BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 99-112; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA, MECANISMOS MOLECULARES Y DESAFÍOS DESDE UNA PERSPECTIVA LATINOAMERICANA

PESTICIDES AND BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGICAL RELEVANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CHALLENGES FROM A LATIN AMERICAN PERSPECTIVE

Mardirosian M.[1,2], Enriquez L.[1,2], Lasagna M.[5], Miret N.[3,4], Randi A.[3,4], Núñez M.[1,2], Cocca C.[1,2]

[1] CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Junín 956, Buenos Aires, 1113, Argentina.
[2] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Física, Laboratorio de Radioisótopos, Junin 956, Buenos Aires, 1113, Argentina.
[3] CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Buenos Aires, Argentina, Paraguay 2155, Buenos Aires, 1121, Argentina.
[4] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Paraguay 2155, Buenos Aires, 1121, Argentina.
[5] Institut Pasteur de Montevideo, Laboratorio de Investigaciones en Leucemia Linfoide Crónica. Miembro de la Pasteur Network. Mataojo 2020, Montevideo, 11400, Uruguay.

Corresponding author:
Claudia Cocca
cmcocca@ffyb.uba.ar

ORCID 0009-0007-6496-8271

Cite this article as:

Mardirosian M., Enriquez L., Lasagna M., Miret N., Randi A., Núñez M., Cocca C. 2026. PESTICIDES AND BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGICAL RELEVANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CHALLENGES FROM A LATIN AMERICAN PERSPECTIVE. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 99-112.

Received: 06/05/2026

Accepted: 09/25/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.08

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

En esta revisión analizamos la asociación entre plaguicidas y cáncer de mama, enfocándonos en la evidencia epidemiológica y los mecanismos moleculares implicados. El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con 2,4 millones de nuevos casos en 2024. Si bien factores genéticos y de estilo de vida contribuyen al riesgo, el incremento sostenido de su incidencia sugiere la contribución de otros factores como los ambientales. En América Latina, donde se proyecta un aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, países como Argentina y Uruguay presentan algunas de las tasas más elevadas de la región. Asimismo, el uso intensivo de agroquímicos en Argentina y Brasil subraya la importancia de evaluar el impacto de estos contaminantes. La literatura señala que la exposición a plaguicidas puede promover alteraciones epigenéticas persistentes, incluyendo cambios en la metilación del ADN y las histonas, capaces de afectar genes supresores tumorales. En conjunto, la evidencia indica que la exposición crónica a estos compuestos contribuye a la carcinogénesis mamaria y destaca la necesidad de incorporar estos hallazgos en estrategias de prevención y regulación ambiental, especialmente en zonas geográficas de intensiva aplicación de plaguicidas.

Palabras clave: plaguicidas, cáncer de mama, epigenética, Latinoamerica

ABSTRACT

In this review, we analyze the association between pesticides and breast cancer, focusing on epidemiological evidence and the underlying molecular mechanisms. Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide, with 2.4 million new cases reported in 2024. Although genetic and lifestyle factors contribute to disease risk, the sustained increase in incidence suggests the involvement of additional environmental determinants. In Latin America, where both breast cancer incidence and mortality are projected to rise, countries such as Argentina and Uruguay exhibit some of the highest mortality rates in the region. Moreover, the intensive use of agrochemicals in Argentina and Brazil highlights the importance of investigating the impact of pesticides. Exposure to pesticides may induce persistent epigenetic alterations, including changes in DNA methylation and histone modifications, which can affect tumor suppressor genes. Overall, the available evidence indicates that chronic exposure to these compounds contributes to breast carcinogenesis and underscores the need to incorporate these findings into cancer prevention strategies and environmental regulations, especially in geographical areas of intensive pesticide application.

Key words: pesticides, breast cancer, epigenetic, Latin America

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad por cáncer. Según las estimaciones de Global Cancer Observatory (Globocan), en 2024 a escala mundial se registraron aproximadamente 2.400.000 nuevos casos y más de 693.000 muertes, posicionándolo como el segundo cáncer en incidencia considerando ambos sexos, sólo detrás del pulmonar (Ervik et al 2026; Sung et al., 2026). Asimismo, las proyecciones epidemiológicas indican que tanto la incidencia como la mortalidad, atribuibles a esta patología, continuarán aumentando durante las próximas décadas, particularmente en países de ingresos bajos y medios, donde las limitaciones en el acceso a programas de detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamientos eficaces representan un importante desafío sanitario (Kim et al., 2025).

La incidencia del cáncer de mama es mayor en países industrializados, donde factores asociados a la transición demográfica como el envejecimiento poblacional, la disminución de la fecundidad y el retraso de la maternidad (Anderson et al., 2014), y/o cambios en el estilo de vida tales como la obesidad (Anderson et al., 2026), la reducción de la lactancia materna, el trabajo nocturno (Fresneda Moreno et al., 2013; Wegrzyn et al., 2017) y la exposición a hormonas exógenas (Støer et al., 2024), contribuyen significativamente al riesgo de enfermedad. Sin embargo, estos factores tradicionales desde el punto de vista epidemiológico explican sólo parcialmente el incremento sostenido de la incidencia observado durante las últimas décadas, lo que ha impulsado la búsqueda de determinantes ambientales adicionales involucrados en la carcinogénesis mamaria (Liu et al., 2023).

Particularmente en América Latina, las neoplasias malignas en conjunto constituyen una de las principales causas de morbimortalidad y representan un creciente problema de salud pública. Las estimaciones epidemiológicas del Globocan 2024 (Cancer Tomorrow) proyectan que para 2050 la incidencia de cáncer en esta región aumentará estimativamente 70% en mujeres y 93% en hombres, mientras que la mortalidad se incrementará un 88% y un 105%, respectivamente (IARC, 2026). Estas cifras reflejan la magnitud del desafío que enfrenta la región, caracterizada por importantes desigualdades en el acceso a servicios de salud, programas de prevención y estrategias de control del cáncer (Curado & De Souza, 2014).

Dentro de este contexto, el cáncer de mama en particular constituye la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en ALC (IARC, 2026). Un análisis de las tendencias de mortalidad por esta patología en la región entre 1997 y 2017 evidenció disparidades territoriales. En primer lugar, se encontró que Argentina, Uruguay y Venezuela presentaron las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más elevadas en el subcontinente. Por otra parte, las trayectorias temporales en cada país resultan heterogéneas. En este sentido, mientras que algunos países como Argentina, Chile y Uruguay mostraron tendencias descendientes, Guatemala, El Salvador y Nicaragua registraron alzas con los mayores incrementos anuales en la tasa de mortalidad. Asimismo, se proyecta que para 2030 la mortalidad continuará aumentando en la región, particularmente en Guatemala, Nicaragua, El Salvador, Ecuador y Venezuela (Torres-Román et al., 2023).

Paralelamente, el uso intensivo de agroquímicos en países como Argentina y Brasil, que figuran entre los de mayor aplicación a nivel mundial, subraya la importancia de profundizar la evaluación del impacto de estos contaminantes sobre la salud humana. La bibliografía disponible indica que la exposición a determinados plaguicidas puede inducir alteraciones moleculares (Sabarwal et al., 2018) y epigenéticas persistentes, alterando los niveles de metilación global del ADN, de genes específicos, o de todo el epigenoma y/o la expresión diferencial de microRNAs (Rohr et al., 2024). En este contexto, la creciente evidencia que vincula la exposición crónica a estos compuestos con procesos relevantes para la iniciación y progresión tumoral pone de manifiesto la necesidad de profundizar en la comprensión de su potencial contribución a la carcinogénesis mamaria (da Silva et al., 2023; Sala-Hamrick et al., 2024; Scandolara et al., 2022). Abordar esta problemática desde una perspectiva que integre los patrones de exposición, los mecanismos biológicos y las particularidades regionales resulta fundamental para avanzar hacia estrategias más eficaces de prevención, evaluación del riesgo y regulación ambiental. Desde esta perspectiva y en un contexto regional, la presente revisión analiza la evidencia disponible sobre la relación entre la exposición a plaguicidas y el cáncer de mama, con especial énfasis en los mecanismos moleculares y epigenéticos que podrían vincular estos contaminantes ambientales con el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

MARCO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos electrónica PubMed. Se organizó por secciones adoptando un enfoque exploratorio con el propósito de recopilar, organizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la influencia de factores geográficos y ambientales en el cáncer de mama. Para el bloque introductorio y el de las características del cáncer de mama, la búsqueda combinó los términos: breast cancer AND (pesticides OR environmental contaminants); para la sección que relaciona riesgo de cáncer de mama con los cambios epigenéticos inducidos por la exposición a plaguicidas, la búsqueda

combinó los términos: (pesticides OR persistent organic compounds OR organophosphates OR glyphosate) AND breast cancer AND epigenetics mientras que para la sección de los estudios relacionados con la exposición a plaguicidas y cáncer de mama en la región latinoamericana, se combinaron: pesticides AND breast cancer AND epidemiology AND (latin america or Paraguay OR Chile OR Brazil OR Mexico OR Argentina OR Colombia OR Perú OR Venezuela OR Ecuador OR Uruguay). Las búsquedas se limitaron a publicaciones a partir de 2016 y las revisiones que duplicaban resultados fueron filtradas manualmente.

HETEROGENEIDAD BIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama comprende un grupo altamente heterogéneo de enfermedades caracterizadas por perfiles clínicos, histopatológicos y moleculares diversos. Los avances en los estudios de expresión génica permitieron identificar distintos subtipos moleculares, entre los que se incluyen Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés). Este último se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona y por bajos niveles de HER2, presentando una mayor agresividad biológica, elevada capacidad metastásica y peor pronóstico clínico en comparación con otros subtipos (Arpino et al., 2013; Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001).

En los últimos años, los avances en tecnologías ómicas y plataformas de secuenciación masiva han transformado profundamente la comprensión de la biología tumoral. Actualmente se reconoce que la heterogeneidad intra- e intertumoral constituye uno de los principales mecanismos responsables de la progresión tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia de la enfermedad (Lüönd et al., 2021; Russnes et al., 2011).

