RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/02/2020.

Instituto de Biociências

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

PG-BGA

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITO DA EXPOSIÇÃO PRÉ-PUBERAL AO ARSÊNIO SOBRE PARÂMETROS MORFOFUNCIONAIS NA PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS PUBESCENTES

Ariana Musa de Aquino

Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano

Profa. Dra. Juliana Elaine Perobelli

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, como requisito para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano

BOTUCATU – SP
Ano 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Aquino, Ariana Musa de.
Efeito da exposição pré-puberal ao arsênio sobre parâmetros morfofuncionais na próstata ventral de ratos pubescentes / Ariana Musa de Aquino. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Wellerson Rodrigo Scarano
Coorientador: Juliana Elaine Perobelli
Capes: 20601000

1. Próstata. 2. Morfogênese. 3. Puberdade. 4. Arsênito. 5. Toxicologia.

Palavras-chave: Arsenito de sódio ; Morfogênese tardia; Próstata; Puberdade; Toxicologia reprodutiva.

Dedicatória

Esse trabalho é inteiramente dedicado ao
meu pai, Claudionor Ferreira de Aquino,
principal pessoa responsável por cada
conquista minha.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me permitir chegar até aqui apesar de todas as adversidades.

Agradeço meu pai, Claudionor Ferreira de Aquino, por todo incentivo e compreensão. Obrigada por me mostrar desde cedo o poder da minha força e da minha coragem.

Agradeço a minha irmã, Flávia Musa de Aquino, por todo apoio e por cuidar da pessoa mais importante em nossas vidas enquanto estive ausente.

Agradeço imensamente todas as pessoas que estiveram presentes em cada uma das etapas importante em minha vida e por contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

A todos meus amigos que, mesmo de longe, tiveram o cuidado de zelar por mim durante esse tempo em que estive ausente.

Não tenho palavras suficientes para expressar meu agradecimento ao meu professor e orientado, Dr. Wellerson Rodrigo Scarano. Professor, sou e serei imensamente grata por você me dar a oportunidade de crescer tanto durante esse tempo. Obrigada por cada minuto do seu tempo que foi dedicado a me ensinar e por partilhar tão sabiamente seus conhecimentos comigo. Amadureci muito com você!

A minha co-orientadora, Profa. Dra. Juliana Perobelli, pela parceria e por todas às vezes que tão prontamente esteve disponível para o desenvolvimento deste projeto.

Aos alunos Ricardo Rodrigues Samelo e Paloma da Cunha de Medeiros pela contribuição nesse trabalho.

A Giovanna Salata Cassoni por me receber tão bem durante minha fase de mudança e readaptação ao novo laboratório. Gih, obrigada por cada conversa, incentivo, lanches, risadas, parceria e, acima de tudo, obrigada por todo seu carinho e ajuda de sempre.

Aos meus colegas e amigos de laboratório Leonardo, Cristiane, André e Luiz. Pessoal, obrigada por todas as vezes que vocês estiveram disponíveis para me orientar, pelas conversas descontraídas no laboratório e por contribuírem de forma significativa para minha formação.

Aos professores Luiz Antônio Justulin Jr e Sergio Luiz Felisbino por disponibilizarem o laboratório sempre que precisei.

A profa. Dra. Glaurea e sua aluna Glaucia E.M de Lion Siervo e a profa. Dra. Clelia Akiko Hiruma Lima e seus alunos Larissa Lucena Périco e Vinícius Peixoto Rodrigues pela colaboração e parceria nesse trabalho e com nosso laboratório.

Aos colegas e amigos de departamento Ana Carolina, Sérgio Alexandre, Flávia, Ketlin, Maira, Elian, Bruno Fantti, Bruno Duran e todos os outros colegas que tive o prazer de conviver. Pessoal, obrigada por todos os almoços, por todas os dias em que vocês estiveram disponíveis para me ajudar e por todos os encontros marcantes. À todos vocês, obrigada por me receberem de braços abertos e por tornarem meus dias mais leves.

Aos amigos que zelarei com todo carinho Nilton e Isabela. Meninos, obrigada por serem meu suporte, sem vocês meu caminho seria muito mais difícil, tenham certeza disso!

Aos colegas e amigos, Jéssica, Luciana, Ana Júlia, Juliana, Luan e Aislan por todo o suporte e apoio durante nosso mestrado e pelos encontros regados a muita descontração sempre que possível. Nos ajudamos muito durante esse tempo e isso foi essencial para minha formação. Muito obrigada pessoal!

A todos os professores do departamento, em especial aqueles que contribuíram de alguma forma para minha formação e aos funcionários do departamento Zé Eduardo, Vivian, Maria Helena, Keila, Luciana e Ricardo.

Ao suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

MUITO OBRIGADA!!!!!!!

LISTA DE ABREVIAÇÕES

AR: Receptor de Andrógeno

As: Arsênio

As1: Grupo tratado com 0.01 mg/L

As2: Grupo tratado com 10.0 mg/L

As^{III}: Arsenito

As^{V}: Arsenato

CAT: Catalase

CaP: Câncer de Próstata

Ctrl: Grupo controle

DEs: Desreguladores Endócrinos

DHT: Dihidrotestosterona

DMA^{v}: Íon dimetilarsínico

DPN21: Dia pós-natal 21

DPN23: Dia pós-natal 23

DPN53: Dia pós-natal 53

DPN: Dia pós-natal

EPA: *United States Environmental Protection Agency*

GSH: Glutationa reduzida

IARC: *International Cancer Research*

iAs: Arsênio inorgânico

MDA: Malondialdeído

MMA^{v}: Íon monometilarsônico

MMPs: Metaloproteinases

$NaAsO_2$: Arsenito de sódio

oAs: Arsênio orgânico

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCNA: Proliferative Nuclear Cell Antigen

