

MECANISMOS DE CARCINOGENESE INDUZIDOS POR AGROTÓXICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

AGROCHEMICAL-INDUCED CARCINOGENESIS MECHANISMS: SYSTEMATIC REVIEW

Silva, R. G. S.¹, Panis, C.¹, Pascotto, C. R.², Ferreto, L. E. D.², Lucio, L. C.², Brizola, F. M.³

Afiliações: 1- Laboratório Biologia de Tumores e Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão – PR, Brasil. 2- Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão – PR, Brasil. 3- Docente Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão – PR, Brasil.

Autor de correspondência: Ruan Gabriel Soares da Silva, Rua Gramado 846, Jardim Floresta, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. CEP:85603-750. ruan.silva3@unioeste.br.

Resumo

A exposição crônica a pesticidas e desreguladores endócrinos causam alterações na expressão gênica em tecido mamário, o que torna mulheres submetidas a essa condição mais propícias a desenvolverem o câncer de mama. Este estudo teve como objetivo investigar e revisar sistematicamente a correlação entre exposição aos agrotóxicos e a carcinogênese mamária, apontando mecanismos observados *in vivo* e *in situ*. Foi utilizado o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), a busca foi realizada no PubMed, resultando em 58 artigos, incluídos no presente estudo. Diante do exposto pode-se observar genotoxicidade celular mediado pela exposição a pesticidas de diferentes classes químicas e desreguladores endócrinos, o que em tese desencadeiam o estresse genotóxico em tecido mamário normal promovendo a carcinogênese, e naquelas já diagnosticadas com câncer de mama levam a maior probabilidade de desenvolverem metástases. A presente revisão destaca a necessidade de estudos que explorem e identifiquem os mecanismos envolvidos em tal condição, sendo que evidências inequívocas relacionam a carcinogênese mamária com exposição a compostos químicos e desreguladores endócrinos.

Palavras-chave: Câncer de mama; carcinogênese; pesticidas

Abstract

Chronic exposure to pesticides and endocrine disruptors cause changes in gene expression in breast tissue, which makes women subjected to this condition more likely to develop breast cancer. This study aimed to systematically investigate and review the correlation between exposure to pesticides and breast carcinogenesis, pointing out mechanisms observed *in vivo* and *in situ*. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol was used, the search was performed in PubMed, resulting in 58 articles included in the present study. Given the above, cellular genotoxicity mediated by exposure to pesticides of different chemical classes and endocrine disruptors can be observed, which in theory trigger genotoxic stress in normal breast tissue promoting carcinogenesis, and in those already diagnosed with breast cancer lead to greater probability to develop metastases. This review highlights the need for studies that explore and identify the mechanisms involved in such a condition, with unequivocal evidence linking breast carcinogenesis with exposure to chemical compounds and endocrine disruptors.

Keywords: Breast cancer; carcinogenesis; pesticides

Introdução

A utilização de pesticidas como controle de pragas na agricultura perdura a vários anos. O aumento de casos de câncer na população exposta a estes compostos demonstrou a necessidade de compreensão do mecanismo genotóxico envolvido na carcinogênese (1) (2). Estudo populacional, evidenciou-se que o câncer de mama metastático na população residente em zona rural pode ser até 8% mais provável do que em áreas urbanas (3) (4). O declínio do metabolismo oxidativo mitocondrial com a idade devido às exposições ambientais pode ser um mecanismo para predisposição ao câncer (5). Conforme apontado em estudo de linhagem celular, compostos organoclorados comumente utilizados em inseticidas modularam vários processos celulares. A exposição crônica, ambiental e ocupacional a agentes citotóxicos como os pesticidas favorecem a carcinogênese através de vias distintas (6) (7) (8).

Em estudos experimentais buscaram entender o processo de transformação celular, especificamente, no tecido mamário normal para cancerígeno. Quando há o envolvimento de pesticidas e do hormônio estrogênio, a

instabilidade genômica foi demonstrada como fator pró carcinogênico por reduzir a expressão de genes supressores de tumor (9). Em um microambiente onde as funções hormonais são alteradas por ação de pesticidas, as células mamárias podem passar por diferenciação, bem como, aumento na janela de sensibilidade para o desenvolvimento tumoral (10) (11).

A compreensão dos mecanismos envolvidos com a carcinogênese a partir da exposição de compostos citotóxicos, como os pesticidas, e de alterações endócrinas pode ser fundamental para prevenção, tratamento e diagnóstico de cânceres, especialmente o de mama. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo revisar de acordo com a literatura o mecanismo de ação genotóxico para o câncer de mama dos principais grupos de pesticidas relatados.

