Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 26/06/2028.

INFLUÊNCIA DE NANOPLÁSTICOS NA RESPOSTA DE CÉLULAS TUMORAIS OVARIANAS AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Geovanna Carla Amaro da Silva

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

Profa. Dra. Flávia Karina Delella

BOTUCATU – SP

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

INFLUÊNCIA DE NANOPLÁSTICOS NA RESPOSTA DE CÉLULAS TUMORAIS OVARIANAS AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

GEOVANNA CARLA AMARO DA SILVA

FLÁVIA KARINA DELELLA

WELLERSON RODRIGO SCARANO

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

Profa. Dra. Flávia Karina Delella

BOTUCATU – SP

2026

S586i

Silva, Geovanna Carla Amaro da
Influência de Nanoplásticos na Resposta de Células Tumorais Ovarianas ao Tratamento Quimioterápico / Geovanna Carla Amaro da Silva. -- Botucatu, 2026
95 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientadora: Flávia Karina Delella
Coorientador: Wellerson Rodrigo Scarano

1. Microplásticos. 2. Câncer. 3. Quimioterápico. 4. Carcinogênese. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: **Influência de nanoplásticos na resposta de células tumorais ovarianas ao tratamento quimioterápico.**

AUTORA: GEOVANNA CARLA AMARO DA SILVA
ORIENTADORA: FLAVIA KARINA DELELLA
COORIENTADOR: WELLERSON RODRIGO SCARANO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. FLAVIA KARINA DELELLA (Participaçao Presencial)
Departamento de Biologia Celular e Molecular / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Professora Assistente MAIRA SMANIOTTO CUCIELO (Participaçao Virtual)
Faculdade Israelita de Ciência da Saúde Albert Einstein

Pesquisadora de pós-doutorado CAROLINE NASCIMENTO BARQUILHA (Participaçao Presencial)
Laboratório Nacional de Biociências / Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais

Botucatu, 26 de junho de 2026.

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

Dedico este trabalho à minha família: à minha avó Ana (*in memoriam*), minha mãe, Eliane, meu pai, Jesse (*in memoriam),* minha irmã, Ana Paula, minha tia, Maria José, e meu tio, Lincoln Uyeso; ao meu irmão, Carlos Eduardo; às minhas sobrinhas, Mariana e Laura.

AGRADECIMENTOS

A minha espiritualidade, que me guiou e me deu forças nos momentos em que mais precisei.

À minha família: minha mãe Eliane, meu pai Jesse (*in memoriam*), meus irmãos Carlos Eduardo e Ana Paula, meus tios Maria José e Lincoln Uyeso, minhas sobrinhas Mariana e Laura e minha gatinha Liz. Sem vocês nada disso seria possível. Obrigada pelo imensurável amor e apoio.

Aos meus amigos que me apoiaram nos momentos difíceis e nos alegres nesta cidade tão distante da minha. Muito obrigada, em especial, ao Felipe Fagundes, ao Victor Pap e à Cláudia por serem minha família em Botucatu. Muito obrigada também à minha psicóloga, Kauana Anglés, que me guia no processo terapêutico há anos e pela qual sou imensamente grata pela ajuda.

A minha orientadora, Professora Dra. Flávia Delella, por ter confiado em mim e por me ter guiado ao longo desses anos de formação. Agradeço pela paciência, pela inteligência, pela sabedoria e pelas trocas. A tenho como um exemplo de mulher e pesquisadora, compreensiva, trabalhadora, correta e humana. Meus sinceros agradecimentos por todo o aprendizado acadêmico e pessoal.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Wellerson Rodrigo Scarano, pela disponibilidade em me coorientar, por estar sempre à disposição para esclarecer dúvidas e por disponibilizar materiais essenciais para a execução deste projeto.

Aos meus colegas de trabalho do Departamento de Biologia Celular Estrutural e Funcional, que se tornaram amigos: Micheli Lima, Luiz Frediani e Renato Mattos. Obrigada pelas dicas, pelas risadas, pelas trocas e por terem tornado o mestrado mais leve e divertido. Muito obrigada pela contribuição imensurável neste projeto e pela amizade.

Ao meu laboratório, *Interactions and Cancer Biology Laboratory* (ICB Lab), e aos colaboradores que auxiliaram na execução deste projeto.

Ao programa de pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada. Agradeço a oportunidade de terem me proporcionado uma formação ímpar.

Aos professores do Departamento de Biologia Celular Estrutural e Funcional - setor de Morfologia (IBB/UNESP), em especial ao Prof. Dr. Luis Antônio Justulin, por ser um excelente professor, pesquisador e coordenador, sempre solícito e compreensivo. Ao Prof. Dr. Rafael Nóbrega, por ser um pesquisador e professor admirável, que me deu ótimas oportunidades de vivenciar o ambiente acadêmico pela ótica do docente. Muito obrigada.

Ao Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) e à UNESP, que é minha casa desde o início da minha graduação em Ciências Biomédicas, em 2020. Meu muito obrigada pelo apoio e pela excelente formação ao longo de todos esses anos. Sou grata, especialmente, pelas políticas públicas de permanência estudantil que recebi durante a graduação e pela oportunidade de trabalhar como estagiária na Lojinha do IBB (Fundibio) no início do mestrado. Sem essas oportunidades, eu não teria chegado até aqui.

Aos servidores e funcionários do IBB, Jairo, Sérgio, Juliana Ramos, Leandro Alves, Fábio Sugano, Renan Codeco, Gi, Paula, Ricardo, Keila e Vitor, pela competência e pelo auxílio em diversas ocasiões ao longo desses anos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo nº. 24/04120-5; Bolsa de Estágio e Pesquisa no Exterior (BEPE, processo nº 25/15214-3) pelo indispensável suporte financeiro, que resultou nesta dissertação e em experiências singulares.

Ao *Epithelial and Interactions in Cancer* (EPIC) Laboratory e ao Grupo *Intercellular Communication and Cancer* do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3s), da Universidade do Porto, em Porto, Portugal, que me receberam para um estágio de três meses. Em especial, obrigada, Dra. Joana Figueiredo pelo aprendizado, pela disponibilidade e pela oportunidade de executar técnicas complexas e diferenciadas em equipamentos avançados.

Tá com medo do quê? se tá no mundão, aguenta
uma mulher que não se desafia está fadada a ficar no mesmo de sempre
eu não faria isso com a gente (não) depois dos vinte e pouco,
é agora ou nunca
— AJULLIACOSTA

Impacto Potencial desta Pesquisa

Título da Tese: Influência de Nanoplásticos na Resposta de Células Tumorais Ovarianas ao Tratamento Quimioterápico

1. Impacto Científico

Atualmente, há poucos estudos sobre a poluição plástica e sua relação com doenças humanas. Em especial a influência em cânceres ginecológicos, particularmente no câncer de ovário (CO), que é altamente reincidente e resistente à quimioterapia. O presente projeto introduz uma nova variável no estudo da modulação do câncer e de seus efeitos sobre a resistência quimioterápica: os nanoplásticos de poliestireno (NPs).

2. Impacto Econômico Social

A comprovação da correlação entre essas partículas plásticas e tecidos tumorais resistentes pode revelar novos biomarcadores relacionados ao CO, possibilitando a criação de um teste diagnóstico para personalizar o tratamento. Este projeto pode auxiliar pacientes de CO, sobretudo aquelas diretamente expostas à poluição (em comunidades próximas a lixões, indústrias e/ou grandes centros urbanos), evidenciando uma desigualdade socioambiental. Por fim, a investigação da influência da poluição plástica em doenças como o CO é essencial em um contexto em que uma falha terapêutica prolonga as internações e eleva os custos com medicamentos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Comprovar se os NPs podem agravar a resistência quimioterápica e/ou influenciar o desenvolvimento de tumores pode pressionar por políticas públicas de moradia para a população em áreas de risco, fiscalização de produtos e alimentos, além de reciclagem e reaproveitamento de materiais plásticos.