PV: Próstata Ventral

SOD: Superóxido Dismutase

SUG: Seio Urogenital

T: Testosterona

RESUMO

O arsênio é um metaloide associado ao desenvolvimento de algumas patologias, como doenças cardiovasculares, lesões dérmicas e diferentes tipos de câncer. Pouco se sabe sobre a ação do arsênio ou compostos de arsênio na próstata durante o período pré-puberal e puberdade, estágios essenciais para a morfogênese tardia da próstata. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo estabelecer se a exposição ao arsenito de sódio ($NaAsO_2$) interfere na morfofisiologia da próstata ventral de ratos púberes. Para isso, 30 ratos machos da linhagem Wistar, no dia pós-natal 23 (DPN23), foram distribuídos, aleatoriamente, em 3 grupos experimentais (n =10/grupo). O grupo controle (Ctrl) recebeu água filtrada (veículo); o grupo As1 recebeu 0.01 mg/L de $NaAsO_2$; e o grupo As2 recebeu 10.0 mg/L de $NaAsO_2$. Todas as soluções foram diluídas na água do bebedouro e estiveram disponíveis aos animais do DPN23 ao DPN53. Os hábitos alimentares e a evolução do peso corpóreo dos animais foram acompanhados durante todo o período experimental. Ao final deste período, os animais foram pesados e, em seguida, eutanasiados (DPN53). Coletou-se o sangue para mensurar os níveis de testosterona. O fígado, os rins e a próstata ventral (PV) foram coletados e pesados. Apenas a PV foi dissecada e destinada às análises histológicas (hemilobo esquerdo) e moleculares (hemilobo direito). Os resultados dos parâmetros analisados durante o período experimental revelaram que o $NaAsO_2$ não foi capaz de causar toxicidade sistêmica em ambos os grupos expostos, bem como alteração nos hábitos alimentares dos animais. No entanto, a análise histológica do estroma prostático demonstrou alteração na quantidade e distribuição do colágeno no grupo As1 e redução na atividade da MMP-2 ativa. Houve redução significativa na expressão do receptor de andrógeno e na expressão da prostateína no grupo As2, assim como aumento da expressão da caspase-3-clivada. No grupo As1, houve redução na expressão de PCNA, provavelmente refletindo uma redução estatisticamente não significativa do AR, mas funcionalmente apta a interferir na proliferação celular. Além disso, houve aumento de malondialdeído (MDA) nos grupos tratados com $NaAsO_2$, sem aumento na atividade das enzimas antioxidantes. Sendo assim, os resultados apontam que a exposição ao $NaAsO_2$, durante a maturação sexual, compromete a homeostasia glandular de ratos púberes em ambas as doses avaliadas nesse trabalho.

Palavras-Chave: Próstata, Morfogênese tardia, Puberdade, Arsenito de sódio, Toxicologia reprodutiva.

ABSTRACT

Arsenic is an endocrine disruptor associated with the development of some pathologies such as cardiovascular diseases, dermal lesions and different types of cancer. Little is known about the action of arsenic or arsenic compounds in the prostate during the prepubertal and puberty period, an essential stage for late morphogenesis of the prostate. Therefore, this study aimed to establish whether exposure to sodium arsenite ($NaAsO_2$) interferes in the morphophysiology of the ventral prostate of pubertal rats. In this study, thirty male Wistar rats, on the postnatal day 23 (PND23), were randomly distributed to 3 experimental groups (n = 10/group). The control group (Ctrl) received only saline solution; the second group (As1) received 0.01 mg/L of NaAsO2; and the third group (As2) received 10.0 mg/L of $NaAsO_2$. All solutions were diluted in drinking water and were available to the animals from DPN23 to DPN53. The eating habits and the evolution of the body weight of the animals were evaluated throughout the experimental period. At the end of this period, the animals were weighed and then euthanized (DPN53). Blood was collected to measure testosterone levels. The liver, kidneys and ventral prostate (VP) were collected and weighed. Only VP was dissected for histological analysis (left hemilobo) and molecular (right hemilobo). The results of the parameters analyzed during the experimental period revealed that $NaAsO_2$ was not able to cause systemic toxicity in both exposed groups nor changes in the eating habits of the animals. However, prostatic stromal analysis showed alterations in the amount and distribution of collagen fibers in the As1 group, as well as a reduction in active MMP-2 activity. There was a significant reduction in the expression of the androgen receptor and in prostatein in the As2 group and in the expression of caspase-3-cleaved. In the As1 group, there was a reduction of PCNA expression, probably reflecting a statistically non-significant reduction of AR, however functionally able to reduce cell proliferation. In addition, there was an increase in malondialdehyde (MDA) in the groups treated with sodium arsenite, with no alteration in the activity antioxidant enzymes. Thus, the results indicate that exposure to $NaAsO_2$, during sexual maturation, compromises the glandular homeostasis of pubertal rats at both doses evaluated in this study.

Keywords: Prostate, Late morphogenesis, Puberty, Sodium arsenite, Reproductive toxicology.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIAÇÕES 7
RESUMO 8
ABSTRACT 9
Capítulo I 14
Revisão da literatura 14
1. INTRODUÇÃO 15
1.1. PRÓSTATA 15
1.2. DESENVOLVIMENTO E MORFOFISIOLOGIA DA PRÓSTATA 17
1.3. DESREGULADORES ENDÓCRINOS (DEs) 20
1.4. ARSÊNIO 22
JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA 27
Capítulo II 29
Artigo científico 29
Abstract 31
3. MATERIAL AND METHODS 33
2.1. Animals 33
2.2. Hormonal Dosagem 34
2.3. Light Microscopy 34
2.4. Stereological and Morphometric Analysis 35
2.5. Relative volume of collagen 35
2.6. Extraction and Quantification of Ventral Prostate Protein 36
2.6.1. Gelatinolytic activity (Zimography) 36
2.6.2. Western Blot 36
2.7. Malondialdehyde (MDA) measurement by high performance liquid hromatography (HPLC) 38
2.8. Statistical Analysis 39
3. RESULTS 39
4. DISCUSSION 46
5. REFERÊNCIAS 52

Capítulo I
Revisão da literatura

1. INTRODUÇÃO

1.1. PRÓSTATA

A próstata é uma glândula acessória de suma importância ao sistema genital masculino, uma vez que secreta complexos proteolíticos essenciais na composição do fluido seminal, que ajudam a manter o gradiente iônico e pH ideais para manter a viabilidade dos espermatozoides, ao longo do percurso no sistema genital feminino [1–3].

A próstata humana corresponde a maior glândula acessória do sistema genital masculino, localiza-se inferiormente à bexiga urinária, envolve a parte prostática da uretra, apresenta morfologia compacta sem lobulação aparente e é diferenciada morfologicamente, em três zonas: central, de transição e periférica [4–6] (Figura 1a). Em roedores, a glândula é lobulada, os lobos envolvem a bexiga urinária e também apresenta regiões morfológicas distintas. Dessa forma, a próstata de roedores é diferenciada morfologicamente, em próstata anterior ou glândula coaguladora, próstata ventral, próstata dorsal e próstata lateral, sendo as duas últimas, frequentemente, agrupadas como dorsolateral [7,8] (Figura 1b).

