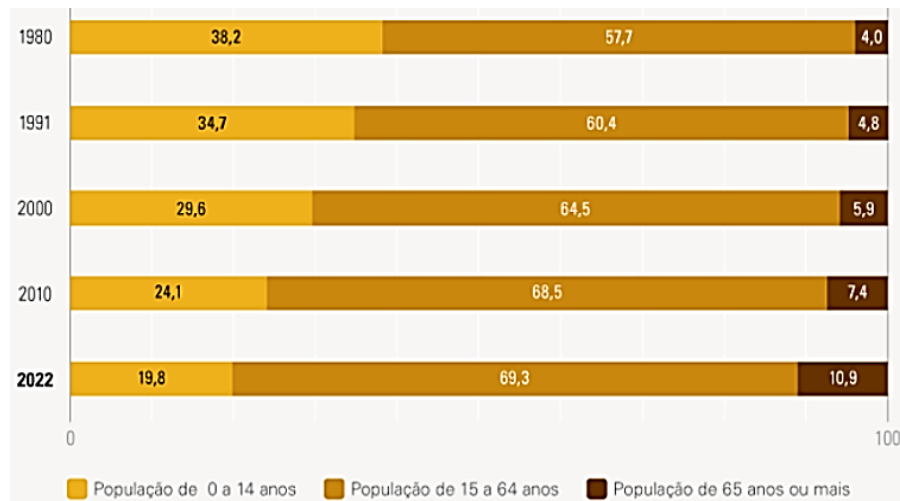
Figura 2 – Estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes na população masculina brasileira para o triênio 2023-2025

Localização Primária	Casos	%	Homens 
Próstata	71.730	30,0%	
Cólon e reto	21.970	9,2%	
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%	
Estômago	13.340	5,6%	
Cavidade oral	10.900	4,6%	
Esôfago	8.200	3,4%	
Bexiga	7.870	3,3%	
Laringe	6.570	2,7%	
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%	
Fígado	6.390	2,7%	

Legenda: Estimativa dos dez tipos de câncer mais incidentes na população masculina brasileira para o triênio de 2023-2025, demonstrando que o câncer de próstata representa o tipo de câncer mais incidente na população masculina brasileira. Fonte: INCA, 2022.

Com aproximadamente 1,5 milhão de casos estimados globalmente (Giona, 2021), o CaP figura entre os tipos mais incidentes de neoplasias malignas em todo o mundo. Embora sua prevalência seja particularmente elevada em países desenvolvidos, destaca-se que, fora desse contexto, a África do Sul apresenta a maior taxa de incidência, com 65,9 casos por 100.000 homens, acompanhada de uma expressiva taxa de mortalidade de 22 por 100.000 habitantes (Marima et al, 2022). O aumento da incidência desses casos pode estar diretamente associado ao envelhecimento populacional, sobretudo ao crescimento da parcela da população com idade superior a 65 anos (IBGE, 2022).

Figura 3 - Censo demográfico 2022



Legenda: Observa-se que, em 1980, os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos representavam cerca de 4% da população brasileira, enquanto, em 2022, esse grupo passou a corresponder a aproximadamente 10,9%, evidenciando o expressivo envelhecimento populacional nas últimas décadas. Fonte: IBGE: Censo demográfico 2022 população por idade e sexo, 2022.

1.1 Fatores de risco

O fator de risco mais associado a este câncer é a idade. De acordo com os dados publicados pelo Observatório Global do Câncer, a incidência deste tumor na população masculina com idade acima de 60 anos é de 500 a cada 100.000 indivíduos (Kim et al., 2020). Com o avanço da idade, as células do organismo tornam-se progressivamente mais vulneráveis a agressões de origem endógena e exógena, o que eleva a probabilidade de ocorrência de alterações genéticas que podem culminar na transformação maligna e no desenvolvimento do câncer (Risques, 2018).

Indivíduos com ascendência africana também apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer de próstata, além de frequentemente apresentarem pior prognóstico (Kanayama et al., 2023). No entanto, a compreensão acerca do CaP permanece limitada entre os homens residentes na África Subsaariana, mesmo diante do reconhecimento do risco elevado nesse grupo populacional (Kyei et al., 2020). Consequentemente, as taxas de incidência tendem a ser subestimadas, em virtude

do baixo nível de conscientização, da realização mínima de triagens e da restrita disponibilidade de serviços de saúde (Kyei et al., 2020).

A obesidade e a alimentação inadequada configuram-se como fatores de risco para o CaP (MA et al, 2008). Estudos anteriores demonstraram que a obesidade está associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de formas avançadas de CaP, além de estar correlacionada a um pior prognóstico clínico em comparação com indivíduos não obesos (Pérez-Cornago et al., 2022). Valores elevados de índice de massa corporal (IMC, kg/m²) têm sido consistentemente associados a um risco aumentado de ocorrência de CaP em sua forma mais agressiva e letal, em comparação a indivíduos com IMC mais baixo (Kelly et al., 2017).

1.2 Estágios e Sintomas

O câncer de próstata evolui do estágio I ao IV, caracterizando-se inicialmente pela restrição das células malignas à glândula prostática, com posterior invasão de estruturas adjacentes e, em estágios mais avançados, disseminação para linfonodos e outros órgãos (Dess et al., 2020).

No estágio I, o câncer está confinado à próstata e geralmente é assintomático (Johansson et al., 2004), com PSA usualmente inferior a 10 ng/mL. Pode ser detectado por biópsia ou incidentalmente durante cirurgias realizadas por outras condições. A lesão costuma afetar até metade de um lobo e pode não ser visível em exames de imagem nem palpável ao toque retal (Natasza M Posieslski, MD, 2025).

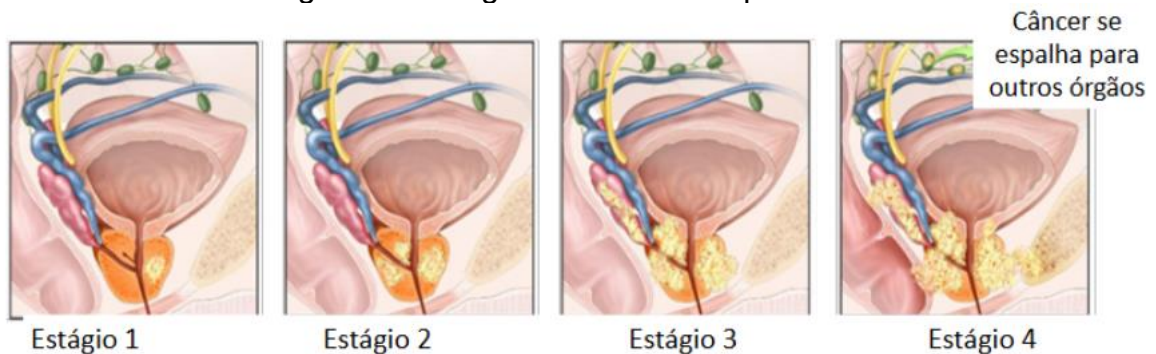
No estágio II, o câncer está mais desenvolvido do que no estágio I, mas ainda confinado à próstata (*National Cancer Institute*, 2025). Esse estágio é subdividido em IIA e IIB. No estágio IIA, a neoplasia é geralmente detectada por biópsia ou incidentalmente durante procedimentos cirúrgicos, com níveis de PSA entre 10 e 20 ng/mL, podendo comprometer até mais da metade de um lobo prostático (Lee S, 2025). Já no estágio IIB, o tumor está presente em ambos os lobos da próstata, podendo ou não ser detectado por exame digital retal ou por imagem, e o nível de PSA pode ser igual ou superior a 20 ng/mL (*National Cancer Institute*, 2025). Nesse estágio, alguns pacientes podem apresentar sintomas urinários leves, como jato fraco, aumento da frequência miccional - especialmente noturna - e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Em casos menos comuns, pode ocorrer

hematúria ou hematospermia. No entanto, muitos permanecem assintomáticos (Kania et al., 2025).

No estágio III, o câncer ultrapassa a cápsula prostática e invade as vesículas seminais (Dess et al., 2020), podendo apresentar sintomas urinários obstrutivos, dor pélvica e disfunção erétil (Natasza M Posieslski, MD, 2025).

No estágio IV, a neoplasia se dissemina para tecidos adjacentes, linfonodos regionais e órgãos distantes, especialmente ossos, manifestando-se com dor óssea severa, incontinência urinária ou fecal e sintomas sistêmicos associados à doença metastática (*National Cancer Institute*, 2025).

Figura 4 - Estágios do câncer de próstata



Legenda: Representação dos estágios evolutivos do câncer de próstata, desde a restrição das células malignas à glândula prostática até a invasão de tecidos adjacentes e a formação de metástases em órgãos distantes, caracterizando o estágio IV. Fonte adaptada de: *Prostate Cancer Treatment* (PDQ).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico do CaP é realizado através da associação de exames bioquímicos, de imagem com biópsia e da clínica do indivíduo afetado. O exame digital de toque retal é comumente realizado para avaliar alterações a nível de tamanho e consistência do tecido prostático. A quantificação dos níveis do Antígeno Específico Prostático (PSA) é o teste mais utilizado para o rastreamento do câncer de próstata, atualmente (Ferlay, 2010). Contudo, mesmo sendo amplamente utilizado, o exame de PSA apresenta uma precisão diagnóstica limitada, variando entre 20% e 40% nos casos de CaP. Isso se deve ao fato de que atividade física, a presença de prostatites ou outras alterações benignas, como a hiperplasia prostática benigna (HPB), também

podem causar elevação nos níveis de PSA, o que pode resultar em falsos positivos (Albuquerque-Castro et al., 2024). Em virtude dessas limitações, torna-se essencial a busca por alternativas mais precisas e menos invasivas para o rastreamento da doença. Nesse contexto, a identificação e incorporação de biomarcadores moleculares têm se mostrado estratégias promissoras para aprimorar o diagnóstico e o acompanhamento do CaP.

