

## **Impacto da exposição aos agrotóxicos no perfil clinicopatológicos de pacientes com câncer de mama portadoras do polimorfismo rs7838135 no gene *UGT2B7***

VACARIO, Beatriz Geovana Leite; SERPELONI, Juliana Mara; SILVA, Isabely Mayara; RECH Daniel, PANIS, Carolina

Departamento de Biologia Geral – Universidade Estadual de Londrina.

O câncer de mama feminino é a neoplasia maligna que mais mata mulheres no mundo. Na região Sudoeste do estado do Paraná, em razão de sua economia concentrada na agricultura e agronegócio, foi constatado que mulheres expostas ocupacionalmente a agrotóxicos possuem tumores de pior prognóstico. Xenobióticos como os agrotóxicos são metabolizados no organismo humano em um processo celular de duas fases; a primeira realizada principalmente pelas enzimas da família citocromo P450 (CYPs) e a segunda por enzimas de conjugação como as da família UDP-glucuronosyl transferase (UGTs). As enzimas UGT2B são importantes na detoxificação de uma variedade de compostos endógenos e exógenos, incluindo agrotóxicos, gerando metabólitos do estresse oxidativo que são conhecidos por modificar o desfecho do câncer de mama para prognósticos ruins. Dessa forma, a presença de polimorfismos em seus genes pode modificar o seu metabolismo, influenciando diretamente na suscetibilidade e/ou prognóstico de cânceres relacionados à exposição ocupacional. Portanto, para avaliar uma possível associação entre a exposição aos agrotóxicos, o polimorfismo de único nucleotídeo rs7438135 no gene *UGT2B7* (G>A) e o câncer de mama, realizou-se um estudo retrospectivo e prospectivo, quantitativo, de caráter exploratório. Para este fim, amostras de sangue periférico de pacientes com câncer de mama expostas e não expostas a agroquímicos foram coletadas entre maio de 2017 a dezembro de 2021 no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão-PR. A genotipagem do polimorfismo foi realizada pela técnica de PCR em tempo real aplicando a sonda TaqMan. Os parâmetros de estresse oxidativo avaliados foram o perfil de lipoperoxidação (LOx), a quantificação dos metabólitos do óxido nítrico (NOx) e avaliação da capacidade antioxidante total plasmática (TRAP). As análises estatísticas indicaram que a presença do polimorfismo (genótipo GA ou AA) impacta de forma significativa o perfil de estresse oxidativo das pacientes expostas aos agroquímicos. Os parâmetros índice de proliferação celular (Ki67), subtipos tumorais, agressividade do tumor e estratificação de risco diferiram entre as mulheres expostas portadoras do polimorfismo. Quando avaliadas às concentrações de NOx, foram observados resultados significantes nos parâmetros receptor de progesterona positivo (RP+), estratificação de risco, agressividade, índice Ki-67 e grau histológico do tumor nas mulheres expostas aos agrotóxicos. No entanto, o impacto do polimorfismo parece ser mais relevante no perfil antioxidante, no qual resultados estatísticos mostram que mulheres expostas apresentam diminuição significativa na TRAP. De forma geral, nossos resultados mostram que mulheres primeiramente diagnosticadas com indicativo de melhor prognóstico, como as com os tumores dos subtipos luminal A e luminal B (RE+ e RP+), quando expostas a agrotóxicos e na presença do polimorfismo rs7438135, apresentaram aumento do estresse oxidativo e

nitrosativo. Considerando-se o papel do estresse oxidativo em todas as etapas da carcinogênese, bem como o papel dos agrotóxicos como potenciais agentes carcinogênicos, a presença do polimorfismo rs7438135 no gene *UGT2B7* se mostra como um fator que pode piorar a condição destas pacientes em longo prazo, especialmente se considerarmos que pacientes portadoras de bom prognóstico farão tratamentos e *follow-up* menos intensos ao longo da doença.

Palavras-chave: estresse oxidativo; metabolismo; SNP