Avaliação epidemiológica da influência dos genes GST*M1 e* GST*T1 na susceptibilidade ao câncer de mama em mulheres atendidas em um hospital do Sul do Brasil: um estudo-piloto*

Epidemiological evaluation of the influence of GST*M1 and* GST*T1 genes in susceptibility to breast cancer in women cared for at a hospital in South Brazil: a pilot study*

Elisandra Maria Anton[1], Jane Dagmar Pollo Renner[2],
Andreia Rosane de Moura Valim[3], Marcelo Luis Dotto[4], Lia Gonçalves Possuelo[3]

RESUMO

Introdução: A glutationa S-transferase (*GST*) é uma família de enzimas intracelulares que catalisam a conjugação de compostos eletrolíticos diversos, promovendo a formação de substâncias menos reativas e mais solúveis em água. Os genes *GST*M1 e *GST*T1 são polimórficos em humanos, e estão presentes ou ausentes de forma homozigótica em diferentes populações étnicas. Indivíduos com a deleção homozigótica destes genes podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças atribuídas à exposição de carcinógenos. O objetivo deste estudo foi verificar se a ocorrência de deleções homozigóticas dos genes *GST*M1 e *GST*T1 estão associadas com o aumento da susceptibilidade ao câncer de mama. Métodos: Estudo de caso-controle incluindo 15 mulheres portadoras de câncer e 30 mulheres sem câncer. A deleção homozigótica dos genes *GST*M1 e *GST*T1 foi identificada através da reação em cadeia da polimerase. Os dados obtidos foram analisados no *software* SPSS 12.0. Resultados: Entre os dados epidemiológicos analisados nenhum foi associado com o risco para o desenvolvimento de câncer de mama. Foi observado um percentual de 44,4% e 46,7% de deleção homozigótica para os genes *GST*M1 e *GST*T1, respectivamente. A dupla deleção homozigótica foi observada em uma frequência significativamente maior entre os casos [RR = 7,9 (95%, IC: 1,637,7~ p<00,1)]. Conclusão: A dupla deleção homozigótica está associada com a susceptibilidade ao câncer de mama na população estudada, entretanto novos estudos devem ser realizados para confirmar esses achados. A detecção precoce da ausência desses genes poderia permitir uma melhor abordagem diagnóstica e um planejamento mais adequado do tratamento de mulheres com câncer de mama.

UNITERMOS: GSTM1, GSTT1, Susceptibilidade, Câncer de Mama.

ABSTRACT

Introduction: Glutathione S transferase (GST) *is a family of intracellular enzymes that catalyze the conjugation of various electrolytic compounds, promoting the formation of substances which are less reactive and more soluble in water. Genes* GST*M1 and* GST*T1 are polymorphic in humans and are present or absent in homozygous form in different ethnic populations. Individuals with homozygous deletion of these genes may be more susceptible to development of diseases attributed to exposure to carcinogens. The aim of this study was to determine whether the occurrence of homozygous deletions of* GST*M1 and* GST*T1 are associated with increased susceptibility to breast cancer. Methods: A case-control study including 15 women with cancer and 30 women without cancer. Homozygous deletion of* GST*M1 and* GST*T1 genes was identified by polymerase chain reaction. Data were analyzed with SPSS 12.0. Results: Among the epidemiological data analyzed none was associated with risk for developing breast cancer. We found percentages of 44.4% and 46.7% for homozygous deletion of* GST*M1 and* GST*T1, respectively. Double homozygous deletion was detected in a significantly higher frequency among the cases [OR = 7.9 (95% CI: 1,637,7, p <0.1)]. Conclusion: Double homozygous deletion is associated with susceptibility to breast cancer in this population. However, further studies should be conducted to confirm these findings. Early detection of the absence of these genes could provide better diagnosis and more appropriate planning of care for women with breast cancer.*

KEYWORDS: GST*M1*, GST*T1*, *Susceptibility, Breast Cancer.*

INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama é uma das neoplasias mais frequentes e provavelmente o tipo de câncer mais temido pelas mulheres, devido a sua alta incidência, complicado prognóstico e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. Além disso, seus efeitos psicológicos afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal (1, 2).

