



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

## **METAIS COM ATIVIDADE ESTROGÊNICA NO CÂNCER DE MAMA<sup>1</sup>**

**Beatriz Graff Schaffer<sup>2</sup>, Maiara Oliveira Jantsch<sup>3</sup>, Luciana Maria Fontanari Krause<sup>4</sup>, Valtieri Bortoluzzi De Lima<sup>5</sup>, Altevir Rossato Viana<sup>6</sup>, Maria Do Carmo Dos Santos Araújo<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho desenvolvido como parte da dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida.

<sup>2</sup> Aluna do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida (UFN), [bia\\_grf@yahoo.com.br](mailto:bia_grf@yahoo.com.br).

<sup>3</sup> Aluna do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida (UFN), bolsista CAPES, [maiarajantsch@gmail.com](mailto:maiarajantsch@gmail.com).

<sup>4</sup> Professora, Doutora em Ciências Naturais, ênfase em Biologia Celular e Molecular, Curso de Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida (UFN), [lfontanari@yahoo.com.br](mailto:lfontanari@yahoo.com.br)

<sup>5</sup> Aluna do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida (UFN), [val\\_bortoluzzi@hotmail.com](mailto:val_bortoluzzi@hotmail.com)

<sup>6</sup> Aluno de Doutorado do PPG em Nanociências (UFN), bolsista CAPES, [rossato.viana@hotmail.com](mailto:rossato.viana@hotmail.com)

<sup>7</sup> Professora Orientadora, Doutorado em Bioquímica Toxicológica, Professora do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida (UFN), [mcgabb@gmail.com](mailto:mcgabb@gmail.com)

### **RESUMO**

**Introdução:** O câncer de mama corresponde a um dos tipos mais prevalentes de tumor maligno, mundialmente. Fatores de risco associados são o envelhecimento, vida reprodutiva, genética, alterações hormonais e alta densidade do tecido mamário. No entanto, uma crescente incidência de doenças relacionadas a hormônios tem sido associada à exposição aos estrogênios ambientais. **Objetivo:** Verificar estudos que tragam evidências acerca da relação entre metais estrógenos e o câncer de mama. **Resultados:** Exposição ao cádmio resultou na desregulação de genes identificados como associados ao câncer de mama, ao arsênio, *in útero*, alterou o desenvolvimento da glândula mamária antes da puberdade. Sais antiperspirantes com alumínio podem contribuir para a formação de cistos de mama. Metilmercúrio causou proliferação de células MCF-7 em baixas concentrações e concentrações mais altas levaram a apoptose. **Conclusão:** Os metais estrógenos produzem efeitos de atividade estrogênica, sendo assim considerados como fator de risco para cânceres, especialmente o câncer de mama.

### **INTRODUÇÃO**

O câncer representa a segunda maior causa de mortes mundialmente, atrás apenas de doenças cardiovasculares. Esse fato está relacionado ao crescimento e envelhecimento da população mundial, além de fatores como o tabagismo, a obesidade e os hábitos de vida (NAGHAVI, 2015). Essa doença apresenta aproximadamente 12,7 milhões de novos casos anualmente no mundo. No Brasil, o tumor de mama em mulheres permanece como o segundo tipo mais frequente, sendo estimados, para 2018, mais de 59 mil novos casos. Para o estado do Rio



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Grande do Sul, as estimativas das taxas de incidência são de 5.110 casos novos de câncer de mama feminina, para cada 100.000 habitantes (INCA, 2017).

Os estrogênios são uma família de hormônios esteroides que promovem o crescimento e a diferenciação de tecidos e órgãos sexuais secundários no sistema reprodutor feminino (PARODI, 2017). A alta incidência de doenças relacionadas a hormônios, como o câncer de mama, pode estar diretamente relacionada à presença de estrogênios ambientais. Essas substâncias interrompem o metabolismo normal do estrogênio natural e desta forma podem atuar como desencadeadores carcinogênicos (DARBRE, 2016).