Potential impact of this research

Thesis Title: Influence of Nanoplastics on the Response of Ovarian Tumor Cells to Chemotherapeutic Treatment

1. Scientific impact

Currently, there are few studies on plastic pollution and its relationship with human diseases. Specifically, its influence on gynecological cancers, particularly ovarian cancer (OC), is highly recurrent and resistant to chemotherapy. This project introduces a new variable in the study of cancer modulation and its effects on chemoresistance: polystyrene nanoplastics (NPs).

2. Economic and Social Impact

Proving the correlation between these plastic particles and resistant tumor tissues could reveal new OC-related biomarkers, enabling the development of a diagnostic test to personalize treatment. This project may aid OC patients, especially those directly exposed to pollution (communities near dumpsites, industries, and/or large urban centers), highlighting a socio-environmental inequality. Finally, investigating the influence of plastic pollution on diseases such as OC is essential in a context where therapeutic failure prolongs hospitalizations and increases medication costs for the Sistema Único de (SUS). Demonstrating whether NPs can worsen chemoresistance and/or influence tumor development could spur the implementation of public policies on safe housing in risk-free areas, food and product inspection, and the recycling of plastic materials.

Resumo para a Sociedade

Os plásticos de poliestireno (como o isopor) fazem parte do dia a dia da sociedade. A produção excessiva desse material faz com que ele se acumule no meio ambiente e até mesmo nos seres vivos, causando problemas ambientais, sociais e de saúde que podem ser irreversíveis. Com o tempo, esse plástico que fica exposto na natureza sofrendo a ação do sol, do vento, da chuva e até de microrganismos começa a se quebrar em pedaços cada vez menores. Os microplásticos (MPs) são pedacinhos ainda visíveis a olho nu, do tamanho de um grão de areia. Já os nanoplásticos (NPs), são muito menores, e só podem ser vistos no microscópio. Por serem tão minúsculos, as nossas células confundem os NPs com moléculas do nosso próprio corpo, permitindo a entrada dessas partículas em todos os nossos órgãos. Nossas células sentem tanta afinidade com os NPs, que eles praticamente não são eliminados quando entram no nosso corpo, e consequentemente, se acumulam nos nossos tecidos e influenciam em doenças, como o câncer de ovário (CO). O CO é um tumor silencioso e muito grave, sendo o segundo tipo de câncer ginecológico mais comum entre as mulheres brasileiras. Mesmo com os avanços nos tratamentos, a resistência aos medicamentos quimioterápicos, como a carboplatina (CB), ainda é um grande problema, já que a doença volta com frequência. Considerando esse cenário, este estudo investigou se os NPs podem comprometer a resposta das células de câncer de ovário (SKOV-3) à quimioterapia. Os resultados mostraram que, quando expostas apenas aos NPs, as células do CO sobreviveram por mais tempo e mantiveram o funcionamento normal. Já quando em contato apenas com quimioterapia, as células reduziram sua atividade. Porém, quando as células foram expostas à combinação de NPs e quimioterapia (NPCB), os mecanismos de sobrevivência foram ativados, tornando-as mais viáveis e resistentes à apoptose. Essa combinação favoreceu a sobrevivência das células de CO mais agressivas, capazes de se espalhar para outros tecidos. Portanto, nosso estudo mostrou um cenário preocupante, em que os plásticos podem interferir diretamente no desenvolvimento de doenças humanas, como o câncer. Considerando que esse tipo de câncer é bastante resistente aos remédios atuais, é possível que o plástico também influencie esse processo e que seu acúmulo no nosso organismo provoque e/ou piore doenças já desenvolvidas.

RESUMO

Os plásticos de poliestireno tornaram-se parte integrante da vida moderna, e a produção excessiva tem levado ao acúmulo desses plásticos no meio ambiente e nos organismos vivos. A fragmentação desses materiais gera partículas de tamanhos variados, incluindo microplásticos (MPs, 0,1 μm–5 mm) e nanoplásticos (NPs, <0,1 μm), que, devido ao seu pequeno tamanho, podem atravessar barreiras biológicas e alcançar diversos tecidos. Estudos recentes sugerem que essas partículas podem induzir inflamação e estresse oxidativo, bem como ativar vias de sinalização associadas à sobrevivência celular, o que potencialmente contribui para a carcinogênese. O câncer de ovário (CO) é uma das neoplasias ginecológicas mais letais, frequentemente diagnosticado em estágios avançados e caracterizado por alta taxa de recorrência e resistência à quimioterapia, particularmente à carboplatina (CB). Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos dos NPs no comportamento da linhagem celular tumoral de ovário SKOV-3, particularmente suas interações com a viabilidade celular, a matriz extracelular, a capacidade invasiva, a dinâmica migratória, os parâmetros antioxidantes e a expressão gênica relacionada às vias de sobrevivência, apoptose e quimiorresistência, tanto isoladamente quanto em combinação com CB. Os resultados sugerem que a exposição aos NPs apresenta dinâmica dependente do tempo e da concentração e promove alterações consistentes com a reorganização do citoesqueleto, incluindo aumento da área nuclear e da velocidade de migração em ambientes confinados, sem afetar significativamente a capacidade invasiva em Matrigel. Além disso, a exposição a NPs pode aumentar a expressão gênica de vias relacionadas à inflamação e à apoptose. A exposição combinada aos NPs e à CB levou à ativação de vias de sinalização de sobrevivência, à hiperativação mitocondrial e ao potencial aumento da resistência à apoptose, resultando em tendência à extrusão basal e à infiltração em matrizes de colágeno, bem como em alterações na dinâmica migratória, incluindo redução da velocidade média de migração. Em conjunto, esses achados indicam que os NPs modulam as propriedades biomecânicas e comportamentais das células tumorais, sem promover diretamente a invasão clássica dependente da degradação da matriz, mas sim influenciando a plasticidade e a adaptabilidade celulares. Esses resultados destacam a necessidade de compreender melhor o impacto dos poluentes ambientais sobre a progressão tumoral e a resposta terapêutica.

Palavras-chave: nanoplásticos, câncer de ovário, carboplatina, quimiorresistência

ABSTRACT

Polystyrene plastics have become an integral part of modern life, and excessive production has led to their accumulation in the environment and in living organisms. As these materials fragment, they produce particles of various sizes, including microplastics (MPs, 0.1 μm–5 mm) and nanoplastics (NPs, <0.1 μm), which, because of their small size, can cross biological barriers and reach various tissues. Recent studies suggest these particles may induce inflammation and oxidative stress and activate signaling pathways associated with cell survival, potentially contributing to carcinogenesis. Ovarian cancer (OC) is one of the most lethal gynecological malignancies, often diagnosed at advanced stages and characterized by a high rate of recurrence and resistance to chemotherapy, particularly carboplatin (CB). In this context, the present study aimed to evaluate the effects of NPs on the behavior of the ovarian tumor cell line SKOV-3, particularly their interactions with cell viability, the extracellular matrix, invasive capacity, migratory dynamics, antioxidant parameters, and gene expression related to survival pathways, apoptosis, and chemoresistance, under isolated conditions and in combination with CB. The results suggest that NP exposure shows time- and concentration-dependent dynamics and promotes changes consistent with cytoskeletal reorganization, including increased nuclear area and migration velocity in confined environments, without significantly affecting invasive capacity in Matrigel. Also, NPs exposure can increase gene expression of pathways related to inflammation and apoptosis. Combined exposure to NPs and CB activated survival signaling pathways, mitochondrial hyperactivation, and potentially increased resistance to apoptosis, leading to a tendency toward basal extrusion and infiltration into collagen matrices, as well as altered migratory dynamics, including reduced average migration velocity. Overall, these findings indicate that NPs modulate the biomechanical and behavioral properties of tumor cells, not by directly promoting classical matrix degradation-dependent invasion, but by influencing cellular plasticity and adaptability. These results highlight the need to better understand how environmental pollutants affect tumor progression and therapeutic response.