[1] Acadêmica do Curso de Farmácia – UNISC, Santa Cruz, RS.
[2] Mestre. Professora Pesquisadora – UNISC, Santa Cruz, RS.
[3] Doutora. Professora Pesquisadora – UNISC, Santa Cruz, RS.
[4] Médico. Oncologista – Centro de Oncologia Integrado Hospital Ana Nery.

009-620_avaliação_epidemiol.pmd 411 21/12/2010, 13:42

Alguns aspectos genéticos, epidemiológicos e ambientais têm sido aventados para justificar o aumento gradual e constante da incidência do câncer de mama nos últimos 50 anos (3, 4, 5). Existem evidências de polimorfismos genéticos de baixa penetrância que podem aumentar o risco de câncer de mama. Existem dois grupos principais de genes potenciais candidatos aos papéis relatados acima: aqueles que codificam proteínas envolvidas no metabolismo dos hormônios esteroides (*CYP17, CYP19*) e outros relacionados à expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de carcinógenos (*CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1*, *GST*M1, *GST*T1, *NAT1, NAT2*) (6).

Cinco classes de genes da glutationa S-transferase (*GST*) pertencentes a uma família de enzimas intracelulares, que impedem a ação de toxinas endógenas e exógenas sobre as células, evitando assim possíveis danos ao DNA celular, foram identificadas em humanos (alpha, mu, pi, sigma e theta) (7). A deleção homozigótica dos genes *GST*M1 (Gene μ1 do sistema da glutationa S-transferase) e *GST*T1 (Gene θ1 do sistema da glutationa S-transferase), isolada e combinadamente, foram associadas com risco até seis vezes maior de ocorrência de carcinoma de mama. Vários tumores sólidos e hematológicos vêm sendo estudados, com resultados na literatura, demonstrando aumento do risco associado à deleção dos alelos de *GST* (8).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo verificar se a ocorrência de deleções homozigóticas dos genes *GST*M1 e *GST*T1 estão associadas com o aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer de mama.

MÉTODOS

Pacientes

Foi realizado um estudo caso-controle prospectivo, onde foram recrutadas para investigação 15 mulheres com câncer de mama (casos) e 30 mulheres saudáveis (controles). Os dados clínicos, epidemiológicos e as amostras de sangue foram coletados no Centro Integrado de Oncologia do Hospital Ana Nery (casos) e no Centro Integrado à Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul (CIS-UNISC) (controles), em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, entre julho e novembro de 2009.

Foram incluídas no estudo como controles mulheres maiores de 20 anos, com ou sem histórico prévio pessoal ou familiar de câncer de mama e que não apresentavam nenhum indício de câncer. Os casos eram mulheres com confirmação diagnóstica de câncer de mama, através de exame anatomopatológico, com ou sem estudo imuno-histoquímico. Todas as mulheres incluídas no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), além de terem respondido a um questionário epidemiológico antes da coleta das amostras. Este estudo foi aprovado pela CONEP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISC, sob protocolo número 2321/09.

Os casos foram recrutados para o estudo quando retornavam para suas consultas de acompanhamento pós-cirúrgico ou durante a realização do tratamento quimioterápico ou radioterápico. As amostras de sangue do grupo-controle foram coletadas, durante a realização de exames ginecológicos de rotina. As análises genéticas foram realizadas no Laboratório de Genética e Biotecnologia da UNISC.

Análise molecular dos genes *GST*

O DNA foi extraído a partir de 500 μL de uma amostra de sangue total anticoagulado com EDTA através do método de *Salting out*, descrito por Miller (1988) (9).