Los estudios de secuenciación de nueva generación han revelado una notable variabilidad en la carga mutacional entre distintos tipos de tumores e incluso entre diferentes regiones de un mismo tumor, reflejando la complejidad de los procesos mutagénicos involucrados en la carcinogénesis (Dentro et al., 2021; Wang et al., 2021). Aunque las alteraciones genéticas que participan en la tumorigénesis son numerosas y diversas, muchas convergen sobre vías de señalización comunes relacionadas con proliferación celular, supervivencia, invasión y metástasis (Antoniotti et al., 2021). Las evaluaciones realizadas en cohortes latinoamericanas han confirmado además la existencia de perfiles mutacionales particulares y una importante heterogeneidad molecular entre pacientes con cáncer de mama de la región (Garibaldi-Ríos et al., 2025).

Asimismo, las células metastásicas suelen presentar alteraciones genéticas adicionales respecto del tumor primario, reflejando procesos continuos de evolución clonal y selección de subpoblaciones celulares durante la progresión de la enfermedad (Cha et al., 2021; Griguolo et al., 2023).

De manera complementaria, el modelo de células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) propone que una pequeña subpoblación celular neoplásica adquiere mayor capacidad de autorrenovación y diferenciación y sería la responsable del mantenimiento tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia. Las CSC no serían un tipo de células específicas dentro del tumor, sino que representarían una población en un estado celular transitorio y dinámico de mímesis de distintas características y capacidades que impactan en la progresión tumoral (Saw et al., 2024). Actualmente se considera que los modelos de evolución clonal y CSC no son excluyentes entre sí sino complementarios, contribuyendo conjuntamente a la heterogeneidad observada en el cáncer de mama (Beumers et al., 2023; Mohamed et al., 2023; Zekri et al., 2022).

La evolución clonal del cáncer de mama está influida por una compleja interacción entre las células tumorales y su microambiente, en la que los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental al regular la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN. Entre los principales mecanismos involucrados se encuentran las modificaciones de histonas, los ARN largos no codificantes (lncRNAs) y la organización tridimensional de la cromatina. La alteración de estos mecanismos puede generar paisajes epigenéticos aberrantes que contribuyen a la iniciación, progresión metastásica y resistencia terapéutica del cáncer de mama. Además, existe una estrecha relación entre la regulación epigenética, el metabolismo celular y las señales ambientales. Actualmente, estas vulnerabilidades epigenéticas representan también potenciales blancos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (X. Liu et al., 2025).

La evidencia reciente sugiere que las alteraciones en la metilación del ADN no solo constituyen una característica molecular asociada al cáncer de mama, sino que pueden desempeñar un papel funcional en el mantenimiento de determinados subtipos tumorales. En particular, los cánceres de mama RE positivos se caracterizan por presentar bajos niveles de metilación en regiones reguladoras asociadas al RE. Se ha demostrado que dicho estado de hipometilación es necesario para sostener la proliferación de las células tumorales, ya que la inducción experimental de una metilación global del ADN produjo una marcada inhibición del crecimiento de las células RE positivas, sin generar efectos comparables en células RE negativas. Estos hallazgos sugieren que la dependencia de un determinado paisaje epigenético podría constituir una vulnerabilidad específica de los tumores de mama dependientes de la señalización estrogénica y

podrían tener implicancias en la respuesta a la terapia antiestrogénica (Hosseinpour et al., 2024).

La adquisición de alteraciones genéticas durante la presión terapéutica puede activar vías oncogénicas alternativas y favorecer la resistencia al tratamiento en el cáncer de mama RE positivo. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran las mutaciones en ESR1, que provocan una activación constitutiva del receptor de estrógenos, así como mutaciones o amplificaciones en genes como *FOXA1* y *CCND* (Garcia-Martinez et al., 2026).

En diferentes tipos de cáncer, el proceso tumorigénico se ha asociado con la expresión del elemento nuclear intercalado largo-1 (LINE-1), el cual se silencia por metilación del ADN en la región 5′ UTR en casi todas las células somáticas, mientras que LINE-1 se reactiva durante el inicio y/o la progresión del cáncer. LINE-1 codifica para dos proteínas: ORF1p, con actividad de unión a ácidos nucleicos, y ORF2p, una endonucleasa y transcriptasa inversa, las cuales también presentan una expresión aberrante en muchos cánceres epiteliales, incluído el cáncer de mama. Estas proteínas tienen la capacidad de generar inserciones en el genoma interrumpiendo genes, generando roturas en el ADN y/o alterando el empalme y la frecuencia de recombinación, lo que contribuye a la inestabilidad genómica (Miret et al., 2023).

Paralelamente, el interés científico se ha expandido hacia el estudio del microambiente tumoral y de los tejidos mamarios histológicamente normales adyacentes al tumor. Existen evidencias que indican que estos tejidos peritumorales pueden presentar alteraciones moleculares, incluyendo inestabilidad genómica y cambios epigenéticos, particularmente modificaciones en los patrones de metilación del ADN, que podrían reflejar etapas tempranas de la carcinogénesis o estados de susceptibilidad al desarrollo tumoral (Koka et al., 2023; Zhu et al., 2024). Estos hallazgos han contribuido a replantear los límites tradicionales entre tejido normal y tejido tumoral, sugiriendo que la transformación neoplásica puede involucrar regiones más extensas de las inicialmente consideradas, que sería importante investigar (Gadaleta et al., 2022; Koka et al., 2026). Además, se ha propuesto que la remodelación del estroma y del microambiente inmunológico inducida por la neoplasia constituye un mecanismo relevante que favorece la progresión tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia de la enfermedad (Hammer et al., 2026).

MECANISMOS EPIGENÉTICOS COMO NEXO ENTRE LOS PLAGUICIDAS Y EL CÁNCER DE MAMA

La evidencia actual indica que las alteraciones epigenéticas representan uno de los principales mecanismos mediante los cuales los factores ambientales pueden modular el riesgo de cáncer de mama. La metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de histonas y los ARN no codificantes participan activamente en la regulación de la expresión génica y en la determinación del fenotipo tumoral (Martinez-Useros et al., 2021; Sher et al., 2022).

La hipermetilación de genes supresores tumorales y la consecuente represión transcripcional constituyen eventos frecuentes durante la carcinogénesis mamaria. Asimismo, modificaciones epigenéticas específicas se han asociado con progresión tumoral, resistencia a terapias endocrinas y adquisición de características de células madre cancerosas, fenómenos estrechamente vinculados con la agresividad tumoral y la recurrencia de la enfermedad (Gómez-Miragaya et al., 2019; Györffy et al., 2016; Sher et al., 2022).

Estudios publicados en los últimos años sugieren que numerosos contaminantes ambientales, entre los que se distinguen algunos plaguicidas, pueden inducir cambios epigenéticos persistentes, estableciendo una conexión mecanística entre la exposición química y el desarrollo de cáncer (Goodman et al., 2021; Lumpp et al., 2026; Pierozan et al., 2022; Sherif et al., 2026). Los principales hallazgos reportados hasta el momento se resumen en la Tabla I.

Una variable importante al evaluar las consecuencias de la exposición a plaguicidas en relación con el cáncer de mama es la etapa del desarrollo mamario en la que ocurre dicha exposición. Existen ventanas críticas, como la vida fetal, la pubertad y el embarazo, durante las cuales la mama es más susceptible a la acción de compuestos con actividad disruptora endocrina, como es el caso de varios plaguicidas (Kay et al., 2022; H. Liu et al., 2023; Muñoz-de-Toro et al., 2006; Santaliz Casiano et al., 2022). Un disruptor endocrino es una sustancia o una mezcla que puede imitar o interferir con las funciones del sistema endocrino, provocando efectos adversos para la salud (OMS, 2026). En este sentido, Wu HC et al., (2020) estudiaron los cambios en la metilación del ADN en la sangre de las hijas de mediana edad de las participantes del Estudio de Salud y Desarrollo Infantil asociados a la exposición prenatal al plaguicida p,p'-diclorodifeniltricloroetano (DDT) y su relación al riesgo de cáncer de mama. El DDT y su metabolito p,p'-diclorodifenildicloroetileno (DDE) destacan por su elevada persistencia ambiental y su capacidad de bioacumulación en tejidos grasos y leche materna. Estos autores encontraron que frente a la exposición prenatal a DDT había regiones del ADN diferencialmente metiladas en tres genes implicados en el desarrollo puberal y en la susceptibilidad al cáncer de mama como son *CCDC85A*, *CYP1A1* y *ZFPM2* (Wu et al., 2020).

El glifosato es un herbicida muy utilizado en la actualidad que presenta actividad disruptora endocrina, caracterizada por inducir proliferación en líneas celu-

Tabla 1. Plaguicidas, cambios epigenéticos y cáncer de mama. Búsqueda bibliográfica de artículos que asocian los cambios epigenéticos inducidos por plaguicidas con el riesgo de cáncer de mama.