Keywords: nanoplastics, ovarian cancer, carboplatin, chemoresistance

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS **13**
LISTA DE FIGURAS **16**
LISTA DE TABELAS **17**
I. INTRODUÇÃO **19**
1. Plásticos e a exposição humana 19
2. Micro-nanoplásticos e a carcinogênese 21
3. Câncer de ovário e a resistência quimioterápica 23
II. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA **26**
CAPÍTULO I **33**
CAPÍTULO II **60**

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPÍTULO I

ASH: Albumina Sérica Humana

CAT: Catalase

CB: Carboplatina

CEO: Câncer Epitelial de Ovário

CO: Câncer de Ovário

CO_2: Dióxido de Carbono

CSAG: Carcinoma Seroso de Alto Grau

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DMEM: Meio Modificado Eagle de Dulbecco

EROs: Espécies Reativas de Oxigênio

FBS: Soro Fetal Bovino

GPx: Glutationa Peroxidase

H_2O_2: Peróxido de Hidrogênio

IL-1β: Interleucina 1-beta

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

INCA: Instituto Nacional de Câncer

JAK/STAT: Janus Quinase / Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição

MAPK/ERK: Proteína Quinase Ativada por Mitógeno / Quinase Regulada por Sinal Extracelular

MAT: Microambiente Tumoral

MEC: Matriz Extracelular

MNPs: Micro-Nanoplásticos

MPs: Microplásticos

MTT: Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

NFκB: Fator Nuclear Kappa B

NH_4Cl: Cloreto de Amônio

NPs: Nanoplásticos

NPs-PS: Nanoplásticos de Poliestireno

PBS: Tampão Fosfato Salino

PET: Tereftalato de Polietileno

PI3K/Akt: Fosfatidilinositol 3-Quinase / Proteína Quinase B

Ras/MEK/ERK: Ras / Quinase de Proteína Quinase Ativada por Mitógeno / Quinase Regulada por Sinal Extracelular

RNA: Ácido Ribonucleico

RPMI: Meio Roswell Park Memorial Institute

SOD: Superóxido Dismutase

TLR2: Receptor Toll-Like 2

TNF-α: Fator de Necrose Tumoral Alfa

CAPÍTULO II

AA: Antibiotics/Antimycotics

ASH: Human Serum Albumin

CAT: Catalase

CB: Carboplatin

CEO: Epithelial Ovarian Cancer

CO: Ovarian Cancer

CO_2: Carbon Dioxide

CSAG: High-Grade Serous Carcinoma

DMSO: Dimethyl Sulfoxide

DNA: Deoxyribonucleic Acid

DPBS: Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

FBS: Fetal Bovine Serum

GPx: Glutathione Peroxidase

H_2O_2: Hydrogen Peroxide

IL-1β: Interleukin 1-beta

IL-6: Interleukin 6

IL-10: Interleukin 10

JAK/STAT: Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription

MAPK/ERK: Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase

MEC: Extracellular Matrix

MNPs: Micro-Nanoplastics

MPs: Microplastics

MTT: 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide

NFκB: Nuclear Factor Kappa B

NH_4Cl: Ammonium Chloride

NPs: Nanoplastics

NPs-PS: Polystyrene Nanoplastics

PBS: Phosphate-Buffered Saline

PET: Polyethylene Terephthalate

PI3K/Akt: Phosphatidylinositol 3-Kinase / Protein Kinase B

Ras/MEK/ERK: Ras / Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase

RNA: Ribonucleic Acid

ROS: Reactive Oxygen Species

RPMI: Roswell Park Memorial Institute Medium

SOD: Superoxide Dismutase

TLR2: Toll-Like Receptor 2

TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alpha

MAT: Tumor Microenvironment

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figura 1…… 20
Figura 2…… 22
Figura 3…… 26

CAPÍTULO I

Figura 4…… 41
Figura 5…… 42
Figura 6…… 43
Figura 7…… 73
Figura 8…… 44
Figura 9…… 45
Figura 10…… 46
Figura 11…… 47
Figura 12…… 49
Figura 13…… 50

CAPÍTULO II

Figura 14…… 61
Figura 15…… 62

APÊNDICE I

Figura 16…… 79
Figura 17…… 79
Figura 18…… 80

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1… 39

CAPÍTULO II

Tabela 2… 62

APÊNDICE I

Tabela 3… 78

I. INTRODUÇÃO

1. Plásticos e a exposição humana

Os plásticos tornaram-se parte integrante da vida humana devido à sua acessibilidade, resistência, durabilidade e leveza, bem como às propriedades que conferem resistência à degradação e isolamento térmico e elétrico (Banerjee & Shelver, 2021; Facciola et al., 2021; Wang et al., 2021). Em 1950, a produção mundial desse polímero atingiu 2 milhões de toneladas, enquanto, atualmente, esse número alcança cerca de 450 milhões de toneladas (Ritchie, Samborska, Roser, 2023), evidenciando o aumento exponencial na produção desse material. Sua fragmentação, decorrente da exposição à radiação ultravioleta, de processos intempéricos, mecânicos e até mesmo degradação biológica, resulta em partículas plásticas de todos os tamanhos, desde microplásticos (MPs, 0,1 μm–5 mm) até nanoplásticos (NPs, <0,1 μm), que são lançados e acumulados não apenas na natureza, mas também em organismos vivos e em suas membranas biológicas (Barría et al., 2020; Busch et al., 2023). Além desses plásticos secundários, derivados da fragmentação do material de poliestireno, micro/nanoplásticos (MNPs) primários são amplamente utilizados na indústria para aplicações específicas, seja na produção de cosméticos e produtos de limpeza, em tecnologias como o jato de ar, ou mesmo na produção de fármacos (Banerjee e Shelver, 2021).

A exposição do corpo humano aos MNPs ocorre por três vias principais: ingestão, inalação e contato dérmico (Prata et al., 2020). A eficiência da internalização celular varia consideravelmente, com NPs menores demonstrando maior capacidade de absorção, e a captação pode ocorrer em 30 minutos a algumas horas, dependendo do tipo celular e das características da partícula (Sohrabi & Packirisamy, 2021). Uma vez no organismo, os plásticos apresentam padrões de distribuição dependentes do tamanho (Ding et al., 2024). Ou seja, MPs maiores tendem a acumular-se nas placas de Peyer e/ou podem atravessar a barreira epitelial por transporte paracelular (Volkheimer & Schulz, 1968; Iversen & Skotland, 2011), enquanto partículas menores internalizam-se rapidamente nas células através de mecanismos como endocitose mediada por clatrina, captação dependente de caveolina, pinocitose e fagocitose (Iversen & Skotland, 2011; Behzadi et al., 2017; Zhang et al., 2015; Rennick et al., 2021). Partículas inaladas, por sua vez, podem escapar da defesa respiratória por meio de translocação mediada por macrófagos alveolares (Geiser et al., 2005; Yacobi et al., 2008), enquanto uma pele comprometida pode facilitar a penetração dérmica desses materiais (Lehner et al., 2019; Schmidt et al., 2023) (Figura 1).

Ao ultrapassar as barreiras biológicas, os plásticos atingem a corrente sanguínea. Pelo menos nove tipos distintos de MPs foram identificados em amostras humanas de sangue (Yang et al., 2023), com concentração média de 1,6 μg/mL (Leslie et al., 2022). Estudos recentes indicam uma ampla dispersão dessas partículas nos tecidos, com concentrações particularmente altas nos tecidos intestinais e respiratórios (Zhu et al., 2024). O fígado demonstrou exposição consistente a MPs (~4,6 MPs/g), enquanto órgãos do sistema reprodutor apresentaram concentrações variáveis, mas preocupantes, de acúmulo (testículos: 11,6 MPs/g; ovários: 0–7.181 MNPs/mL) (Zhao et al., 2023; Montano et al., 2025). Notavelmente, a transferência placentária e a exposição do feto a esses fragmentos plásticos foram confirmadas pela detecção de partículas em tecidos placentários e em amostras de mecônio (Ragusa et al., 2021; Garcia et al., 2024; Zhu et al., 2024).