1.4 Biomarcadores

Um biomarcador é uma característica mensurável que serve como indicador de processos biológicos fisiológicos, condições patológicas ou respostas a exposições ambientais e intervenções terapêuticas (Chen et al., 2024). Em um estudo que analisou biópsias seriadas de 2.500 homens, foi observado que cerca de 25% dos casos de CaP não foram detectados na biópsia inicial (Roehl et al, 2002). As taxas de detecção nas biópsias subsequentes foram de 17% na segunda, 14% na terceira e 11% na quarta, evidenciando a possibilidade de falsos negativos nos exames iniciais (Roehl et al, 2002). A adoção de testes moleculares como ferramenta auxiliar no diagnóstico pode contribuir para a redução de biópsias desnecessárias, resultando em uma significativa economia de custos no manejo clínico do CaP (Aubry et al., 2013).

Nos últimos anos, o aprofundamento do conhecimento sobre os aspectos biológicos e moleculares do CaP tem viabilizado a identificação de inúmeros biomarcadores, como o Antígeno Prostático Específico (*PSA*), marcadores moleculares como a Alfa-Metilacil-Coenzima A racemase (*AMACR*) e a Calicreína humana 2 (*HK2*) (Chen et al., 2023). Esses avanços permitiram a incorporação progressiva desses marcadores aos procedimentos diagnósticos convencionais, bem como às ferramentas de estratificação de risco e de definição de condutas terapêuticas mais personalizadas (Lee et al., 2024). Os biomarcadores auxiliam na tomada de decisões terapêuticas ao indicar quais intervenções possuem maior potencial de eficácia para determinado paciente (Chen et al., 2023). Dessa forma, contribuem para a redução de tratamentos desnecessários e para a diminuição do risco de reações adversas (Chen et al., 2023).

1.4.1 Biomarcadores associados ao Câncer de Próstata

1.4.1.1 *Kallikrein-3 (KLK3)*

O *Kallikrein 3 (KLK3)*, também é conhecido como gene responsável por codificar o antígeno específico prostático (PSA). O PSA é uma enzima presente no fluido seminal, e sua secreção é realizada pelas células epiteliais luminais e pelas células localizadas ao redor da região interna dos ácinos prostáticos. Pode ser detectada no sangue, na urina e no sêmen (Lilja, 2003). Os genes da família *KLK* estão localizados na região 19q13 do cromossomo 19 e são responsáveis pela codificação de 15 serina proteases, constituindo a maior família de proteases presentes no genoma humano (Wang et al., 2018). Embora existam controvérsias significativas em relação às práticas de rastreamento com o PSA, sua ampla implementação tem sido associada a uma redução considerável na mortalidade por câncer de próstata (Siegel et al, 2018). No entanto, a baixa especificidade do teste também contribuiu para o aumento do sobrediagnóstico e do sobretratamento, especialmente em casos de neoplasias indolentes, que provavelmente não evoluiriam para quadros clínicos graves ou fatais (Kornberg et al, 2018).

1.4.1.2 Proteína Tumoral *P53 (TP53)*

O gene *TP53*, classificado como um supressor tumoral, é responsável pela produção da proteína *p53*, um fator de transcrição que desempenha papel fundamental na regulação do ciclo celular e na divisão das células. Alterações somáticas que comprometem a função desse gene são frequentemente observadas e estão associadas ao surgimento do câncer de próstata resistente à castração (CRPC) (Quigley et al., 2018). Mutações no gene *TP53* também são frequentemente vinculadas à progressão para o câncer de próstata neuroendócrino associado ao tratamento (t-NEPC), assim como às variantes metastáticas da doença.

1.4.1.3 *Homeobox B13 (HOXB13)*

O gene *Homeobox B13* foi identificado como um fator de risco a partir dos estudos dirigidos por Ewing e colaboradores (2012). *HOXB13* é um gene pertencente

à família *homeobox* (*HOX*), que codifica fatores de transcrição essenciais para o desenvolvimento embrionário, especialmente na organização do eixo ântero-posterior (Darst et al., 2022). *HOXB13*, assim como outros genes *HOX*, está envolvido na regulação do ciclo celular em diversos tecidos e tem papel relevante no CaP (Jung et al., 2004). A superexpressão de *HOXB13* em linhagens celulares de câncer de próstata inibiu a atividade do fator de transcrição TCF4, resultando na interrupção do ciclo celular na fase G1, devido à redução da expressão de reguladores essenciais como *ciclina D1* e *c-Myc* (Jung et al., 2004). Huang e Cai (2014) demonstraram que o alelo de risco do polimorfismo rs339331, localizado na região 6q22 do cromossomo 6, promove um aumento na afinidade de ligação dos fatores de transcrição *HOXB13*, receptor de andrógeno (AR) e *FOXA1* ao promotor do gene *RFX6*, resultando na ativação transcricional desse gene e contribuindo para a progressão e maior agressividade do CaP.

1.4.1.4 *Breast cancer gene 2 (BRCA2)*

Mutações no gene *BRCA2* são fortes indicadores de CaP (Castro, 2012). Alterações no gene *BRCA2* estão fortemente ligadas a um risco significativamente elevado de desenvolver CaP - entre 2,5 e 8,6 vezes maior até os 65 anos de idade. Essas mutações também estão associadas ao aparecimento precoce da doença, ao comportamento mais agressivo dos tumores, à maior propensão à metástase e à redução nas taxas de sobrevivência (Castro et al., 2013). Pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) portadores de mutações no gene *BRCA2* apresentaram acentuada instabilidade genômica no eixo gênico *MED12L/MED12*, o qual está fortemente associado à progressão metastática da doença. Essa instabilidade pode justificar a agressividade distinta observada nos tumores que carregam essas alterações genéticas (Taylor, 2017).

Tendo em vista a importância desses genes para identificar, rastrear e definir o estágio do CaP, diversos testes adjuvantes baseados em biomarcadores vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de estimar o risco da doença e, assim, evitar a realização de biópsias prostáticas desnecessárias (Kachuri et al., 2019). Isso também pode contribuir para a redução de efeitos adversos, como ansiedade, sangramentos, risco de infecções que eventualmente demandem hospitalização, além das

implicações psicológicas associadas ao diagnóstico de câncer de próstata (Boehm, 2023).

Um biomarcador ideal deve apresentar alta sensibilidade e especificidade, ser reprodutível, de fácil aplicabilidade clínica e permitir mensurações quantificáveis. Além disso, deve ser custo-efetivo, fornecer resultados objetivos e de fácil interpretação pelos profissionais de saúde, bem como ser aplicável de maneira eficaz em diferentes grupos étnico-raciais (Kachuri et al., 2019).

O CaP é uma das neoplasias malignas mais incidentes em homens, constituindo importante causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Apesar da ampla utilização do antígeno prostático específico (PSA) no rastreamento, sua baixa especificidade leva a falsos positivos e sobrediagnósticos, limitando sua efetividade como marcador isolado (Srinivasan et al., 2024).

Nos últimos anos, avanços em biologia molecular têm permitido identificar genes de relevância clínica para diagnóstico, prognóstico e tratamento. O *KLK3*, gene associado ao *PSA*, apresenta variantes genéticas que influenciam os níveis séricos e estão correlacionadas ao risco de doença agressiva (Srinivasan et al., 2024). O *TP53* permanece como um dos genes mais relevantes na oncogênese prostática, sendo suas mutações relacionadas à resistência à castração e à progressão metastática (Hoang et al., 2024). O gene *HOXB13* foi identificado como fator de risco genético significativo, especialmente em homens com histórico familiar, e está associado à detecção precoce e à agressividade da doença (Sulaiman et al., 2024).

Alterações em genes de reparo do DNA, como *BRCA2*, conferem comportamento mais agressivo ao tumor, maior instabilidade genômica e menor sobrevida global, indicando papel prognóstico fundamental (Kensler et al., 2022). Além disso, estudos recentes mostram que variantes germinativas em *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* e *PALB2* impactam negativamente a resposta à terapia hormonal em pacientes com doença avançada (Kimura et al., 2022). Em contrapartida, estratégias que ajustam os níveis de PSA com base em variantes genéticas têm se mostrado promissoras para reduzir biópsias desnecessárias e aumentar a acurácia diagnóstica (Kachuri et al., 2023).