Diversos produtos químicos presentes no ambiente demonstram atividade estrogênica, e estes podem ser classificados em três grupos: os fitoestrogênios que são compostos não-hormonais naturais derivados de plantas; os xenoestrogênios, que são substâncias químicas sintéticas que ativam o receptor de estrogênio (RE) e, em especial, os metaloestrógenos. Os metaloestrógenos, em contraste com os anteriormente citados, são pequenos metais iônicos e metalóides, que ativam o receptor de estrogênio na ausência de estradiol. São classificados em duas subclasses: metais/ânions metalóides e metais catiônicos bivalentes (GAUDET, 2018).

Tendo em vista o envolvimento inquestionável do estrogênio no desenvolvimento, progressão e tratamento do câncer de mama, alguns questionamentos necessitam ser elucidados, entre estes destacam-se as interações potenciais de determinadas substâncias químicas presentes no ambiente com as ações fisiológicas do estrogênio, no contexto do câncer de mama. A elevada incidência e mortalidade por câncer de mama no Rio Grande do Sul, no Brasil e no mundo reforçam a necessidade de ampliar o conhecimento dos fatores indutores da carcinogênese mamária. Portanto, o objetivo desta revisão foi verificar estudos existentes na literatura que tragam evidências acerca da associação entre metais estrógenos e o câncer de mama.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo baseia-se em uma revisão integrativa sobre a associação entre metais estrógenos e o câncer de mama. As buscas pelos artigos científicos foram realizadas no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-BIREME) no período compreendido entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2019. Os artigos foram selecionados de acordo com os descritores: “câncer de mama”, “metaloestrógenos” e “célula”, termos estes digitados na língua inglesa, com uso do operador booleano AND. Os artigos selecionados foram publicados no período de 2011 a 2018. As publicações estavam todas escritas na língua inglesa e constavam na base de dados *Medline*.

Foram considerados fatores de inclusão: artigos completos com resumos e textos completos disponíveis na base de dados. De um total de oito artigos foram selecionados seis, os quais atenderam aos critérios de inclusão acima mencionados. Em um segundo momento, os mesmos foram verificados por meio da leitura e análise dos resumos, metodologias empregadas, bem como dos resultados, discussões e conclusões apresentadas. As informações foram organizadas e tabuladas em um quadro, por meio do Microsoft Office Excel 2010.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Os achados foram analisados pela temática e discutidos em analogia com autores que abordam o tema. Parte dos estudos identificados visavam mensurar os resultados da exposição de linhagens tumorais e modelos animais a determinados metaloestrógenos, por meio de ensaios de citotoxicidade, genotoxicidade e expressão de genes.

## **RESULTADOS**

As buscas com os descritores estabelecidos, retornaram uma população de oito produções científicas. Com base na leitura prévia dos títulos e resumos, os textos foram selecionados para a leitura na íntegra, sendo considerado um total de seis publicações. No quadro 1 são apresentados os dados extraídos dos artigos selecionados para este estudo, bem como as informações sobre os mesmos.

Quadro 1 - Distribuição das publicações de acordo com código de identificação, título, objetivo, metodologia e resultados.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