No sistema reprodutor, Haddadi et al. (2021) relataram que o acúmulo de MNPs em tecidos ovarianos ocorre, em geral, nos folículos, nas células da granulosa (assim como observado por An et al., 2021), e no estroma, localizado imediatamente abaixo do epitélio ovariano. Níveis mais altos de MNPs acumulados nas células luteínicas do corpo lúteo e nas células da teca folicular, em comparação com outras células, podem ser explicados por seu contato com os capilares sanguíneos, o que demonstra que os MNPs atravessam não apenas a barreira endotelial dos vasos sanguíneos, mas também a barreira sangue-folicular. Um estudo marcante de 2024, realizado por Montano et al., forneceu as primeiras evidências de MPs no fluido folicular ovariano humano, detectando-os em 14 de 18 amostras (77,8%), com concentração média de 2.191 partículas/mL. Além disso, o estudo encontrou correlações positivas significativas entre as concentrações de MPs e os níveis séricos de FSH (hormônio folículo-estimulante), sugerindo interferência direta na função ovariana e na fertilidade. Nesse contexto, em que os MNPs estão amplamente difundidos no ambiente e têm potencial para atravessar barreiras biológicas e acumular-se nos tecidos humanos, especialmente no sistema reprodutor, torna-se importante investigar as repercussões do acúmulo desses plásticos em órgãos expostos, saudáveis e/ou acometidos por doenças, como o câncer.

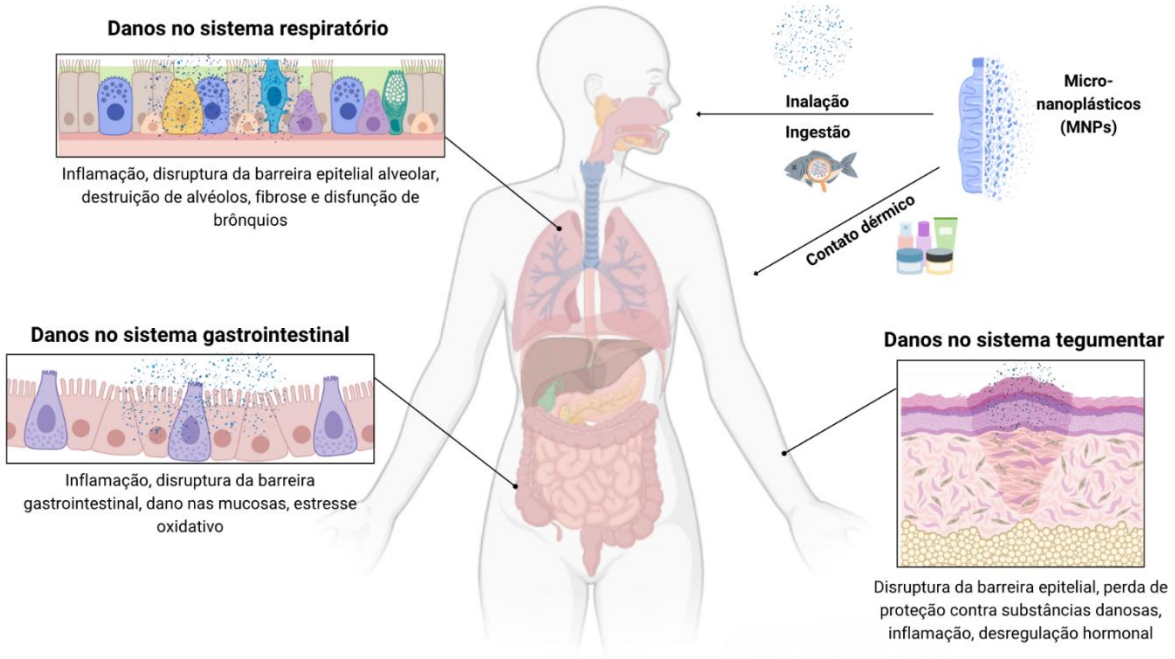


Figura 1. Representação das três principais vias de entrada de micro- e nanoplásticos (MNPs) no corpo humano e de seus respectivos desfechos nos sistemas. Figura elaborada pela autora.

2. Micro-nanoplásticos e a carcinogênese

Os MNPs são descritos como capazes de perturbar a homeostase celular, induzindo estresse oxidativo, danificando a membrana, iniciando um processo inflamatório, gerando dano ao DNA, induzindo a apoptose e desregulando vias relacionadas à resposta a drogas (Domenech et al., 2023; Sobanski et al., 2021) (Figura 2). Dentre essas repercussões, o dano ao DNA e a ativação de vias de inflamação são considerados os dois principais mecanismos associados ao desenvolvimento do câncer. Essas partículas plásticas induzem alterações genéticas, direta ou indiretamente, por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), que interferem na replicação do material genético e comprometem a maquinaria de reparo do dano (Luijten et al., 2016). Frequentemente, mutações irreparáveis que modificam o metabolismo celular e as vias de sinalização intrínsecas são consideradas iniciadoras da carcinogênese, promovendo um ambiente celular suscetível a novas alterações genéticas irreversíveis (You et al., 2023; Sobanski et al., 2021). Os MNPs também podem promover inflamação local e estimular a liberação de citocinas, como interleucina 1-beta (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 10 (IL-10) (Akdis et al., 2016; Xu et al., 2023). Esses mediadores inflamatórios são conhecidos por facilitar o desenvolvimento do câncer, promovendo angiogênese, crescimento tumoral e metástases (Domenech et al., 2023). No CEO,

foi demonstrado que a via de sinalização Janus quinase-transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT, do inglês Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), induzida por IL-6, aumenta o crescimento de células tumorais e a resistência à quimioterapia padrão (Kelly et al., 2006; Apetoh et al., 2007). A IL-6 também facilita a invasão de outros tecidos e de vasos sanguíneos pelas células cancerígenas devido ao seu papel proeminente na indução da transição epitelial-mesenquimal (Thuya et al., 2025).

O microambiente tumoral (MAT), além da inflamação local e da produção de citocinas descritas acima, vem sendo considerado um facilitador da progressão de cânceres, ao mediar vias relacionadas ao crescimento, ao potencial invasivo e à capacidade metastática (Cho et al., 2015). Um dos seus componentes não celulares, a matriz extracelular (MEC), é uma estrutura dinâmica e acelular composta por proteínas fibrosas e proteoglicanos que fornece suporte físico às células e participa da homeostase tecidual (Bonnans et al., 2014). A modificação dessa estrutura por meio da secreção e/ou da inibição de componentes da MEC, associada à remodelação pelas células tumorais, leva ao aumento da rigidez e a um padrão atípico de deposição, característico de vários tipos de câncer (Frantz, Stewart & Weaver, 2010). Particularmente no CEO, essas mudanças na MEC são essenciais para a iniciação tumoral e a disseminação intraperitoneal (Ween et al., 2011). Estudos recentes demonstraram que MNPs de tereftalato de polietileno (PET) induzem alterações no perfil transcricional de células epiteliais normais, incluindo a modulação da expressão de genes relacionados à adesão célula-matriz e à organização da matriz extracelular (Gutiérrez-García et al., 2025). Schmidt et al. (2023) verificaram que essas partículas induziram mudanças na expressão de proteínas de junção e adesão da MEC em células primárias de pele murina, além de promoverem a fibrilogênese da fibronectina induzida pelo estresse oxidativo mediado pelos MNPs.

A presença dessas partículas plásticas também pode alterar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de fármacos por meio de diversos mecanismos, afetando a toxicidade e a eficácia do tratamento, especialmente em terapias oncológicas (Yuan et al., 2022; Prata, 2023; Tastet et al., 2023). O estudo de Vinod et al. (2024) demonstrou que nanoplásticos de poliestireno (NPs-PS) podem servir como vetores para o transporte de fármacos hidrofílicos e interagir com a albumina sérica humana (ASH), a principal proteína carreadora de ligantes endógenos e exógenos. Além disso, foi demonstrado que os NPs-PS, ao modular a adsorção de medicamentos, fenômeno que certamente interfere na resistência farmacológica, causaram alterações conformacionais na albumina, levando à perda da integridade estrutural da proteína. Com esse fenômeno, a ASH é impedida de realizar suas funções, incluindo aquelas que tornam inofensivos os xenobióticos e a atividade semelhante à esterase, o que pode provocar uma

reação tóxica no organismo.