Métodos

A revisão sistemática seguiu o protocolo de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) (12). A busca foi realizada na base de dados PubMed (entre o período de 1983 e 2021, sendo última busca realizada em 24 de maio de 2021). Os

descritores foram "breast cancer" "pesticides" e "carcinogenesis". Foram realizadas leituras completas de revisões de literatura e revisões sistemáticas com temas semelhantes. Os estudos foram pré-selecionados por meio da leitura de seus títulos e resumos e separados para posterior leitura na íntegra, análise e extração de dados. Incluso estudos caso-controle, exposição humana, exposição animal e linhagem celular in vitro.

Na Tabela 1 aponta os resultados encontrados quanto a exposição humana aos pesticidas e suas características.

A Tabela 2 demonstra os resultados encontrados referente a exposição de animais aos pesticidas e suas características.

Por fim, na Tabela 3 resultados de estudos de linhagem celular frente a exposição de agrotóxicos.

Estudos com o objetivo de demonstrar alterações causadas por pesticidas em organismos vivos, além de alterações endócrinas envolvidas, por fim, pesquisas com dados completos e resultados estatísticos. Foram excluídos estudos com modelos terapêuticos e pesquisas com dados incompletos ou duplicados. Os possíveis vieses dos estudos elegíveis foram analisados de acordo com as limitações de cada

estudo, como tamanho da amostra e análise estatística.

Desenvolvimento

A busca na base de dados PubMed encontrou 70 artigos e, todos foram selecionados para leitura na íntegra e, 58 artigos foram mantidos nesta revisão. Todos os trabalhos selecionados avaliaram alterações a nível celular e molecular frente a exposição aos pesticidas. Foram excluídos 12 estudos por apresentarem resultados inconclusivos ou propostas terapêuticas em oncologia.

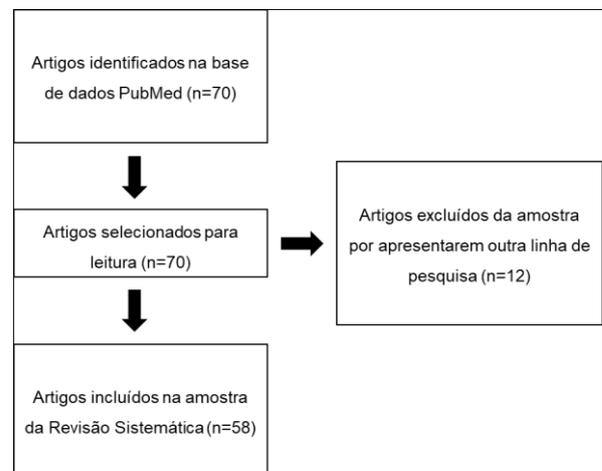


Figura1. Fluxograma do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática.

Discussão

Na agricultura, compostos organoclorados são utilizados em larga escala como pesticidas. Mulheres diagnosticadas com

câncer de mama apresentaram índices elevados de metoxicloro, hexaclorobenzeno (HCB) e diclorodifeniltricloroetano (DDT) no sangue ou/em tecido tumoral. A disfunção molecular resultante desta exposição sugere possível associação por um mecanismo comum de carcinogênese, sendo que a exposição crônica a estes produtos químicos xenobióticos parece afetar a expressão de genes que são regulados pelo Crosstalk receptor de hidrocarboneto de arila (AhR) - receptor de estrogênio alfa (ER α), causando desregulação endócrina. (13) (14) (15) (16).

A forte associação entre elevados níveis de organoclorados e instabilidade nos índices de estrogênio sugere o desenvolvimento de carcinogênese mamária. Nesses casos, foi observado regulação positiva de genes associados com o câncer de mama GFRA1 e BHLHB8, contudo em mulheres saudáveis houve a expressão negativa genes supressores tumorais EPHA4 e EPHB2 (17) (18).

A concentração de HCB em tecido adiposo de mulheres com neoplasia de mama foi alta (19). Estudos apontam disfunções na tireoide, útero e glândulas mamárias por este composto. O HCB estimula a proliferação de células epiteliais, lesões pré-neoplásicas,

metástases e angiogênese no câncer de mama por se tratar de um possível desregulador endócrino ao se ligar no receptor AhR ativando Proto-oncogene tyrosine-protein kinase (c-Scr) (20). A interação com outros receptores de membrana incluindo ER α , receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1R), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, ErbB-1, HER1) e receptores de fator de crescimento transformador beta 3 (TGF- β 1) diminuindo a atividade dos receptores de estrogênio (ER) em tumores, propícios à malignidade. De tal maneira HCB promove a angiogênese in vivo e in vitro (21) (22) (23) (24).

A hipótese de que os compostos organoclorados, DDT e diclorodifenildicloroetileno (DDE), contribuem para a carcinogênese de mama inclusive em neonatos é sustentada a vários anos, sendo que a exposição humana por meio da cadeia alimentar foi reconhecida como principal fonte contaminação (25) (26) (27).