Considerando a elevada incidência e heterogeneidade clínica do CaP, torna-se essencial investigar biomarcadores moleculares que complementem ou superem as limitações dos métodos convencionais. Assim, este trabalho teve como objetivo revisar os principais biomarcadores associados ao CaP, com foco em *KLK3*, *TP53*,

HOXB13, e *BRCA2*, discutindo sua aplicabilidade clínica, limitações e perspectivas futuras.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos bancos de dados PubMed, Lilacs e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2020 e 2025. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos originais e *clinical trials*. As palavras-chave selecionadas para a pesquisa incluíram: genes, biomarcadores, câncer de próstata, *TP53*, *HOXB13*, *KLK3*, *BRCA2* e diagnóstico. A busca foi realizada nos idiomas português e inglês.

3. RESULTADOS

3.1 *KLK3* (PSA)

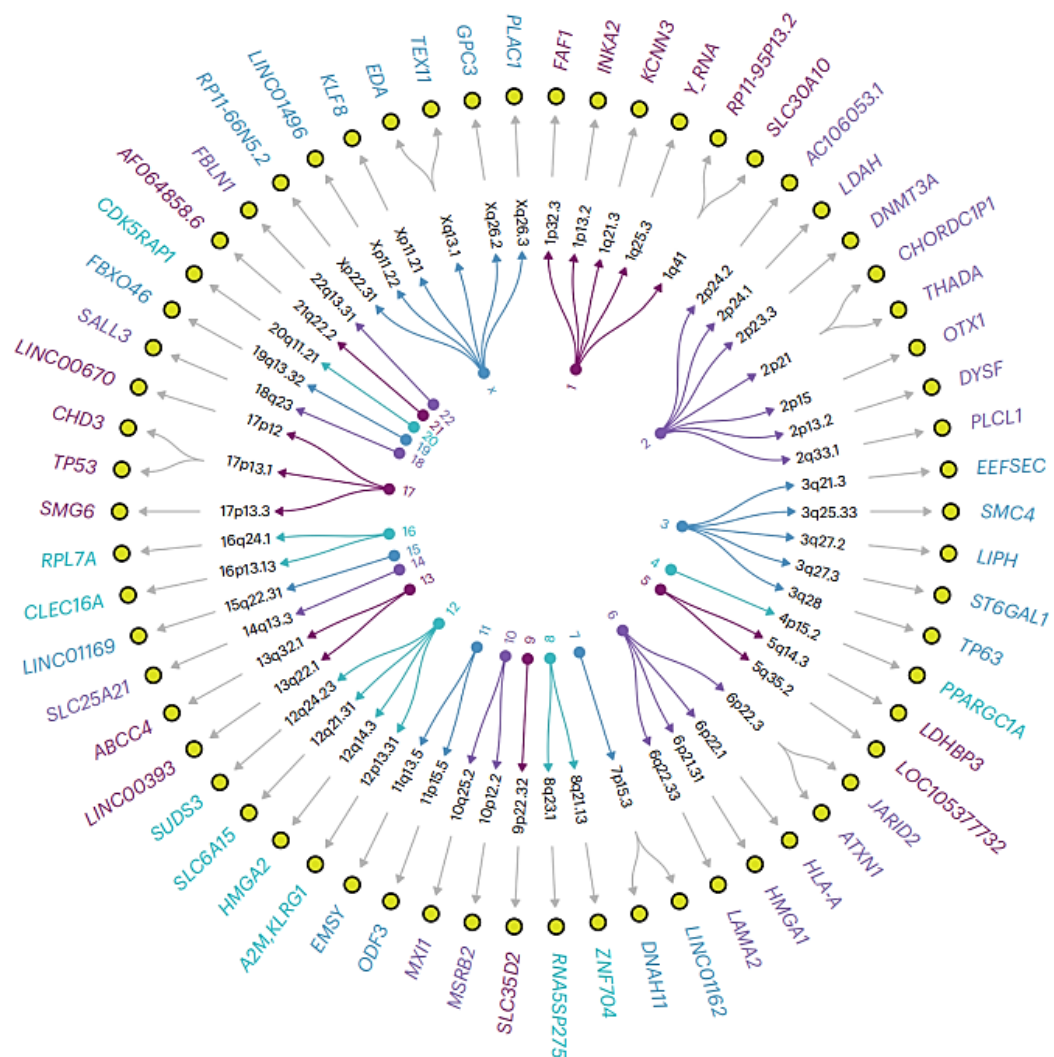
O estudo de Kachuri et al. (2023) analisou 95.768 homens sem diagnóstico prévio de CaP, todos com níveis de *PSA* ≤ 10 ng·mL⁻¹, com o objetivo de identificar variantes genéticas associadas à variação constitutiva do *PSA* e avaliar o impacto do ajuste genético nos valores de *PSA* (*PSA*^G). A amostra foi composta por participantes de diferentes ancestralidades: 85.824 indivíduos de ascendência europeia (EUR), 3.509 de ascendência africana (AFR), 3.337 de ascendência asiática (EAS) e 3.098 de ascendência hispânica/latina (HIS/LAT). A partir desses dados, foi conduzida uma análise de associação genômica ampla (GWAS) para identificar variantes genéticas associadas aos níveis de *PSA*. As análises foram inicialmente estratificadas por ancestralidade e, em seguida, combinadas em uma meta-análise multiancestral, permitindo uma visão mais abrangente das variantes envolvidas.

Com base nos resultados da GWAS, foi desenvolvido um escore poligênico para *PSA* (*PGS_PSA*), que incorporou aproximadamente 1,1 milhão de variantes genéticas (SNPs) associadas à variação dos níveis do marcador. Esse escore foi validado em coortes independentes, como o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) e o *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), confirmando sua associação robusta com as variações observadas no *PSA*. Posteriormente, o valor do *PSA* de cada indivíduo foi ajustado de acordo com seu escore genético, resultando no *PSA* ajustado geneticamente (*PSA*^G). O impacto desse ajuste foi avaliado por meio de

simulações que compararam a classificação dos indivíduos em relação ao limiar clínico que indica a necessidade de biópsia prostática.

Foram identificadas 128 variantes independentes em 90 citobandas com significância genômica ($P < 5 \times 10^{-8}$) (Figura 5). A pontuação poligênica construída (*PGS_PSA*) explicou aproximadamente 9,61% da variabilidade constitutiva do *PSA*. A heritabilidade estimada variou entre 0,30 e 0,41, dependendo do método aplicado.

Figura 5 - Variantes observadas no GWAS

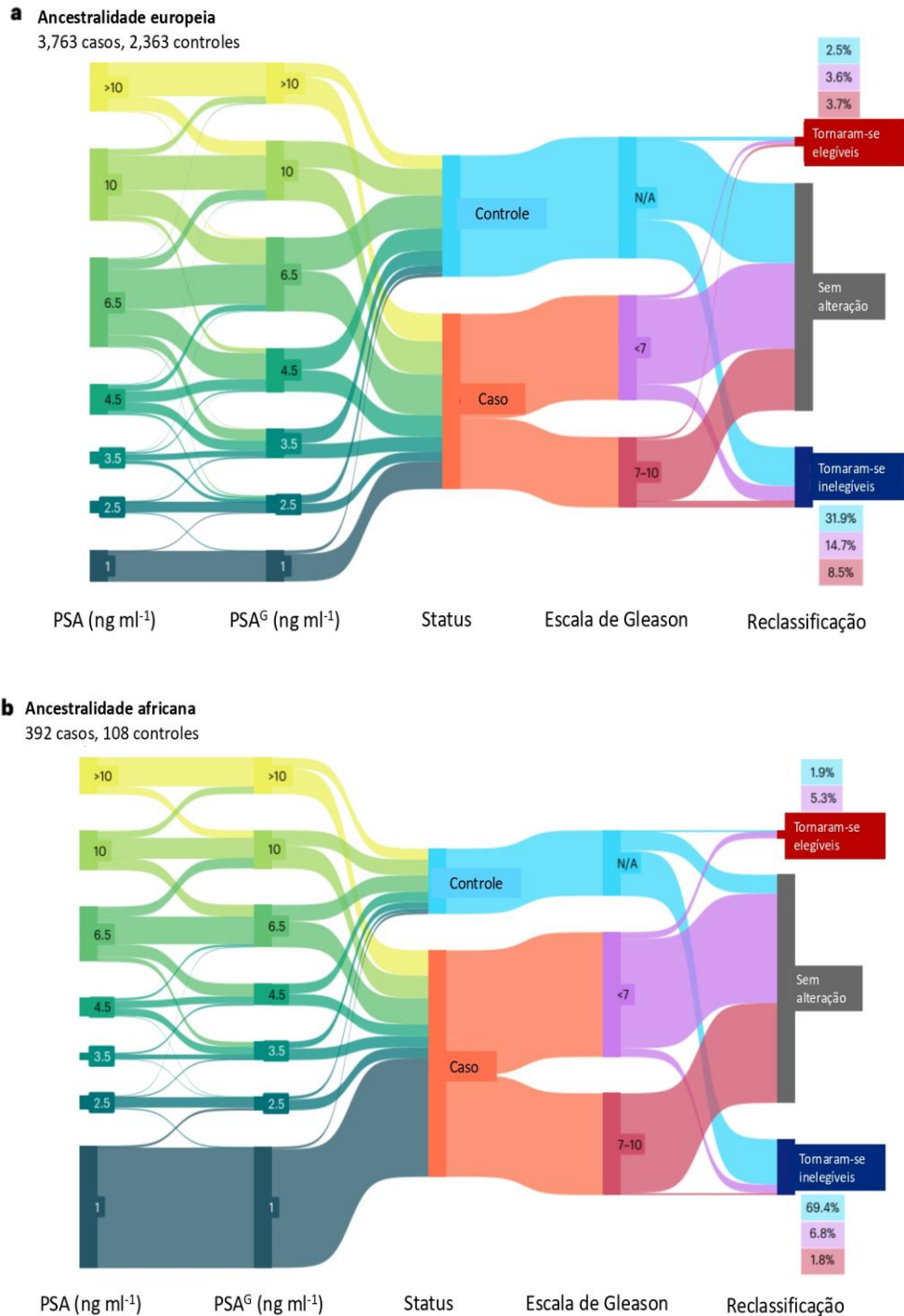


Legenda: Dendrograma circular com 128 variantes do PSA em 90 citobandas com significância genômica ($P < 5 \times 10^{-8}$). Fonte: Kachuri et al, 2023.