Em suma, os MNPs podem influenciar múltiplos estágios do desenvolvimento do câncer por meio de vários mecanismos: atuar como iniciadores, induzindo danos diretos ao DNA; como promotores, desencadeando inflamação crônica e estresse oxidativo; e facilitar a progressão, interrompendo vias de sinalização celular e respostas imunes (Silva et al., 2025). Além disso, podem modular a MEC, modificando sua estrutura e composição, promovendo, eventualmente, maior mobilidade das células e aumento do potencial invasivo, bem como modular a resposta a fármacos.

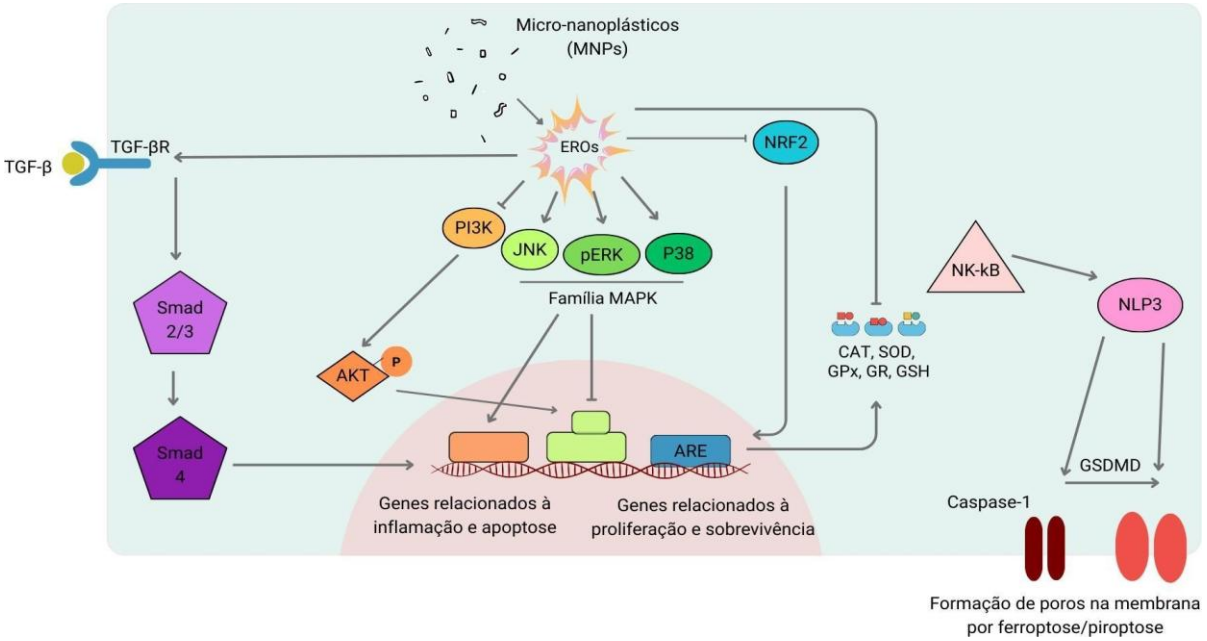


Figura 2. Efeitos disruptivos dos MNPs nas células. Os MNPs induzem estresse oxidativo por meio de diferentes vias que regulam a homeostase celular e a fisiologia normal das células. A via de sinalização MAPK, (com os componentes JNK, p38, ERK1/2), a via do Nrf2, a via do PI3K/Akt, assim como as vias do TGF-β e NF-κB/NLRP3/Caspase-1/GSDMD são afetadas pelas espécies reativas de oxigênio (EROs). Alterações nestas vias, por meio de ativação ou inibição anormais, podem favorecer a carcinogênese em células antes normais. Adaptado de Deng, X., Gui, Y. & Zha. *Mol Cancer* (2025).

3. Câncer de ovário e a resistência quimioterápica

Apesar de sua incidência ser menor do que a dos demais tipos de câncer, o CO é a malignidade ginecológica mais mortal (Whelan et al., 2022). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o CO responde por 3% das neoplasias primárias mais frequentes em mulheres no Brasil. Esse montante corresponde a 7.310 novos casos da doença por ano. Estimativas do INCA divulgadas para o triênio 2026-2028 apontam que o cenário do CO no Brasil é preocupante, mantendo-se como um tumor silencioso e letal e permanecendo como a segunda neoplasia ginecológica mais comum entre as mulheres brasileiras, atrás apenas do câncer do

colo do útero. As taxas de sobrevivência são muito inferiores às de outros tipo de câncer, como o de mama, em que, em muitos países, as taxas de sobrevivência a 5 anos se aproximam de 90%. Em torno de 90% dos tumores de ovário são epiteliais, sendo o mais letal, com taxa de sobrevida global em 5 anos inferior a 30%, visto que seu diagnóstico é tardio e geralmente ocorre após disseminação metastática (Bray et al., 2022). O CEO pode ser subdividido em subtipos histológicos que se enquadram em dois grupos principais: tumores do Tipo I e do Tipo II. Os tumores do Tipo I incluem: seroso de baixo grau, mucinoso, endometrióide e carcinomas de células claras. Estes tendem a crescer mais lentamente, muitas vezes a partir de uma origem identificável, enquanto os tumores do Tipo II são caracterizados por doenças de alto grau e rápida progressão. O carcinoma seroso de alto grau (CSAG) é o tumor do Tipo II mais comum e o mais agressivo. Atualmente, não há métodos robustos para a detecção precoce do CSAG, e seus sintomas nas fases iniciais são inespecíficos, como dor e distensão abdominais, náusea, prisão de ventre, anorexia, diarreia e refluxo ácido (Lisio et al., 2019). Como resultado, a maioria das mulheres é diagnosticada quando o câncer já se espalhou para outros tecidos, geralmente para a cavidade peritoneal. Diversos fatores, incluindo o estágio e o grau do câncer, devem ser considerados no tratamento, sendo as principais intervenções atualmente a cirurgia para remoção do tumor e a quimioterapia (Querleu et al., 2017).

Dentre os quimioterápicos mais utilizados, a carboplatina (s-diamino-1,1-ciclobutano dicarboxilato de platina II, CB) é considerada o tratamento de primeira linha para o CEO e diversas outras malignidades, como o câncer de pulmão e de pâncreas. A CB pertence à segunda geração das platinas e é conhecida por sua capacidade de se ligar às bases púricas do DNA, interferindo no mecanismo de reparação do material genético nas células tumorais e levando-as à apoptose (Romani, 2022). Entretanto, embora seja amplamente utilizada para o tratamento de CSAG, a maioria das pacientes desenvolve resistência à sua administração, com uma taxa de recidiva da doença altíssima, na qual apenas 15% permanecem livres do câncer ao longo de uma década (Querleu et al., 2017).

Os mecanismos de resistência à CB são classificados em: pré-alvo (ou seja, aqueles que interferem no transporte do quimioterápico antes da ligação ao DNA), no alvo (reparo de lesões no Pt-DNA), pós-alvo (eventos celulares que ocorrem após a platinação do DNA) e fora do alvo (alterações em vias de sinalização que não são diretamente envolvidas pela CB, mas interferem nos eventos pró-apoptóticos induzidos pela CB) (Stewart, 2007). Dentre eles, alterações na expressão do TLR2, provocadas por NPs, como descrito acima, culminam na secreção de IL-6 e favorecem a refratariedade de células de linhagem de CEO, como SKOV-3,

à CB, por meio da via de sinalização JAK/STAT e da *downregulation* da ativação proteolítica da caspase-3 (CASP-3) (Wang et al., 2007). Além disso, a quimiorresistência induzida por IL-6 está intimamente relacionada a proteínas inibitórias da apoptose (Bcl-2, Bcl-xl e Xiap), assim como à ativação das vias Ras/MEK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal-regulated kinase) e da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/Akt). A quimiorresistência a platinas também se relaciona com a ativação dos TLRs, uma vez que o processo de lesão e de morte celular pós-quimioterapia resulta em um ambiente pró-inflamatório, com alta expressão do fator nuclear κB (NFκB) e consequente produção de citocinas que promoverão a reparação das células e contribuirão para a recidiva da doença (Kelly et al., 2006; Apetoh et al., 2007; Chefetz et al., 2013). Além disso, a perturbação de vias de sinalização, como a MAPK e a PI3K, pelos MNPs em cânceres também está correlacionada com a resistência quimioterápica a este fármaco, por meio da hiperativação das vias pJNK/p38 e PI3K/AKT, da upregulação de TNF-α e do consequente estímulo à liberação de IL-6, por exemplo (Menegon et al., 2016).