*ID	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados
A1	Alteração do Desenvolvimento da Glândula Mamária e Expressão Gênica por Exposição <i>in útero</i> ao Cádmio	Responder se a exposição <i>in utero</i> ao metaloestrogênio cádmio altera o desenvolvimento da glândula mamária devido à aceleração do início da puberdade ou a um efeito no desenvolvimento inicial da glândula.	Neste estudo, foram utilizadas ratas fêmeas prenhes. Após, foram feitos os seguintes ensaios: Análise Morfológica da Glândula Mamária; Cultura da Mamosfera; RCT-RQ em Tempo Real e Ensaio Nuclear <i>Run-On</i> .	A exposição <i>in utero</i> ao cádmio causa uma expansão da população de células progenitoras/tronco mamária e aumenta a expressão de **RE. Sugere-se que a exposição <i>in utero</i> ao metal predispõe a glândula mamária à transformação maligna. A sua capacidade de atravessar a placenta e se acumular na glândula mamária sugere ainda que a exposição precoce ao cádmio contribui para o risco de desenvolver câncer de mama.
A2	Alumínio e a Mama Humana	Verificar na literatura estudos sobre a exposição da população humana ao alumínio, bem como a aplicação frequente de sais à base de alumínio como antiperspirante.	Revisão bibliográfica envolvendo estudos relacionados a exposição da população humana ao alumínio.	O uso de antitranspirante baseado em alumínio oferece explicações potenciais para vários fatos inexplicáveis sobre o câncer de mama, não apenas a incidência proporcional no quadrante externo superior da mama, mas também o aumento observado em carcinomas ductais e aumento do câncer de mama em mulheres afluentes.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

A3	Cadmio um metaloestrógeno: estamos convencidos?	Avaliar criticamente a evidência científica dos efeitos estrogênicos do cádmio, e determinar se há evidências suficientes para sugerir o cádmio como um fator etiológico da doença dependente de estrogênio em humanos.	Esta revisão considerou estudos <i>in vitro</i> de cultura celular, estudos em animais e estudos humanos de base populacional.	Apesar das evidências <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> exaustivas e persuasivas de que o cádmio é um metaloestrógeno, os resultados de estudos em humanos forneceram resultados conflitantes. Não houve evidências fortes que sugiram o metal como um fator etiológico em doenças benignas dependentes de estrogênio; porém o cádmio pode ser considerado um fator de risco para cânceres estrogênio dependentes.
A4	Metilmercúrio Promove Proliferação de Células de Câncer de Mama	Investigar os efeitos do tratamento com MeHg em células de câncer de mama <i>in vitro</i> .	Células de câncer de mama MCF7 foram tratadas com 1nM a 100mM de MeHg. A proliferação celular e a apoptose foram determinadas por contagem celular e coloração com Anexina-V.	O estudo mostrou que a quantidade de 1nM de MeHg foi suficiente para promover a proliferação de células de câncer de mama. Também foi mostrado que houve a proliferação em baixas concentrações de mercúrio quando comparado a outros grupos e que foi observada morte celular em concentrações mais elevadas.
A5	Alteração do Desenvolvimento da Glândula Mamária e Expressão Gênica por Exposição <i>in utero</i> ao Arsênio	Verificar se a exposição precoce a estrogênios no meio ambiente contribui para o início precoce da puberdade e, conseqüentemente, aumenta o risco de desenvolver câncer de mama mediante exposição ao metaloestrógeno arsênio.	Neste estudo, haviam dez parideiras controle, nove expostas a arsênio e quatro a etinil estradiol. Para os estudos pós-púberes, todos os filhotes foram incluídos. Ensaios: Análise Morfológica da Glândula Mamária; Cultura da Mamosfera; RCT-RQ e Ensaio Nuclear <i>Run-On</i> .	A exposição <i>in utero</i> ao arsênio alterou o desenvolvimento da glândula mamária antes de seu efeito no início da puberdade. Na glândula pré-puberal, resultou em aumento de células formadoras de mamosfera, epiteliais e na densidade mamária. Na glândula pós-puberal, resultou em super expressão do REα. A exposição <i>in utero</i> ao arsênio pode refletir risco de desenvolver s doença.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