A próstata de ambas as espécies expressam semelhanças no processo de desenvolvimento, sinalização, expressão gênica e na responsividade hormonal, o que torna os ratos importantes modelos experimentais no estudo da morfogênese prostática, bem como nas alterações fisiopatológicas da vida adulta [9]. Apesar de apresentarem características macroscópicas distintas (Figura 1a-b), a próstata de ambas as espécies apresentam características histológicas semelhantes [10], sendo constituída por ductos e ácinos revestidos internamente por epitélio, predominantemente, simples, circundados por estroma fibromuscular [11]. Além disso, as populações celulares são similares e, provavelmente, desempenham funções fisiológicas idênticas ou parecidas [1,12].

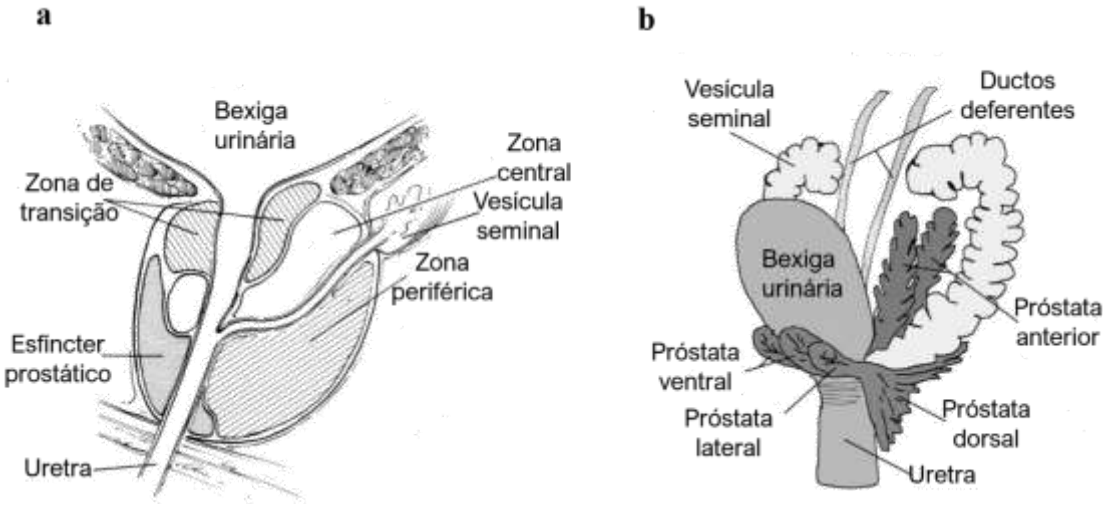


Figura 1: Representação esquemática comparando a próstata humana (a) (Adaptada de Cunha et al., 1978) e da próstata de roedores (b). (Adaptada de McNeal 1969) e reproduzida de Toivanen e Shen, 2017).

Os diferentes lobos e zonas da próstata de roedores e humana, respectivamente, exibem particularidades quanto ao processo de ramificação de ductos e secreção [1,13]. No entanto, ácinos prostáticos pertencentes a um mesmo lobo, apresentam heterogeneidade regional quanto aos tipos celulares, síntese, secreção proteica e resposta a andrógenos [14]. Quanto às diferenças histológicas lobo-específicas, pode-se salientar que a próstata anterior apresenta epitélio densamente pregueado, a próstata dorsal e lateral apresentam ductos revestidos com células colunares baixas dispostas em um epitélio simples, que apresenta pouco pregueamento, e a próstata ventral é composta de epitélio contínuo com pouco pregueado, contendo células que variam de cúbicas a colunares [1,14].

De maneira geral, o epitélio prostático é composto por cinco tipos celulares (Figura 2): células epiteliais secretoras, que revestem o lúmen dos ácinos prostáticos, produzem a secreção de proteínas especificas da próstata e expressam altos níveis de receptor de andrógenos (AR); células epiteliais basais, que formam interposição entre células luminais sobre a membrana basal, envolvendo o epitélio e constituem a principal população de células proliferativas do epitélio da próstata; células neuroendócrinas, que secretam hormônios e neurotransmissores que, possivelmente, afetam o desenvolvimento e a manutenção do tecido prostático; células-tronco (*stem cells*) que, mesmo raras, localizam-se na camada de células basais; e, por último, células transitórias amplificadoras (não

apontadas na figura), que expressam características que transitam entre as células basais e secretoras e podem ser células progenitoras ainda não diferenciadas [1,15–17].

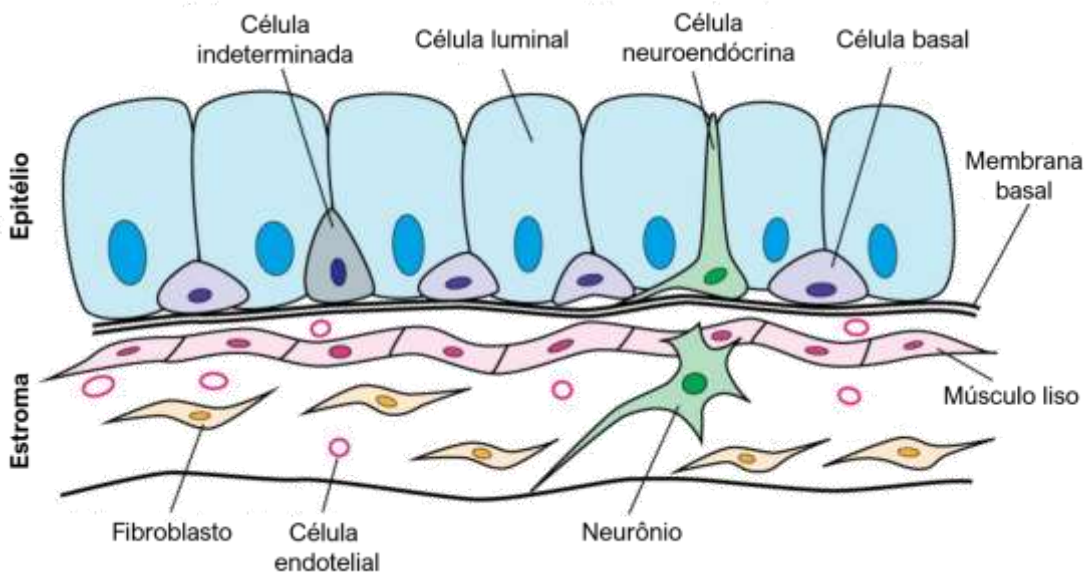


Figura 2: Representação esquemática destacando os tipos celulares que compõem os ductos prostáticos (Adaptado de Toivanen e Shen, 2017).