Fragmentos gênicos de *GST*M1 e *GST*T1 foram detectados utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), conforme descrito previamente por Abbas (2004) (10), com pequenas modificações. Foram utilizados os *primers* 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' e 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3' para *GST*M1 e os *primers* 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' e 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3' para *GST*T1 (10). A reação de PCR foi realizada em um volume final de 25 μl, nas seguintes condições: 3 mM $MgCl_2$, 2 mM dNTPs mix, 10 pmol de cada primer, 2,5 U *Taq Polymerase*, 100 ng de DNA para *GST*T1 e 4 mM de $MgCl_2$, 4 mM de dNTPs, 2,5 U de *Taq Polymerase*, 10 pmol de cada *primer* e 100 ng de DNA para *GST*T1. As melhores condições de amplificação para os dois fragmentos foram as seguintes: desnaturação inicial por 5 minutos a 94ºC, seguidos por 35 ciclos, sendo 1 minuto a 94ºC para desnaturação, 1 minuto a 52ºC para o anelamento dos *primers* e 1 minuto a 72ºC para extensão; além de uma extensão final por 5 minutos a 72ºC. Genótipos nulos para *GST*M1 e *GST*T1 foram detectados pela ausência do produto (210pb ou 430bp, para *GST*M1 e *GST*T1, respectivamente) em gel de agarose 1,5% contendo 10 mg/mL de brometo de etídio, visualizado em transiluminador de luz ultravioleta e comparado com marcador de peso molecular (100 pb, Ludwig, Biotec Ltda., Porto Alegre, RS).

Análise estatística

Os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais foram arquivados em um banco de dados criado no programa SPSS *ver*. 12.0 (Chicago, IL) para posterior análise estatística realizada neste mesmo programa. A associação de significância foi avaliada pelos testes qui-quadrado e exato de Fischer. Foi utilizado um intervalo de confiança de 95% ($p<0,05$). Estatísticas descritivas e comparações univariadas foram realizadas.

RESULTADOS

Análise epidemiológica

Dados epidemiológicos dos casos e controles são apresentados na Tabela 1. As características estudadas foram similares em ambos os grupos. A idade média das participantes do estudo

009-620_avaliação_epidemiol.pmd 412 21/12/2010, 13:42

TABELA 1 – Características epidemiológicas da população estudada

	Caso N=15 (%)	Controle N=30 (%)	Total N=45 (%)	P
Idade da menarca*	12,7(±1,9)	13,2(±1,7)	13(±1,7)	0,41
Idade da menopausa*	45,92(±3,2)	47,33(±6,6)	46,7(±5,3)	0,50
Idade da gravidez*	22,77(±5,6)	24,62(±5,5)	23,9(±5,6)	0,36
Cor da pele branca	13(86,7)	23(76,7)	36(80)	0,69
Tabagismo				
Fumante ou ex-fumante	8(53,3)	11(36,7)	19(42,2)	0,51
Histórico familiar de câncer**	6(40)	9(30)	15(33,3)	0,36

*Média de idade ± desvio-padrão; **Câncer de mama ou ovário.

foi de 47,4 anos, entre os casos a média de idade foi de 52,9 anos (variando de 40 a 88 anos). A idade média no momento do diagnóstico da doença foi de 51 anos, variando de 39 a 86 anos. Entre as mulheres portadoras de câncer de mama, 53% tinham 50 anos ou mais no momento do diagnóstico.

As pacientes portadoras de câncer de mama tiveram um tempo de lactação médio de 8 meses, enquanto que os controles tiveram um tempo de lactação médio de 6 meses (p=0,39).

Com relação ao estadiamento do câncer de mama, 74% das pacientes (casos) apresentavam carcinoma fase II ou III e 26% das pacientes não foram classificadas quanto ao estádio tumoral.

Entre as 15 mulheres com câncer de mama analisadas, 12 mulheres faziam tratamento com diferentes esquemas terapêuticos: 6 (40%) faziam tratamento com tamoxifeno combinado com radioterapia, outras 2 (13,6%) usavam Capecitabina (Xeloda®), 1(6,6%) usava paclitaxel, 1(6,6%) docetaxel, 1(6,6%) doxorrubicina combinada com ciclofosfamida (regime AC) e 1 (6,6%) somente fazia radioterapia.