Plaguicida / compuesto	Estudio (autor, año, título, revista)	Tipo de estudio	Mecanismo epigenético	Hallazgo principal	Enlace
DDT (insecticida organoclorado, COP)	Wu et al., 2020. "DDT exposure during pregnancy and DNA methylation alterations in female offspring in the child health and development study " (Reproductive Toxicology)	Cohorte prospectiva humana (316 hijas, seguimiento a mediana edad)	Regiones diferencialmente metiladas (DMRs) en genes CCDC85A, CYP1A1 y ZFPM2, asociadas a exposición prenatal a DDT/DDE	La exposición prenatal a DDT se asocia con hipermetilación en genes vinculados a desarrollo puberal y susceptibilidad al cáncer de mama; en la misma cohorte, la alta exposición prenatal se asoció a 4 veces más riesgo de cáncer de mama adulto.	Ver artículo
Glifosato (herbicida)	Duforestel et al., 2019. "Glyphosate Primes Mammary Cells for Tumorigenesis by Reprogramming the Epigenome in a TET3-Dependent Manner" (Frontiers in Genetics)	*In vitro* (líneas celulares mamarias MCF-10A, MCF-7 y MDA-MB-231)	Reducción significativa de metilación global del ADN (5-metilcitosina) vía reprogramación epigenética dependiente de TET3	El glifosato induce un fenotipo celular pre-tumorigénico en células mamarias mediante alteración del epigenoma, sin inducir tumor directo en el modelo usado.	Ver artículo
Glifosato (herbicida)	Neves Rebello Alves et al., 2025. "Glyphosate-based herbicide as a potential risk factor for breast cancer" (Food and Chemical Toxicology)	Estudio *in vitro* (líneas celulares mamarias tumorigénicas MCF-7 y MDA-MB-231 y no tumorigénicas MCF-10A)	El glifosato altera la expresión de genes clave relacionados con cáncer de mama; el uso de fármacos moduladores epigenéticos logró revertir parcialmente algunos de estos cambios	El glifosato afecta tanto a células hormono-dependientes como hormono-independientes, alterando la expresión génica por mecanismos epigenéticos reversibles farmacológicamente.	Ver artículo
Clorpirifos (insecticida organofosforado)	Ventura et al., 2019. "Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms" (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)	*In vivo* (modelo de tumores mamarios inducidos por el carcinógeno químico NMU en ratas Sprague-Dawley)	Alteración de expresión de ARNm de HDAC1 en glándula mamaria; sin cambios detectados en metilación global del ADN	El clorpirifos aumenta la incidencia y reduce la latencia de los tumores mamarios, con reducción de expresión de receptores hormonales esteroides.	Ver artículo
Hexaclorobenceno y clorpirifos (organoclorado/ organofosforado)	Miret et al., 2020. "AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG" (Biochemical Pharmacology)	*In vitro* (células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 y células mamarias no tumorigénicas, NMuMG)	Reactivación del retrotransposón LINE-1 —normalmente silenciado por metilación del ADN en su 5'UTR— a través de la vía TGF-β1/Smad activada por ligandos de AhR como hexaclorobenceno y clorpirifos	La exposición a plaguicidas ligandos de AhR reactiva elementos genómicos silenciados epigenéticamente, un mecanismo vinculado a la tumorigénesis en células de cáncer de mama.	Ver artículo

lares derivadas de cáncer de mama humano y afectar la actividad RE alfa (REα). Actualmente existen evidencias de que la exposición prolongada al glifosato en células de mama no tumorigénicas MCF-10A induce un estado de hipometilación global del ADN, identificándose a los genes MTRNR2L2 y DUX4 como marcas epigenéticas de la regulación génica mediada por TET (Ten-Eleven Translocation), es decir, moduladas por una familia de proteínas que desempeñan un papel clave en la hipometilación génica. Esta hipometilación se mantuvo incluso durante semanas posteriores a la suspensión de la exposición al glifosato. Además, pudo observarse que estos cambios en el epigenoma inducidos por glifosato se asociaron a cambios tumorigénicos cuando, en las células MCF-10A, se sobreexpresó el microARN miR-182-5p (Duforestel et al., 2019). Recientemente, otro estudio *in vitro* realizado con líneas celulares mamarias tumorigénicas, MCF-7 y MDA-MB-231, y no tumorigénicas, MCF-10A, analizó el efecto que presenta el herbicida Roundup®, a base de glifosato, encontrando que el mismo presenta efectos no estrogénicos afectando la proliferación y la expresión de genes relacionados con el cáncer de mama como BRCA1 y BRCA2. Además, en este estudio utilizaron fármacos epigenéticos que son inhibidores de moléculas pequeñas capaces de disminuir la actividad de enzimas responsables de regular alteraciones epigenéticas anormales, como: 5-Aza-2′-deoxicitidina, 3-Deazaneplanocina A (inhibidor la actividad de enzimas ADN metiltransferasas, DNMT); 3-deazaplanocina-A (inhibidor de la histona-lisina

N-metiltransferasa, EZH2) y tricostatina A (antibiótico antifúngico que inhibe selectivamente las histonas deacetilasas, HDAC). Los autores encontraron que solas o combinadas entre sí estas epidrogas revierten la expresión de genes inducida por la exposición al herbicida a base de glifosato, indicando que los cambios epigenéticos tienen un papel importante en la expresión de genes relacionados con el cáncer de mama (Neves Rebello Alves et al., 2025).

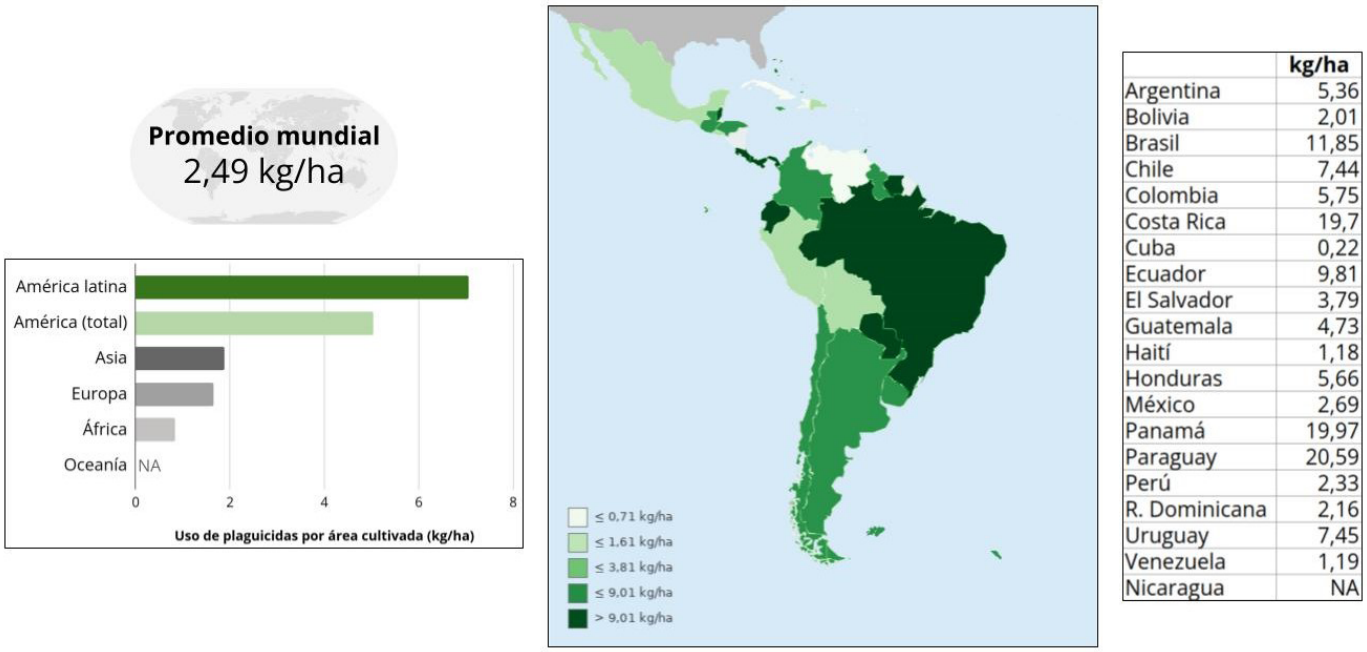
Aunque los efectos del insecticida clorpirifos (CPF) serán analizados en detalle en una sección posterior, consideramos relevante introducir en este apartado la evidencia disponible que vincula su exposición con alteraciones epigenéticas y su posible implicancia en el desarrollo del cáncer de mama. En un modelo experimental de carcinogénesis mamaria en ratas utilizando el carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea se demostró que la exposición a CPF en dosis ambientalmente relevantes incrementa la incidencia y reduce la latencia tumoral, disminuyendo a su vez la expresión del REα en dichos tumores mamarios. También encontramos que CPF indujo cambios epigenéticos en el tejido mamario normal de las ratas, como el aumento en la expresión de los niveles del transcripto de la enzima HDAC1, sin encontrar cambios significativos en la metilación de los promotores de genes implicados en el cáncer de mama: CDKN1B y de BRCA1 (Ventura et al., 2019). Por otro lado, utilizando como modelo de estudio la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 y la línea celular epitelial mamaria no tumoral NMuMG, Miret et al., (2020) encontraron que tanto CPF como hexaclobenceno, dos ligandos débiles del receptor de hidrocarburos arílicos (RHA), inducen en ambas líneas celulares un aumento en la expresión de ARNm de LINE-1, con reducción en la metilación de los primeros sitios en 5′ UTR pero sin cambios en los sitios más alejados. Estos autores también demostraron que clorpirifos y hexaclorobenceno aumentan la expresión y la localización nuclear de ORF1p en ambos modelos mamarios (Miret et al., 2020), contribuyendo a demostrar la relación existente entre las variaciones epigenéticas inducidas por estos plaguicidas y el cáncer de mama.

En conjunto, la evidencia reunida en esta sección permite establecer un vínculo mecanístico cada vez más sólido entre la exposición a plaguicidas y la generación de alteraciones epigenéticas capaces de afectar el riesgo de cáncer de mama. Los ejemplos discutidos, desde la exposición prenatal a DDT y su impacto en la metilación de genes asociados al desarrollo puberal, hasta los efectos del glifosato sobre la metilación global del ADN y la reactivación de elementos como LINE-1 inducida por clorpirifos y hexaclorobenceno, señalan la diversidad de mecanismos epigenéticos que pueden verse comprometidos según el compuesto, el momento de exposición y el modelo experimental utilizado para su evaluación. Los reportes publicados dan cuenta de la escasez relativa de estudios epidemiológicos que confirmen en humanos lo observado en los modelos experimentales. A esta situación, se suma la heterogeneidad metodológica entre trabajos y subraya la necesidad de profundizar en investigaciones futuras. Comprender estos mecanismos no solo contribuye a esclarecer la etiología ambiental del cáncer de mama, sino que también abre la puerta a la identificación de biomarcadores tempranos de exposición y riesgo.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA EN AMÉRICA LATINA: EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA

América Latina constituye un escenario particularmente relevante para el estudio de los efectos biológicos de los plaguicidas debido a la elevada utilización de agroquímicos en actividades agrícolas extensivas. En este contexto, Brasil y Argentina se encuentran entre los principales consumidores mundiales de plaguicidas para la agricultura. Los valores reportados en el informe de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), cuya última publicación corresponde al año 2026, señalan que en el año 2024 Brasil fue el mayor usuario de plaguicidas con 755 kilotoneladas (Figura 1). Dentro de América Latina, detrás de Brasil se encuentran Argentina con 163 kilotoneladas y Paraguay con 96 kilotoneladas de plaguicidas aplicados en las tierras destinadas al cultivo (FAO, 2026).