Nos conjuntos de validação (PCPT e SELECT), o *PSA* geneticamente ajustado apresentou forte correlação com o *PSA* não ajustado ($r \approx 0,84-0,85$). Ao aplicar o limiar clínico de $4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$:

- 31,9% dos homens com biópsia negativa foram reclassificados para abaixo do limiar, evitando indicação de biópsia;
- 2,5% foram reclassificados para acima do limiar;
- A reclassificação líquida entre homens sem câncer foi de +29,3%;
- Entre os homens com câncer, observou-se reclassificação líquida de -8,6%, principalmente em tumores de baixo grau (Gleason < 7).

Figura 6 - Influência do PSA ajustado geneticamente na elegibilidade para biópsias



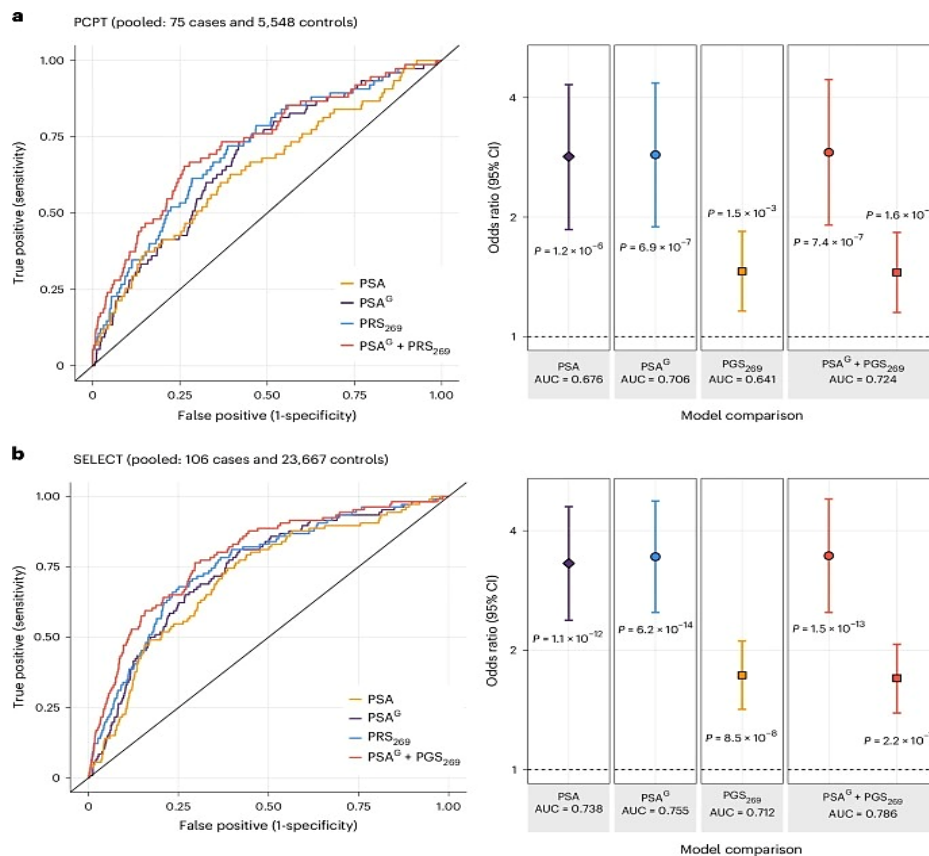
Legenda: Diagrama de Sankey representando a redistribuição dos valores de *PSA* após o ajuste genético (*PSA^G*) em homens de ancestralidade europeia (Figura A) (3.763 casos e 2.363 controles) e em homens de ancestralidade africana (Figura B) (392 casos e 108 controles). O gráfico mostra o fluxo entre as faixas de *PSA* original e ajustado, o status clínico (caso ou controle), o escore de Gleason e a reclassificação dos indivíduos quanto à elegibilidade para biópsia. Após o ajuste genético, observou-se que cerca de 3,7% dos participantes tornaram-se elegíveis e aproximadamente 32% tornaram-se inelegíveis para biópsia, indicando que a correção genética pode reduzir falsos positivos e melhorar a precisão no rastreamento do câncer de próstata. Fonte: adaptada de Kachuri et al, 2023.

O PSA^g apresentou melhor discriminação para doença agressiva em relação ao PSA bruto:

- $OR = 3,44$ ($P = 6,2 \times 10^{-14}$) e $AUC = 0,755$ para PSA^g .
- $OR = 3,31$ e $AUC = 0,738$ para PSA não ajustado.

A combinação do PSA^g com a PGS para risco de CaP resultou em $AUC = 0,786$, superior ao uso da PGS isolada ($AUC = 0,712$) (Figura 7).

Figura 7 - Associações genéticas ao câncer de próstata agressivo



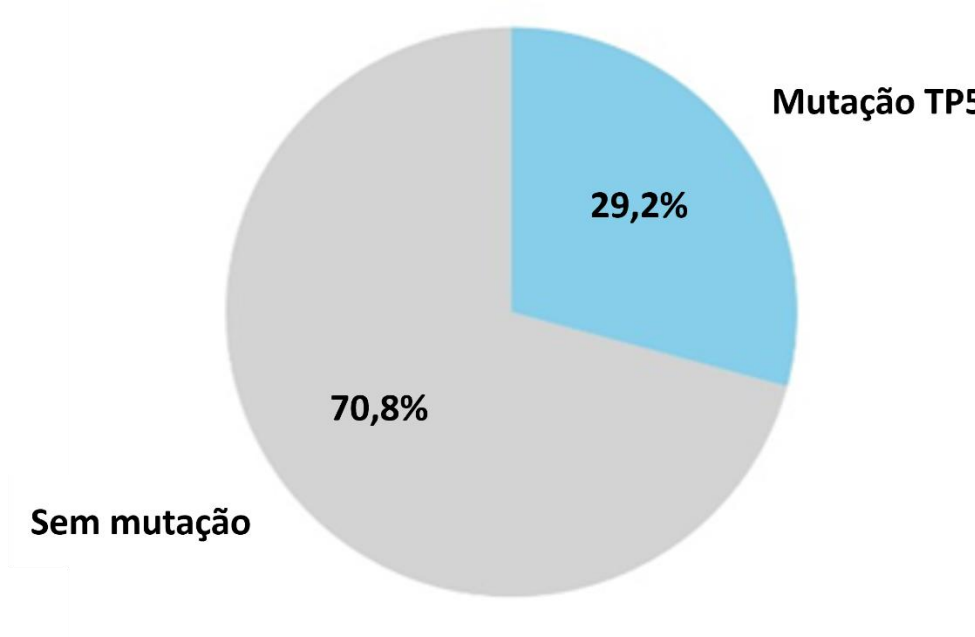
Legenda: Odds ratio (OR) dos modelos preditivos de câncer de próstata agressivo. O modelo $PSA^g + PRS_{269}$ apresentou a associação mais forte e significativa com o risco da doença ($p = 2,2 \times 10^{-7}$). Fonte: Kachuri et al. (2023).

Os efeitos foram mais consistentes em indivíduos de ascendência europeia, com menor desempenho em populações de outras origens devido à menor representatividade nas coortes de descoberta.

3.2 TP53

No estudo de Hoan et al, (2024) foram analisados 531 pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (mCSPC). Entre eles, 155 (29,2 %) apresentaram mutações em *TP53*, sendo que a maioria (85,16 %) ocorreu no domínio de ligação ao DNA. As mutações do tipo *dominant-negative* (*DN-TP53*) – que produzem uma proteína mutante capaz de inativar a função da p53 normal – corresponderam a uma proporção significativa desses casos (Figura 8).