A6	Usando o Perfil de Expressão para Compreender os Efeitos da Exposição Crônica ao Cádmi em Células de Câncer de Mama MCF-7	Investigar o efeito da exposição prolongada ao cádmio na expressão gênica comparando a expressão gênica global do câncer de mama em células MCF-7 cronicamente expostas ao cádmio com o controle.	As células MCF-7 foram mantidas em meio DMEM. Linhas celulares adaptadas com cádmio (MCF-7, Cd4, Cd6, Cd7, Cd8 e Cd12) foram derivadas. Ensaios: Microarranjo de Expressão Gênica; RCT-RQ; Agrupamento hierárquico; Identificação de genes diferencialmente expressos.	A exposição prolongada ao cádmio resulta na desregulação de genes previamente identificados como associados ao câncer de mama. Todas as cinco linhas celulares clonais de cádmio compartilham uma assinatura de expressão gênica comum. Resultados mostram os impactos celulares e moleculares do cádmio na carcinogênese.
----	---	---	--	--

Fonte: A1 - [Parodi et al. \(2017\)](#); A2 - [Darbre \(2016\)](#); A3 - [Silva et al. \(2011\)](#); A4 - [Gaudet et al. \(2018\)](#); A5 - [Parodi et al. \(2015\)](#); A6 - [Pijav et al. \(2014\)](#). \*ID=Código de Identificação; \*\*RE=Receptor de Estrogênio.

## DISCUSSÃO

### Características do Câncer

Uma característica fundamental das células de câncer de mama é sua capacidade de sofrer uma proliferação sustentada. Mecanismos de controle geralmente asseguram a entrada e a progressão reguladas através do ciclo celular, mas a perda de resposta aos sinais dos controles resulta em proliferação excessiva ou inapropriada. As marcas do câncer, conforme definido por Hanahan e Weinberg (2000), estabeleceram uma estrutura para compreender a complexidade do desenvolvimento do câncer. Essas características descrevem alterações na expressão gênica e nas vias de sinalização, que podem levar a alterações moleculares e celulares observadas nas células cancerígenas e no seu microambiente, que permitem a diversidade de mudanças que impulsionam o desenvolvimento do câncer (DARBRE, 2016).

As seis características básicas são sinalização proliferativa sustentada, evasão da supressão do crescimento, resistência à morte celular, imortalidade replicativa, indução de angiogênese, ativação de invasão e metástase. Instabilidade genômica e inflamação são duas características facilitadoras. Reprogramação do metabolismo energético e evasão da supressão imunológica são duas marcas emergentes (DARBRE, 2016).

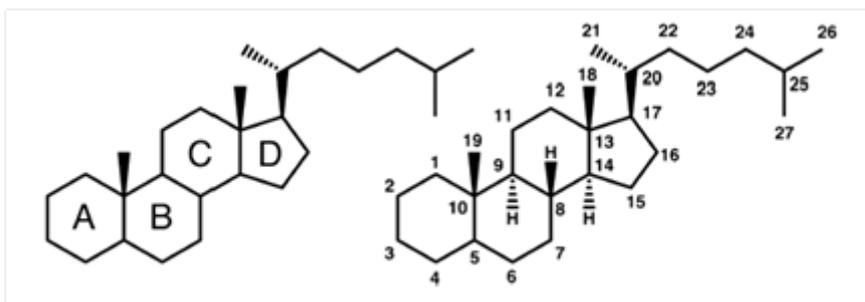
### Fisiologia dos Estrógenos

Os estrogênios que ocorrem naturalmente são os esteróides  $C_{18}$  que não têm um grupo metil angular ligado à décima posição (Figura 1). Os estrogênios são uma família de hormônios que controlam diretamente a expressão dos genes reguladores do ciclo celular (GAUDET, 2018).



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

**Figura 1: Estrutura química do hormônio estrogênio**



Fonte: Silva et al (2011).

Segundo Silva (2011), em mulheres na pré-menopausa, os estrogênios são secretados principalmente pelas células da granulosa dos folículos ovarianos e do corpo lúteo. O estrogênio mais potente e dominante em humanos é o 17 $\beta$ -estradiol (E2), mas também estão presentes níveis mais baixos de outros estrogênios como o estrona (E1) e o estriol (E3). E1 é predominante durante a menopausa e E3 durante a gravidez.