Diversos grupos de investigación latinoamericanos han evaluado biomarcadores de daño genético y alteraciones epigenéticas en poblaciones expuestas ocupacionalmente (Figura 2). Un ejemplo destacado lo constituye un estudio realizado en agricultores del sur de Brasil, cuyo objetivo fue determinar la asociación entre la exposición crónica a mezclas de plaguicidas, el daño en el ADN y las modificaciones epigenéticas. Los autores encontraron una asociación entre la inestabilidad genómica dada por el aumento al daño en el ADN y el acortamiento de los telómeros y la exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas encontrados en los campos productores de tabaco. Asimismo, pudieron demostrar un papel clave de los nutrientes presentes en la dieta, de algunos polimorfismos genéticos y de los factores ambientales en el aporte de diferente susceptibilidad a la respuesta individual al daño inducido por los xenobióticos (Kahl et al., 2018). Este tipo de investigaciones aporta evidencia relevante sobre los posibles mecanismos involucrados en los efectos a largo plazo de los agroquímicos y refuerza la necesidad de incorporar biomarcadores epigenéticos en los estudios de vigilancia epidemiológica y evaluación de riesgo ambiental.



	kg/ha
Argentina	5,36
Bolivia	2,01
Brasil	11,85
Chile	7,44
Colombia	5,75
Costa Rica	19,7
Cuba	0,22
Ecuador	9,81
El Salvador	3,79
Guatemala	4,73
Haití	1,18
Honduras	5,66
México	2,69
Panamá	19,97
Paraguay	20,59
Perú	2,33
R. Dominicana	2,16
Uruguay	7,45
Venezuela	1,19
Nicaragua	NA

Figura 1. Uso total de plaguicidas por área cultivada en América Latina. Se muestra el uso a nivel regional (kg/ha) liderando el consumo en relación con los otros continentes y el valor promedio a nivel mundial (*imagen adaptada de https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP/visualize y editada con la asistencia de Claude, Anthropic*).

Algunos estudios epidemiológicos han asociado la exposición a plaguicidas con un aumento del riesgo de cáncer de mama en poblaciones vulnerables (Franke et al., 2021). El glifosato, la atrazina y el 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) son plaguicidas que han sido identificados como disruptores endocrinos (Nicolella & de Assis, 2022), un mecanismo potencialmente relacionado con el desarrollo de cánceres hormonodependientes, como el cáncer de mama (Werder et al., 2020). También se ha sugerido un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres vinculadas a trabajadores agrícolas expuestos a diferentes tipos de plaguicidas. Sin embargo, la exposición femenina es a menudo subestimada, especialmente cuando se refiere a tareas realizadas dentro del ámbito doméstico, donde la exposición puede producirse por la manipulación de plaguicidas o por el contacto con ropa y/o equipos contaminados. Además, existe escasa información sobre los niveles de plaguicidas en muestras biológicas de estas mujeres y sobre la relación entre la exposición crónica y los efectos sobre la salud. En particular, un estudio de casos y controles realizado en Paraná, Brasil, demostró que mujeres rurales expuestas a plaguicidas durante tareas de limpieza de equipos y ropa contaminada presentaban una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama y de promover metástasis en ganglios linfáticos. Detectaron además glifosato, atrazina y/o 2,4-D en muestras de orina confirmando la exposición ambiental de estas poblaciones (Panis et al., 2024). Recientemente, otro estudio realizado en 349 mujeres rurales en la misma región de Brasil evaluó el impacto de la exposición crónica ocupacional y doméstica a plaguicidas sobre el perfil clínico-patológico del cáncer de mama. Las mujeres expuestas presentaron con mayor frecuencia el subtipo molecular Luminal B, mientras que en las no expuestas predominó Luminal A. Además, las pacientes expuestas mostraron mayor recurrencia de la enfermedad y quimiorresistencia, así como una mayor probabilidad de presentar metástasis a distancia e invasión ganglionar. En conjunto, los resultados sugieren que la exposición crónica a plaguicidas podría estar asociada con el desarrollo de formas más agresivas de cáncer de mama (Cazagranda et al., 2026).

Otro trabajo también realizado en el sur de Brasil con 1.007 casos y 1.007 controles identificó diversos factores asociados al riesgo de cáncer. En el caso del cáncer de mama, se observó asociación con los antecedentes familiares, el consumo de tabaco y el uso de terapia de reemplazo hormonal. La exposición a plaguicidas se asoció significativamente con el riesgo global de cáncer, aunque no específicamente con el de mama. Además, el análisis genético identificó mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en el 32% de las mujeres con cáncer de mama menores de 50 años. En particular, estos resultados destacan la importancia de considerar los factores ambientales, los antecedentes familiares y la predisposición genética en las estrategias de prevención y detección temprana del cáncer (Giacomazzi et al., 2023).

Otro trabajo reciente de la zona de Paraná en Brasil evaluó cómo impacta la exposición a plaguicidas en el perfil tumoral mamario de pacientes pre y postmenopáusicas. El estudio halló que las mujeres premenopáusicas expuestas presentaron en su mayoría tumores de menor grado histológico, pero un mayor número de estas pacientes presentaron émbolos angiolinfáticos que se asocian a la progresión maligna de la enfermedad. El grupo de mujeres postmenopáusicas expuestas presentaron tumores sin expresión de RE y mayor tamaño al momento de la evaluación. De esta forma, el estudio concluyó que la exposición crónica y la ventana en la que se exponen las mujeres pueden alterar el desarrollo de la enfermedad mamaria, así como el pronóstico de las poblaciones vulnerables (Basso Scandolara et al., 2026).

En un hospital de la ciudad de Petrópolis, un municipio situado cerca de Río de Janeiro, Brasil, se realizó un estudio en el que encontraron una asociación entre la mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres que informaron haber usado pesticidas durante un tiempo prolongado. Sin embargo, luego de ajustar los resultados por posibles factores de confusión no se logró encontrar una diferencia significativa. Los autores consideraron que la asociación hallada pudo estar subestimada debido a que por el alto uso de pesticidas en la región tanto los casos como los controles podrían haber estado expuestos como consecuencia de la amplia contaminación ambiental de fondo (de Rezende et al., 2023).

El uso de glifosato se ha expandido ampliamente en América del Sur, generando una creciente preocupación por su presencia en distintas matrices ambientales y por la exposición crónica de las poblaciones humanas. Diversos estudios han detectado glifosato y su principal metabolito, ácido aminometilfosfónico, en fuentes de agua destinadas al consumo humano y en ecosistemas acuáticos de regiones agrícolas. En Brasil se reportaron concentraciones elevadas de glifosato y de su metabolito en agua de consumo, particularmente en áreas de intensa actividad agropecuaria, mientras que en Colombia y Uruguay también se ha documentado la presencia de este herbicida en aguas superficiales, sedimentos y organismos acuáticos. En conjunto, estos hallazgos evidencian la amplia dispersión ambiental del glifosato en América del Sur y refuerzan la necesidad de fortalecer los sistemas de monitoreo y vigilancia de la exposición a plaguicidas en la región (Alza-Camacho et al., 2016; Lima et al., 2022; Panis et al., 2022; Rodríguez-Bolaña et al., 2023). En este contexto, un estudio epidemiológico de casos y controles realizado en la provincia de Santa Fe, Argentina, evaluó la asociación entre la exposición a glifosato y el riesgo de cáncer de mama. Aunque el herbicida fue detectado en el 86,1% de las muestras de orina analizadas, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones urinarias entre mujeres con cáncer de mama y controles sanas. Sin embargo, las mujeres que residían en proximidad a campos agrícolas presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama. Estos resultados sugieren que la cercanía a áreas de producción agrícola, y por ende la exposición ambiental a mezclas de agroquímicos más que al glifosato de manera aislada, podría constituir un factor de riesgo relevante para el desarrollo de esta enfermedad en la población argentina, destacando la necesidad de realizar estudios más amplios que permitan caracterizar el impacto de la exposición crónica a plaguicidas sobre la salud de las mujeres en la región (Doná et al., 2025).

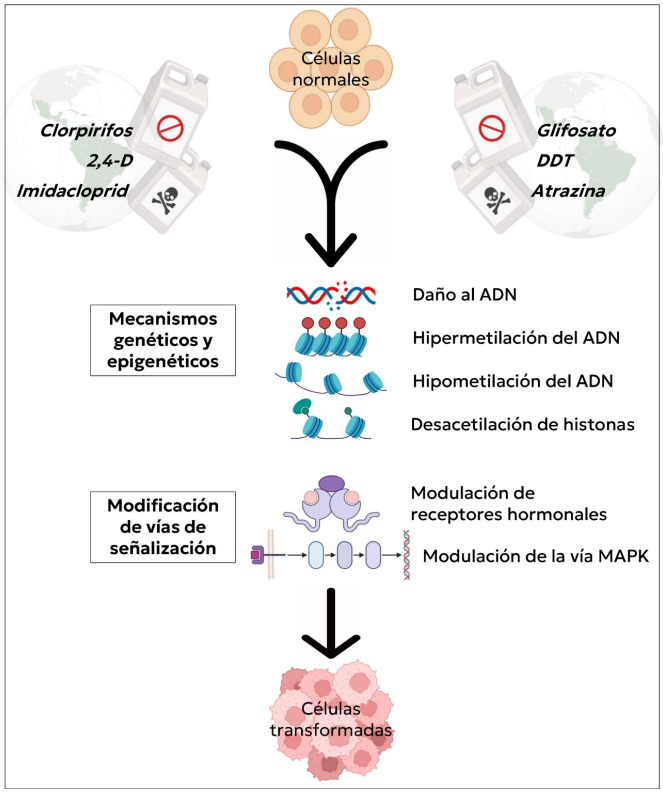


Figura 2. Plaguicidas y Cáncer de mama. Resumen de los contaminantes más utilizados en América Latina, y los mecanismos de acción descritos asociados con la transformación maligna. (*Representación esquemática elaborada por las autoras incorporando elementos gráficos seleccionados de BioRender*).