Envolvendo as estruturas glandulares há estroma conjuntivo vascularizado, com células musculares lisas organizadas concentricamente aos ácinos entremeados às camadas de colágeno, bem como poucas fibras conjuntivas e elásticas [8,18]. Células musculares lisas são estimuladas a se contraírem durante a ejaculação e, em associação aos fibroblastos, sintetizam componentes de matriz extracelular, onde se destacam as fibras colágenas, reticulares e elásticas, que em conjunto, fornecem resistência mecânica e flexibilidade ao tecido, atuando como substrato para ancoragem e migração celular [1,19,20]. A arquitetura do microambiente estromal é extremamente importante, pois direciona os processos de desenvolvimento e diferenciação do epitélio e ajuda a controlar a homeostasia tecidual, fornecendo nutrientes e fatores de crescimento [19,21].

5. REFERÊNCIAS

[1] P.C. Marker, A.A. Donjacour, R. Dahiya, G.R. Cunha, Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development, Dev. Biol. 253 (2003) 165–174. doi:10.1016/S0012-1606(02)00031-3.

[2] M. Maccioni, L.E. Cabezas, V.E. Rivero, Effect of prostatein, the major protein produced by the rat ventral prostate, on phagocytic cell functions, Am. J. Reprod. Immunol. 50 (2003) 473–480. doi:10.1046/j.8755-8920.2003.00110.x.

[3] G. Untergasser, S. Madersbacher, P. Berger, Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue-remodeling, Exp. Gerontol. 40 (2005) 121–128. doi:10.1016/j.exger.2004.12.008.

[4] P. Roy-Burman, H. Wu, W.C. Powell, J. Hagenkord, M.B. Cohen, Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development, Endocr. Relat. Cancer. 11 (2004) 225–254. doi:10.1677/erc.0.0110225.

[5] E. Mcneal, Relationship of the Origin of Benign Prostatic Hypertrophy to Prostatic Structure of Man, in: Benign Pro, 1983: p. 1–2.

[6] A.M. De Marzo, E.A. Platz, S. Sutcliffe, J. Xu, H. Grönberg, C.G. Drake, Y. Nakai, W.B. Isaacs, W.G. Nelson, Inflammation in prostate carcinogenesis, Nat. Rev. Cancer. 7 (2007) 256–269. doi:10.1038/nrc2090.

[7] T. Shirai, S. Takahashi, L. Cui, M. Futakuchi, K. Kato, S. Tamano, K. Imaida, Experimental prostate carcinogenesis - Rodent models, Mutat. Res. - Rev. Mutat. Res. 462 (2000) 219–226. doi:10.1016/S1383-5742(00)00039-9.

[8] G.R. Cunha, A.A. Donjacour, P.S. Cooke, S. Mee, R.M. Bigsby, S.J. Higgins, Y. Sugimura, The endocrinology and developmental biology of the prostate, Endocr. Rev. (1987). doi:10.1210/edrv-8-3-338.

[9] B.G. Timms, T.J. Mohs, L.J.A. Didio, Ductal budding and branching patterns in the developing prostate, J. Urol. 151 (1994) 1427–1432. doi:10.1016/S0022-5347(17)35273-4.

[10] D. Price, Normal development of the prostate and seminal vesicles of the rat with a study of experimental postnatal modifications, Am. J. Anat. 60 (1936) 79–127. doi:10.1002/aja.1000600105.

[11] Y.-C. Peng, A.L. Joyner, Hedgehog signaling in prostate epithelial-mesenchymal growth regulation., Dev. Biol. 400 (2016) 94–104. doi:10.1016/j.ydbio.2015.01.019.

[12] O. Imamov, A. Morani, G.J. Shim, Y. Omoto, C. Thulin-Andersson, M. Warner, J.A. Gustafsson, Estrogen receptor beta regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate, Proc Natl Acad Sci U S A. (2004). doi:10.1073/pnas.0403041101\r0403041101 [pii].

[13] Y. Sugimura, G.R. Cunha, a a Donjacour, Morphogenesis of ductal networks in the

mouse prostate., Biol. Reprod. 34 (1986) 961–971. doi:10.1095/biolreprod34.5.961.

[14] P.P. Banerjee, S. Banerjee, J.M. Lai, J.D. Strandberg, B.R. Zirkin, T.R. Brown, Age-dependent and lobe-specific spontaneous hyperplasia in the brown Norway rat prostate., Biol. Reprod. (1998). doi:10.1095/biolreprod59.5.1163.

[15] S.W. Hayward, G.R. Cunha, The prostate: Development and physiology, Radiol. Clin. North Am. 38 (2000) 1–14. doi:10.1016/S0033-8389(05)70146-9.

[16] G.S. Prins, M. Lindgren, Accessory Sex Glands in the Male, 2014. doi:10.1016/B978-0-12-397175-3.00018-1.

[17] R. Toivanen, M.M. Shen, Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification, Development. 144 (2017) 1382–1398. doi:10.1242/dev.148270.

[18] H.F. de Carvalho, S.R. Line, Basement membrane associated changes in the rat ventral prostate following castration., Cell Biol. Int. 20 (1996) 809–19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032941.

[19] P.S.L. Vilamaior, S.R. Taboga, H.F. Carvalho, Modulation of smooth muscle cell function: Morphological evidence for a contractile to synthetic transition in the rat ventral prostate after castration, Cell Biol. Int. 29 (2005) 809–816. doi:10.1016/j.cellbi.2005.05.006.

[20] J.A. Tuxhorn, G.E. Ayala, D.R. Rowley, Reactive stroma in prostate cancer progression, J. Urol. 166 (2001) 2472–2483. doi:10.1016/S0022-5347(05)65620-0.

[21] P.A. Berry, N.J. Maitland, A.T. Collins, Androgen receptor signalling in prostate: Effects of stromal factors on normal and cancer stem cells, Mol. Cell. Endocrinol. 288 (2008) 30–37. doi:10.1016/j.mce.2008.02.024.