Os estrogênios atuam principalmente no trato reprodutivo feminino, mama, sistema esquelético e sistema nervoso central, e também regulam o início da menarca e o ciclo menstrual, as quais incluem as mudanças cíclicas no endométrio, no colo do útero e na vagina. A diferenciação normal e a proliferação das células epiteliais dos ductos nos tecidos mamários são reguladas pelo estrogênio, que junto com a progesterona é responsável pelo aumento das mamas na puberdade, nas meninas. E2 influencia a atividade de osteoblastos e osteoclastos (SILVA, 2011).

As ações fisiológicas do estrogênio são mediadas por receptores estrogênicos (RE), membros da família de receptores nucleares. Os dois principais subtipos de RE, receptor de estrogênio  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) e receptor de estrogênio  $\beta$  (RE $\beta$ ) exibem variações na expressão em diferentes tecidos, enquanto o RE $\alpha$  é expresso principalmente no útero, fígado, rim e coração, o RE $\beta$  é expresso principalmente no ovário, intestino, bexiga e sistema nervoso central. As ações dos RE são complexas, com o RE $\beta$  em algumas situações inibindo a transcrição do RE $\alpha$ . O isolamento e a identificação das proteínas de ligação ao estrogênio da membrana celular em células de câncer de mama revelaram que elas são estruturalmente idênticas às contrapartes nucleares do RE $\alpha$  da mesma célula (SILVA, 2011).

### **Estrogênios Ambientais**

O câncer de mama está associado a níveis elevados de estrogênio ou substâncias semelhantes ao estrogênio que se ligam ao RE, causando hiperestimulação das vias de sinalização. A alta incidência de câncer de mama é provável, em parte, devido à presença de estrogênios ambientais (GAUDET, 2018). O aumento da contaminação ambiental em muitas partes do mundo tem sido sugerido como um fator causal para o aumento da incidência de doenças como a endometriose em



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

mulheres em idade reprodutiva (SILVA, 2011).

Estrógenos ambientais tais como fitoestrógenos ou estrogênios vegetais (genisteína de coumestrol e isoflavona) e xenoestrogênios ou produtos químicos sintéticos (diclorodifeniltricloroetano, bisfenol A, ftalatos, diclorodifeniletieno, bifenilas policloradas e alquilfenol) demonstraram promover efeitos semelhantes ao estrogênio. Esses estrogênios ambientais podem ser encontrados em plantas, pesticidas, pílulas anticoncepcionais, plásticos, escape automotivo e fumaça de cigarro (GAUDET, 2018).

Os íons de metais pesados inorgânicos que possuem propriedades estrogênicas são referidos como "metaloestrógenos". Metaloestrógenos como outros xenoestrogênios e fitoestrógenios têm sido associados à etiopatologia de doenças dependentes de estrogênio, como câncer de mama e endometriose (SILVA, 2011).

De acordo com Gaudet (2018), recentemente, estes xenoestrogênios inorgânicos - denominados metaloestrógenos - demonstraram mimetizar o efeito dos estrogênios e ativar o RE. Os metaloestrógenos são pequenos metais iônicos e metalóides que se dividem em duas subcategorias, oxianions e cátions bivalentes. Os oxianions incluem arsênio, antimônio, nitrito, selenito e vanadato, enquanto os cátions bivalentes incluem cádmio, cálcio, cobalto, cobre, níquel, cromo, chumbo, mercúrio e estanho. Em diferentes estudos, cobre, cobalto, níquel, chumbo, estanho e cromo mostraram induzir a proliferação de células de câncer de mama positivas para RE e aumentar a transcrição e expressão de genes regulados por estrogênio. Estes metais também mostraram ligar-se com alta afinidade ao RE e bloquear a ligação do estradiol.