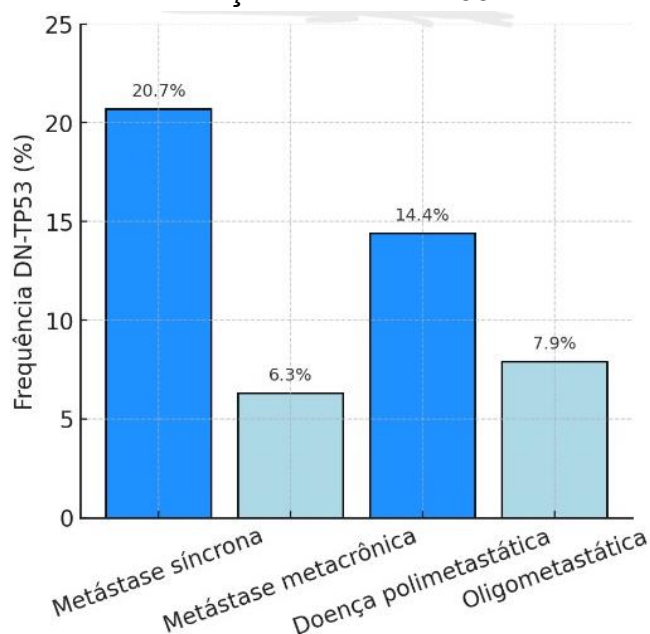
Figura 8 - Frequência de mutações *TP53* em pacientes com mCSPC (n=531)



Legenda: observa-se que aproximadamente 30% dos pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração apresentaram mutações no gene *TP53*.
Fonte adaptada de: Hoang et al., 2024.

A presença de *DN-TP53* mostrou associação com características clínicas mais agressivas: foi mais frequente em pacientes com metástases síncronas do que metacrônicas (20,7 % vs. 6,3 %; $p < 0,01$), bem como em casos de doença polimetastática em comparação à oligometastática (14,4 % vs. 7,9 %; $p < 0,01$) (Figura 9).

Figura 9 - Associações clínicas de pacientes com CaP que apresentam mutações em DN-*TP53*



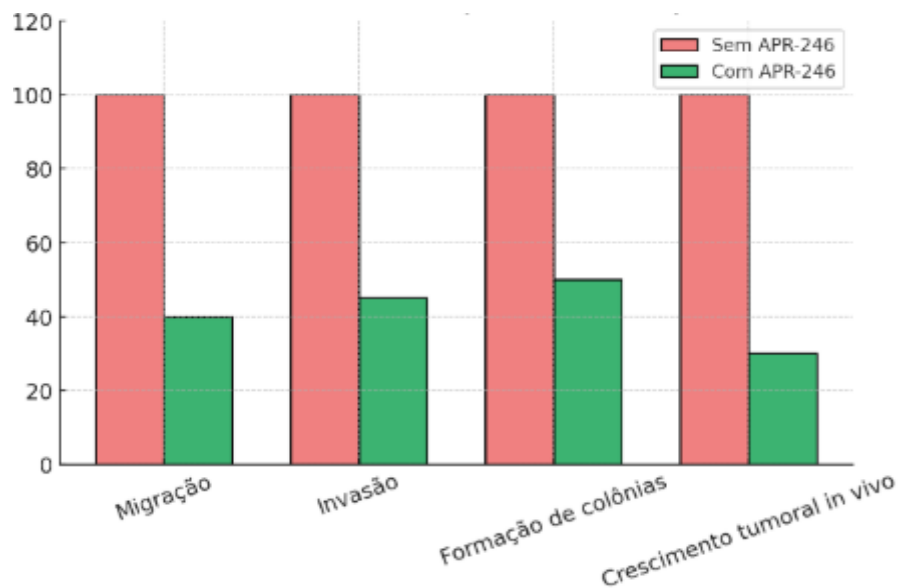
Legenda: Demonstra-se que mutações *DN-TP53* são mais frequentes em pacientes com metástases síncronas (diagnosticadas junto ao tumor primário) e em casos de doença polimetastática, indicando um quadro mais agressivo. Fonte adaptada de: Hoang et al., 2024

Na análise de sobrevida, pacientes com *DN-TP53* apresentaram menor sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) em relação ao grupo sem mutação em *TP53* (HR 1,97; IC95 % 1,31–2,98; $p < 0,01$). De forma semelhante, houve redução da sobrevida global (OS) nesse subgrupo (HR 2,05; IC95 % 1,14–3,68; $p = 0,02$).

Nos estudos funcionais *in vitro*, utilizando linhagens celulares isogênicas *22Rv1*, observou-se que células com mutação *TP53 R175H* apresentaram aumento da migração, invasão e formação de colônias em comparação às células *TP53* selvagem. Análises de expressão gênica indicaram enriquecimento de vias associadas ao movimento celular nas células mutantes.

O tratamento das células *22Rv1 TP53 R175H* com o composto *APR-246* (25–80 μM) resultou em redução significativa da migração, invasão e formação de colônias ($p < 0,01$ em todos os testes). Em modelos *in vivo*, o *APR-246* demonstrou inibição dependente da dose no crescimento tumoral, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Figuras 10 e 11).

Figura 10 – Efeito do composto *APR-246*



Legenda: Observa-se que o tratamento experimental com *APR-246* reduziu significativamente a migração, invasão, formação de colônias e crescimento tumoral em células e modelos animais com mutação *TP53*. Fonte adaptada de Hoang et al., 2024.

Figura 11 – Uso do *APR-246* em células com *TP53* *in vivo*



Legenda: Efeito do *APR-246* no tamanho tumoral em células 22Rv1 com *TP53* selvagem (*WT*) e mutante (*R175H*), mostrando redução do volume com o aumento da dose. Fonte: Hoang et al., 2024.

3.3 *HOXB13*

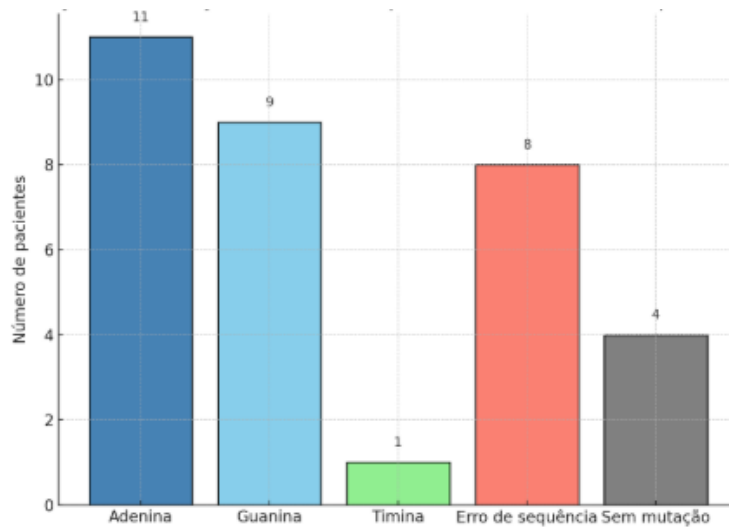
Sulaiman e Salih (2024) identificaram 21 alterações no gene *HOXB13* em um estudo que incluiu 33 pacientes com CaP e 23 indivíduos saudáveis. A idade média dos pacientes foi de $64,7 \pm 9,8$ anos, significativamente maior em comparação ao grupo controle ($58,83 \pm 11,76$ anos; $p = 0,047$) (Sulaiman; Salih, 2024).

Entre os pacientes, observou-se que 21 indivíduos (63,64%) relataram história familiar de CaP, contra 6 indivíduos (26,09%) no grupo controle ($p = 0,006$). Quanto ao tabagismo, foi identificado em 20 pacientes (60,61%), comparado a 3 controles (13,04%), diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Os níveis séricos de *PSA* apresentaram diferença marcante entre os grupos: a média foi de $76,58 \pm 27,42$ ng/mL nos pacientes, enquanto no grupo controle foi de $7,22 \pm 4,23$ ng/mL ($p < 0,001$).

Na análise genética, mutações no gene *HOXB13* foram identificadas em 29 dos 33 pacientes (87,88%), enquanto nenhum dos controles apresentou variantes. Entre os tipos de mutação detectados, observou-se: mutação do tipo adenina em 11 pacientes (33,33%); mutação do tipo guanina em 9 pacientes (27,27%); mutação do tipo timina em 1 paciente (3,03%); e erros de sequência em 8 pacientes (24,24%). Apenas 4 pacientes (12,12%) não apresentaram alterações em *HOXB13*. No grupo controle, 23 indivíduos (100%) não apresentaram mutações ($p < 0,001$) (Figura 12).

Figura 12 - Distribuição das mutações *HOXB13* em pacientes com CaP (n=33)



Legenda: Observa-se maior frequência de mutações em adenina (33,33 %) e guanina (27,27 %), seguidas por erros de sequência (24,24 %), enquanto mutações em timina (3,03 %) foram raras. Apenas 12,12 % dos pacientes não apresentaram mutações no gene. Fonte adaptada de: Sulaiman; Salih 2024)

3.4 *BRCA2*

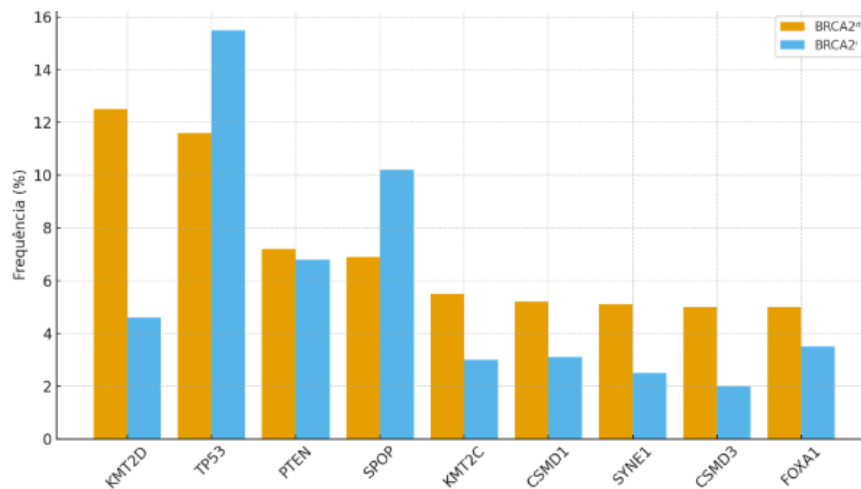
Kensler e colaboradores (2022) analisaram 2.536 amostras de adenocarcinoma de próstata primário e 899 metastáticos, com dados disponíveis de variantes de nucleotídeo único (SNVs), alterações de número de cópia (CNAs) ou variantes estruturais (SVs). Entre os tumores primários, 138 (5,4%) apresentaram deficiência em *BRCA2* (*BRCA2^d*), enquanto 2.398 mantiveram o gene intacto (*BRCA2ⁱ*). Nos casos metastáticos, 85 apresentaram deficiência em *BRCA2*. Nos tumores primários *BRCA2^d*, observaram-se 53 SNVs patogênicas, 74 CNAs, sete SVs e quatro amostras com múltiplos eventos deletérios envolvendo *BRCA2*.

