

Na última década, nosso grupo vêm documentando a extensa contaminação por pesticidas que ocorre na região Sudoeste do Paraná, uma área com predomínio da agricultura familiar e com elevada incidência de tumores de mama. Até o momento, analisamos o perfil epidemiológico e molecular de mais de 1000 pacientes atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão, que é referência em Oncologia para os 27 municípios da 8ª Regional de Saúde do estado do Paraná. A taxa de incidência de câncer de mama que observamos nesta região é em média 40% maior que aquelas reportadas para o Estado do Paraná e para o Brasil. Também ocorre elevada mortalidade nesta população, com cerca de 15% mais casos quando comparada ao estado ou ao país. Mapeamos a ampla contaminação humana e ambiental pelos agrotóxicos glifosato, atrazina e 2,4D, que são os mais comercializados no estado do Paraná e no Brasil. Destacamos que, atualmente, o Paraná é o quarto maior consumidor de agrotóxicos do país, e que o Brasil ocupa o posto de terceiro maior consumidor do mundo. A contaminação feminina ocorre principalmente durante o preparo da calda de veneno e descontaminação de roupas e utensílios utilizados na pulverização. Documentamos que através deste processo as mulheres que auxiliam seus familiares na agricultura podem ser tão contaminadas quanto aqueles que foram diretamente expostos durante a pulverização dos agrotóxicos, apresentando presença de todos os pesticidas testados em amostras e urina coletadas logo após o contato com os mesmos. Identificamos que esta contaminação ocorre devido ao não uso de luvas de proteção e equipamentos de proteção individual durante este processo. Demonstramos que mulheres expostas ocupacionalmente aos pesticidas apresentam tumores de alta agressividade, com predomínio de subtipos moleculares de elevada agressividade como Luminal B e triplo-negativo. Nossos dados apontam que o risco de uma mulher exposta apresenta risco 34% maior de desenvolver câncer de mama do que aquelas não-expostas ocupacionalmente. Na população de mulheres agricultoras que desenvolvem o câncer de mama, a chance de desenvolver metástases é de 50% maior quando comparadas às não-agricultoras. Investigamos os mecanismos associados a este fenótipo, e identificamos comprometimento sistêmico do eixo de resposta antitumoral mediado por moléculas chave como as interleucina 1, interleucina 17 e o fator de necrose tumoral. Observamos também que a exposição ocupacional aos agrotóxicos está associada a falha no sistema de reparo do DNA, afetando genes importantes para a gênese do câncer de mama, como BRCA, PALB e CHECK. Em relação ao predomínio de tumores de mama dos subtipos Luminal B e triplo-negativo, demonstramos que a população de mulheres agricultoras apresenta categorizadas como risco intermediário de óbito e recidiva apresenta déficit de produção sistêmica de citocinas específicas da resposta antitumoral como a interleucina 12, e desbalanço na expressão in situ de moléculas promotoras da progressão tumoral como o fator de crescimento transformados beta 1 (TGF- β 1). Também demonstramos a ocorrência de desregulação endócrina no eixo do cortisol decorrente desta exposição, que se correlaciona de forma significativa com desfechos de pior prognóstico no câncer de mama como recidiva e metástase. Nossos resultados apontam ainda para a extensa contaminação da população geral por agrotóxicos que ocorre através do consumo da água de torneira contaminada e sua relação com a ocorrência de casos de câncer documentados na população paranaense. Com base no relatório do Sistema de Informação de Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano. (Sisagua), demonstramos que a água de consumo humano no estado do Paraná apresenta níveis de agrotóxicos como glifosato e mancozebe que estão positivamente associados aos números de casos de câncer documentados pelo Instituto Nacional de Câncer para o mesmo período (2014-2017). Esta associação foi significativa para o número total de casos documentados, e especialmente, para o total de casos de câncer de mama diagnosticados nesta população. Realizamos estudos in vitro com base nestes resultados, e observamos que existe mudança de comportamento das células tumorais quando expostas a

estes pesticidas, associada a mecanismos de adaptação metabólica e mudança para o fenótipo metastático. Por conta destes resultados, elaboramos um projeto com foco na toxicovigilância das mulheres agricultoras visando minimizar o impacto desta contaminação por agrotóxicos e conscientizar sobre os riscos de desenvolvimento de câncer de mama agressivo através de palestras, oficinas e treinamentos direcionados. Também trabalhamos com ações na comunidade local junto à população geral, escolas, associações de mulheres agricultoras e ONGs, para conscientização sobre o risco da exposição desprotegida aos agrotóxicos na saúde humana. Nas mulheres portadoras de mutações em genes relacionados ao câncer de mama familiar como BRCA 1 e 2, estamos realizando o monitoramento da doença nos familiares não afetados pelo câncer através de um ambulatório gratuito que oferece exames de imagem, consulta médica e aconselhamento genético com especialista. Ainda, nosso grupo tem focado na formação de recursos humanos especializados nesta temática e na ampla divulgação dos nossos resultados junto à comunidade científica nacional e internacional.

Carolina Panis