### **Principais Metaloestrógenos**

Metais essenciais como cobre, zinco e ferro são necessários para processos celulares normais. Em contraste, metais tóxicos ou não essenciais como cádmio e chumbo não têm função fisiológica documentada. O termo "metais pesados" tem sido usado para classificar metais com um número atômico de 23 ou mais e uma densidade maior que 5g/dL. Uma vez liberados no meio ambiente, os metais pesados tóxicos causam efeitos adversos agravados pela bioacumulação de metais na ausência de uma rota definida de excreção no homem e nos animais (SILVA, 2011).

Cádmio é um elemento do grupo IIB que ocorre naturalmente e é encontrado na crosta terrestre. Aproximadamente 30.000 toneladas de cádmio são liberadas na atmosfera a cada ano, com uma estimativa de 4.000 a 13.000 toneladas provenientes de atividades humanas. Metais pesados tóxicos entram no corpo humano por ingestão (alimento ou água contaminados) ou por inalação. Sabe-se que os vegetais folhosos captam mais cádmio quando os níveis no solo aumentam devido à água contaminada com esgoto ou ao cádmio nos fertilizantes com alto teor de fosfato. Fumaça de cigarro e queima de carvão são fontes bem conhecidas de toxicidade de cádmio (SILVA, 2011).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer e o Programa Nacional de Toxicologia dos Estados Unidos classificaram o cádmio como um carcinógeno humano de classe I, pois evidências crescentes mostram que tanto a exposição ocupacional quanto a não ocupacional ao cádmio estão



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

associadas a cânceres, inclusive a um aumento na incidência de câncer de mama. Vários estudos mostraram que o cádmio tem a capacidade de mimetizar as funções biológicas do estrogênio em células de câncer de mama, ativando o receptor de estrogênio (LUBOVAC-PILAV, 2014).

Alumínio é um metaloestrógeno e o estrogênio é um fator de risco para o câncer de mama. Al é um dos vários íons metálicos, que tem se mostrado capazes de se ligar aos receptores de estrogênio e, em seguida, possibilitar respostas agonistas em sistemas de modelos *in vitro* e *in vivo*. Isso é importante para o câncer de mama, devido à forte ligação entre a exposição ao estrogênio e o desenvolvimento do câncer de mama (DARBRE, 2016).

O mercúrio existe no ambiente em três formas: mercúrio elementar, mercúrio inorgânico e mercúrio orgânico (etilmercúrio e metilmercúrio) que diferem em seu metabolismo e toxicidade. Uma vez na forma MeHg, entra na cadeia alimentar aquática e torna-se altamente concentrado ao longo do tempo em grandes peixes predadores. O metilmercúrio (MeHg) é prevalente no meio ambiente. As principais fontes de possível exposição ao MeHg incluem exposição ocupacional e ingestão de peixe ou caça selvagem perto do topo da cadeia alimentar que acumularam mercúrio em seus tecidos. A exposição ao metal pode levar a muitas doenças e distúrbios devido à sua lipossolubilidade e à sua afinidade por enxofre endógeno e selênio. Quando os humanos digerem alimentos contaminados com mercúrio, o MeHg é absorvido no duodeno, onde se liga aos grupos tiol (R-SH) e selenol (R-SeH), que são produtos da degradação digestiva (GAUDET, 2018).

O arsênio é um semi-metal com propriedades tanto metálicas quanto não-metálicas. Raramente é encontrado como um elemento nativo, mas ocorre como um composto orgânico com carbono e hidrogênio ou como um composto inorgânico com oxigênio, cloro e enxofre. O arsênio é um contaminante ambiental prevalente que não tem função fisiológica conhecida, está presente no corpo como resultado de exposições ocupacionais e não ocupacionais e atravessa as barreiras placentárias e hematoencefálicas (PARODI, 2015).