Em casos de carcinogênese mamária a vulnerabilidade de mulheres com mais de 50 anos parece estar associada com níveis séricos de DDT e índice de massa corporal (IMC), proporcionando o armazenamento de compostos organoclorados em tecido adiposo não apenas

em pessoas com obesidade (28) (29). O aumento no número de células derivadas de tecido metastático HTB-133 sofre influência da contaminação por DDT, porém o mesmo não ocorre em células normais HTB-125. Neste contexto, a linhagem celular de câncer de mama denominada MCF-7 sofreu aumento na síntese proteica de ciclina D1 frente a exposição de DDT e estradiol, em casos em que o ciclo celular sofre influência de bisfenol A (BFA) a transcrição G1 via ER α é afetada confirmando carcinogenicidade (30) (31) (32) (33).

Conforme estudos de linhagem celular, células pertencentes ao tecido mamário denominadas CAMA-1 em níveis fisiológicos de estrogênios e androgênios foram expostas a compostos contendo DDE, induzindo a proliferação de células MCF7-AR1. Fato semelhante ocorreu com a superexpressão gênica ErbB-2 o qual é indicador de mal prognóstico em cânceres de mama, cólon e próstata (34) (35) (36) (37).

O potencial genotóxico apresentado por DDT em ER no tecido mamário levanta hipóteses quanto ao risco do desenvolvimento de câncer de mama, ocorrendo inclusive a proliferação celular da linha LNCaP dependente de andrógeno (35) (38). Outros compostos

organoclorados como Toxafeno e Clorpirífos também causam alterações endócrinas em ER induzindo efeitos adversos no desenvolvimento de tecido mamário normal (39) (40).

Estudo apontou relação entre a exposição de xenoestrogênios e pesticidas organoclorados com o desenvolvimento de câncer de mama (41). Dessa maneira, estudos sugerem a necessidade de entender os mecanismos envolvidos no metabolismo de estrogênio exógeno como BFA e potencial modulatório frente a estresse genotóxico modulado por pesticidas (42) (43) (44).

Outro grupo de pesticidas parece exercer efeitos pró-carcinogênico, os organofosforados são compostos químicos utilizados como alternativa aos hidrocarbonetos clorados, seus efeitos na carcinogênese ainda não estão esclarecidos, logo, não há consenso sobre o risco destes pesticidas (45).

Partindo deste exposto, os agrotóxicos denominados Melathion e Paration são estudados devido ao seu papel mutagênico em células do tecido mamário, principalmente quando combinados com estrogênio, modulando marcadores e vias moleculares de transição epitelial-mesenquimal observado in vitro e in vivo (45) (46) (47). Resultados observados em

estudos de linhagem celular demonstraram que estes pesticidas aumentaram a expressão de antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) e induziram a expressão de proteína p53 mutante em células MCF7 além da proteína c-Ha-ras p21 em relação à grupo controle (48) (49). Conforme apontado por estudos in vivo, o aumento de estimulação colinérgica também se destacou como um fator pró carcinogênico em epitélio de glândula mamária (50).

A expressão de genes pode ser modulada por Paration com ou sem presença de 7β -estradiol por induzir transformações em células epiteliais de mama MCF10F confirmando malignidade por independência de ancoragem (51). Em situações em que há combinação deste composto com estrogênio houve o aumento na expressão de proteínas de adesão celular, como β catenina, Dvl, Notch, CD146, c-kit, Trio, Rho-A, Rac-3, EGFR, Notch-4, Dvl-2, Ezrin e proteína p53 mutante, ou seja, desencadeando um fator pró carcinogênico importante (52) (53). A combinação de estrogênio e Melathion desencadeou a superexpressão de marcadores relacionados com o câncer de mama em tecido que recebeu este tratamento, além de marcadores para transição epitelial para mesenquimal como E-caderina, Slug, Axl e Vimentin sendo que o

estrogênio potencializa efeitos deletérios nas glândulas mamárias (54) (55).

Comumente utilizados em ambiente domiciliar ou como repelente de insetos, os piretróides, segundo estudos, eles possuem a capacidade de influenciar vias celulares, além de serem desreguladores endócrinos (56). Em testes de exposição animal, este composto demonstrou um forte influenciador de carcinogênese em tecido mamário, contudo pouco se sabe sobre seus mecanismos de ação (57). Por fim, O inseticida penconazole pertence ao grupo de compostos químicos triazol, este apresentou, em linhagem celular, importante mecanismo de desregulação endócrina quando células do grupo MCF7 receberam tratamento com ele, nesse contexto sugere-se um possível desencadeador de carcinogênese em tireoide (58).

Conclusão

Efeitos genotóxicos foram desencadeados pela exposição a pesticidas de grupos distintos, afetando de forma deletéria o desenvolvimento e progressão de carcinogênese mamária e outros tipos de cânceres. Produtos químicos pertencentes ao grupo dos

organoclorados e organofosforados foram apontados como principal composto genotóxico em células do tecido mamário, além de outros inseticidas comumente utilizados em ambiente domiciliar.