Genótipo *GST*M1/ *GST*T1 e susceptibilidade ao câncer

Do total de mulheres participantes do estudo, 20 (44,4%) apresentavam a deleção homozigótica para *GST*M1 e 21 (46,3%) para *GST*T1. Destas, 10 (22,7%) apresentavam a dupla deleção homozigótica.

Entre as 15 mulheres portadoras de câncer de mama analisadas, 10 (66,7%) apresentavam deleção homozigótica de *GST*T1, entre os controles a frequência da deleção foi de 36,7% (p=0,26). Na análise da deleção homozigótica de *GST*M1, as frequências entre casos e controles foram similares. Do total de mulheres que apresentavam a dupla deleção homozigótica, 70% eram portadoras de câncer de mama [RR = 7,9 (95%, IC: 1,6-37,7; p<00,1), conforme apresentado no Gráfico 1.

DISCUSSÃO

Neste trabalho foram analisados polimorfismos dos genes *GST*M1 e *GST*T1 e sua associação com a susceptibilidade ao câncer de mama, em um estudo tipo caso-controle. A escolha desses genes, *GST*M1 e *GST*T1, deveu-se ao seu potencial como marcadores de susceptibilidade para diferentes tipos de câncer, e por serem genes que participam da via metabólica do estrogênio endógeno e exógeno, indicando indivíduos ou populações com diferenças genéticas capazes de modular a susceptibilidade ao câncer de mama (8).

A glutationa S-transferase é uma família de enzimas intracelulares localizadas no citosol da célula que previne a ação de certas substâncias nas células, evitando dano ao DNA. Essas enzimas catalisam a conjugação de compostos eletrolíticos diversos, sendo que a glutationa, na maior parte, promove a formação de substâncias menos reativas e mais solúveis em água que são prontamente excretadas na urina, prevenindo possíveis mutações que essas substâncias podem vir a causar (11, 12).

No presente estudo a frequência da deleção homozigótica do gene *GST*M1 foi de 44,4%. Os resultados referentes à deleção de *GST*M1 estão de acordo com aqueles apresentados por Reis et al. (2006) (13), que analisaram uma população de mulheres caucasianas e verificaram que a frequência de deleção do gene *GST*M1 foi de 50%. Sinová et al. (2009) (14) verificaram uma frequência da deleção de *GST*M1 de 57%. Com relação à frequência da deleção ho-

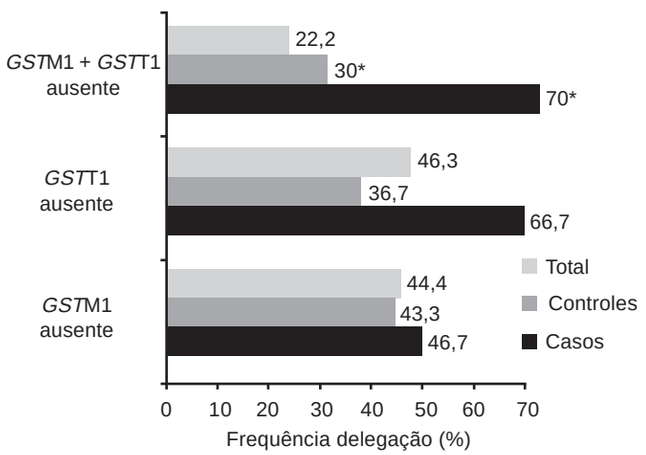


GRÁFICO 1 – Frequência das deleções homozigóticas dos genes *GST*M1 e *GST*T1 entre casos, controles e total da população estudada. *p<00,1.

