

Estrogenne działanie kadmu i glinu

Estrogenic impact of cadmium and aluminium

MAŁGORZATA TOMCZYŃSKA^{1/}, JOANNA SALUK^{1/}, EWA SAWICKA^{2/}

^{1/} Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki

^{2/} Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Związki egzogenne o aktywności estrogenowej, to substancje zarówno pochodzenia naturalnego, jak i związki powstające w wyniku syntez chemicznych. Biologicznie czynne substancje pochodzenia naturalnego o aktywności estrogenowej należą do grupy tzw. fitoestrogenów oraz są wytwarzane przez grzyby – mykogeny. Natomiast syntetyczne substancje o działaniu podobnym do estrogenowego zwane są ksenoestrogenami. Fito- i ksenoestrogeny są to związki chemiczne, które dzięki oddziaływaniu z receptorem estrogenowym, wykazują zdolność do interakcji z układem hormonalnym i do modulowania jego czynności w sposób charakterystyczny dla estrogenów. Receptory estrogenowe rozmieszczone są we wszystkich narządach organizmu, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Estrogeny wnikają do komórki na drodze dyfuzji i wiążą się z receptorami estrogenowymi, a następnie łączą się ze specyficznymi regionami genów docelowych, zakończonych elementami odpowiedzi estrogenowych (ERE), powodując ich ekspresję. Ogromne zróżnicowanie chemiczne tych substancji umożliwia istnienie wielu dróg ich wnikania, przy czym jako główne zalicza się drogę wziewną i przeskórną. Związki te kumulują się w tkance tłuszczowej, a następnie podczas jej spalania są włączane w metabolizm komórkowy. Mogą być także przekazywane potomstwu w okresie ciąży, czy podczas laktacji. Pierwiastki zaliczane do grupy metaloestrogenów to głównie: antymon (Sb), kadm (Cd), selen (Se), arsen (As), chrom (Cr), nikiel (Ni), glin (Al). Większość z nich posiada zdolność wiązania się do receptora estrogenowego, przez co wpływa na jego aktywność. Jednymi z lepiej poznanych metaloestrogenów jest glin i kadm.

Słowa kluczowe: *estrogeny, metaloestrogeny, receptory estrogenowe, fitoestrogeny, ksenoestrogeny*

Compounds with estrogenic activity can have natural origin or be a result of chemical synthesis. Biologically active substances of natural origin with estrogenic activity belong to phytoestrogens and are produced by fungi – mycogens. Synthetic substances with estrogen action are known as xenoestrogens. Phyto- and xenoestrogens are chemical compounds that due to interaction with the estrogen receptor have the ability to interact with the endocrine system and modulate its activity. Estrogen receptors are located in all body organs, both in women and in men. Estrogens enter the cell by diffusion and bind to estrogen receptors and next bind to specific regions of target genes ending with estrogen response elements (ERE), causing their expression. The great differentiation of chemical substances enables multiple ways of penetration of these compounds, with the main ones including inhalation and through the skin. These compounds accumulate in body fat and then during its burning are included in cellular metabolism. They can be transmitted to progeny during pregnancy or lactation. The elements included in the group of metalloestrogens are mainly: antimony (Sb), cadmium (Cd), selenium (Se), arsenic (As), chromium (Cr), nickel (Ni), aluminum (Al). Most of them have the ability to bind to the estrogen receptor and thus affect its activation. One of the better-known metalloestrogens are aluminum and cadmium.

Key words: *estrogens, metalloestrogens, estrogen receptors, phytoestrogens, xenoestrogens*

© *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(1): 1-5

www.phie.pl

Nadesłano: 22.09.2015

Zakwalifikowano do druku: 25.02.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Małgorzata Tomczyńska
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biochemii Ogólnej
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
tel. 502 16 64 45, e-mail: tm@biol.uni.lodz.pl

Związki egzogenne o aktywności estrogenowej to substancje zarówno pochodzenia naturalnego, jak i związki powstające w wyniku syntez chemicznych. Biologicznie czynne substancje pochodzenia naturalnego o aktywności estrogenowej to wtórne metabolity produkowane przez rośliny wyższe, które należą do grupy tzw. fitoestrogenów oraz są wytwarzane przez grzyby – mykogeny. Natomiast syntetyczne substancje hormonomimetyczne o działaniu podobnym do estrogenowego zwane są ksenoestrogenami, z greckiego *Xenos* – obcy [1].