Referências

1. Blondell JM. Pesticides and breast cancer, popcorn and colorectal cancer: Innovation versus fashion in dietary epidemiology. *Medical Hypotheses*. outubro de 1983;12(2):191–4.
2. Phrakonkham P, Brouland JP, Saad HES, Bergès R, Pimpie C, Pocard M, et al. Dietary exposure in utero and during lactation to a mixture of genistein and an anti-androgen fungicide in a rat mammary carcinogenesis model. *Reproductive Toxicology*. julho de 2015;54:101–9.
3. Gearhart-Serna LM, Hoffman K, Devi GR. Environmental Quality and Invasive Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. outubro de 2020;29(10):1920–8.
4. Ortega Jacome GP, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, Koifman S. Environmental Exposure and Breast Cancer Among Young Women in Rio De Janeiro, Brazil. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 28 de maio de 2010;73(13–14):858–65.
5. Yadava N, Schneider SS, Jerry DJ, Kim C. Impaired Mitochondrial Metabolism and Mammary Carcinogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. março de 2013;18(1):75–87.
6. Pestana D, Teixeira D, Faria A, Domingues V, Monteiro R, Calhau C. Effects of environmental organochlorine pesticides on human breast cancer: Putative involvement on invasive cell ability: Organochlorine Effects on Human Breast Cancer. *Environ Toxicol*. fevereiro de 2015;30(2):168–76.
7. Kalantzi OI. Low dose induction of micronuclei by lindane. *Carcinogenesis*. 24 de outubro de 2003;25(4):613–22.
8. Snedeker SM. Chemical Exposures in the Workplace: Effect on Breast Cancer Risk among Women. *AAOHN Journal*. junho de 2006;54(6):270–81.
9. Calaf G, Bleak T, Roy D. Signs of carcinogenicity induced by parathion, malathion, and estrogen in human breast epithelial cells (Review). *Oncol Rep*. 11 de fevereiro de 2021;45(4):24.
10. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect*. abril de 2003;111(4):389–94.
11. Liu Y, Geng Y-H, Yang H, Yang H, Zhou Y-T, Zhang H-Q, et al. Extracellular ATP drives breast cancer cell migration and metastasis via S100A4 production by cancer cells and fibroblasts. *Cancer Letters*. agosto de 2018;430:1–10.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 21 de julho de 2009;6(7):e1000097.
13. Eldakroory S, Morsi DE, Abdel-Rahman R, Roshdy S, Gouida M, Khashaba E. Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. *Hum Exp Toxicol*. dezembro de 2017;36(12):1326–34.
14. L’Héritier F, Marques M, Fauteux M, Gaudreau L. Defining Molecular Sensors to Assess Long-Term Effects of Pesticides on Carcinogenesis. *IJMS*. 25 de setembro de 2014;15(9):17148–61.
15. Wong PS, Li W, Vogel CF, Matsumura F. Characterization of MCF mammary epithelial cells overexpressing the Arylhydrocarbon receptor (AhR). *BMC Cancer*. dezembro de 2009;9(1):234.
16. Landau-Ossondo M, Rabia N, Jos-Pelage J, Marquet LM, Isidore Y, Saint-Aimé C, et al. Why pesticides could be a common cause of prostate and breast cancers in the French Caribbean Island, Martinique. An overview on key mechanisms of pesticide-induced cancer.

Biomedicine & Pharmacotherapy. julho de 2009;63(6):383–95.

17. Wolff MS, Collman GW, Barrett JC, Huff J. Breast Cancer and Environmental Risk Factors: Epidemiological and Experimental Findings. :24.

18. Rivero J, Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP, Pestano J, Zumbado M, Boada LD, et al. Differential gene expression pattern in human mammary epithelial cells induced by realistic organochlorine mixtures described in healthy women and in women diagnosed with breast cancer. *Toxicology Letters*. março de 2016;246:42–8.

19. Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis*. 1994;15(11):2581–5.

20. Pontillo CA, García MA, Peña D, Cocca C, Chiappini F, Alvarez L, et al. Activation of c-Src/HER1/STAT5b and HER1/ERK1/2 Signaling Pathways and Cell Migration by Hexachlorobenzene in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cell Line. *Toxicological Sciences*. abril de 2011;120(2):284–96.

21. Miret NV, Pontillo CA, Zárata LV, Kleiman de Pisarev D, Cocca C, Randi AS. Impact of endocrine disruptor hexachlorobenzene on the mammary gland and breast cancer: The story thus far. *Environmental Research*. junho de 2019;173:330–41.

22. Pontillo C, Español A, Chiappini F, Miret N, Cocca C, Alvarez L, et al. Hexachlorobenzene promotes angiogenesis in vivo, in a breast cancer model and neovasclogenesis in vitro, in the human microvascular endothelial cell line HMEC-1. *Toxicology Letters*. novembro de 2015;239(1):53–64.