009-620_avaliação_epidemiol.pmd 413 21/12/2010, 13:42

mozigótica de *GST*T1, observou-se que 46,3% das mulheres participantes do estudo não apresentava esse gene. A frequência encontrada no presente estudo é alta em comparação com outros trabalhos. Em estudo realizado por Morais et al. (2008) (7), foi observada uma frequência de 14% da deleção de *GST*T1. Colombo e colaboradores (2004) (15), analisando populações de origem caucasiana e negra, observaram 18,6% da deleção de *GST*T1. As diferenças observadas nas frequências da deleção de *GST*T1 na população estudada podem estar relacionadas com a metodologia utilizada, com o número de indivíduos analisados ou ainda com a origem étnica da população analisada.

Alguns estudos genotípicos sugerem que os indivíduos com deleções homozigóticas do gene *GST*M1 tenham um alto risco de desenvolver vários tipos de neoplasia (16, 17, 18, 19). Entretanto, a frequência da eliminação genética de *GST*T1 também varia entre populações diferentes, e poucos estudos correlacionaram esse genótipo com um risco aumentado da suscetibilidade de câncer (20). No estudo realizado por Park et al. (2000) (18) a associação foi observada em uma amostra de mulheres da população coreana, enquanto que Mitrunen et al. (2001) (19) a detectou em amostras da população caucasoide da Finlândia. Roodi et al. (2004) (21) observaram um efeito protetor quando o gene *GST*M1 está presente.

No presente estudo, pode-se observar que as deleções homozigóticas dos genes *GST*M1 e *GST*T1, isoladamente, não apresentam associação com a susceptibilidade ao câncer de mama. Esses resultados estão de acordo com aqueles apresentados em um estudo caso-controle realizado por Chacko e colaboradores (2005) (22), onde foram avaliadas 224 mulheres índias, e não foram observadas associações entre a deleção homozigótica de *GST*M1 e um risco aumentado de câncer de mama. Entretanto, no presente estudo observou-se uma frequência maior de deleção homozigótica de *GST*T1 entre os casos, em comparação com os controles (66,7% *vs*. 36,7%). Mitrunen et al. (2001) (19) também observaram essa tendência, porém sem significância estatística. Alguns autores sugerem que o gene *GST*T1 desempenhe um papel inicial no desenvolvimento do câncer de mama quando ausente (20). Van Der Hel et al. (2005) (20) descreveram a associação da deleção do *GST*T1 com o câncer de mama em mulheres holandesas, sendo que as mulheres com ausência de *GST*T1 tinham um risco 30% maior do que as mulheres com presença de *GST*T1.

Com relação à dupla deleção homozigótica de *GST*T1 e *GST*M1, podemos observar uma frequência de 22,7% (10/45) no presente estudo, sendo que 70% dessas deleções eram em pacientes portadoras de câncer de mama [RR = 7,9 (95%, IC: 1,6-37,7; p<00,1)]. Esses resultados concordam com aqueles demonstrados por Linhares e colaboradores (2006) (23), que analisaram 100 mulheres caucasianas e observaram um percentual de 20% de deleção homozigótica dupla associada ao câncer de mama, tendo uma frequência de 68% entre os pacientes incluídos no grupo dos casos. Cardoso et al. (2007) (8) também não observaram associação entre a deleção homozigótica isolada dos genes *GST*M1 e *GST*T1 e o câncer de mama, porém verificaram que quando esses genes são duplamente deletados existe uma associação com a susceptibilidade ao câncer de mama.

Resultados obtidos em estudos sobre polimorfismos genéticos e a susceptibilidade ao câncer de mama, avaliando também o efeito de diferentes fatores ambientais, vêm proporcionando uma melhor compreensão da doença (24). Já são conhecidos muitos fatores de risco envolvidos na origem e progressão do câncer de mama por influenciar o tempo de exposição da mulher ao estrogênio endógeno, como, por exemplo, a idade da menarca, idade da menopausa e idade da primeira gravidez e também fatores que aumentam a exposição ao estrogênio exógeno, como o uso de pílulas anticoncepcionais e os tratamentos de reposição hormonal. Recentemente, em uma análise publicada por Damiani et al. (2009) (25), onde foram avaliados 40 casos e 40 controles, não foi possível correlacionar a ausência/presença dos genes *GST*M1 e *GST*T1 com o risco de câncer de mama, todavia foram encontrados resultados significativos na idade menopáusica e na exposição a agentes exógenos.