### **Efeitos da Exposição**

Em estudo realizado por Parodi (2017), a exposição *in utero* ao cádmio causou uma expansão da população de células progenitoras/tronco mamária e aumentou a expressão de RE. Pensa-se que células tronco mamárias e/ou células progenitoras são alvos de transformação maligna na mama e a super expressão de RE é o primeiro evento no desenvolvimento de cânceres de mama RE positivos, sugerindo que a exposição *in utero* ao metal predispõe a glândula mamária à transformação maligna. A prevalência de cádmio no ambiente e sua capacidade de atravessar a placenta e se acumular na glândula mamária sugere ainda que a exposição precoce ao cádmio contribui para o risco de desenvolver câncer de mama.

Silva (2011) realizou uma revisão para avaliar criticamente a evidência científica dos efeitos estrogênicos do cádmio, e determinar se havia evidências suficientes para sugerí-lo como um fator etiológico da doença dependente de estrogênio em humanos. Apesar dos ensaios *in vitro* e *in vivo* exaustivos e persuasivos de que o cádmio é um metaloestrógeno, os resultados de estudos em humanos que avaliaram a associação entre ele e doenças dependentes de estrogênio em mulheres forneceram resultados conflitantes. Segundo o autor, não há evidências fortes que sugeriram o



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

cádmio como um fator etiológico em doenças benignas dependentes de estrogênio em humanos, no entanto, ele pode ser considerado um fator de risco para cânceres dependentes de estrogênio, especialmente câncer de mama.

Lubovac-Pilav e colaboradores (2014) também investigaram o cádmio, quanto ao efeito em sua exposição prolongada na expressão gênica, comparando a expressão gênica global do câncer de mama em células MCF-7 cronicamente expostas ao cádmio com o controle. Os resultados demonstraram que a exposição prolongada ao metal resulta diretamente na desregulação de genes previamente identificados como associados ao câncer de mama. Enquanto alguns dos genes desregulados eram esperados (genes de resposta cádmio/metalo), muitos foram recentemente identificados como genes associados ao cádmio. Além disso, estes genes associados estão envolvidos em múltiplos processos biológicos e funções moleculares. O achado mais interessante deste estudo é que as cinco linhas celulares clonais de cádmio apresentam uma assinatura de expressão gênica comum, sugerindo que tumores mamários com altos níveis de cádmio podem compartilhar um perfil de expressão similar. Os resultados demonstraram os impactos celulares e moleculares do cádmio na carcinogênese do câncer de mama.

Em outro estudo, Gaudet e colaboradores (2018) realizaram ensaios *in vitro* para investigar os efeitos do tratamento com MeHg em células de câncer de mama MCF-7. O estudo mostrou que a concentração de 1nM de MeHg promoveu a proliferação de células de câncer de mama. Os resultados do ensaio de proliferação sugerem que, em concentrações mais baixas, o MeHg não induz a apoptose, enquanto que em concentrações mais elevadas, o metal promove a morte celular. Foi observada proliferação em baixas concentrações de mercúrio quando comparado a outros grupos e que foi observada morte celular em concentrações onde outros estudos observaram proliferação.

Parodi e colaboradores (2015) investigaram se a exposição precoce a estrogênios no meio ambiente contribui para o início precoce da puberdade e, conseqüentemente, aumentou o risco de desenvolver câncer de mama mediante exposição ao metaloestrógeno arsênio. Os resultados deste estudo mostraram que a exposição *in utero* ao arsênio alterou o desenvolvimento da glândula mamária antes de seu efeito no início da puberdade. Na glândula pré-puberal, a exposição resultou em um aumento no número de células formadoras de mamas e um aumento nas ramificações, nas células epiteliais e na densidade. Na glândula pós-puberal, a exposição *in utero* resultou na super expressão do receptor RE $\alpha$ . Esses resultados sugerem que, além do avanço da puberdade, a exposição *in utero* ao arsênio altera o desenvolvimento pré e pós-puberal da glândula mamária e, possivelmente, o risco de desenvolver câncer de mama.