23. Peña D, Pontillo C, García MA, Cocca C, Alvarez L, Chiappini F, et al. Alterations in c-Src/HER1 and estrogen receptor α signaling pathways in mammary gland and tumors of hexachlorobenzene-treated rats. *Toxicology*. março de 2012;293(1–3):68–77.

24. Randi AS, Cocca C, Carbone V, Nuñez M, Croci M, Gutiérrez A, et al. Hexachlorobenzene Is a Tumor Co-carcinogen and Induces Alterations in Insulin-Growth Factors Signaling Pathway in the Rat Mammary Gland. *Toxicological Sciences*. 1o de janeiro de 2006;89(1):83–92.

25. Djordjevic MV, Fan J, Hoffmann D. Assessment of chlorinated pesticide residues in cigarette tobacco based on supercritical fluid extraction and GC-ECD. *Carcinogenesis*. 1995;16(11):2627–32.

26. Desaulniers D, Leingartner K, Russo J, Perkins G, Chittim BG, Archer MC, et al. Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p,p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environmental Health Perspectives*. julho de 2001;109(7):739–47.

27. Imaida K, Shirai T. [Endocrine disrupting chemicals and carcinogenesis--breast, testis and prostate cancer]. *Nihon Rinsho*. dezembro de 2000;58(12):2527–32.

28. Cohn BA, Cirillo PM, La Merrill MA. Correlation of body mass index with serum DDTs predicts lower risk of breast cancer before the age of 50: prospective evidence in the Child Health and Development Studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. maio de 2019;29(3):302–9.

29. Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: More than a biological link. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. dezembro de 2007;61(10):665–78.

30. Dees C, Askari M, Garrett S, Gehrs K, Henley D, Ardies CM. Estrogenic and DNA-damaging activity of Red No. 3 in human breast cancer cells. *Environmental Health Perspectives*. 1997;105(3):8.

31. Dees C, Askari M, Foster JS, Ahamed S, Wimalasena J. DDT mimicks estradiol stimulation of breast cancer cells to enter the cell cycle. :8.

32. Choi K-C. Treatment with bisphenol A and methoxychlor results in the growth of human breast cancer cells and alteration of the

- expression of cell cycle-related genes, cyclin D1 and p21, via an estrogen receptor-dependent signaling pathway. *Int J Mol Med* [Internet]. 3 de fevereiro de 2012 [citado 19 de maio de 2021]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2012.903>
33. Burow ME, Tang Y, Collins-Burowl BM, Krajewski S, Reed JC, McLachlan JA, et al. Effects of environmental estrogens on tumor necrosis factor α -mediated apoptosis in MCF-7 cells. *Carcinogenesis*. novembro de 1999;20(11):2057–61.
34. Aubé M, Larochelle C, Ayotte P. 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) disrupts the estrogen-androgen balance regulating the growth of hormone-dependent breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. fevereiro de 2008;10(1):R16.
35. Tessier DM, Matsumura F. Increased ErbB-2 Tyrosine Kinase Activity, MAPK Phosphorylation, and Cell Proliferation in the Prostate Cancer Cell Line LNCaP following Treatment by Select Pesticides. *Toxicological Sciences*. 1o de março de 2001;60(1):38–43.
36. Kalinina TS, Kononchuk VV, Gulyaeva LF. Expression of estrogen-, progesterone-, and androgen-responsive genes in MCF-7 and MDA-MB-231 cells treated with o,p'-DDT, p,p'-DDT, or endosulfan. *J Biochem Mol Toxicol*. 16 de março de 2021;e22773.
37. Zou E, Matsumura F. Long-term exposure to β -hexachlorocyclohexane (β -HCH) promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells. *Biochemical Pharmacology*. setembro de 2003;66(5):831–40.
38. Jaga K. What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body? *Medical Hypotheses*. janeiro de 2000;54(1):18–25.
39. Ventura C, Nieto MRR, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Rodriguez H, Cao G, et al. Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. fevereiro de 2016;156:1–9.
40. Bonfeld Jorgensen E. Effect of toxaphene on estrogen receptor functions in human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 1o de agosto de 1997;18(8):1651–4.
41. Starek A. Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(2):113–24.
42. Tsuda H. Carcinogenesis and Its Modification by Environmental Endocrine Disruptors: In Vivo Experimental and Epidemiological Findings. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1o de junho de 2003;33(6):259–70.
43. Cargouët M, Bimbot M, Levi Y, Perdiz D. Xenoestrogens modulate genotoxic (UVB)-induced cellular responses in estrogen receptors positive human breast cancer cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. julho de 2006;22(1):104–12.
44. Badawi AF, Cavalieri EL, Rogan EG. Effect of chlorinated hydrocarbons on expression of cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 and 2- and 4-hydroxylation of 17 β -estradiol in female Sprague–Dawley rats. :7.
45. Lasagna M, Hielpos MS, Ventura C, Mardirosian MN, Martín G, Miret N, et al. Chlorpyrifos subthreshold exposure induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. dezembro de 2020;205:111312.
46. Calaf G, Ponce-Cusi R, Aguayo F, Muñoz J, Bleak T. Endocrine disruptors from the environment affecting breast cancer (Review). *Oncol Lett* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 19 de maio de 2021]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11566>
47. Calaf G, Roy D. Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med* [Internet]. 1o de fevereiro de 2008 [citado 19 de maio de 2021]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.21.2.261>
48. Cabello G, Juarranz A, Botella LM, Calaf GM. Organophosphorous pesticides in breast cancer progression. *J Submicrosc Cytol Pathol*. janeiro de 2003;35(1):1–9.
49. Calaf. Organophosphorous pesticides and estrogen induce transformation of breast