O risco de câncer de mama aumenta com a idade, devido à exposição de mulheres aos seus próprios hormônios sexuais ou outros fatores não ainda totalmente estabelecidos, sendo que o câncer de mama é bastante raro antes de 35 anos, porém sua incidência aumenta rapidamente e progressivamente em mulheres acima dessa faixa etária (26). No presente estudo observou-se que a idade média das mulheres portadoras de câncer de mama era maior que a idade dos controles (52,9 *vs*. 44,7), porém a diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,08).

A análise de parâmetros clínicos no que se refere à idade média da menarca, idade média da menopausa, tempo médio entre a menarca e a menopausa e tempo de lactação, são considerados fatores de risco em outros estudos (25, 7, 14). No presente estudo os casos e os controles não demonstraram nenhuma diferença estatisticamente significativa, sugerindo que esses parâmetros não são relevantes para o desenvolvimento do câncer mamário na população estudada.

Nathanson et al. (2001) (27) identificaram que cerca de 10% dos casos de câncer de mama agrupam-se nas famílias, alguns são devido a mutações germinativas altamente penetrantes, dando assim origem a um elevado risco de câncer. Slattery et al. (1993) (28) e Pahroah et al. (1997) (29) verificaram que mulheres com um ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama têm risco duas a quatro vezes maior de desenvolverem a neoplasia e esse cresce à medida que aumenta o número de familiares afetados. No presente estudo o histórico de câncer familiar não foi associado com o risco de desenvolvimento de câncer de mama.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem que a deleção homozigótica de ambos os genes, *GST*T1 e *GST*M1, pode estar