A carga mutacional total (TMB) mostrou-se mais elevada em tumores primários *BRCA2^d* quando comparados aos *BRCA2ⁱ*, entretanto, não foram encontradas diferenças significativas na carga de mutações patogênicas após correção para múltiplos testes.

Em relação às mutações gênicas, o gene *KMT2D* apresentou a maior frequência de SNVs patogênicas nos tumores primários *BRCA2^d* (12,5%), sendo

significativamente mais frequente do que em $BRCA2^i$ (4,6%). O gene *TP53* foi o segundo mais frequente nos tumores primários $BRCA2^d$ (11,6%), embora sem diferença estatística em relação aos $BRCA2^i$ (15,5%). Além disso, genes como *PTEN*, *SPOP*, *KMT2C*, *CSMD1*, *SYNE1*, *CSMD3* e *FOXA1* apresentaram SNVs patogênicas com frequência $\geq 5\%$ em tumores $BRCA2^d$ (Figura 13).

Figura 13 - Frequência de SNVs patogênicas em genes selecionados



Legenda: Distribuição das mutações nos genes *KMT2D*, *TP53*, *PTEN*, *SPOP*, *KMT2C*, *CSMD1*, *SYNE1*, *CSMD3* e *FOXA1* em tumores $BRCA2$ deficientes ($BRCA2^d$) e não deficientes ($BRCA2^i$). Fonte adaptada: Kensler et al, 2022).

As análises de número de cópias revelaram deleções homozigotas em *RB1*, *NEK3* e *APC*, mais frequentes nos tumores primários $BRCA2^d$. Nos tumores metastáticos, a deleção homozigota de *RB1* foi significativamente mais prevalente em $BRCA2^d$ do que em $BRCA2^i$. Em relação às variantes estruturais, observou-se maior frequência de fusões *TMPRSS2-ETV1* nos tumores metastáticos $BRCA2^d$ quando comparados aos $BRCA2^i$, enquanto as fusões *TMPRSS2-ETS* em tumores primários não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Ao comparar tumores primários e metastáticos com deficiência em *BRCA2*, verificou-se que alguns genes, como *FOXA1*, apresentaram diferenças nominais de frequência de mutações, e que as deleções homozigotas de *RB1* ocorreram com maior frequência em tumores metastáticos $BRCA2^d$.

3.5 *HOXB13*, *KLK3* e *BRCA2*

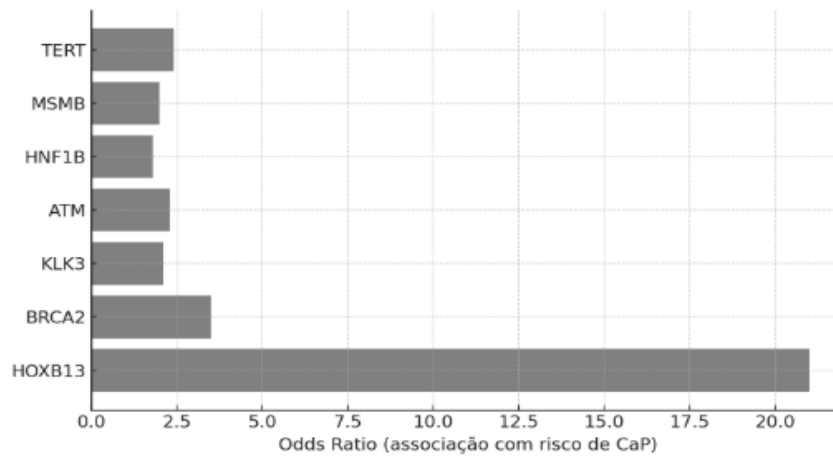
O estudo de Schaid et al. (2021), intitulado “*Two-stage Study of Familial Prostate Cancer by Whole-exome Sequencing Identifies Novel Germline Risk Loci*”, teve como objetivo identificar variantes germinativas associadas ao risco de CaP, especialmente em casos familiares e de alta agressividade. Para isso, foi conduzido um estudo em duas fases, combinando técnicas de sequenciamento de nova geração com análises estatísticas robustas.

Na primeira fase, foi realizado o *whole-exome sequencing* (WES) de 491 casos de CaP – selecionados por apresentarem histórico familiar significativo ou fenótipo agressivo – e 429 controles sem histórico da doença. Já na segunda fase, os genes mais relevantes identificados na etapa inicial foram analisados por meio de um painel de captura customizada (*custom capture sequencing*) em uma coorte independente, composta por 2.917 casos e 1.899 controles. Essa abordagem permitiu refinar as associações genéticas encontradas e confirmar potenciais loci de risco.

Os dados obtidos foram submetidos a testes de associação tanto em nível de variante única (*single variant*) quanto em nível de gene (*gene-based analyses*), utilizando métodos como *burden tests* e *Sequence Kernel Association Test – Optimal* (*SKAT-O*). Esses testes permitiram avaliar o impacto de múltiplas variantes raras dentro de um mesmo gene, ajustando para possíveis variáveis de confusão e assegurando a consistência estatística dos resultados.

Entre os principais achados, destacaram-se variantes patogênicas e de risco moderado em genes já reconhecidos na literatura, como *HOXB13*, *BRCA2* e *KLK3*, além de outros genes previamente associados ao CaP, como *ATM*, *FAM111A*, *EMSY*, *HNF1B*, *MSMB*, *PCAT1*, *PRSS3* e *TERT* (Figura 14).

Figura 14 – Genes confirmados associados ao risco de CaP



Legenda: Principais genes previamente estabelecidos na literatura e confirmados no estudo de Schaid et al. (2021) como associados ao risco de CaP. Os genes *HOXB13*, *BRCA2* e *KLK3* apresentaram as maiores associações, com *HOXB13* destacando-se pela variante G84E (rs138213197) e *BRCA2* por mutações associadas à falha na recombinação homóloga. *KLK3* mostrou associação significativa tanto com predisposição ao CaP quanto com variação nos níveis séricos de PSA. Fonte: Adaptado de Schaid et al. (2021).

O gene *HOXB13* apresentou uma das associações mais significativas de todo o estudo. A variante germinativa *missense* rs138213197 (G84E) foi fortemente associada ao risco aumentado de CaP, tanto em indivíduos com histórico familiar quanto em casos esporádicos, apresentando um *odds ratio* aproximado de 21. Esse achado reforça o papel de *HOXB13* como um importante marcador germinativo de predisposição hereditária ao CaP.

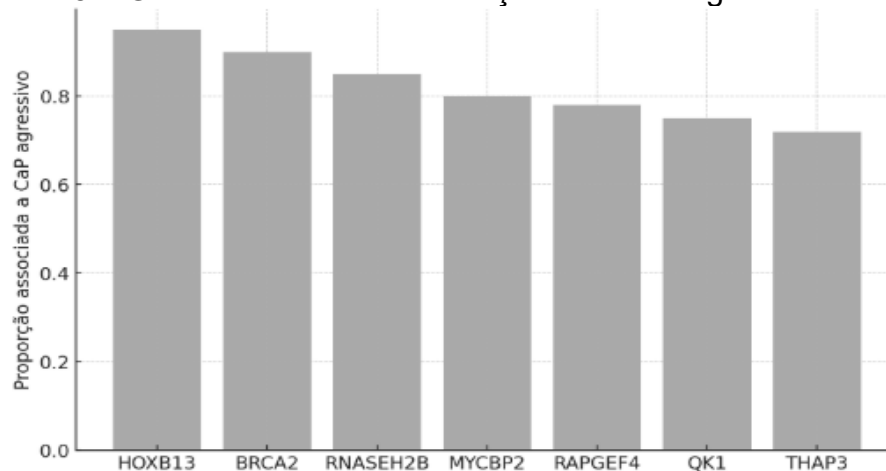
Da mesma forma, variantes no gene *BRCA2*, conhecido pela sua função na reparação de DNA por recombinação homóloga, também foram significativamente associadas ao risco aumentado de CaP, especialmente em formas agressivas da doença. Essa relação confirma que mutações em *BRCA2* contribuem não apenas para a suscetibilidade ao CaP, mas também para a sua progressão e pior prognóstico clínico.