[22] G.S. Prins, O. Putz, Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development, Differentiation. 76 (2008) 641–659. doi:10.1111/j.1432-0436.2008.00277.x.

[23] A. Mantovani, A. Fucic, Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: Possible modes of action, Reprod. Toxicol. 44 (2014) 15–22. doi:10.1016/j.reprotox.2013.06.002.

[24] B. Lung, G.R. Cunha, Development of seminal vesicles and coagulating glands in neonatal mice. I. The morphogenetic effects of various hormonal conditions, Anat. Rec. 199 (1981) 73–88. doi:10.1002/ar.1091990108.

[25] G. Pointis, M.-T. Latreille, L. Cedard, Gondo-pituitary relationships in the fetal mouse at vaious times during sexual differentiation, J. Endocrinol. 86 (1980) 483–488. doi:10.1677/joe.0.0860483.

[26] D.S.M. Oliveira, S. Dzinic, A.I. Bonfil, A.D. Saliganan, S. Sheng, R.D. Bonfil, The mouse prostate: A basic anatomical and histological guideline, Bosn. J. Basic Med. Sci. 16 (2016) 8–13. doi:10.17305/bjbms.2016.917.

[27] H. Shima, M. Tsuji, F. Elfman, G.R. Cunha, Development of Male Urogenital Epithelia Elicited by Soluble Mesenchymal Factors, J. Androl. 16 (1995) 233–241.

doi:10.1002/j.1939-4640.1995.tb00519.x.

[28] P.S.L. Vilamaior, S.R. Taboga, H.F. Carvalho, Postnatal growth of the ventral prostate in Wistar rats: A stereological and morphometrical study, Anat. Rec. - Part A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. 288 (2006) 885–892. doi:10.1002/ar.a.20363.

[29] G.R. Cunha, H. Fujii, B.L. Neubauer, J.M. Shannon, L. Sawyer, B.A. Reese, Epithelial-mesenchymal interactions in prostatic development. I. Morphological observations of prostatic induction by urogenital sinus mesenchyme in epithelium of the adult rodent urinary bladder, J. Cell Biol. 96 (1983) 1662–1670. doi:10.1083/jcb.96.6.1662.

[30] G.S. Prins, Endocrine disruptors and prostate cancer risk, Endocr. Relat. Cancer. 15 (2008) 649–656. doi:10.1677/ERC-08-0043.

[31] W.R. Scarano, C.F. Pinho, L. Pissinatti, B.F. Gonçalves, L.O. Mendes, S.G.P. Campos, Cell junctions in the prostate: an overview about the effects of Endocrine Disrupting Chemicals (EDCS) in different experimental models, Reprod. Toxicol. 81 (2018) 147–154. doi:10.1016/j.reprotox.2018.08.009.

[32] D.A.F. Da Silva, F. Barbosa, W.R. Scarano, Oral exposure to methylmercury modifies the prostatic microenvironment in adult rats, Int. J. Exp. Pathol. 93 (2012) 354–360. doi:10.1111/j.1365-2613.2012.00825.x.

[33] M. de la Barra, Cristina Maria, Santelli, Ricardo Erthal, Abrão, Jorge João, & Guardia, Especiação De Arsênio - Uma Revisão, Quim. Nova. 23 (2000) 58–70. doi:https://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422000000100012.

[34] A. Mantovani, Risk assessment of endocrine disrupters: The role of toxicological studies, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1076 (2006) 239–252. doi:10.1196/annals.1371.063.

[35] V.M. Navarro, J.M. Castellano, D. García-Galiano, M. Tena-Sempere, Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: The emergent role of kisspeptin, Rev. Endocr. Metab. Disord. 8 (2007) 11–20. doi:10.1007/s11154-007-9028-2.

[36] S.H. Han, S.-H. Lee, Differential Growth of the Reproductive Organs during the Peripubertal Period in Male Rats, Dev. Reprod. 17 (2013) 469–475. doi:10.12717/DR.2013.17.4.469.

[37] J.E. Perobelli, The male peripubertal phase as a developmental window for reproductive toxicology studies., Curr. Pharm. Des. 20 (2014) 5398–415. doi:10.2174/1381612820666140205150059.

[38] E. Diamanti-Kandarakis, J.P. Bourguignon, L.C. Giudice, R. Hauser, G.S. Prins, A.M. Soto, R.T. Zoeller, A.C. Gore, Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement, Endocr. Rev. 30 (2009) 293–342. doi:10.1210/er.2009-0002.

[39] A.E. Bardach, A. Ciapponi, N. Soto, M.R. Chaparro, M. Calderon, A. Briatore, N. Cadoppi, R. Tassara, M.I. Litter, Epidemiology of chronic disease related to arsenic in Argentina: A systematic review, Sci. Total Environ. 538 (2015) 802–816. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.08.070.

[40] V. Jadhav, P. Ray, G. Sachdeva, P. Bhatt, Biocompatible arsenic trioxide

nanoparticles induce cell cycle arrest by p21WAF1/CIP1expression via epigenetic remodeling in LNCaP and PC3 cell lines, Life Sci. 148 (2016) 41–52. doi:10.1016/j.lfs.2016.02.042.

[41] R. Thomas Zoeller, T.R. Brown, L.L. Doan, A.C. Gore, N.E. Skakkebaek, A.M. Soto, T.J. Woodruff, F.S. Vom Saal, Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: A statement of principles from the Endocrine Society, Endocrinology. 153 (2012) 4097–4110. doi:10.1210/en.2012-1422.

[42] R. Kiyama, Y. Wada-Kiyama, Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action, Environ. Int. 83 (2015) 11–40. doi:10.1016/j.envint.2015.05.012.

[43] D. Caserta, L. Maranghi, A. Mantovani, R. Marci, F. Maranghi, M. Moscarini, Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology, Hum. Reprod. Update. 14 (2008) 59–72. doi:10.1093/humupd/dmm025.

[44] C. Monneret, What is an endocrine disruptor?, Comptes Rendus - Biol. 340 (2017) 403–405. doi:10.1016/j.crvi.2017.07.004.

[45] Y.B. Wetherill, B.T. Akingbemi, J. Kanno, J.A. McLachlan, A. Nadal, C. Sonnenschein, C.S. Watson, R.T. Zoeller, S.M. Belcher, In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action, Reprod. Toxicol. 24 (2007) 178–198. doi:10.1016/j.reprotox.2007.05.010.