Un estudio que se llevó a cabo en el norte de México evaluó la asociación entre mezclas de plaguicidas organoclorados junto con otros compuestos hallados en trazas y distintos subtipos de cáncer de mama. Este trabajo incluyó la evaluación de 722 mujeres. Se observó que las mezclas que incluían hexaclorociclohexano (α y β) y estaño se asociaron positivamente con los subtipos HR+/HER2- (REα positivo; receptor de progesterona (RPg) positivo/Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo), HER2+ y triple negativo HR-/HER2-. En cambio, las mezclas principalmente constituidas por el metabolito del DDT, cis-nonaclor y molibdeno mostraron asociaciones negativas con los tres inmunofenotipos. Además, se identificaron interacciones

sinérgicas entre la mayoría de los plaguicidas organoclorados. Estos resultados destacan la complejidad de las exposiciones combinadas a contaminantes ambientales y su posible relación diferencial con los distintos subtipos de cáncer de mama (Mérida-Ortega et al., 2025)

CLORPIRIFOS: UN MODELO PARA EL ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE MAMA

El CPF es uno de los insecticidas más utilizados a nivel mundial para el control de plagas en la agricultura. Aunque su principal mecanismo de toxicidad es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), se ha demostrado que, sobre todo a dosis bajas, interfiere con el sistema endocrino a través de mecanismos moleculares independientes de dicha inhibición (Kalenik et al., 2026). Se evaluaron las acciones del insecticida organofosforado CPF, con un enfoque particular en su capacidad para actuar como un disruptor endocrino en la glándula mamaria y el cáncer de mama. Las evidencias acumuladas sobre los diferentes efectos adversos en la salud impactaron en la modificación de la normativa a nivel regional y global. De esta manera, la información fue recabada para la redacción de un informe técnico que fundamentó las bases para su prohibición en Argentina y sentó antecedentes para la discusión y toma de decisiones en la región latinoamericana (SENASA, 2021; Venturino et al, 2021).

Se conoce que ciertas alteraciones benignas de la glándula mamaria están vinculadas con un mayor riesgo de cáncer de mama (Sherman et al., 2024). La glándula mamaria es altamente sensible a los estímulos hormonales cíclicos, lo que la convierte en un modelo ideal para evaluar los efectos de los disruptores endocrinos (DE). Se llevaron adelante estudios en ratas Sprague-Dawley expuestas crónicamente a dosis ambientalmente relevantes de CPF, señalando alteraciones significativas que incluyeron un incremento en la red ductal, con un mayor número de ductos y estructuras alveolares. Asimismo, la exposición aumentó la incidencia de lesiones proliferativas benignas, como la hiperplasia ductal, especialmente la de tipo florido, y la adenosis mamaria. CPF incrementa el porcentaje de células positivas para el antígeno nuclear de proliferación celular, PCNA, en el epitelio ductal, confirmando un efecto mitogénico. Se registró una modulación de receptores esteroideos señalando que la exposición aumenta la expresión del RPg en el tejido mamario. Aunque CPF parece activar las vías estrogénicas, a menudo reduce los niveles séricos de estradiol y progesterona, lo que sugiere una interferencia en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Ventura et al., 2016). En ratas ovariectomizadas, el plaguicida es capaz de prevenir el incremento de los niveles séricos de la hormona luteinizante inducido por la cirugía, actuando de manera similar al estradiol (Ventura et al., 2016). El CPF no solo podría actuar a través de las señales mediadas por receptores, sino que también altera la regulación génica mediante mecanismos epigenéticos. Se ha demostrado que aumenta los niveles de ARNm de HDAC1 en el tejido mamario (Ventura et al., 2019). Dado que la HDAC1 puede ser reclutada al promotor del gen ESR1, su sobreexpresión inducida por CPF podría explicar la represión del REα y el aumento de la capacidad clonogénica observada en tumores más agresivos (Lasagna et al., 2026).

Por otro lado, se estudiaron otros procesos que asocian a la exposición a CPF con la evolución tumoral mamaria. Un estudio reciente evaluó la acción del plaguicida sobre la microbiota intestinal y las consecuencias sobre el crecimiento de los tumores de mama. Se demostró que la exposición crónica a CPF en ratones indujo una disbiosis microbiana que provocó un incremento en metabolitos microbianos en suero y tejidos tumorales que persiste aun después de la interrupción de la exposición. El estudio sugirió que CPF promueve el crecimiento tumoral mediante un mecanismo indirecto a través de la disbiosis y los metabolitos microbianos causando una reprogramación del metabolismo del tumor (Yuan et al., 2026).

In vitro, se demostró que CPF ejerce efectos diferenciales en las líneas celulares de cáncer de mama dependiendo de la dosis y de la dependencia hormonal de las células. En bajas concentraciones, CPF promueve la proliferación celular en la línea MCF-7 (dependiente de estrógenos) a través de la activación del REα (Ventura et al., 2012). El análisis de *docking* molecular indica que el CPF podría unirse al dominio de unión al ligando del REα (Lasagna et al., 2025, 2026). Paradójicamente, las concentraciones elevadas del plaguicida inhiben la proliferación celular, provocando un arresto del ciclo y la muerte celular. Este efecto está mediado por un desequilibrio redox, específicamente por la generación de especies reactivas del oxígeno como el peróxido de hidrógeno, que promueve la fosforilación de ERK1/2, conduciendo a la muerte celular (Ventura et al., 2015). No obstante, Moyano et al. encontraron que CPF en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231, induce la generación de ROS, la acumulación de acetilcolina por inhibición de la AChE y altera la vía Wnt/β-catenina, junto con la sobreexpresión de las variantes AChE-R y AChE-S (Moyano et al., 2020; Moyano, García, et al., 2021). En la línea celular MDA-MB-231, la exposición a CPF incrementó la expresión de factores promotores de la angiogénesis como HIF-1α, VEGF, NOS-2 y COX-2 involucrando al receptor de hidrocarburos arílicos (Buján et al., 2024; Zárate et al., 2020). Estos mecanismos contribuyen a dilucidar la acción de CPF en la carcinogénesis mamaria.

CPF activa múltiples cascadas de señalización asociadas con la progresión tumoral y la malignidad. El pesticida induce la fosforilación y translocación de la oncopro-

teína c-SRC a la membrana celular. Esto activa las vías AKT/GSK-3β y p38, las cuales regulan la supervivencia, el crecimiento y la remodelación del citoesqueleto necesaria para la migración. El CPF aumenta la expresión y fosforilación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) y de su efector IRS-1, potenciando las señales mitogénicas (Lasagna et al., 2022). A su vez, se ha reportado que CPF puede inducir la activación del receptor AhR a través de la vía PGE2/Wnt/β-catenina y la sobreexpresión de las proteínas de choque térmico, HSP90 y HSP70 (Moyano et al., 2021).

Asimismo, se vinculó la exposición a CPF con la adquisición de un fenotipo más indiferenciado, caracterizado por la pérdida de marcadores epiteliales y el aumento de marcadores mesenquimales y factores de transcripción como Slug. Esto resulta en un incremento de la capacidad de migración e invasión celular (Lasagna et al., 2020). También promueve la expansión de subpoblaciones celulares con características de células madre (fenotipo *stemness*), aumentando la capacidad de formar mamosferas y la expresión de marcadores como NANOG, OCT4 (POU5F1) y ALDH1A1 (Lasagna et al., 2022).

Finalmente, el plaguicida podría afectar la respuesta a la terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama dado que se demostró que induce un mecanismo que involucra la regulación HDAC1 y al complejo HDAC1-NCOR2 descripto como una vía de escape al tratamiento hormonal (Lasagna et al., 2026).

CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS FUTURAS Y RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La evidencia reunida a lo largo de esta revisión permite sostener que los mecanismos inducidos por los plaguicidas de uso intensivo en la agricultura de países de Latinoamérica constituyen un nexo plausible entre la exposición y el riesgo y la evolución de la carcinogénesis mamaria. Los ejemplos analizados ilustran que compuestos químicamente disímiles pueden converger sobre vías comunes, muchas de ellas relacionadas con la señalización estrogénica y con la adquisición de fenotipos de mayor agresividad tumoral. El caso de CPF resulta particularmente ilustrativo de esta convergencia: además de actuar como disruptor endocrino a través de la modulación directa del receptor de estrógeno alfa, promueve un fenotipo de transición epitelio-mesenquimática y de células madre tumorales, e interfiere con la respuesta a terapias antiestrogénicas mediante mecanismos epigenéticos, lo cual tiene implicancias clínicas directas sobre el pronóstico y el manejo terapéutico de la enfermedad.

A pesar de esta creciente solidez mecanística, persiste una brecha significativa entre la información obtenida a partir de estudios en modelos celulares y animales y la evidencia epidemiológica, particularmente en América Latina.

