Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 3, n.1, p. 33-36 jan./dez. 2025. DOI: 10.61229/mpj.v3i1.88

4ª edição do Simpósio de Iniciação Científica e ao 2º Encontro de Pós-Graduandos do Instituto Mário Penna. 2º Encontro da Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia. 4ª edição do Simpósio Mário Penna de Atualizações em Oncologia

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL MUTACIONAL DO *GENE SPEN* E O PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

ASSOCIATION BETWEEN SPEN MUTATIONS AND THE PROGNOSIS OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS

Dayane Freitas Diniz
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
ORCID: 0009-0001-0635-5879
E-mail: dayane.diniz@mariopenna.org.br

Carolina Pereira de Souza Melo
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0001-9698-5817
E-mail: carolina.melo@mariopenna.org.br

Ana Luiza de Freitas Magalhães Gomes
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
ORCID: 0009-0004-0711-020X
E-mail: analuizafmg@gmail.com

Fábio Ribeiro Queiroz
Laboratório de Pesquisa translacional em Oncologia, Núcleo de Ensino, Pesquisa e Inovação, Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0003-0238-5787
E-mail: fabio.queiroz@mariopenna.org.br

Paulo Guilherme de Oliveira Salles
Afiliação: Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna/ Laboratório de Pesquisa Translacional em Oncologia, Instituto Mário Penna
ORCID: 0000-0001-8839-3491
E-mail: paulo.salles@mariopenna.org.br

Palavras-chave: SPEN; neoplasias de mama triplo negativo; perda de função; câncer de mama; metástase; prognóstico.

Data de submissão: 10/11/2025.
Data de aprovação: 10/07/2026.

RESUMO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo agressivo de câncer, caracterizado pela ausência de expressão de receptores de estrógeno, progesterona e HER2, limitando suas opções terapêuticas. O gene repressor transcricional da família spen (*SPEN*) é considerado um supressor tumoral, participando de vias fundamentais de controle do ciclo celular, como a via Notch e a via de sinalização do

estrogênio, na qual atua como modulador negativo deste hormônio por meio da repressão do receptor de estrogênio α (ERα). Ambas as vias estão envolvidas na proliferação e diferenciação celular, fatores importantes para estudos de processos de oncogênese. Estudos mostram que mutações de perda de função do gene SPEN podem estar associadas a uma disfunção no controle do ciclo celular, levando ao início de processos patológicos. Por esta razão, este estudo investigou a hipótese de uma possível associação entre mutações no gene SPEN e a progressão e a ocorrência de metástase no CMTN.

2. OBJETIVO

Este estudo tem como finalidade estudar o perfil mutacional do gene SPEN em pacientes com CMTN para maior compreensão de seu impacto na progressão da tumorigênese.

3. METODOLOGIA

O DNA de 11 pacientes com CMTN foi extraído de amostras tumorais fixadas em formalina e incluídas em parafina (FFPE), amplificado com o painel multimodal pan-cancer Qiaseq (QIAGEN) e sequenciado com o sistema Illumina NextSeq 550. Para o processamento das leituras brutas e a identificação de variantes, foi utilizado o programa CLC Genomics (QIAGEN). A classificação das variantes com relação ao seu potencial de patogenicidade foi realizada com o programa QIAGEN Clinical Insight (QCI, QIAGEN).

4. RESULTADOS

As pacientes recrutadas apresentaram idades entre 35 e 76 anos (mediana = 51 anos), com sobrevida global média de 27,6 ± 19,0 meses. Cinco pacientes foram classificadas nos estadios I ou II da classificação FIGO e seis nos estadios III ou IV. No total, foram identificadas 207 variantes no gene *SPEN* sendo 19 benignas/provavelmente benignas, 176 de significado incerto (VUS) e 12 provavelmente patogênicas (PP). As 12 mutações PP estavam presentes em 5 (45%) das 11 pacientes, todas preditas como causadoras de perda de função gênica. Dessas, duas pacientes (40%) apresentaram

metástases e vieram à óbito. Evidências pré-clínicas mostraram que SPEN atua como supressor tumoral, regulando negativamente a transcrição de alvos do ERα e contribuindo para a progressão do câncer de mama por meio da ativação da via de sinalização PI3K/AKT e do aumento da proliferação celular. Portanto, as variantes PP em *SPEN* observadas neste estudo sugerem uma possível contribuição para o desenvolvimento de metástase e o pior prognóstico de pacientes com CMTN.

5. CONCLUSÃO

Apesar de limitado pelo pequeno tamanho amostral, nossos achados sugerem uma associação entre variantes que resultem na perda de função do gene *SPEN* e a progressão e pior prognóstico de pacientes com CMTN. Estudos complementares com uma coorte mais ampla e ensaios funcionais in vitro são necessários para a validação desses resultados.

REFERÊNCIAS

1. Dai C, Barnes H, Medford A, Putur A, Keenan J, Moy B, et al. Abstract PO2-13-02: Detection of SPEN mutations in advanced breast cancer by circulating tumor cell-free DNA. Cancer Res. 2024 May 2; 84 (9_Supplement): PO2-13-02. doi: https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PO2-13-02.

2. Légaré S, Cavallone L, Mamo A, Chabot C, Sirois I, Magliocco D, et al. The Estrogen Receptor Cofactor SPEN Functions as a Tumor Suppressor and Candidate Biomarker of Drug Responsiveness in Hormone-Dependent Breast Cancers. Cancer Res. 2015 Oct 15;75(20):4351-63. doi: https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-3475.

3. Emeish S.M, El-Amayreh L.Z.A, Emeish C, Fallouh J. 323P SPEN: Unraveling breast cancer's genetic symphony — Prognostic significance and therapeutic insights. Annals of Oncology, Volume 35, S35. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.262.

NOTAS

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Indicar a autoria com baseado em contribuições substanciais: (a) Concepção e elaboração do manuscrito, (b) Coleta e Análise de dados, (c) Discussão dos resultados, (d) Revisão e aprovação final do artigo.
Dayane Freitas Diniz: A-B-C-D.
Carolina Pereira de Souza Melo: A-B-C-D.
Ana Luiza de Freitas Magalhães Gomes: A-B-C.
Fábio Ribeiro Queiroz: A-B.
Paulo Guilherme de Oliveira Salles: A-D.

FINANCIAMENTO

Ministério da Saúde (Pronon – Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica; NUP 25000.020618/2019-35), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; APQ-02564-22) e Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (RED 00059-23).

APROVAÇÃO ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Mário Penna (CAEE: 82703418.8.0000.5121).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos autores e instituições parceiras — NEPI/Instituto Mário Penna, PUC-MG e UFMG — pelo apoio técnico e científico, e às instituições de fomento Ministério da Saúde, FAPEMIG e Rede Mineira de Pesquisa Translacional em Oncologia (ReMPTO). Agradecemos também o apoio técnico da equipe do Biobanco de Tumores do Instituto Mário Penna e o apoio científico da pesquisadora Dra. Letícia da Conceição Braga.