[46] W.R. Scarano, F.C. de Toledo, M.T. Guerra, S.G.P. de Campos, L.A.J. Júnior, S.L. Felisbino, J.A. Anselmo-Franci, S.R. Taboga, W.D.G. Kempinas, Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: Proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens, Toxicology. 262 (2009) 215–223. doi:10.1016/j.tox.2009.06.011.

[47] J.S. Fisher, Environmental anti-androgens and male reproductive health: Focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome, Reproduction. 127 (2004) 305–315. doi:10.1530/rep.1.00025.

[48] M.W.H. and B.A.S. Lori A.Dostal, Robert E.Chapin, Steven A.Stefanski, Testicular toxicity and reduced sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults, (1988) 104–121. doi:https://doi.org/10.1016/S0041-008X(88)80012-7.

[49] A.M. De Marzo, T.L. DeWeese, E.A. Platz, A.K. Meeker, M. Nakayama, J.I. Epstein, W.B. Isaacs, W.G. Nelson, Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment, J. Cell. Biochem. 91 (2004) 459–477. doi:10.1002/jcb.10747.

[50] H. Grönberg, Prostate cancer epidemiology, Lancet. 361 (2003) 859–864. doi:10.1016/S0140-6736(03)12713-4.

[51] E.D. CRAWFORD, Epidemiology of prostate cancer chemoprevention, in: Eur. Urol., 2003: p. 370–376. doi:10.1159/000019911.

[52] I.A. for R. on C. World Health Organization, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some traditional herbal medicines, some

mycotoxins, naphthalene and styrene., IARC Press. 82 (2002) 1–556. doi:10.1002/food.19940380335.

[53] S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P.A. Wingo, Cancer statistics, 1999, CA. Cancer J. Clin. 49 (1999) 8–31. doi:10.3322/canjclin.49.1.8.

[54] D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani, Global cancer statistics, 2002, CA. Cancer J. Clin. 55 (2002) 74–108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74.

[55] IARC, arsenic, metals, fibres, and dusts and Dusts, IARC Monogr. 100 (2012).

[56] J.C. Davey, J.E. Bodwell, J.A. Gosse, J.W. Hamilton, Arsenic as an endocrine disruptor: Effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture, Toxicol. Sci. 98 (2007) 75–86. doi:10.1093/toxsci/kfm013.

[57] N. Pant, R. Kumar, R.C. Murthy, S.P. Srivastava, Male reproductive effect of arsenic in mice, BioMetals. 14 (2001) 113–117. doi:10.1023/A:1016686113763.

[58] N. Pant, R.C. Murthy, S.P. Srivastava, Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice, Hum. Exp. Toxicol. 23 (2004) 399–403. doi:10.1191/0960327104ht467oa.

[59] A.C.F. Souza, S.C. Marchesi, R.P. Ferraz, G.D. De Almeida Lima, J.A. De Oliveira, M. Machado-Neves, Effects of sodium arsenate and arsenite on male reproductive functions in Wistar rats, J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr. Issues. 79 (2016) 274–286. doi:10.1080/15287394.2016.1150926.

[60] P. da Cunha de Medeiros, R.R. Samelo, A.P.G. Silva, M. da Silva Araujo Santiago, F.A. Duarte, Í.B. de Castro, J.E. Perobelli, Prepubertal exposure to low doses of sodium arsenite impairs spermatogenesis and epididymal histophysiology in rats, Environ. Toxicol. (2018) 1–9. doi:10.1002/tox.22660.

[61] Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for Arsenic, U.S Public Heal. Serv. Agency Toxic Subst. Dis. Regist. (2007) 24. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2013/286524.

[62] L. Benbrahim-Tallaa, M.P. Waalkes, Inorganic arsenic and human prostate cancer, Environ. Health Perspect. (2008). doi:10.1289/ehp.10423.

[63] W.H.O. WHO, Arsenic in Drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality., World Heal. Organ. Geneva. (2003) 1–18.

[64] WHO, Exposure to Arsenic: A Major Public Health Concern, Agriculture. (2010) 5. doi:10.1016/j.ecoenv.2011.12.007.

[65] M. Vahter, G. Concha, Role of metabolism in arsenic toxicity., Pharmacol. Toxicol. (2001). doi:10.1111/j.1600-0773.2001.890101.x.

[66] IARC Working Group, Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans - Some Metals and Metallic Compounds, PhD Propos. 23 (1980) 1–432. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

[67] A.K. Sharma, J.C. Tjell, J.J. Sloth, P.E. Holm, Review of arsenic contamination, exposure through water and food and low cost mitigation options for rural areas,

Appl. Geochemistry. 41 (2014) 11–33. doi:10.1016/j.apgeochem.2013.11.012.

[68] D.F. Andrade, M.S. da. Rocha, a Toxicidade Do Arsenio E Sua Natureza, in: [s.d.]. http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_10_Andrade_Daiene_Flor.pdf.

[69] ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 42, de 29 de Agosto de 2013, (2013) 17.

[70] F.-J. Zhao, S.P. McGrath, A.A. Meharg, Arsenic as a Food Chain Contaminant: Mechanisms of Plant Uptake and Metabolism and Mitigation Strategies, Annu. Rev. Plant Biol. 61 (2010) 535–559. doi:10.1146/annurev-arplant-042809-112152.

[71] B. e F.B. Gontijo, Arsênio – Uma revisão histórica *, 80 (2003) 81–86.

[72] IARC, Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. (1987). doi:10.1002/14356007.a04.

[73] IARC, Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic - IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer - Google Books, 84 (2004) 526. https://books.google.com.pk/books?hl=en&lr=&id=op79jfMFM9gC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Some+Drinking-Water+Disinfectants+and+Contaminants,+Including+Arsenic.+&ots=iDPGVwH_ZS&sig=4TGgoF0bmyThQR1fqLD0vdG2QdY#v=onepage&q=Some Drinking-Water Disinfectants and C.

[74] B. Wei, J. Yu, C. Kong, H. Li, L. Yang, Z. Guo, N. Cui, Y. Xia, K. Wu, An investigation of the health effects caused by exposure to arsenic from drinking water and coal combustion: arsenic exposure and metabolism, Environ. Sci. Pollut. Res. 24 (2017) 25947–25954. doi:10.1007/s11356-017-0203-z.