Como perspectivas a futuro, resulta prioritario avanzar en tres aspectos complementarios. En primer lugar, el desarrollo de estudios epidemiológicos longitudinales diseñados para capturar las ventanas críticas de susceptibilidad del desarrollo mamario que permitan correlacionar los niveles de exposición a plaguicidas con marcadores específicos y con el riesgo de cáncer de mama. En segundo lugar, la incorporación de enfoques que consideren la exposición a mezclas de agroquímicos que resultan más representativa de los escenarios reales de exposición ambiental y ocupacional. En tercer lugar, la validación de biomarcadores con potencial aplicación como herramientas de detección temprana, evaluación de riesgo y monitoreo de poblaciones ocupacionalmente expuestas, particularmente en contextos de recursos limitados.

La magnitud del uso de plaguicidas en la región, sumada a las proyecciones que anticipan un incremento sostenido de la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama en América Latina, plantea la urgencia de fortalecer los sistemas de vigilancia ambiental y epidemiológica, de mejorar propuestas de evaluación de la exposición y de promover estrategias de prevención primaria que conlleven a la reducción de la exposición ambiental.

REFERENCIAS

Alza-Camacho, W. R., García-Colmenares, J. M., & Chaparro-Acuña, S. P. (2016). Determinación voltamétrica de paraquat y glifosato en aguas superficiales. *Ciencia & Tecnología Agropecuaria*, *17*(3), 331–345. https://doi.org/10.21930/rcta.vol17_num3_art:510

Antoniotti, C., Korn, W. M., Marmorino, F., Rossini, D., Lonardi, S., Masi, G., Randon, G., Conca, V., Boccaccino, A., Tomasello, G., Passardi, A., Swensen, J., Ugolini, C., Oberley, M., Tamburini, E., Casagrande, M., Domenyuk, V., Fontanini, G., Giordano, M., … Cremolini, C. (2021). Tumour mutational burden, microsatellite instability, and actionable alterations in metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of TRIBE2 study. *European Journal of Cancer*, *155*, 73–84. https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2021.06.037

Arpino, G., Generali, D., Sapino, A., Lucia, D. M., Frassoldati, A., de Laurentis, M., Paolo, P., Mustacchi, G., Cazzaniga, M., De Placido, S., Conte, P., Cappelletti, M., Zanoni, V., Antonelli, A., Martinotti, M., Puglisi, F., Berruti, A., Bottini, A., & Dogliotti, L. (2013). Gene expression profiling in breast cancer: A clinical perspective. *Breast*, *22*(2), 109–120. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.01.016

Basso Scandolara, T., Coradi, C., Maria Bitencourt de Morais Valentim, J., Renata Fagundes, T., Stephanie Fiuza, B., Victor Pereira dos Santos, C., Cirino Rodrigues, G., Luiza Bedin, L., Kern, R., Neres, E., Rezende de Brito Carvalho, B., Rech, D., & Panis, C. (2026). Assessing the Role of Pesticide Exposure and Menopausal Status in Breast Cancer Prognosis Among Rural Women. *Journal of Agromedicine*, *31*(1), 68–75. https://doi.org/10.1080/1059924X.2025.2578009

Beumers, L., Vlachavas, E. I., Borgoni, S., Schwarzmüller, L., Penso-Dolfin, L., Michels, B. E., Sofyali, E., Burmester, S., Heiss, D., Wilhelm, H., Yarden, Y., Helm, D., Will, R., Goncalves, A., & Wiemann, S. (2023).

Clonal heterogeneity in ER+ breast cancer reveals the proteasome and PKC as potential therapeutic targets. *Npj Breast Cancer 2023 9:1*, *9*(1), 97-. https://doi.org/10.1038/s41523-023-00604-4

Buján, S., Pontillo, C., Miret, N., Leguizamón, M. A., Chiappini, F., Cocca, C., & Randi, A. (2024). Triple negative breast cancer cells exposed to aryl hydrocarbon receptor ligands hexachlorobenzene and chlorpyrifos activate endothelial cells. *Chemico-Biological Interactions*, *398*, 111096. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111096

Cazagranda, I. C., de Almeida, R. F., Smaniotto, L. L., de Andrade Berny, M. P., Coradi, C., Rech, D., Panis, C., & Silveira, G. F. (2026). Hidden risks associated with occupational pesticide exposure in women with breast cancer: High frequency of the Luminal B molecular subtype and occurrence of poor prognostic features. *PLOS One*, *21*(2), e0339471. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0339471

Cha, S., Lee, E., & Won, H. H. (2021). Comprehensive characterization of distinct genetic alterations in metastatic breast cancer across various metastatic sites. *Npj Breast Cancer 2021 7:1*, *7*(1), 93-. https://doi.org/10.1038/s41523-021-00303-y

Curado, M. P., & De Souza, D. L. B. (2014). Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of Global Health*, *80*(5), 370–377. https://doi.org/10.1016/J.AOGH.2014.09.009

da Silva, R. G. S., Ferreira, M. O., Komori, I. M. S., Oliveira, H. R. M., Machado, M. G., Orrutea, J. F. G., Alves, F. M., dos Santos Jaques, H., da Silva, J. C., de Souza, J. A., Rech, D., & Panis, C. (2023). Brief research report pesticide occupational exposure leads to significant inflammatory changes in normal mammary breast tissue. *Frontiers in Public Health*, *11*. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1229422

de Rezende, L. M., da Silva Santos, S., & Monteiro, G. T. R. (2023). Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis, Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, *30*(19), 56534–56541. https://doi.org/10.1007/s11356-023-26420-8

Dentro, S. C., Leshchiner, I., Haase, K., Tarabichi, M., Wintersinger, J., Deshwar, A. G., Yu, K., Rubanova, Y., Macintyre, G., Demeulemeester, J., Vázquez-García, I., Kleinheinz, K., Livitz, D. G., Malikic, S., Donmez, N., Sengupta, S., Anur, P., Jolly, C., Cmero, M., … Van Loo, P. (2021). Characterizing genetic intra-tumor heterogeneity across 2,658 human cancer genomes. *Cell*, *184*(8), 2239-2254.e39. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.009

Doná, F., Lorenz, V., Stegmayer, G., Ricardo, T., D'Iorio, S., Ponzo, F., Repetti, M. R., Demonte, L. D., Milesi, M. M., & Varayoud, J. (2025). Residential proximity to agricultural fields, urinary glyphosate levels and breast cancer risk: a case-control study in Argentina. *Frontiers in Toxicology*, *7*, 1579952. https://doi.org/10.3389/FTOX.2025.1579952/TEXT

Duforestel, M., Nadaradjane, A., Bougras-Cartron, G., Briand, J., Olivier, C., Frenel, J.-S., Vallette, F. M., Lelièvre, S. A., & Cartron, P.-F. (2019). Glyphosate Primes Mammary Cells for Tumorigenesis by Reprogramming the Epigenome in a TET3-Dependent Manner. *Frontiers in Genetics*, *10*. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00885

Ervik, M., Laversanne, M., Lam, F., Colombet, M., Ferlay, J., Filho, A. M., & Bray, F. (2026). Global Cancer Observatory: Cancer Today (2024 estimates, version 1.0). *IARC*. https://gco.iarc.who.int/today

FAO. (2026). Pesticides use and trade – 1990–2024. *FAOSTAT Analytical Briefs*, (131). https://doi.org/10.4060/ce0954en

Franke, A. A., Li, X., Shvetsov, Y. B., & Lai, J. F. (2021). Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study. *Environmental Pollution (Barking, Essex : 1987)*, *277*. https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.116848

Gadaleta, E., Thorn, G. J., Ross-Adams, H., Jones, L. J., & Chelala, C. (2022). Field cancerization in breast cancer. *The Journal of Pathology*, *257*(4), 561–574. https://doi.org/10.1002/path.5902

Garcia-Martinez, L., Zha, M., Borges, R. L., Liu, T., González-Blanco, G., Martinez Alonso, A., Stransky, S., Sidoli, S., Zhu, H., Wang, Z., & Morey, L. (2026). Chromatin architecture reprogramming reveals novel epigenetic dependencies in breast cancer. *Genes & Development*, *40*(7–8), 429–443. https://doi.org/10.1101/gad.352982.125

Garibaldi-Ríos, A. F., Figuera, L. E., Zúñiga-González, G. M., Gómez-Meda, B. C., Puebla-Pérez, A. M., Rivera-Cameras, A., Magaña-Torres, M. T., García-Ortíz, J. E., Dávalos-Rodríguez, I. P., Rosales-Reynoso, M. A., García-Verdín, P. M., Carrillo-Dávila, I. A., Torres-Mendoza, B. M., Ávalos-Navarro, G., & Gallegos-Arreola, M. P. (2025). Genomic Landscape of Breast Cancer: Study Across Diverse Ethnic Groups. *Diseases*, *13*(3), 86. https://doi.org/10.3390/DISEASES13030086/S1

Giacomazzi, J., Ziegelmann, P. K., da Costa, S., Bittar, C. M., Obst, F. M., Rosset, C., Macedo, G. S., Bock, H., Canal, T., Paese, M. I., Benvenuti, J. L., Buj, M. C., Ashton-Prolla, P., Goldim, J. R., & Pozza, R. (2023). Cancer Risk Factors in Southern Brazil: Report of a Comprehensive, Matched Case-Control Study. *JCO Global Oncology*, (9). https://doi.org/10.1200/GO.23.00006

Gómez-Miragaya, J., Morán, S., Calleja-Cervantes, M. E., Collado-Sole, A., Paré, L., Gómez, A., Serra, V., Dobrolecki, L. E., Lewis, M. T., Diaz-Lagares, A., Eroles, P., Prat, A., Esteller, M., & González-Suárez, E. (2019). The Altered Transcriptome and DNA Methylation Profiles of Docetaxel Resistance in Breast Cancer PDX Models. *Molecular Cancer Research : MCR*, *17*(10), 2063–2076. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0040

Goodman, S., Chappell, G., Guyton, K. Z., Pogribny, I. P., & Rusyn, I. (2021). Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: An update of a systematic literature review. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, *789*, 108408. https://doi.org/10.1016/J.MRREV.2021.108408

