



## ESTUDO DO POLIMORFISMO rs4646450 DO GENE *CYP3A5* EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EXPOSTAS E NÃO EXPOSTAS A AGROTÓXICOS

VACARIO, Beatriz Geovana Leite<sup>1,\*</sup>, SERPELONI, Gustavo Rafael Mazzaron Barcelos<sup>3</sup>; Juliana Mara<sup>2</sup>; PANIS, Carolina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Universidade de Londrina, Londrina, PR.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento da Biologia Geral, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR

<sup>3</sup> Universidade Federal de São Paulo, Santos, SP

beatriz.geovana@uel.br

**Introdução:** O câncer de mama é o segundo que mais acomete mulheres brasileiras e, diferentes fatores podem afetar seu desenvolvimento e progressão, incluindo a exposição ocupacional. A região sudoeste do estado do Paraná tem uma economia centralizada na agricultura e agronegócio e, nessa localidade, foi observada uma alta ocorrência de tumores de mama com pior prognóstico principalmente em mulheres ocupacionalmente expostas a agrotóxicos. Sabe-se que longos períodos de exposição a agrotóxicos podem ocasionar estresse oxidativo, o qual por meio da ação de espécies reativas promove danos ao material genético. A família de enzimas hepáticas Citocromo P450 (*CYP450*) é responsável pela metabolização de diversos xenobióticos, como os agrotóxicos, podendo participar também da ativação ou inativação de medicamentos utilizados no tratamento de tumores. A subfamília *CYP3A5*, expressa no tecido mamário, está envolvida na maioria dos processos de metabolização e, polimorfismos em seus genes codificadores implicam na alteração da funcionalidade da proteína, comprometendo o resultado desejado no tratamento selecionado para o câncer de mama. **Objetivo:** Dessa maneira, a fim de esclarecer se há associação entre a exposição a agrotóxicos e a presença do polimorfismo da enzima *CYP3A5*\*3 (rs4646450), com a agressividade do câncer de mama, realizou-se um estudo retrospectivo e prospectivo, quantitativo, de caráter exploratório. **Método:** Amostras de sangue periférico de 140 pacientes com câncer de mama expostas a agrotóxicos e 105 pacientes com câncer de mama não expostas foram coletadas entre maio de 2017 a dezembro de 2021. Todas as mulheres participaram de maneira voluntária, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e preencheram questionário pessoal. A genotipagem do polimorfismo foi realizada pela técnica de PCR em tempo real aplicando a sonda TaqMan. Através da quimiluminescência de alta sensibilidade avaliou-se o estresse oxidativo por meio da dosagem de óxido nítrico. Os testes estatísticos de regressão logística multinominais foram aplicados pelo programa IBM SPSS Statistics 23, para avaliar o impacto do polimorfismo rs4646450 no gene *CYP3A5*, sobre a ocorrência do câncer de mama, ajustados para as variáveis exposição agrotóxicos, quimioresistência, recidiva, e concentração de óxido nítrico. **Resultados:** Os resultados apontam uma frequência predominante do genótipo GG 44,4%, em seguida heterozigoto AG 30% e raro AA 12,8%. Através da regressão logística observou-se que não houve associação significativa entre o polimorfismo e a quimioresistência, concentração de óxido nítrico, e recidiva, com  $p > 0,05$ . Entretanto, houve associação significativa entre o genótipo AA com a exposição a agrotóxicos (odds ratio = 0,458; intervalo de confiança 95%: 0,220-0,953,  $p = 0,037$ ), aparentando executar um papel de proteção a exposição a agrotóxicos. Pacientes que apresentam o genótipo GG e são expostas a agrotóxicos tem duas vezes mais chance de desenvolver tumor de mama mais agressivo (odds ratio = 2,024;  $p = 0,048$ ; intervalo de confiança = 1,007-4,067). **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que o polimorfismo rs4646450 aparenta não estar relacionado com certos parâmetros de pior

prognóstico, mas parece ser um fator de risco para tumores mais agressivos de mama em pacientes que são expostas ocupacionalmente a agrotóxicos. Pretende-se posteriormente aumentar o número amostral, o que poderá mostrar outras associações significativas com os parâmetros já analisados.

**Palavras-chave:** agrotóxicos; câncer de mama; óxido nítrico; polimorfismo.

**Financiamento:** CAPES; CNPq

**CAAE:** 35524814.4.0000.0107