Portanto, como descrito, a literatura científica que comprova o alcance dos MNPs em diversos outros órgãos, para além daqueles cuja exposição a essas partículas é direta, é crescente. Considerando que, mesmo em um contexto de exposição aguda, os MNPs comprovadamente exercem efeitos perturbadores da homeostase celular, o tamanho reduzido e as propriedades de superfície dessas partículas são fatores determinantes, pois afetam significativamente a captação, a distribuição e o acúmulo em células de mamíferos. E, levando-se em conta diversos estudos atuais que correlacionam esses materiais ao processo carcinogênico, aumentando significativamente o crescimento de tumores de CEO, perturbando vias de resposta imunológica e vias relacionadas ao microambiente tumoral e influenciando a expressão de vias intimamente relacionadas à resistência quimioterápica às platinas, torna-se oportuno investigar a influência desses materiais nas células de CEO.

Para tal, no presente projeto, propomos investigar a hipótese de impacto dos NPs na eficácia do tratamento quimioterápico de rotina em um modelo in vitro de células de CSAG (linhagem SKOV-3) previamente expostas a essas partículas. Descobertas nessa área poderão fomentar ainda mais estudos sobre a exposição humana aos plásticos de poliestireno e suas influências sobre células não tumorais e tumorais, sobretudo no contexto do tratamento quimioterápico e dos mecanismos de resistência às drogas comumente utilizadas no tratamento do câncer.

II. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA

A literatura comprova que MNPs podem translocar por meio de membranas biológicas de células vivas, alcançar o sistema linfático e os capilares sanguíneos e ser capturados por células do sistema imunológico. Devido ao tamanho reduzido, os NPs são mais propensos a atravessar membranas biológicas e alcançar órgãos além da área de exposição direta, como testículos, ovários e placenta. Estudos recentes demonstraram que as partículas plásticas podem modular as células tumorais, favorecendo a carcinogênese. Nesse sentido, considerando o cenário em que poluentes ambientais demonstram interferir no câncer, favorecendo seu desenvolvimento e modulando a resposta a drogas, torna-se importante investigar essa influência na resposta à quimioterapia padrão para cânceres ginecológicos, como o câncer de ovário (CO), uma das malignidades mais mortais e a segunda neoplasia ginecológica mais comum entre as mulheres brasileiras.

II. HIPÓTESE

A hipótese desta dissertação é que a exposição das células tumorais ovarianas a NPs, em concentrações estabelecidas na literatura, seja capaz de potencializar a malignidade dessas células, acelerando a sua replicação, o potencial migratório e a resistência à quimioterapia convencional.

III. OBJETIVO GERAL

O objetivo desta dissertação foi avaliar a influência de NPs na resposta de células tumorais ovarianas ao tratamento com o quimioterápico carboplatina.

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar os seguintes parâmetros associados à progressão tumoral em células de câncer de ovário da linhagem SKOV-3 expostas a nanoplásticos (NPs), carboplatina (CB) ou à combinação de ambos os compostos (NPCB):

- ✓ Viabilidade celular através da quantificação da atividade mitocondrial e da esterase intracelular, além da integridade da membrana plasmática;

- ✓ Avaliação dos fenótipos de extrusão em matriz de colágeno das células;
- ✓ Caracterização das propriedades invasivas das células de CO induzidas pela ação de NPs;
- ✓ Modulação da morfologia celular durante a migração em ambientes confinados, em tempo real, explorando dispositivos 3D de microcanais;
- ✓ Quantificação dos parâmetros antioxidantes através da atividade das enzimas SOD, CAT e GPx;
- ✓ Avaliação da expressão gênica relacionada à resistência a quimioterápicos e à progressão tumoral.

Além disso, investigamos a viabilidade celular de fibroblastos FP-96 expostos aos NPs por meio do ensaio de MTT, a fim de comparar o efeito da exposição a essas partículas plásticas sobre células normais.

V. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E MÉTODOS

A Figura 3 apresenta um resumo gráfico dos grupos experimentais e de todas as análises realizadas nesta dissertação.

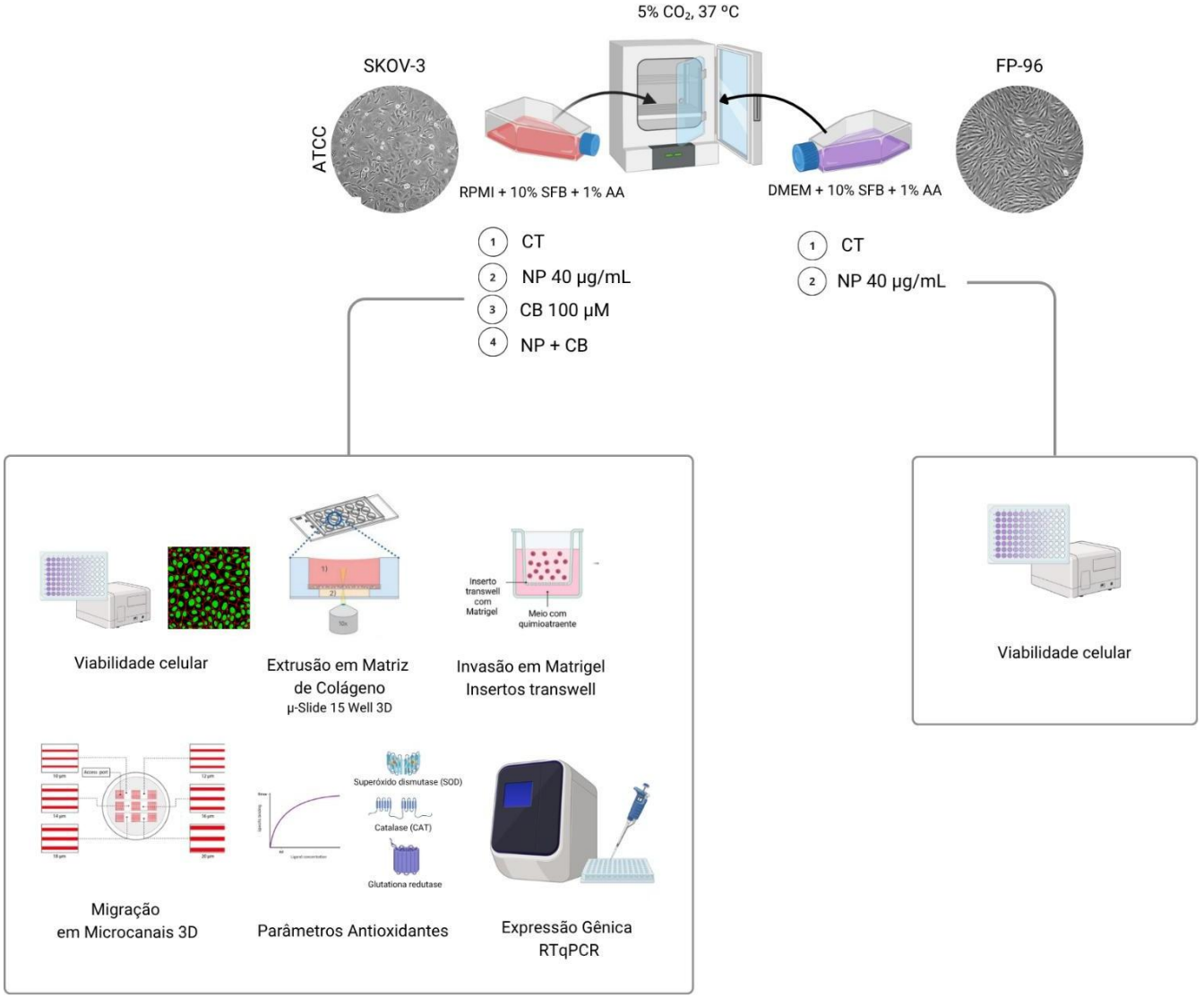


Figura 3. Resumo gráfico dos grupos experimentais e das análises realizadas. Figura elaborada pela autora.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO

Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Crameri, R., Duan, S., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Ferstl, R., Frei, R., Garbani, M., Globinska, A., Hess, L., Huitema, C., Kubo, T., Komlosi, Z., Konieczna, P., Kovacs, N., Akdis, C. A. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 138(4), 984–1010. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033

An, R., Wang, X., Yang, L., Zhang, J., Wang, N., Xu, F., Hou, Y., Zhang, H., Zhang, L., 2021.Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats. Toxicology 449 (152665), 152665. https://doi.org/ 10.1016/j.tox.2020.152665

Apetoh, L., Ghiringhelli, F., Tesniere, A. et al. Toll-like receptor 4–dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. Nat Med 13, 1050– 1059 (2007). https://doi.org/10.1038/nm1622

Banerjee, A., Shelver, W.L., 2021. Micro- and nanoplastic induced cellular toxicity in mammals: a review. Sci. Total Environ. 755 (Pt 2), 142518. https://doi.org/ 10.1016/j.scitotenv.2020.142518.

Barría, C., Brandts, I., Tort, L., Oliveira, M., Teles, M., 2020. Effect of nanoplastics on fish health and performance: A review. Mar. Pollut. Bull. 151 (110791), 110791. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.1

Behzadi, S., Serpooshan, V., Tao, W., Hamaly, M.A., Alkawareek, M.Y., Dreaden, E.C.,Brown, D., Alkilany, A.M., Farokhzad, O.C., Mahmoudi, M., 2017. Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell. Chem. Soc. Rev. 46 (14), 4218–4244. https://doi.org/10.1039/c6cs00636a.

Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 15(12), 786–801. https://doi.org/10.1038/nrm3904

Brynzak-Schreiber, E., Schogl, E., Bapp, C., Cseh, K., Kopatz, V., Jakupec, M.A.,Weber, A., Lange, T., Toca-Herrera, J.L., Del Favero, G., Wadsak, W., Kenner, L.,Pichler, V., 2024. Microplastics role in cell migration and distribution during cancercell division. Chemosphere 353 (141463), 141463. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.141463

Busch, M., Brouwer, H., Aalderink, G., Bredeck, G., K¨ampfer, A.A.M., Schins, R.P.F.,Bouwmeester, H., 2023. Investigating nanoplastics toxicity using advanced stem cellbased intestinal and lung in vitro models. Front. Toxicol. 5, 1112212. https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1112

Bustin, S. A., Benes, V., Garson, J. A., Hellemans, J., Huggett, J., Kubista, M., Mueller, R.,

Nolan, T., Pfaffl, M. W., Shipley, G. L., Vandesompele, J., & Wittwer, C. T. (2009).

The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. Clinical Chemistry, 55(4), 611https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797

Chefetz, I., Alvero, A.B., Holmberg, J.C., Lebowitz, N., Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Yin, G., Squillace, L., Gurrea Soteras, M., Aldo, P., Mor ,G. TLR2 enhances ovarian cancer stem cell self-renewal and promotes tumor repair and recurrence. Cell Cycle. 2013 Feb 1;12(3):511-21. doi: 10.4161/cc.23406.

Chen, G., Shan, H., Xiong, S., Zhao, Y., van Gestel, C.A.M., Qiu, H., Wang, Y., 2024.Polystyrene nanoparticle exposure accelerates ovarian cancer development in mice by altering the tumor microenvironment. Sci. Total Environ. 906 (167592), 167592.https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167592.

Cho, A., Howell, V. M., & Colvin, E. K. (2015). The extracellular matrix in epithelial ovarian cancer - A piece of a puzzle. Frontiers in Oncology, 5, 245. https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00245

Ding, R., Chen, Y., Shi, X., Li, Y., Yu, Y., Sun, Z., Duan, J., 2024. Size-dependent toxicityof polystyrene microplastics on the gastrointestinal tract: oxidative stress relatedDNA damage and potential carcinogenicity. Sci. Total Environ. 912 (169514),169514. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.169514.

Domenech, J., Annangi, B., Marcos, R., Hernandez, A., Catalan, J., 2023. Insights into the potential carcinogenicity of micro- and nano-plastics. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.791 (108453), 108453. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2023.108453

Facciolà, A., Visalli, G., Pruiti Ciarello, M., Di Pietro, A., 2021. Newly emerging airborne pollutants: Current knowledge of health impact of micro and nanoplastics. Int. J. Environ. Res. Public Health 18 (6), 2997. https://doi.org/10.3390/ijerph18062997.

Frantz, C., Stewart, K. M., & Weaver, V. M. (2010). The extracellular matrix at a glance. Journal of Cell Science, 123(Pt 24), 4195–4200. https://doi.org/10.1242/jcs.023820

Garcia, M.A., Liu, R., Nihart, A., El Hayek, E., Castillo, E., Barrozo, E.R., Suter, M.A.,Bleske, B., Scott, J., Forsythe, K., Gonzalez-Estrella, J., Aagaard, K.M., Campen, M.J.,2024. Quantitation and identification of microplastics accumulation in humanplacental specimens using pyrolysis gas chromatography mass spectrometry. Toxicolo.Scie. Off. J. Soc. Toxicol. 199 (1), 81–88. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae021

Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., Kapp, N., Schürch, S., Kreyling, W., Schulz, H.,Semmler, M., Im Hof, V., Heyder, J., Gehr, P., 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ.Health Perspect. 113 (11), 1555–1560. https://doi.org/10.1289/ehp.8006.

Instituto Nacional de Câncer - INCA. (n.d.). Instituto Nacional de Câncer - INCA. Acessado em: 11, 2026, from https://www.gov.br/inca/pt-br

Iversen, T.-G., Skotland, T., Sandvig, K., 2011. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: present knowledge and need for future studies. Nano Today 6 (2),176–

185. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2011.02.003

Gutierrez-García, J., Egea, R., Barguilla, I., Nymark, P., García-Rodríguez, A., Guyot, B.,Maguer-Satta, V., Marcos, R., Rubio, L., Hernandez, A., 2025. Long-term exposure toreal-life polyethylene terephthalate nanoplastics induces carcinogenesis in vitro.Environ. Sci. Technol. 59 (22), 10891–10904. https://doi.org/10.1021/acs.est.5c01628

Kelly, M.G., Alvero, A.B., Chen, R., Silasi, D.A., Abrahams, V.M., Chan, S., Visintin, I., Rutherford, T., Mor, G. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. Cancer Res. 2006 Apr 1;66(7):3859-68. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3948. PMID: 16585214.

Leslie, H. A., van Velzen, M. J. M., Brandsma, S. H., Vethaak, A. D., Garcia-Vallejo, J. J., & Lamoree, M. H. (2022). Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. Environment International, 163(107199), 107199. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107199

Lehner, R., Weder, C., Petri-Fink, A., Rothen-Rutishauser, B., 2019. Emergence ofnanoplastic in the environment and possible impact on human health. Environ. Sci. Technol. 53 (4), 1748–1765. https://doi.org/10.1021/acs.est.8b05512

Lisio, M.-A., Fu, L., Goyeneche, A., Gao, Z.-H., & Telleria, C. (2019). High-grade serous ovarian cancer: Basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. International Journal of Molecular Sciences, 20(4), 952. https://doi.org/10.3390/ijms20040952

Luijten, M., Olthof, E. D., Hakkert, B. C., Rorije, E., van der Laan, J.-W., Woutersen, R. A., & van Benthem, J. (2016). An integrative test strategy for cancer hazard identification. Critical Reviews in Toxicology, 46(7), 615–639. https://doi.org/10.3109/10408444.2016.1171294

Menegon, S., Columbano, A., & Giordano, S. (2016). The dual roles of NRF2 in cancer. Trends in Molecular Medicine, 22(7), 578–593. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.05.002

Montano, L., Raimondo, S., Piscopo, M., Ricciardi, M., Guglielmino, A., Chamayou, S.,Gentile, R., Gentile, M., Rapisarda, P., Oliveri Conti, G., Ferrante, M., Motta, O.,2025. First evidence of microplastics in human ovarian follicular fluid: An emerging threat to female fertility. Ecotoxicol. Environ. Saf. 291 (117868), 117868. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.1178

Prata, J.C., da Costa, J.P., Lopes, I., Duarte, A.C., Rocha-Santos, T., 2020. Environmental exposure to microplastics: an overview on possible human health effects. Sci. TotalEnviron. 702 (134455), 134455. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455.

Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulou C., Barton D., Cibula D., Aletti G., Carinelli S., Creutzberg C., Davidson B., et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Int. J. Gynecol. Cancer. 2017;27:1534–1542. doi: 10.1097/IGC.0000000000001041.

Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O.,Papa, F., Rongioletti, M.C.A., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D.,Matta, M., Giorgini, E., 2021. Plasticenta: first evidence of microplastics in the human placenta. Environ. Int. 146, 106274. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274.

Rao, X., Huang, X., Zhou, Z., Lin, X. An improvement of the 2ˆ(-delta delta CT) method for

quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. Biostat Bioinforma Biomath. 2013 Aug;3(3):71-85. PMID: 25558171; PMCID: PMC4280562.

Rennick, J.J., Johnston, A.P.R., Parton, R.G., 2021. Key principles and methods forstudying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. Nat.Nanotechnol. 16 (3), 266–276. https://doi.org/10.1038/s41565-021-00858-8

Ritchie, H., Samborska, V., Roser, M., 2023. Plastic pollution. Our World Data. https://ourworldindata.org/plastic-pollution

Romani, A. M. P. Cisplatin in cancer treatment. Biochemical Pharmacology, v. 206, p. 115323,2022.

Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2021). Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation. Cells (Basel, Switzerland), 10(5), 1056. https://doi.org/10.3390/cells10051056

Schmidt, A., da Silva Brito, W.A., Singer, D., Mühl, M., Berner, J., Saadati, F., Wolff, C., Miebach, L., Wende, K., Bekeschus, S., 2023. Short- and long-term polystyrene nano- and microplastic exposure promotes oxidative stress and divergently affects skin cell architecture and Wnt/beta-catenin signaling. Part. Fibre Toxicol. 20 (1), 3. https://doi.org/10.1186/s12989-023-00513-1.

Silva, G. C. A., Fioretto, M. N., Lima, M. C., Scarano, W. R., & Delella, F. K. (2025). Micro and nanoplastics in human carcinogenesis: Insights from in vitro studies. Toxicology, 519(154331), 154331. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154331

So, K.A., Min, K.J., Hong, J.H., Lee, J.-K., 2015. Interleukin-6 expression by interactions between gynecologic cancer cells and human mesenchymal stem cells promotesepithelial-mesenchymal transition. Int. J. Oncol. 47 (4), 1451–1459. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.312

Sohrabi Kashani, A., Packirisamy, M., 2021. Cancer-nano-interaction: from cellular uptake to mechanobiological responses. Int. J. Mol. Sci. 22 (17), 9587. https://doi.org/10.3390/ijms22179587

Sobanski, T., Rose, M., Suraweera, A., O'Byrne, K., Richard, D. J., & Bolderson, E. (2021). Cell metabolism and DNA repair pathways: Implications for cancer therapy. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 633305. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633305

Stewart, D.J. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Jul;63(1):12-31. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.02.001. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17336087.

Tastet, V., Le Vée, M., Bruyère, A., & Fardel, O. (2023). Interactions of human drug transporters with chemical additives present in plastics: Potential consequences for toxico kinetics and health. Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987), 331(Pt 2), 121882. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121882

Thuya, W.L., Cao, Y., Ho, P.C., Wong, A.L., Wang, L., Zhou, J., Nicot, C., Goh, B.C. Insights into IL-6/JAK/STAT3 signaling in the tumor microenvironment: Implications for cancer therapy. Cytokine Growth Factor Rev. 2025 Oct;85:26-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2025.01.003. Epub 2025 Jan 17. PMID: 39893129.

Vinod, L. A., Rajendran, D., Shivashankar, M., & Chandrasekaran, N. (2024). Surface

interaction of vancomycin with polystyrene microplastics and its effect on human serum albumin. International Journal of Biological Macromolecules, 256(Pt 2), 128491. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128491

Volkheimer, G., Schulz, F.H., 1968. The phenomenon of persorption. Digestion 1 (4),213–218. https://doi.org/10.1159/000196856.

Wang, L., Wu, W.-M., Bolan, N.S., Tsang, D.C.W., Li, Y., Qin, M., Hou, D., 2021. Environmental fate, toxicity and risk management strategies of nanoplastics in theenvironment: current status and future perspectives. J. Hazard. Mater. 401(123415), 123415. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123415.

Ween, M. P., Oehler, M. K., & Ricciardelli, C. (2011). Role of versican, hyaluronan and CD44 in ovarian cancer metastasis. International Journal of Molecular Sciences, 12(2), 1009–1029. https://doi.org/10.3390/ijms12021009

Whelan, E., Kalliala, I., Semertzidou, A., Raglan, O., Bowden, S., Kechagias, K., Markozannes, G., Cividini, S., McNeish, I., Marchesi, J., MacIntyre, D., Bennett, P., Tsilidis, K., Kyrgiou, M. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Umbrella Review of the Literature. Cancers (Basel). 2022 May 30;14(11):2708. doi: 10.3390/cancers14112708.

Xu, M., Halimu, G., Zhang, Q., Song, Y., Fu, X., Li, Y., Li, Y., Zhang, H., 2019. Internalization and toxicity: a preliminary study of effects of nanoplastic particles onhuman lung epithelial cell. Sci. Total Environ. 694, 133794. https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.133794

Xu, Z., Shen, J., Lin, L., Chen, J., Wang, L., & Deng, X. (2023). Exposure to irregular microplastic shed from baby bottles activates the ROS/NLRP3/Caspase-1 signalingh way, causing intestinal inflammation. Environ Int, 181.

Yacobi, N.R., Demaio, L., Xie, J., Hamm-Alvarez, S.F., Borok, Z., Kim, K.-J., Crandall, E.D., 2008. Polystyrene nanoparticle trafficking across alveolar epithelium. Nanomed.Nanotechnol. Biol. Med. 4 (2), 139–145. https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.02.002.

Yang, Y., Xie, E., Du, Z., Peng, Z., Han, Z., Li, L., Zhao, R., Qin, Y., Xue, M., Li, F., Hua, K.,Yang, X., 2023. Detection of various microplastics in patients undergoing cardiacsurgery. Environ. Sci. Technol. 57 (30), 10911–10918. https://doi.org/10.1021/acs.est.2c07179

Zhang, S., Gao, H., Bao, G., 2015. Physical principles of nanoparticle cellularendocytosis. ACS Nano 9 (9), 8655–8671. https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03184

Zhao, Q., Zhu, L., Weng, J., Jin, Z., Cao, Y., Jiang, H., Zhang, Z., 2023. Detection and characterization of microplastics in the human testis and semen. Sci. Total Environ.877 (162713), 162713. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162713.

Zhao, J., Zhang, H., Shi, L., Jia, Y., Sheng, H., 2024. Detection and quantification of microplastics in various types of human tumor tissues. Ecotoxicol. Environ. Saf. 283(116818), 116818. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116818.

Zhu, L., Kang, Y., Ma, M., Wu, Z., Zhang, L., Hu, R., Xu, Q., Zhu, J., Gu, X., An, L., 2024. Tissue accumulation of microplastics and potential health risks in human. Sci. TotalEnviron. 915 (170004), 170004. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170004.