Griguolo, G., Dieci, M. V., Fineberg, S., Pinato, C., Bottosso, M., Bauchet, L., Miglietta, F., Jacob, J., Zarrilli, G., Rigau, V., Guarascio, M. C., Zanconato, F., Schiavi, F., Fassan, M., Jacot, W., Piccolo, S., Darlix, A., & Guarneri, V. (2023). Gene expression profiling of paired primary breast cancers and brain metastases to identify brain metastases-specific biological changes. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(16_suppl), 1032–1032. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_SUPPL.1032

Györffy, B., Bottai, G., Fleischer, T., Munkácsy, G., Budczies, J., Paladini, L., Børresen-Dale, A. L., Kristensen, V. N., & Santarpia, L. (2016). Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancer subtypes. *International Journal of Cancer*, *138(1)*, *87–97. https://doi.org/10.1002/IJC.29684;JOURNAL:JOURNAL:10970215;WGROUP:STRING:PUBLICATION*

Hammer, J., Malvaux, M., van Drooghenbroeck, L., Van Marcke, C., Duhoux, F. P., & Berliere, M. (2026). Can DNA Methylation in Peritumoral and Contralateral Breast Tissue Predict Recurrence or Second Breast Cancers? *Current Issues in Molecular Biology 2026, Vol. 48, Page 466*, *48*(5), 466. https://doi.org/10.3390/CIMB48050466

Hosseinpour, M., Xi, X., Liu, L., Malaver-Ortega, L., Perlaza-Jimenez, L., Joo, J. E., York, H. M., Beesley, J., Caldon, C. E., Dugué, P.-A., Dowty, J. G., Arumugam, S., Southey, M. C., & Rosenbluh, J. (2024). SAM-DNMT3A, a strategy for induction of genome-wide DNA methylation, identifies DNA methylation as a vulnerability in ER-positive breast cancers. *Nature Communications*, *15*(1), 10449. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54824-8

IARC. (2026). *Cancer Tomorrow (GLOBOCAN 2024, versión 08.07.2026)*. https://gco.iarc.who.int/

Kahl, V. F. S., Dhillon, V., Fenech, M., De Souza, M. R., Da Silva, F. N., Marroni, N. A. P., Nunes, E. A., Cerchiaro, G., Pedron, T., Batista, B. L., Cappetta, M., Mártinez-López, W., Simon, D., & Da Silva, J. (2018). Occupational Exposure to Pesticides in Tobacco Fields: The Integrated Evaluation of Nutritional Intake and Susceptibility on Genomic and Epigenetic Instability. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*(1), 7017423. https://doi.org/10.1155/2018/7017423

Kalenik, S., Zaczek, A., & Rodacka, A. (2026). Chlorpyrifos and Chlorpyrifos-Oxon: A Widening Spectrum of Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences 2026, Vol. 27, Page 3909*, *27*(9), 3909. https://doi.org/10.3390/IJMS27093909

Kay, J. E., Cardona, B., Rudel, R. A., Vandenberg, L. N., Soto, A. M., Christiansen, S., Birnbaum, L. S., & Fenton, S. E. (2022). Chemical Effects on Breast Development, Function, and Cancer Risk: Existing Knowledge and New Opportunities. *Current Environmental Health Reports 2022 9:4*, *9*(4), 535–562. https://doi.org/10.1007/S40572-022-00376-2

Koka, H., Bodelon, C., Horvath, S., Lee, P. M. Y., Wang, D., Song, L., Zhang, T., Hurson, A. N., Guida, J. L., Zhu, B., Bailey-Whyte, M., Wang, F., Wu, C., Tsang, K. H., Tsoi, Y. K., Chan, W. C., Law, S. H., Hung, R. K. W., Tse, G. M., … Yang, X. R. (2023). DNA methylation age in paired tumor and adjacent normal breast tissue in Chinese women with breast cancer. *Clinical Epigenetics*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/S13148-023-01465-1

Koka, H., Lee, P. M. Y., Zhu, B., Wang, F., Tapinos, A., Abubakar, M., Wang, D., Wang, X., Hua, X., Highfill, C. A., Feng, L., Zhang, T., Wu, C., Tsang, K. H., Tsoi, Y.-K., Chan, W. C., Law, S. H., Hung, R. K. W., Tse, G. M., … Yang, X. R. (2026). Methylation profiling of normal tissue adjacent to breast tumors reveals two distinct groups with divergent tumor microenvironment features. *Npj Breast Cancer*, *12*(1), 116. https://doi.org/10.1038/s41523-026-00944-x

Lasagna, M., Enriquez, L., Mardirosian, M., Cardozo, R. N., Martín, G., Power, P., Núñez, M., & Cocca, C. (2026). Chlorpyrifos and tamoxifen co-pretreatment promotes stem-like phenotype and upregulation of anti-estrogen therapy resistance markers in ERα breast cancer cells. *Environmental Research*, *290*. https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123447

Lasagna, M., Hielpos, M. S., Ventura, C., Mardirosian, M. N., Martín, G., Miret, N., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2020). Chlorpyrifos subthreshold exposure induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *205*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111312

Lasagna, M., Mardirosian, M., Zappia, D., Enriquez, L., Miret, N., Dahir, L., Zotta, E., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2025). Chlorpyrifos induces lung metastases and modulation of cancer stem cell markers in triple negative breast cancer model. *Toxicology*, *511*. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154059

Lasagna, M., Ventura, C., Hielpos, M. S., Mardirosian, M. N., Martín, G., Miret, N., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2022). Endocrine disruptor chlorpyrifos promotes migration, invasion, and stemness phenotype in 3D cultures of breast cancer cells and induces a wide range of pathways involved in cancer progression. *Environmental Research*, *204*(Pt A). https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111989

Lima, I. B., Boëchat, I. G., Fernandes, M. D., Monteiro, J. A. F., Rivaroli, L., & Gücker, B. (2022). Glyphosate pollution of surface runoff, stream water, and drinking water resources in Southeast Brazil. *Environmental Science and Pollution Research 2022 30:10*, *30*(10), 27030–27040. https://doi.org/10.1007/S11356-022-24167-2

Liu, H., Sun, Y., Ran, L., Li, J., Shi, Y., Mu, C., & Hao, C. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and breast cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1282651. https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1282651/TEXT

Liu, X., Wu, X., Ding, J., Qiao, X., & Liang, J. (2025). Advances in the epigenetic regulation of breast cancer. *Chinese Medical Journal*, *138*(24), 3302–3316. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003890

Lumpp, T., Hijazi, H., Stößer, S., Tekin, E., Brunner, L., Fischer, F., Brugière, S., Pflieger, D., & Hartwig, A. (2026). Impact of Arsenite on Transient and Persistent Histone H3 Modifications and Transcriptional Response. *Chemical Research in Toxicology*, *39*(1), 64–78. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5c00312

Lüönd, F., Tiede, S., & Christofori, G. (2021). Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British Journal of Cancer 2021 125:2*, *125*(2), 164–175. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01328-7

Martinez-Useros, J., Martin-Galan, M., Florez-Cespedes, M., & Garcia-Foncillas, J. (2021). Epigenetics of Most Aggressive Solid Tumors: Pathways, Targets and Treatments. *Cancers 2021, Vol. 13, Page 3209*, *13*(13), 3209. https://doi.org/10.3390/CANCERS13133209

Mérida-Ortega, Á., Ugalde-Resano, R., Cebrián, M. E., & López-Carrillo, L. (2025). Breast cancer immunophenotypes are associated with exposure to mixtures of organochlorine pesticides and trace elements among Northern Mexican women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *92*, 127777. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127777

Miret, N., Zappia, C. D., Altamirano, G., Pontillo, C., Zárate, L., Gómez, A., Lasagna, M., Cocca, C., Kass, L., Monczor, F., & Randi, A. (2020). AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG. *Biochemical Pharmacology*, *175*, 113904. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113904

Miret, N. V., Pontillo, C. A., Buján, S., Chiappini, F. A., & Randi, A. S. (2023). Mechanisms of breast cancer progression induced by environment-polluting aryl hydrocarbon receptor agonists. *Biochemical Pharmacology*, *216*, 115773. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115773

Mohamed, G. A., Mahmood, S., Ognjenovic, N. B., Lee, M. K., Wilkins, O. M., Christensen, B. C., Muller, K. E., & Pattabiraman, D. R. (2023). Lineage plasticity enables low-ER luminal tumors to evolve and gain basal-like traits. *Breast Cancer Research*, *25*(1), 23. https://doi.org/10.1186/s13058-023-01621-8

Moyano, P., García, J., García, J. M., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Anadon, M. J., Lobo, M., & Del Pino, J. (2020). Chlorpyrifos-induced cell proliferation in human breast cancer cell lines differentially mediated by estrogen and aryl hydrocarbon receptors and KIAA1363 enzyme after 24 h and 14 days exposure. *Chemosphere*, *251*, 126426. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126426

Moyano, P., García, J. M., García, J., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Anadon, M. J., Naval, M. V., Flores, A., Mirat, V. A., & Del Pino, J. (2021a). Chlorpyrifos induces cell proliferation in MCF-7 and MDA-MB-231 cells, through cholinergic and Wnt/β-catenin signaling disruption, AChE-R upregulation and oxidative stress generation after single and repeated treatment. *Food and Chemical Toxicology*, *152*, 112241. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112241

Moyano, P., Garcia, J. M., García, J., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Flores, A., & del Pino, J. (2021b). Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Produces Heat Shock Protein 90 and 70 Overexpression, Prostaglandin E2/Wnt/β-Catenin Signaling Disruption, and Cell Proliferation in MCF-7 and MDA-MB-231 Cells after 24 h and 14 Days of Chlorpyrifos Treatment. *Chemical Research in Toxicology*, *34*(9), 2019–2023. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00258

Muñoz-de-Toro, M., Durando, M., Beldoménico, P. M., Beldoménico, H. R., Kass, L., Garcia, S. R., & Luque, E. H. (2006). Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ERα-positive breast carcinomas. *Breast Cancer Research 2006 8:4*, *8*(4), R47-. https://doi.org/10.1186/BCR1534