cells affecting p53 and c-Ha-ras genes. *Int J Oncol* [Internet]. 15 de setembro de 2009 [citado 19 de maio de 2021];35(05). Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/ijo/35/5/1061>

50. Cabello G, Valenzuela M, Vilaxa A, Durán V, Rudolph I, Hrepic N, et al. A rat mammary tumor model induced by the organophosphorous pesticides parathion and malathion, possibly through acetylcholinesterase inhibition. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109(5):9.

51. Calaf GM, Roy D. Gene and Protein Expressions Induced by 17 β -estradiol and Parathion in Cultured Breast Epithelial Cells. *Mol Med*. maio de 2007;13(5–6):255–65.

52. Calaf GM, Roy D. Cell adhesion proteins altered by 17 β estradiol and parathion in breast epithelial cells. *ONCOLOGY REPORTS*. 2008;5.

53. Calaf G, Roy D. Gene expression signature of parathion-transformed human breast epithelial cells. *Int J Mol Med* [Internet]. 1o de maio de 2007 [citado 19 de maio de 2021]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.19.5.741>

54. Calaf GM, Echiburú-Chau C. Synergistic effect of malathion and estrogen on mammary gland carcinogenesis. *Oncology Reports*. agosto de 2012;28(2):640–6.

55. Calaf G, Bleak T, Muñoz J, Aguayo F. Markers of epithelial-mesenchymal transition in an experimental breast cancer model induced by organophosphorous pesticides and estrogen (Review). *Oncol Lett*. 5 de agosto de 2020;20(4):1–1.

56. Go V, Garey J, Wolff MS, Pogo BGT. Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(3):5.

57. Andrade FHE, Figueiroa FC, Bersano PRO, Bissacot DZ, Rocha NS. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagn Pathol*. 2010;5(1):45.

58. Perdichizzi S, Mascolo MG, Silingardi P, Morandi E, Rotondo F, Guerrini A, et al. Cancer-related genes transcriptionally induced by the fungicide penconazole. *Toxicology in Vitro*. fevereiro de 2014;28(1):125–30.

Reservado aos Editores

Data de submissão: 28/06/2021

Data de aprovação: 06/11/2021

Anexos

Estudo	Achados
Eldakroory et al. 2017	Concentrações elevadas de pesticidas organoclorados em tecido mamário humano resulta em possíveis disfunções moleculares.
Gearhart-serna et al. 2020	O câncer de mama metastático foi de 5% a 8% mais provável em mulheres que residiam em zona rural.
Calaf et al. 2021	Desreguladores endócrinos afetam o desenvolvimento de tecido mamário normal, tornando mulheres expostas mais suscetíveis ao desenvolvimento de carcinogênese mamaria.
Miret et al. 2019	Hexaclorobenzeno é um desregulador endócrino da tireoide, classificado como um potencial carcinogênico em humanos.
Calaf et al. 2020	Xenoestrogênios causam desregulação endócrina, podendo desempenhar um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres expostas
Landau-Ossondo et al. 2009	A desregulação endócrina causada por um mecanismo comum entre os pesticidas mutagênicos coincide com a crescente incidência no desenvolvimento de câncer de mama.
Wolff 1996	Pesticidas organoclorados causam alterações nos níveis de estrogênio, que associados com fatores como a idade sugerem o desenvolvimento de carcinogênese mamaria.
Cohn; Cirillo; Merrill, 2019	Níveis séricos de diclorodifeniltricloroetano e o índice de massa corporal em mulheres com idade inferior a 50 anos estão inversamente relacionados com o desenvolvimento de alterações mamárias.