Estudos recentes identificaram níveis significativamente mais elevados de cádmio em tecidos tumorais, bem como outras amostras biológicas de pacientes com tumor de mama maligno acumularam níveis significativamente mais altos de cádmio, quando comparados a pacientes com tumores benignos, oferecendo apoio adicional para uma possível relação entre o cádmio e a progressão do câncer de mama (LUBOVAC-PILAV, 2014).

Os efeitos do alumínio foram analisados por Darbre (2016), onde estudos *in vitro* utilizando uma célula de difusão de Franz mostraram que alumínio pode ser absorvido através da pele



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

humana, a partir da aplicação de sais antitranspirantes, e usando um procedimento prévio de barbear, o alumínio pode ser absorvido em extensão maior através da pele irritada, quando comparada a intacta. Absorção do metal de uma formulação em bastão contendo cloridrato de alumínio mostrou uma absorção de 1,81µg/cm<sup>2</sup> para a pele intacta, mas foi aumentada para 11,5µg/cm<sup>2</sup> para pele não íntegra. Isso enfatiza que o barbear prévio permite a captação aprimorada de alumínio após a aplicação de antitranspirante *in vivo*. Pesquisas recentes identificaram Al como atualmente presente em várias estruturas do tecido mamário humano, onde ele pode ser medido em níveis maiores que no sangue. Em outro estudo, usando o fluido aspirado de mamilo, que é secretado pelas células epiteliais ductais e lobulares da mama e que refletem o microambiente mamário, o alumínio foi medido em níveis maiores em amostras de pacientes com câncer de mama comparado aquelas mulheres que não tinham câncer no momento da coleta.

## CONCLUSÃO

A prevalência de doenças dependentes de estrogênio está aumentando com a crescente poluição ambiental. A incidência de câncer de mama continua a crescer globalmente, e hipóteses que podem oferecer uma explicação capaz de levar à prevenção precisam ser investigadas.

Os metaloestrógenos, cada vez mais presentes no meio ambiente, possuem uma gama de toxicidades que incluem atividade estrogênica e são capazes de gerar marcadores do câncer. Os estudos investigados nesta revisão apresentaram resultados que evidenciam essa associação, considerando tais substâncias um fator de risco para cânceres dependentes de estrogênio.

A redução na exposição aos diferentes estrogênios ambientais pesquisados neste estudo poderia oferecer uma estratégia não dispendiosa para ações de informação e prevenção do câncer, especialmente o câncer de mama.

**Palavras-chave:** Neoplasia da mama; Metais pesados; Efeito estrogênio.

## REFERÊNCIAS

DARBRE, P.D. Aluminium and the human breast. **Morphologie**, v.100, n.329, p.65-74, 2016.

GAUDET, H.M.; CHRISTENSEN, E.; CONN, B.; MORROW, S.; CRESSEY, L.; BENOIT, J. Methylmercury promotes breast cancer cell proliferation. **Toxicology Reports**, v.5 n.1 p. 579-584, 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v.100, n.1, p.57-70, 2000.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2018. Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2017.

LUBOVAC-PILAV, Z. et al. Using expression profiling to understand the effects of chronic cadmium exposure on MCF-7 breast cancer cells. **Plos One**, v.9, n.1, 2014.

NAGHAVI, M. The global burden of cancer 2013. **JAMA Oncology**, v.1, n.4, p.505-527, 2015.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

PARODI, D.A. et al. Alteration of mammary gland development and gene expression by in utero exposure to arsenic. **Reproductive Toxicology**, v.54, n.1, p.66-75, 2015.

PARODI, D.A. et al. Alteration of Mammary Gland Development and Gene Expression by In Utero Exposure to Cadmium. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, n.9, 2017.

SILVA, N.et al. Cadmium a metalloestrogen: are we convinced? **Journal of Applied Toxicology**, v. 32, n.5 p. 318-332, 2011.