Neves Rebello Alves, L., Merigueti, L. P., Casotti, M. C., Cancian de Araújo, B., Silva dos Reis Trabach, R., Batitucci, M. do C. P., Meira, D. D., de Paula, F., de Vargas Wolfgramm dos Santos, E., & Louro, I. D. (2025). Glyphosate-based herbicide as a potential risk factor for breast cancer. *Food and Chemical Toxicology*, *200*, 115404. https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115404

Nicolella, H. D., & de Assis, S. (2022). Epigenetic Inheritance: Intergenerational Effects of Pesticides and Other Endocrine Disruptors on Cancer Development. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4671. https://doi.org/10.3390/ijms23094671

OMS. (2026). No Title. *Organización Mundial de La Salud*. https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.05.063

Panis, C., Candiotto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Gurzenda, S., Cruz, J., Castro, M., & Lemos, B. (2022). Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. *Environment International*, *165*, 107321. https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2022.107321

Panis, C., Candiotto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Teixeira, G. T., Alves, F. M., da Silva, J. C., Scandolara, T. B., Rech, D., Gurzenda, S., Ponmattam, J., Ohm, J., Castro, M. C., & Lemos, B. (2024). Exposure to Pesticides and Breast Cancer in an Agricultural Region in Brazil. *Environmental Science & Technology*, *58*(24), 10470–10481. https://doi.org/10.1021/ACS.EST.3C08695

Perou, C. M., Sørile, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Ress, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergammenschlkov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, *406*(6797), 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093

Pierozan, P., Cattani, D., & Karlsson, O. (2022). Tumorigenic activity of alternative per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): Mechanistic in vitro studies. *Science of The Total Environment*, *808*, 151945. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151945

Rodríguez-Bolaña, C., Pérez-Parada, A., Tesitore, G., Goyenola, G., Kröger, A., Pacheco, M., Gérez, N., Berton, A., Zinola, G., Gil, G., Mangarelli, A., Pequeño, F., Besil, N., Niell, S., Heinzen, H., & Teixeira de Mello, F. (2023). Multicompartmental monitoring of legacy and currently used pesticides in a subtropical lake used as a drinking water source (Laguna del Cisne, Uruguay). *Science of The Total Environment*, *874*, 162310. https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2023.162310

Rohr, P., Karen, S., Francisco, L. F. V., Oliveira, M. A., Santos Neto, M. F. dos, & Silveira, H. C. S. (2024). Epigenetic processes involved in response to pesticide exposure in human populations: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Epigenetics*, *10*(1). https://doi.org/10.1093/eep/dvae005

Russnes, H. G., Navin, N., Hicks, J., & Borresen-Dale, A. L. (2011). Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(10), 3810–3818. https://doi.org/10.1172/JCI57088

Sabarwal, A., Kumar, K., & Singh, R. P. (2018). Hazardous effects of chemical pesticides on human health–Cancer and other associated disorders. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *63*, 103–114. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.018

Sala-Hamrick, K. E., Tapaswi, A., Polemi, K. M., Nguyen, V. K., & Colacino, J. A. (2024). High-Throughput Transcriptomics of Nontumorigenic Breast Cells Exposed to Environmentally Relevant Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, *132*(4). https://doi.org/10.1289/EHP12886

Santaliz Casiano, A., Lee, A., Teteh, D., Madak Erdogan, Z., & Treviño, L. (2022). Endocrine-Disrupting Chemicals and Breast Cancer: Disparities in Exposure and Importance of Research Inclusivity. *Endocrinology*, *163*(5), 1–8. https://doi.org/10.1210/ENDOCR/BQAC034

Saw, P. E., Liu, Q., Wong, P.-P., & Song, E. (2024). Cancer stem cell mimicry for immune evasion and therapeutic resistance. *Cell Stem Cell*, *31*(8), 1101–1112. https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.06.003

Scandolara, T. B., Valle, S. F., Esteves, C., Scherer, N. de M., de Armas, E. M., Furtado, C., Gomes, R., Boroni, M., Jaques, H. dos S., Alves, F. M., Rech, D., Panis, C., & Bonvicino, C. R. (2022). Somatic DNA Damage Response and Homologous Repair Gene Alterations and Its Association With Tumor Variant Burden in Breast Cancer Patients With Occupational Exposure to Pesticides. *Frontiers in Oncology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.904813

SENASA. (2021). RESOL-2021-414-APN-PRES#SENASA. *Boletín Oficial de La República Argentina*. https://https//www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-414-2021-349852/texto%0A

Sher, G., Salman, N. A., Khan, A. Q., Prabhu, K. S., Raza, A., Kulinski, M., Dermime, S., Haris, M., Junejo, K., & Uddin, S. (2022). Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. *Seminars in Cancer Biology*, *83*, 152–165. https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2020.08.009

Sherif, M., Darwish, A., Samy, A., Sami, S., & Balázs, Á. (2026). Genotoxic and epigenetic signatures of early-life pesticide exposure: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Toxicology*, *56*(2), 57–75. https://doi.org/10.1080/10408444.2026.2623020

Sherman, M. E., Vierkant, R. A., Winham, S. J., Vachon, C. M., Carter, J. M., Pacheco-Spann, L., Jensen, M. R., McCauley, B. M., Hoskin, T. L., Seymour, L., Gehling, D., Fischer, J., Ghosh, K., Radisky, D. C., & Degnim, A. C. (2024). Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk in the Percutaneous Biopsy Era. *JAMA Surgery*, *159*(2), 193. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.6382

Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E., & Børresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(19), 10869–10874. https://doi.org/10.1073/PNAS.191367098

Sung, H., Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *76*(4). https://doi.org/10.3322/caac.70090

Torres-Román, J. S., Ybaseta-Medina, J., Loli-Guevara, S., Bazalar-Palacios, J., Valcarcel, B., Arce-Huamani, M. A., Alvarez, C. S., & Hurtado-Roca, Y. (2023). Disparities in breast cancer mortality among Latin American women: trends and predictions for 2030. *BMC Public Health 2023 23:1*, *23*(1), 1449-. https://doi.org/10.1186/S12889-023-16328-W

Ventura, C., Nieto, M. R. R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodriguez, H., Cao, G., Randi, A., Cocca, C., & Núñez, M. (2016). Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *156*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.010

Ventura, C., Núñez, M., Miret, N., Martinel Lamas, D., Randi, A., Venturino, A., Rivera, E., & Cocca, C. (2012). Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, *213*(2), 184–193. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.06.017

Ventura, C., Venturino, A., Miret, N., Randi, A., Rivera, E., Núñez, M., & Cocca, C. (2015). Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. *Chemosphere*, *120*, 343–350. https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2014.07.088

Ventura, C., Zappia, C. D., Lasagna, M., Pavicic, W., Richard, S., Bolzan, A. D., Monczor, F., Núñez, M., & Cocca, C. (2019). Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *186*, 96–104. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.021

Venturino A, Pechen AM, Parolo E, Quintana MM, Indaco M; Guiñazú N, Vera B, Jaureguiberry MS, Mestre AC, Lascano CI, Parra Morales LB, Álvarez M, Agostini H, H. A. (2021). *Informe técnico-científico sobre los usos e impactos del insecticida clorpirifos en Argentina*. https://doi.org/ https://www.researchgate.net/publication/370772311_Informe_tecnico-cientifico_sobre_los_usos_e_impactos_del_ins

Wang, H.-Y., Deng, L., Li, Y.-Q., Zhang, X., Long, Y.-K., Zhang, X., Feng, Y.-F., He, Y., Tang, T., Yang, X.-H., & Wang, F. (2021). Pan-cancer Analysis of Tumor Mutational Burden and Homologous Recombination DNA Damage Repair Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Cancer Research and Treatment*, *53*(4), 973–982. https://doi.org/10.4143/crt.2020.798

Werder, E. J., Engel, L. S., Satagopan, J., Blair, A., Koutros, S., Lerro, C. C., Alavanja, M. C., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2020). Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. *Environmental Epidemiology*, *4*(3), e097. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000097

Wu, H.-C., Cohn, B. A., Cirillo, P. M., Santella, R. M., & Terry, M. B. (2020). DDT exposure during pregnancy and DNA methylation alterations in female offspring in the Child Health and Development Study. *Reproductive Toxicology*, *92*, 138–147. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.010

Yuan, J., Zhang, J., Lin, Z., & Cai, Z. (2026). Environmental-dose chlorpyrifos disrupts gut microbiota and microbial metabolite profiles: An indirect mechanism promoting breast tumor growth. *Journal of Environmental Sciences*, *167*, 526–536. https://doi.org/10.1016/j.jes.2025.10.059

Zárate, L. V., Pontillo, C. A., Español, A., Miret, N. V., Chiappini, F., Cocca, C., Álvarez, L., de Pisarev, D. K., Sales, M. E., & Randi, A. S. (2020). Angiogenesis signaling in breast cancer models is induced by hexachlorobenzene and chlorpyrifos, pesticide ligands of the aryl hydrocarbon receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *401*, 115093. https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115093

Zekri, A. R. N., Bahnassy, A., Mourad, M., Malash, I., Ahmed, O., & Abdellateif, M. S. (2022). Genetic profiling of different phenotypic subsets of breast cancer stem cells (BCSCs) in breast cancer patients. *Cancer Cell International*, *22*(1). https://doi.org/10.1186/S12935-022-02841-2

Zhu, B., Tapinos, A., Koka, H., Yi Lee, P. M., Zhang, T., Zhu, W., Wang, X., Klein, A., Lee, D. H., Tse, G. M., Tsang, K. ho, Wu, C., Hua, M., Highfill, C. A., Lenz, P., Zhou, W., Wang, D., Luo, W., Jones, K., … Yang, X. R. (2024). Genomes and epigenomes of matched normal and tumor breast tissue reveal diverse evolutionary trajectories and tumor-host interactions. *The American Journal of Human Genetics*, *111*(12), 2773–2788. https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2024.10.005