[75] C. Kojima, D.C. Ramirez, E.J. Tokar, S. Himeno, Z. Drobná, M. Stýblo, R.P. Mason, M.P. Waalkes, Requirement of arsenic biomethylation for oxidative DNA damage, J. Natl. Cancer Inst. 101 (2009) 1670–1681. doi:10.1093/jnci/djp414.

[76] WHO, WHO Air Quality Guidelines for Europe. Chapter 6.1 Arsenic, (2000) 1–14.

[77] Y.-J. Kim, J.-M. Kim, Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development., Dev. Reprod. 19 (2015) 167–80. doi:10.12717/DR.2015.19.4.167.

[78] Y.-C. Chen, S.-Y. Lin-Shiau, J.-K. Lin, Involvement of reactive oxygen species and caspase 3 activation in arsenite-induced apoptosis, J. Cell. Physiol. 177 (1998) 324–333. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199811)177:2<324::AID-JCP14>3.0.CO;2-9.

[79] W.H. Miller, H.M. Schipper, J.S. Lee, J. Singer, S. Waxman, Mechanisms of Action of Arsenic Trioxide Mechanisms of Action of Arsenic Trioxide 1, (2002) 3893–3903.

[80] R.N. Huang, T.C. Lee, Cellular uptake of trivalent arsenite and pentavalent arsenate in KB cells cultured in phosphate-free medium, Toxicol. Appl. Pharmacol. 136 (1996) 243–249. doi:10.1006/taap.1996.0031.

[81] S. Shen, X. Li, W.R. Cullen, M. Weinfeld, X.C. Le, Sp_Arsenic Binding to Proteins, Chem. Rev. 113 (2013) 1–48. doi:10.1021/cr300015c.

[82] K.J. Herbert, A. Holloway, A.L. Cook, S.P. Chin, E.T. Snow, Arsenic exposure disrupts epigenetic regulation of SIRT1 in human keratinocytes, Toxicol. Appl. Pharmacol. 281 (2014) 136–145. doi:10.1016/j.taap.2014.09.012.

[83] WHO, Safety evaluation of certain contaminants in food, 2011. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.01.001.

[84] J.M.O. Souza, A.M.M.J. , Maria F. H. Carneiroa, Ana Carolina C. Paulellia, Denise Grottob, Fernando Barbosa Júniora e Bruno L., ARSÊNIO E ARROZ: TOXICIDADE, METABOLISMO E SEGURANÇA ALIMENTAR, Quim. Nov. 36 (2014) S1–S7. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000800018.

[85] A.H. Smith, C. Hopenhayn-Rich, M.N. Bates, H.M. Goeden, I. Hertz-Picciotto, H.M. Duggan, R. Wood, M.J. Kosnett, M.T. Smith, Cancer risks from arsenic in drinking water, in: Environ. Health Perspect., 1992. doi:10.1289/ehp.9297259.

[86] K. Ohno, Y. Matsuo, T. Kimura, T. Yanase, M.H. Rahman, Y. Magara, T. Matsushita, Y. Matsui, Effect of rice-cooking water to the daily arsenic intake in Bangladesh: Results of field surveys and rice-cooking experiments, Water Sci. Technol. 59 (2009) 195–201. doi:10.2166/wst.2009.844.

[87] P.B. Simon Kapaj, Hans Peterson, Karsten Liber b, Human Health Effects From Chronic Arsenic Poisoning–A Review Human Health Effects From Chronic Arsenic Poisoning–A Review, (2006) 1–5. doi:10.1080/10934529.2014.938526.

[88] M.L. Kasper, L. Schoenfield, R.L. Strom, A. Theologides, Hepatic Angiosarcoma and Bronchioloalveolar Carcinoma Induced by Fowler's Solution, JAMA J. Am. Med. Assoc. 252 (1984) 3407–3408. doi:10.1001/jama.1984.03350240053040.

[89] R.F. Da Silva, C.D.S. Borges, P. VillelaE Silva, G. Missassi, L.R.A. Kiguti, A.S. Pupo, F. Barbosa Junior, J.A. Anselmo-Franci, W.D.G. Kempinas, The coadministration of N-acetylcysteine ameliorates the effects of arsenic trioxide on the male mouse genital system, Oxid. Med. Cell. Longev. 2016 (2016). doi:10.1155/2016/4257498.

[90] E. Garcia-Esquinas, M. Pollan, J.G. Umans, K.A. Francesconi, W. Goessler, E. Guallar, B. Howard, J. Farley, L.G. Best, A. Navas-Acien, Arsenic Exposure and Cancer Mortality in a US-Based Prospective Cohort: The Strong Heart Study, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 22 (2013) 1944–1953. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0234-T.

[91] W.E. Achanzar, E.M. Brambila, B.A. Diwan, M.M. Webber, M.P. Waalkes, Inorganic arsenite-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells, J Natl.Cancer Inst. 94 (2002) 1888–1891. pm:12488483.

[92] C.-Y. Yang, C.-C. Chang, H.-F. Chiu, Does Arsenic Exposure Increase the Risk for Prostate Cancer?, J. Toxicol. Environ. Heal. Part A. 71 (2008) 1559–1563. doi:10.1080/15287390802392065.

[93] J.-W. Chang, C.-C. Lee, W.-H. Pan, W.-C. Chou, H.-B. Huang, H.-C. Chiang, P.-C.

Huang, Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalates in the General Taiwanese after the 2011 DEHP Food Scandal, Sci. Rep. 7 (2017) 45009. doi:10.1038/srep45009.

[94] H. Puchtler, F.S. Waldrop, S.N. Meloan, M.S. Terry, H.M. Conner, Methacarn (methanol-Carnoy) fixation. Practical and theoretical considerations., Histochemie. 21 (1970) 97–116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4907154 (acessado 25 de janeiro de 2019).

[95] M.M. Bradford, Sistema séptico domiciliario | Rotomoldeo en Colombia Tanques Plasticos En Colombia Rotoplast, Anal. Biochem. 72 (1976) 248–254. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3.

[96] F. Tietze, Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues, Anal. Biochem. 27 (1969) 502–522. doi:10.1016/0003-2697(69)90064-5.

[97] F.J. Oliveira, R. Cecchini, Oxidative stress of liver in hamsters infected with Leishmania (L.) chagasi., J. Parasitol. 86 (2000) 1067–72. doi:10.1645/0022-3395(2000)086[1067:OSOLIH]2.0.CO;2.

[98] C.C. Winterbourn, R.E. Hawkins, M. Brian, R.W. Carrell, The estimation of red cell superoxide dismutase activity., J. Lab. Clin. Med. 85 (1975) 337–41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/803541 (acessado 25 de janeiro de 2019).