009-620_avaliação_epidemiol.pmd 414 21/12/2010, 13:42

associada com uma maior susceptibilidade ao câncer de mama na população estudada, entretanto se faz necessária a realização de outros estudos, incluindo um número maior de pacientes para confirmar esses achados. Os resultados apresentados neste estudo, assim como os dados relatados em outros trabalhos, deixam claro que a diversidade do genoma humano é um fator muito importante a ser analisado, quando se trata de susceptibilidade ao câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Edwad, I. P. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para síndrome de câncer de mama e ovário hereditários. Dissertação de Mestrado (2008). Porto Alegre, UFRGS.
2. Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, Shinzato JY, Santos CC, Zeferino LC, Schmitt F. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast câncer patients with positive family history. São Paulo Med J. 2005; 123(4): 192-197.
3. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. Hormonal risk factors, breast tissue age, and the age-incidence of breast cancer. Nature. 1993; 303(5920): 767-770.
4. Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJ, Faundes A. Reproductive variables and risk of breast cancer: a case-control study carried out in Brazil. Bol Oficina Sanit Panam. 1993; 115(2): 93-102.
5. Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. Epidem Rev. 1993; 15(1): 256-263.
6. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptorpositive breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(23): 3717-3718.
7. Morais LMTS, Lourenço GJ, Shinzato JY, Zeferino LC, Lima CSP, Gurgel MSC. Características mamográficas do câncer de mama associadas aos polimorfismos GSTM1 e GSTT1. Rev Assoc Med Bras. 2008; 54(1): 61-6.
8. Cardoso-Filho CC. Influência dos polimorfismos dos alelos Mu 1 (GSTM1) e Theta 1 (GSTT1) do sistema da glutationa S-transferase na susceptibilidade ao câncer de mama esporádico. Dissetação de Mestrado (2007). Campinas, UNICAMP.
9. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extraction DNA from human nucleated cell. Nucl Acid Res. 1988; 16(3): 1215.
10. Abbas A, Delvinquie're K, Lechevrel M, et al. GSTM1, GSTT1, GSTP1 and CYP1A1 genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in a French population: different pattern of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. World J Gastronterol 2004; 10(23): 3389-93.
11. Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y. Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, alcohol consumption and breast cancer risk. Br J Cancer 2003; 88(1): 58-62.
12. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. Mutat Res. 2000; 463(3): 247-283.
13. Reis M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. Rev Med Ribeirão Preto. 2006; 39(4): 577-86.
14. Sivonová M, Waczulíková I, Dobrota D, Matáková T, Hatok J, Racay P, Kliment J. Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1, T1, P1 and the risk of prostate cancer: a case-control study. J Exp Clin Cancer Res. 2009;28(1): 32-36.
15. Colombo J, Rossit ARB, Caetano A, Borim AA, Silva AE, Wornrath, D. GSTT1,GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms ingastric câncer and chronic gastritis in a Brazilian population. World J Gastroenterol. 2004; 10(1): 1240-1245.
16. Helzlsouer KJ, Selmin O, Huang H, Strickland PT, Hoffman S, Alberg A J. Association between glutatione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphism and development of breast. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(7) 512-518.
17. Charrier J, Maugard CM, Le Mevel B, Bignon YJ. Allelotype influence at Glutathione STransferase M1 locus on breast cancer susceptibility. Br J Cancer 1999; 79(2): 346-353.
18. Park SK, Yoo KY, Lee SJ, Kim SU, Ahn SH, Noh DY. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. Pharm Gen. 2000; 10(4): 301-309.
19. Mitrunen K, Jourenkova N, Kataja V, Eskelinen M, Kosma, VM, Benhamou S. Glutathione S-transferase M1, M3, P1, and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast câncer. Canc Epid Biom Prev. 2001; 10(3): 229-236.
20. Van Der Hel OL, Bueno-de-Mesquita HB, Van Gils CH, Roest M, Slothouber B, Grobbee DE, Peeters PHM. Cumulative genetic defects in carcinogen metabolism may increase breast cancer risk (The Netherlands). Canc Caus Cont. 2005; 16(6): 675-681.
21. Roodi N, Dupont WD, Moore JH, Parl FF. Association of homozygous wild-type glutathione S-transferase M1 genotype with increased breast cancer risk. Cancer Res. 2004; 64(4): 1233-1236.
22. Chacko P, Joseph T, Mathew BS, Rajan B, Pillai M R. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome. Mut Res. 2005; 581(1-2): 153-163.
23. Linhares JJ, Silva IDCG, Noronha EC, Ferraro O, Baraca FF. Polimorfismo em gene do receptor da progesterona (PROGINS) e da glutationa S-transferase (GST) e risco de câncer da mama. Rev Bras Canc. 2006; 52(4): 387-393.
24. Park SK, Kang D, Noh DY, Lee KM, Kim SU, Choi JY. Reproductive factors, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat 2003; 78(1): 89-96.
25. Damiani M, Moretto G, Cavalli IJ. Estudo dos polimorfismos dos genes GSTM1/GSTT1 e CYP1A1 em cânceres mamários esporádicos em Blumenau. Dynamis Rev Tecno-Científica 2009; 5(1): 33-101.
26. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Family history, age, and risk of breast cancer. JAMA. 1993; 270(3): 338-343.
27. Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. Nat Med. 2001; 7(5): 552-557.
28. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population database. JAMA. 1993; 270(13): 1563-1568.
29. Pharoah PDP, Dunning AM, Ponder PAJ, Easton DF. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. Nat Rev Cancer. 2004; 4(11): 850-860.

✉ Endereço para correspondência:
Lia Gonçalves Possuelo
Av. Independência, 2293, Bloco 20, sala 2017
96815-900 – Santa Cruz do Sul, RS – Brasil
liapossuelo@hotmail.com

Recebido: 3/5/2010 – Aprovado: 8/7/2010

009-620_avaliação_epidemiol.pmd 415 21/12/2010, 13:42