O gene *KLK3*, responsável pela codificação do antígeno prostático específico (PSA), apresentou variantes associadas tanto ao risco de desenvolvimento de CaP quanto à modulação dos níveis séricos de PSA, sugerindo um papel duplo – como marcador diagnóstico e como possível modulador biológico da doença.

Além desses, o estudo identificou dez novos genes potencialmente relacionados ao risco hereditário de CaP, incluindo *QK1*, *MYCBP2*, *RAPGEF4*,

RNASEH2B e *THAP3*. A maioria desses genes apresentou maior associação com casos de CaP agressivo, sugerindo uma possível contribuição para a progressão tumoral (Figura 15).

Figura 15 – Genes com maior associação a formas agressivas do CaP



Legenda: Distribuição dos genes mais fortemente associados a casos agressivos de CaP, evidenciando *HOXB13* e *BRCA2* como principais marcadores de predisposição e progressão tumoral. Genes adicionais, como *RNASEH2B*, *MYCBP2*, *RAPGEF4*, *QK1* e *THAP3*, também apresentaram relação significativa com fenótipos clínicos de maior agressividade. Fonte: Adaptado de Schaid et al. (2021).

De acordo com os autores, embora as variantes em *HOXB13*, *BRCA2* e *KLK3* tenham se mostrado altamente relevantes, a identificação de novos genes candidatos amplia o entendimento da base genética do CaP, reforçando a importância do sequenciamento de exoma em estudos familiares e de alto risco.

4. DISCUSSÃO

Os resultados analisados neste trabalho reforçam o papel fundamental dos biomarcadores genéticos na melhoria do diagnóstico, prognóstico e rastreamento do câncer de próstata (CaP). A integração entre genes como *KLK3*, *TP53*, *HOXB13* e *BRCA2* evidencia a complexidade molecular da doença e a complementaridade entre marcadores de risco hereditário, predisposição tumoral e resposta terapêutica.

O gene *KLK3*, responsável pela codificação do antígeno prostático específico (PSA), continua sendo o principal marcador clínico utilizado para o rastreamento do CaP. No entanto, o estudo de Kachuri et al. (2023) demonstrou que o ajuste genético

dos níveis de PSA (PSA^G) aumenta a precisão diagnóstica, reduzindo biópsias desnecessárias e aprimorando a discriminação entre tumores indolentes e agressivos. A identificação de 128 variantes independentes associadas à variação do PSA confirma que fatores genéticos influenciam significativamente sua expressão sérica (Shi et al., 2023). Essa constatação reforça que a interpretação do PSA não deve ser isolada, mas considerada em conjunto com o perfil genético do indivíduo. Dessa forma, o *KLK3* funciona como um elo entre o diagnóstico tradicional e os avanços genômicos, integrando-se a outros genes que determinam a biologia e a agressividade tumoral.

Entre esses genes, o *TP53* se destaca como um dos principais alvos de progressão e resistência terapêutica. Mutações nesse gene foram identificadas em aproximadamente 30% dos casos de câncer de próstata metastático sensível à castração (Hoang et al., 2024), e estão associadas a fenótipos mais agressivos, especialmente nos casos de doença polimetastática. Essas alterações afetam a proteína *p53*, responsável pela regulação do ciclo celular e da apoptose, comprometendo mecanismos de reparo e favorecendo a expansão clonal de células malignas (Zhang et al., 2022). O impacto negativo sobre a sobrevida livre de progressão e sobrevida global observado em portadores de mutações *DN-TP53* confirma seu papel prognóstico adverso (Zhang et al., 2022). Além disso, estudos funcionais demonstraram que o composto *APR-246* é capaz de restaurar parcialmente a função da *p53* mutante, reduzindo a migração e invasão celular (Hoang et al., 2024). Esses achados abrem novas perspectivas terapêuticas, especialmente quando se considera que outros genes de reparo do DNA, como *BRCA2*, compartilham mecanismos moleculares interligados com *TP53*.

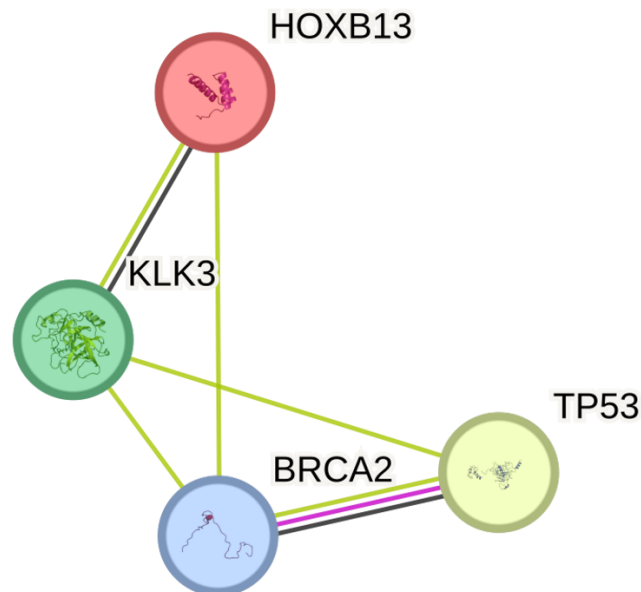
O *BRCA2*, envolvido na recombinação homóloga e na manutenção da estabilidade genômica, tem sido amplamente reconhecido por sua associação a tumores de comportamento mais agressivo. Kensler e colaboradores (2022) observaram que tumores com deficiência em *BRCA2* (*BRCA2^d*) apresentam maior carga mutacional total, co-alterações em genes como *RB1* e *KMT2D*, além de fusões *TMPRSS2-ETV1* com alta frequência em casos metastáticos. Essas características configuram um subtipo molecular distinto, associado à resistência terapêutica e ao mau prognóstico (Swami et al., 2022). Assim como em *TP53*, a perda da integridade genômica decorrente de mutações em *BRCA2* contribui para a progressão tumoral e

a instabilidade cromossômica, o que demonstra como os dois genes convergem em vias moleculares relacionadas à agressividade do CaP.

O *HOXB13*, por sua vez, representa um marcador de predisposição hereditária, sendo especialmente relevante em casos familiares. A variante germinativa *G84E* confere risco aumentado de três a cinco vezes para o desenvolvimento do câncer de próstata (Ewing et al., 2012). Estudos recentes demonstram que mutações nesse gene estão associadas a níveis elevados de PSA, histórico familiar e detecção precoce da doença (Sulaiman; Salih, 2024). *HOXB13* participa da regulação do desenvolvimento prostático e interage com o receptor de andrógeno (*AR*), influenciando diretamente a transcrição de genes que promovem a proliferação celular (Kurihara et al., 2022). Esse papel regulador conecta o *HOXB13* aos efeitos funcionais observados em *KLK3*, uma vez que ambos são modulados por vias dependentes de andrógenos. Assim, as alterações em *HOXB13* podem afetar indiretamente os níveis de PSA e, conseqüentemente, a interpretação clínica do marcador.

A interação funcional entre *HOXB13*, *BRCA2* e *TP53* também reforça a importância de uma análise integrada dos biomarcadores. Enquanto *HOXB13* atua como gene de susceptibilidade germinativa, *BRCA2* e *TP53* estão envolvidos em vias somáticas de reparo e controle celular. Essa inter-relação explica por que tumores hereditários associados a *HOXB13* frequentemente apresentam comportamento mais agressivo e maior instabilidade genômica quando combinados a mutações em genes de reparo, como *BRCA2* (Castro et al., 2013). Schaid et al. (2021) destacaram que a presença concomitante de variantes em *HOXB13*, *BRCA2* e *KLK3* potencializa o risco hereditário, ampliando a predisposição e modulando a expressão dos níveis de PSA. Assim, esses genes formam um eixo molecular que conecta predisposição genética, expressão do marcador clínico e comportamento tumoral (Figura 16).

Figura 16 - Rede de integração das proteínas



Legenda: Rede de interação proteica entre os produtos dos genes *HOXB13*, *KLK3*, *BRCA2* e *TP53*. Fonte: Elaborado pela autora a partir de dados obtidos em STRING (2025).

Do ponto de vista clínico, a integração entre esses biomarcadores representa um avanço expressivo rumo à medicina personalizada. O uso do PSA ajustado geneticamente (PSA^G) pode otimizar estratégias de rastreamento, enquanto a identificação de mutações em *TP53* e *BRCA2* permite prever o comportamento clínico e orientar terapias específicas (Zhu et al., 2023). Da mesma forma, o rastreamento de *HOXB13* em pacientes com histórico familiar contribui para a identificação precoce de indivíduos sob maior risco, possibilitando acompanhamento direcionado.

Portanto, a análise conjunta de *KLK3*, *TP53*, *HOXB13* e *BRCA2* demonstra que a compreensão integrada dos mecanismos genéticos do câncer de próstata é essencial para aprimorar o diagnóstico, reduzir intervenções invasivas e direcionar condutas terapêuticas mais eficazes. A combinação entre biomarcadores moleculares e parâmetros clínicos tradicionais aponta para um modelo de rastreamento mais preciso e menos subjetivo, capaz de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo em que promove uma abordagem de medicina personalizada baseada em evidências genômicas recentes.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou a relevância dos biomarcadores genéticos no aprimoramento do diagnóstico e rastreamento do câncer de próstata, destacando o papel dos genes *KLK3*, *TP53*, *HOXB13* e *BRCA2* na compreensão da biologia tumoral e na personalização do cuidado clínico.