[99] H. Aebi, Catalase in vitro, Methods Enzym. 105 (1984) 121–126. doi:https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3.

[100] C.H. Lee, O. Akin-Olugbade, A. Kirschenbaum, Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology, Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 40 (2011) 565–575. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.012.

[101] T. Roh, C.F. Lynch, P. Weyer, K. Wang, K.M. Kelly, G. Ludewig, Low-level arsenic exposure from drinking water is associated with prostate cancer in Iowa, Environ. Res. 159 (2017) 338–343. doi:10.1016/j.envres.2017.08.026.

[102] S. Zucker, J. Cao, W.-T. Chen, Critical appraisal of the use of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer treatment, Oncogene. 19 (2000) 6642–6650. doi:10.1038/sj.onc.1204097.

[103] L.A. Justulin, H.H.M. Della-Coleta, S.R. Taboga, S.L. Felisbino, Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity and localization during ventral prostate atrophy and regrowth, Int. J. Androl. 33 (2010) 696–708. doi:10.1111/j.1365-2605.2009.01016.x.

[104] P.A. Snoek-van Beurden, J.W. Von den Hoff, Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors, Biotechniques. 38 (2005) 73–83. doi:10.2144/05381RV01.

[105] B.F. Gonçalves, S.G.P. d. Campos, C.F.P. Costa, W.R. Scarano, R.M. Góes, S.R. Taboga, Key participants of the tumor microenvironment of the prostate: An approach of the structural dynamic of cellular elements and extracellular matrix components during epithelial-stromal transition, Acta Histochem. 117 (2015) 4–13.

doi:10.1016/j.acthis.2014.10.009.

[106] S.A.A. dos Santos, E.M. Porto Amorim, L.M. Ribeiro, J.C. Rinaldi, F.K. Delella, L.A. Justulin, S.L. Felisbino, Hyperglycemic condition during puberty increases collagen fibers deposition in the prostatic stroma and reduces MMP-2 activity, Biochem. Biophys. Res. Commun. 493 (2017) 1581–1586. doi:10.1016/j.bbrc.2017.10.022.

[107] M.P. Reilly, J.C. Saca, A. Hamilton, R.F. Solano, J.R. Rivera, W. Whitehouse-Innis, J.G. Parsons, R.K. Dearth, Prepubertal exposure to arsenic(III) suppresses circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) delaying sexual maturation in female rats, Reprod. Toxicol. 44 (2014) 41–49. doi:10.1016/j.reprotox.2013.09.005.

[108] P.A. Cowin, P. Foster, J. Pedersen, S. Hedwards, S.J. McPherson, G.P. Risbridger, Early-onset endocrine disruptor-induced prostatitis in the rat, Environ. Health Perspect. 116 (2008) 923–929. doi:10.1289/ehp.11239.

[109] V.P. Kesari, A. Kumar, P.K. Khan, Genotoxic potential of arsenic at its reference dose, Ecotoxicol. Environ. Saf. 80 (2012) 126–131. doi:10.1016/j.ecoenv.2012.02.018.

[110] S. Choudhury, P. Gupta, S. Ghosh, S. Mukherjee, P. Chakraborty, U. Chatterji, S. Chattopadhyay, Arsenic-induced dose-dependent modulation of the NF-κB/IL-6 axis in thymocytes triggers differential immune responses, Toxicology. 357–358 (2016) 85–96. doi:10.1016/j.tox.2016.06.005.

[111] E. Papadimitriou, N.S. Loumbourdis, Exposure of the frog Rana ridibunda to copper: Impact on two biomarkers, lipid peroxidation, and glutathione, Bull. Environ. Contam. Toxicol. 69 (2002) 885–891. doi:10.1007/s00128-002-0142-2.

[112] S.A.E. Bashandy, S.A. El Awdan, H. Ebaid, I.M. Alhazza, Antioxidant Potential of Spirulina platensis Mitigates Oxidative Stress and Reprotoxicity Induced by Sodium Arsenite in Male Rats Antioxidant Potential of Spirulina platensis Mitigates Oxidative Stress and Reprotoxicity Induced by Sodium Arsenite in Male, Hindawi Publ. Corp. Oxidative Med. Cell. Longev. doi.org/10 (2016). doi:10.1155/2016/7174351.

[113] P. Hinhumpatch, P. Navasumrit, K. Chaisatra, J. Promvijit, C. Mahidol, M. Ruchirawat, Oxidative DNA damage and repair in children exposed to low levels of arsenic in utero and during early childhood: Application of salivary and urinary biomarkers, Toxicol. Appl. Pharmacol. 273 (2013) 569–579. doi:10.1016/j.taap.2013.10.002.

[114] A.S. Andrew, J.L. Burgess, M.M. Meza, E. Demidenko, M.G. Waugh, J.W. Hamilton, M.R. Karagas, Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals exposed to drinking water arsenic, Environ. Health Perspect. 114 (2006) 1193–1198. doi:10.1289/ehp.9008.

[115] Ž.M. Svedružić, Dnmt1: Structure and function, 2011. doi:10.1016/B978-0-12-387685-0.00006-8.

[116] T. Lawrence, C. Fong, The resolution of inflammation: Anti-inflammatory roles for NF-κB, Int. J. Biochem. Cell Biol. 42 (2010) 519–523.

doi:10.1016/j.biocel.2009.12.016.

[117] K.W. Moore, R.D.W. Malefyt, L. Robert, A.O. Garra, Interleukin -10 and the I Nterleukin -10, Mol. Cell. Biol. 1 (2001) 683–765. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.683.

[118] W. Ouyang, S. Rutz, N.K. Crellin, P.A. Valdez, S.G. Hymowitz, Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease, Annu. Rev. Immunol. 29 (2011) 71–109. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101312.

[119] D. B. Vendramini-Costa, J. E. Carvalho, Molecular Link Mechanisms between Inflammation and Cancer, Curr. Pharm. Des. 18 (2012) 3831–3852. doi:10.2174/138161212802083707.

[120] T. Tanaka, T. Kishimoto, The Biology and Medical Implications of Interleukin-6, Cancer Immunol. Res. 2 (2014) 288–294. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.

[121] S.S. Iyer, G. Cheng, Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease., Crit. Rev. Immunol. 32 (2012) 23–63. doi:10.1038/jid.2014.371.