- Blondell, 1983 A detecção de pesticidas em leite materno está relacionada com o câncer de mama, uma vez que substâncias que causam fibrose contribuem com a carcinogênese.
- Starek 2003 Estudos apontam relação entre a exposição de xenoestrogênios e pesticidas organoclorados com o desenvolvimento de câncer de mama.
- Jacome et al. 2010 Residir em zona rural mostrou-se um fator de risco para o desenvolvimento de canceres.
- Djordjevic et al. 1994 Pacientes com diagnóstico de câncer de mama apresentaram níveis elevados de pesticidas organoclorados em comparação ao grupo controle.
- Irigaray et al. 2007 O tecido adiposo humano armazena carcinógenos como organoclorados e bifenilos policlorados, os quais podem promover o desenvolvimento de câncer de próstata, mama e linfoma.
- Birnbaum; Fenton 2003 Alterações endócrinas sistêmicas causadas por pesticidas promovem alterações no desenvolvimento de glândulas mamárias, influenciando na diferenciação celular.
- Snedeker 2006 A exposição a agentes químicos como os agrotóxicos no local de trabalho está relacionada com o desenvolvimento de alguns tipos de canceres.
- L'Héritier et al. 2014 A exposição crônica aos pesticidas afeta expressões genicas relacionadas com o desenvolvimento de câncer de mama.
- Tsuda et al. 2003 Evidências inequívocas apontam a relação com a toxicidade dos agrotóxicos com o desenvolvimento de canceres.
- Phrakonkham et al. 2015 O desenvolvimento de tumores em filhos de mulheres expostas a desreguladores endócrinos é aumentado.
- Wong et al. 2009 Alterações em expressões genicas em tecido mamário estão relacionadas com o desenvolvimento de tumores.

Bonefeld Jorgensen, 1997	Substâncias carcinogênicas encontradas em pesticidas alteram sinais hormonais mediados por receptores de estrogênio.
Djordjevic; Fan; Hoffmann 1995	Mulheres expostas a organoclorados possuem maior risco para o desenvolvimento de câncer de mama, não somente por meio de agrotóxicos, mas também por exposição a tabaco.
Cargouët et al. 2006	A carcinogênese sofre influência do estresse oxidativo modulado por xenoestrogênios.

Tabela 1 - Principais resultados encontrados nos estudos sobre exposição humana aos pesticidas.

Estudo	Animal	Pesticida	Achados
Calaf et al. 2020	Ratos	Organofosforados	A transição epitelial para mesenquimal aponta marcadores biológicos de progressão do câncer em mulheres expostas a organofosforado.
Liu et al. 2018	Camundongo	Organofosforados	A secreção e expressão intracelular da proteína codificada pelo gene S100A4 em células de câncer de mama e fibroblastos sofrem influência da ATP.
Imaida; Shirai 2000	Camundongo	Organoclorados	Diclorodifeniltricloroetano induz tumores em tecido mamário.
Calaf; Echiburú- Chau 2012	Ratos	Organofosforados	Proteínas marcadores de câncer foram superexpostas ao pesticida Melathion e estrogênio. A combinação de uma substância de exógena com uma endógena respectivamente potencializou efeitos deletérios em glândulas mamárias.
Dees et al. 2007	Ratos	Organoclorados	A síntese da proteína Ciclina D1 foi aumentada em ratos expostos a diclorodifeniltricloroetano e estradiol nas células MCF-7 o que estimula as células de carcinogênese mamaria entrarem no ciclo celular.

Cabello et al. 2001	Ratos	Organofosforados	Pesticidas organofosforados induzem alterações no epitélio da glândula mamária, consequentemente induzindo a carcinogênese.
Ventura et al. 2016	Ratos	Organoclorados	Alterações causadas por pesticidas a nível endócrino atuam como um fator de risco para o desenvolvimento de cânceres em glândulas mamárias.
Peña et al. 2012	Ratos	Organoclorados	O hexaclorobenzeno induz um efeito estrogênico na glândula mamária, aumentando as vias de sinalização de c-Src / HER1 e ER. HCB estimula a via c-Src / HER1, mas diminui a atividade de ER em tumores, parecendo deslocá-los para um fenótipo de malignidade superior.
Andrade et al. 2010	Cães	Piretróide	A exposição de cães a pesticidas como piratróide demonstrou forte relação com o desenvolvimento de câncer de mama.
Randi et al. 2006	Ratos	Organoclorados	O hexaclorobenzeno é um agente nocivo em tumores mamários em ratos induzidos por N-nitroso N-methylurea.
Desaulniers et al. 2001	Ratos	Organoclorados	Lesões mamárias neonatais foram observadas em ratos expostos a altas doses de organoclorados.