A análise da literatura demonstrou que a integração de marcadores moleculares ao rastreamento tradicional pode aumentar a precisão diagnóstica, reduzir biópsias desnecessárias e contribuir para a identificação precoce de casos de maior agressividade. Esses achados reforçam a importância da incorporação de testes genéticos na rotina clínica, ampliando a capacidade preditiva e prognóstica dos métodos convencionais.

De forma geral, os avanços na biologia molecular têm permitido a transição para uma medicina mais personalizada, em que o perfil genético do paciente orienta estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento. A aplicação clínica desses biomarcadores representa um passo importante para otimizar o manejo do CaP e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE-CASTRO, Â. et al. Redefining prostate cancer risk stratification: a pioneering strategy to estimate outcome based on Ki67 immunoscore. **Biomarker Research**, v. 12, n. 1, 1 ago. 2024.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Prostate Cancer?** Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html>>.

AUBRY, W. et al. Budget impact model: epigenetic assay can help avoid unnecessary repeated prostate biopsies and reduce healthcare spending. **PubMed**, v. 6, n. 1, p. 15–24, 1 jan. 2013.

BOEHM, B. E. et al. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2185–2185, 22 jan. 2023.

CASTRO, E. et al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 14, p. 1748–1757, 10 maio 2013.

CASTRO, E.; EELES, R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. **Asian Journal of Andrology**, v. 14, n. 3, p. 409–414, 23 abr. 2012.

CHEN, J.-Y. et al. Biomarkers for Prostate Cancer: From Diagnosis to Treatment. **Diagnostics**, v. 13, n. 21, p. 3350–3350, 31 out. 2023.

CHEN, J.-Y. et al. Integrated analysis identifies GABRB3 as a biomarker in prostate cancer. **BMC Medical Genomics**, v. 17, n. 1, p. 41–41, 29 jan. 2024.

DARST, Burcu F. et al. A rare germline HOXB13 variant contributes to risk of prostate cancer in men of African ancestry. **European urology**, v. 81, n. 5, p. 458-462, 2022.

DESS, Robert T. et al. Development and validation of a clinical prognostic stage group system for nonmetastatic prostate cancer using disease-specific mortality results from

the international staging collaboration for cancer of the prostate. **JAMA oncology**, v. 6, n. 12, p. 1912-1920, 2020.

EWING, C. M. et al. Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk. **The New England journal of medicine**, v. 366, n. 2, p. 141–149, 12 jan. 2012.

FERLAY, J.; PARKIN, D. M.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 4, p. 765–781, mar. 2010.

GIONA, S. The Epidemiology of Prostate Cancer. **Exon Publications**, p. 1–15, 27 maio 2021.

HOANG, T. et al. TP53 structure–function relationships in metastatic castrate-sensitive prostate cancer and the impact of APR-246 treatment. **The Prostate**, v. 84, n. 1, p. 87–99, 9 out. 2024.

HUANG, H.; CAI, B. G84E mutation in HOXB13 is firmly associated with prostate cancer risk: a meta-analysis. **Tumor Biology**, v. 35, n. 2, p. 1177–1182, 13 set. 2014.

IBGE - AGÊNCIA DE NOTÍCIAS. **Sobre a Divulgação do Censo Demográfico 2022**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/>>.

INCA. **O que é câncer?** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>.

INCA. **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>.

INCA. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>>.

INSTITUTO ONCOGUIA. **O câncer**. Disponível em: <<https://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-cancer/12/1/>>.

JOHANSSON, Jan-Erik et al. Natural history of early, localized prostate cancer. **Jama**, v. 291, n. 22, p. 2713-2719, 2004.

JUNG, C. et al. HOXB13 Homeodomain Protein Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells by the Negative Regulation of T-Cell Factor 4. **Cancer Research**, v. 64, n. 9, p. 3046–3051, 1 maio 2004.

KACHURI, L. et al. Genetically adjusted PSA levels for prostate cancer screening. **Nature Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1412–1423, 1 jun. 2023.

KANIA, E. et al. Advances and Challenges in Prostate Cancer Diagnosis: A Comprehensive Review. **Cancers**, v. 17, n. 13, p. 2137, 25 jun. 2025.

KENSLER, K. H. et al. The tumor mutational landscape of BRCA2-deficient primary and metastatic prostate cancer. **npj Precision Oncology**, v. 6, n. 1, 17 jun. 2022.

KIMURA, H. et al. Prognostic significance of pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, ATM and PALB2 genes in men undergoing hormonal therapy for advanced prostate cancer. **British Journal of Cancer**, v. 127, n. 9, p. 1680–1690, 19 ago. 2022.

KORNBERG, Z. et al. Genomic biomarkers in prostate cancer. **Translational Andrology and Urology**, v. 7, n. 3, p. 459–471, 1 jun. 2018.

KURIHARA, S. et al. Variants in HOXB13, G132E and F127C, Are Associated With Prostate Cancer Risk in Japanese Men. **Cancer Diagnosis & Prognosis**, v. 2, n. 5, p. 542–548, 30 ago. 2022.

KYEI, M. Y. et al. Treatment of localized prostate cancer and use of nomograms among urologists in the West Africa sub-region. **Pan African Medical Journal**, v. 36, n. 1, 6 ago. 2020.

LEE, S. **Stages of prostate cancer**. Disponível em: <<https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/prostate/staging>>.

LILJA, H. Biology of prostate-specific antigen. **Urology**, v. 62, n. 5, Supplement 1, p. 27–33, 1 nov. 2003.

MA, J. et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 11, p. 1039–1047, nov. 2008.

MAI, Zhipeng et al. Analysis of the origin and invasion of prostate cancer from autopsy and radical prostatectomy specimens. **Translational Cancer Research**, v. 13, n. 2, p. 651, 2024.

MARIMA, Rahaba et al. Prostate cancer disparities and management in southern Africa: Insights into practices, norms and values. **Cancer Management and Research**, p. 3567-3579, 2022.

KANAYAMA et al. Clinical and Functional Analyses of an African-ancestry Gain-of-function HOXB13 Variant Implicated in Aggressive Prostate Cancer. **European Urology Oncology**, v. 7, n. 4, p. 751–759, 6 out. 2023.

KIM, Daniel W. et al. Association of age with risk of adverse pathological findings at radical prostatectomy in men with Gleason score 6 prostate cancer. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 4, p. e202041-e202041, 2020.

NATASZA M POSIELSKI, MD. **Prostate Cancer Staging: TNM Classification for Prostate Cancer**. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/2007051-overview>>. Acesso em: 14 nov. 2025.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>>.

PEREZ-CORNAGO, Aurora et al. Adiposity and risk of prostate cancer death: a prospective analysis in UK Biobank and meta-analysis of published studies. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 143, 2022.

QUIGLEY, D. A. et al. Genomic Hallmarks and Structural Variation in Metastatic Prostate Cancer. **Cell**, v. 174, n. 3, p. 758-769.e9, jul. 2018.

RISQUES, Rosa Ana; KENNEDY, Scott R. Aging and the rise of somatic cancer-associated mutations in normal tissues. **PLoS genetics**, v. 14, n. 1, p. e1007108, 2018.

ROEHL, K. A.; ANN, J.; CATALONA, W. J. Serial Biopsy Results in Prostate Cancer Screening Study. **The Journal of Urology**, v. 167, n. 6, p. 2435–2439, 1 jun. 2002.

SCHAID, D. J. et al. Two-stage Study of Familial Prostate Cancer by Whole-exome Sequencing and Custom Capture Identifies 10 Novel Genes Associated with the Risk of Prostate Cancer. v. 79, n. 3, p. 353–361, 1 mar. 2021.

SHI, M. et al. Clinical consequences of a genetic predisposition toward higher benign prostate-specific antigen levels. **EBioMedicine**, v. 97, p. 104838–104838, 20 out. 2023.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7–30, jan. 2018.

SRINIVASAN, S. et al. A PSA SNP associates with cellular function and clinical outcome in men with prostate cancer. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 6 nov. 2024.

SULAIMAN, K. M.; HAMA SALIH, R. M. Study of HOXB13 Gene Variants in Prostate Cancer Patients. **Cureus**, v. 16, n. 10, p. e72513, 2024.

SWAMI, Umang et al. Genomic landscape of advanced prostate cancer patients with BRCA1 versus BRCA2 mutations as detected by comprehensive genomic profiling of cell-free DNA. **Frontiers in oncology**, v. 12, p. 966534, 2022.

TAYLOR, R. A. et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. **ProQuest**, p. 13671, 1 jan. 2017.

WANG, C. et al. Mining human cancer datasets for kallikrein expression in cancer: the “KLK-CANMAP” Shiny web tool. **Biological Chemistry**, v. 399, n. 9, p. 983–995, 25 set. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/en>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO. **Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/cancer>>.

ZHANG, W. et al. Deciphering the Increased Prevalence of TP53 Mutations in Metastatic Prostate Cancer. **Cancer Informatics**, v. 21, jan. 2022.

ZHU, Honghui et al. Prognostic value of genomic mutations in metastatic prostate cancer. **Heliyon**, v. 9, n. 3, 2023.