

# Análise do polimorfismo dos genes CYP17, GSTM1 e receptor de progesterona (PROGINS) e sua relação com a determinação da densidade mamária em mulheres após a menopausa sem terapia hormonal

## Study of CYP17, GSTM1 and progesterone receptor (PROGINS) genes polymorphism and mammographic density in postmenopausal women without hormonal therapy

Autor: Danielle Chambó

Orientador: Prof. Dr Cláudio Kemp

Co-orientador: Prof. Dr Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências, em 9 de fevereiro de 2006

**Introdução:** a densidade mamográfica é um dos fatores preditivos para o risco de câncer de mama e sua extensão está diretamente relacionada com o estado pós-menopáusicos. No entanto, algumas pacientes permanecem com mamas densas, mesmo na menopausa. Esta condição pode ter sua explicação em bases genéticas. Os genes que codificam as proteínas envolvidas na biossíntese, ação e metabolização dos hormônios esteróides são polimórficos, o que pode explicar as variações individuais do nível hormonal e conseqüentemente da densidade mamária. A constante necessidade de se buscar marcadores que possam auxiliar na prevenção primária do câncer de mama e na seleção de pacientes de alto risco (densidade mamária determinada pela individualidade genética humana) incentivaram-nos a realizar este estudo. **Objetivos:** analisar a presença de polimorfismo dos genes CYP17 (gene que codifica a enzima citocromo p450  $\alpha$ 17 – responsável pela biossíntese dos esteróides DHEA e androstenediona), GSTM1 (responsável pela metabolização de esteróides sexuais) e receptores de progesterona (PROGINS) e sua relação com a determinação do padrão mamográfico. **Métodos:** foram incluídas 123 pacientes na pós-menopausa, não usuárias de terapia hormonal e sem alterações mamárias (clínicas ou mamográficas). Todas foram submetidas a mamografia bilateral e a densidade mamária foi determinada por dois observadores independentes, de acordo com o sistema ACR-BI-RADS® 2003. Para se obter o valor absoluto de densidade as mamografias foram digitalizadas e a densidade calculada por meio do histograma de escala de cinza do *software* ADOBE PHOTOSHOP® 6.0. Amostras de raspado bucal

foram obtidas para extração do DNA, a qual foi realizada segundo protocolo do KIT GFX®. Após extração do DNA, a PCR-RFLP (reação de cadeia de polimerase – *restriction fragment length polymorphism*) foi realizada para análise do polimorfismo do CYP17, GSTM1 e receptor de progesterona. **Resultados:** a determinação da densidade mamária (densa e não densa) entre os observadores foi Kappa = 1 (perfeita) e, entre observadores e Photoshop®, Kappa = 0,93, o que mostra ser o método reprodutível. Não houve associação entre mama densa e CYP17 ( $p = 0,18$ ) ou com GSTM1 ( $p = 0,425$ ). O PROGINS revela tendência à significância ( $p = 0,084$ ). Dentre as variáveis analisadas foi relevante o índice de massa corpórea ( $p < 0,001$ ), a paridade ( $p = 0,007$ ) e a idade da menarca ( $p = 0,003$ ). Utilizando o modelo de regressão logística multivariado, obtivemos valor de  $p = 0,030$  para pacientes com o seguinte perfil genético: PROGINS selvagem e CYP17 mutado. **Conclusões:** o polimorfismo dos genes CYP17 e GSTM1 não apresentou relação com a densidade mamográfica quando analisado isoladamente. O polimorfismo do receptor de progesterona (PROGINS) mostrou tendência em relação às mamas densas. Este resultado deve-se, provavelmente, ao tamanho da amostra, em face da mutação não tão freqüente. No entanto, pacientes que apresentam associação de PROGINS selvagem e CYP17 mutado têm 4,87 vezes maior chance de terem mamas densas do que as sem este perfil genético.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mamografia; Polimorfismo (genética); Esteróide 17-alfa-hidrolase; Glutathione transferase; Receptores de progesterona