Tabela 2 - Principais resultados encontrados nos estudos sobre exposição de animais aos pesticidas

Estudo	Achados
Calaf, Echiburu-Chau, Roy 2009	pesticidas organofosforados Paration e Malathion induziram transformação maligna de células da mama por meio de instabilidade genômica alterando p53 e c-Ha-ras
Calaf; Roy 2008	Estrogênio combinado com Malathion ou Paration modificou a proliferação celular e induziu a transformação, bem como capacidade invasiva destas.
Pestana et al. 2015	Organoclorados são capazes de modular vários processos de linhagem celular relacionados com a carcinogênese mamaria, além de sua progressão.
Choi 2012	Pesticidas causam alterações na expressão de genes associados ao ciclo celular em células MCF-7.
Rivero et al. 2016	Organoclorados influenciam na carcinogênese por modular os genes ligados diretamente com processos de carcinogênese mamária. A expressão oncogênica GFRA1 e BHLHB8 foi evidenciado nestas mulheres.
Pontillo et al. 2015	O hexaclorobenzeno e organoclorados induzem a migração e invasão celular de células tumorais mamarias além de aumentar a expressão do fator de crescimento endotelial vascular.
Cabello et al. 2003	Paration e Malathion aumentaram o antígeno nuclear de célula proliferante além de induzir a expressão da proteína p53 mutante em células MCF7 em comparação ao controle, ou seja, pesticidas organofosforados induzem alterações malignas em linhagem de células mamarias.
Lasagna et al. 2020	A exposição a organofosforados promovem a modulação de marcadores e vias moleculares de transição epitelial mesenquimal.

- Pontillo et al. 2011 O hexaclorobenzeno estimula as vias de sinalização c-Src HER1 / STAT5b e HER1 / ERK1 / 2, em MDA-MB-231. c-Src, sendo assim mecanismos de ação molecular na carcinogênese mamaria.
- Dees et al. 1997 Verificou-se que o pesticida diclorodifeniltricloroetano aumenta o crescimento de HTB 133.
- Yadava et al. 2013 A exposição ambiental a agentes que influenciam o metabolismo oxidativo mitocondrial pode ser um mecanismo comum de predisposição ao câncer.
- Zou; Matsumura 2003 Segundo o estudo, o b-hexaclorociclohexano é um dos fatores de risco epigenéticos que auxiliam na progressão das células do câncer de mama para um estado avançado de malignidade.
- Calaf; Roy 2007 O pesticida Paration induz a transformação maligna de uma linhagem celular epitelial mamária através da modulação da expressão de genes regulados pelo ciclo celular.
- Tessier; Matsumura 2001 Pesticidas organoclorados exercem influência na carcinogênese, demonstrado pela superexpressão de erbB-2.
- Calaf; Roy 2008 A combinação de estrogênio e Paration aumentou a expressão de proteínas relacionadas com a adesão celular como Dvl, Notch, CD146 e β catenina. Sendo indicativos de transformação celular.
- Aubé; Laroche; Ayotte 2008 p,p'-DDE influencia na progressão do câncer de mama se opondo a via de sinalização de andrógenos que inibem o crescimento de células cancerígenas.
- Calaf; Roy 2007 Paration é capaz de induzir a transformação celular de forma maligna em tecido mamário, correlacionado com o aumento na expressão da proteína c-kit, Trio, Rho-A, Rac-3, EGFR, Notch-4, Dvl-2, Ezrin, β catenina e proteína p53 mutante.

Kalantzi et al. 2003	Concentrações ambientais de Lindano causaram alterações sutis em células de tecido mamário e de próstata.
Calaf; Bleak; Roy 2021	A carcinogênese tem sido associada a um aumento significativo na instabilidade genômica, evidenciado pela inativação de genes supressores tumorais e em contrapartida aumento de genes relacionados com a oncogênese quando há presença de pesticidas como Melathion e Paration.
Jaga 2000	Com a descoberta de um receptor β , o estrogênio e outros compostos estrogênicos competem com o diclorodifeniltricloroetano por seu potencial estrogênico, levantando questões sobre genotoxicidade.
Perdichizzi et al. 2014	Células T-47D foram expostas ao extrato de uvas cultivadas com o pesticida Penconazol, a análise posterior revelou efeitos mediados por desregulação endócrina, sugerindo assim o possível desenvolvimento de câncer na tireoide.
Badawi; Cavaliere; Rogan 2006	O efeito de indução de enzimas CYP1 juntamente com o aumento de estrogênio quando expostos a pesticidas demonstram efeitos biológicos de toxicidade e promoção da carcinogênese.
Kalinina; Kononchuk; Gulyaeva 2021	Os efeitos causados pela exposição de diclorodifeniltricloroetano e Endosulfan diferem quando acontece em uma linhagem de células do câncer de mama.
Go et al. 1999	Pesticidas piretróides devem ser considerados desreguladores endócrinos e assim influenciando um papel importante no desenvolvimento de alguns tipos de cânceres.
Burow et al. 1999	Na carcinogênese os xenoestrogênios sofrem influências em resposta ao estresse causado por pesticidas.

Tabela 3 - Principais resultados encontrados nos estudos *in vitro* de linhagem celular expostas a pesticidas.