W środowisku człowieka występuje wiele związków imitujących naturalnie występujące estrogeny.

Fitoestrogeny stanowią w niektórych populacjach istotny składnik pożywienia i uznaje się je, na podstawie danych epidemiologicznych, za korzystny czynnik prozdrowotny. Znaczące konsekwencje fizjologiczne wykazuje działanie ksenoestrogenów, wśród których wyróżnić można wiele stosowanych powszechnie związków syntetycznych, takich jak substancje lecznicze, preparaty wytwarzane do celów technicznych i środki ochrony roślin. Ksenoestrogeny są to związki chemiczne, które dzięki oddziaływaniu z receptorem estrogenowym, wykazują zdolność do interakcji z układem hormonalnym i do modulowania jego czynności w sposób charakterystyczny dla estrogenów [2].

Hormony endogenne, w tym żeńskie hormony płciowe – estrogeny, pełnią funkcję cząsteczek sygnałowych w układzie wydzielania wewnętrznego, odgrywającego szczególną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Naturalne żeńskie hormony płciowe należą do pochodnych steroidowych, które działają poprzez białkowe receptory jądrowe pełniące rolę czynników transkrypcyjnych. Jednak, pomimo faktu, że ani fitoestrogeny, które stanowią stały element naszej diety, ani ksenoestrogeny wytwarzane przez przemysł chemiczny, nie są biogenetycznie spokrewnione ze steroidami, wykazują one znaczne powinowactwo do ludzkich receptorów estrogenowych i istotny wpływ na równowagę hormonalną populacji. Ksenoestrogeny należą do grupy hormonalnych modulatorów nazywanych *endocrine-disrupting compounds* (EDCs), do której zalicza się także czynniki działające na receptor progesteronowy (PR), androgenowy (AR) oraz receptor dla hormonów tarczycy (TR) [2].

Środowiskowe narażenie na ksenoestrogeny jest istotnym zagrożeniem. Dotyczy to zwłaszcza substancji chemicznych będących produktami szeroko pojętego przemysłu. Powszechność występowania ksenoestrogenów (leki, parabeny zawarte w kosmetykach, kremy z filtrami UV, antyperspiranty, metale, pestycydy, bisfenol, dioksyny) powoduje, iż ludzie narażeni są na ciągłą ekspozycję tych związków [3]. Ponadto ogromne zróżnicowanie chemiczne tych substancji umożliwia istnienie wielu dróg ich wnikania, przy czym jako główne zalicza się drogę wziewną i przezskórną. W większości związki te ze względu na swój hydrofobowy charakter kumulują się w tkance tłuszczowej, a następnie podczas jej spalania są włączane w metabolizm komórkowy. Dodatkowe zagrożenie jakie niosą to fakt, że mogą być także przekazywane potomstwu w okresie ciąży, czy podczas laktacji [1].

Estrogenowe działanie metali

Molekularny mechanizm działania estrogenów opiera się na oddziaływaniu z wewnątrzkomórkowymi receptorami estrogenowymi (ER) α lub β . Podobnie do innych receptorów jądrowych, ER α jest podzielony na obszary od A do F. N-końcowa domena A/B zawiera czynnik aktywujący 1 (AF-1), który odgrywa ważną rolę w zależnej i niezależnej od liganda aktywacji receptora. Region C jest domeną wiążącą DNA (*DNA binding domain* – DBD), która jest odpowiedzialna za przyłączanie receptora do genu docelowego. Posiada sekwencję sygnałową o nazwie sygnał lokalizacji jądrowej NLS (*nuclear localization signal* – NLS), która umożliwia translokację receptora z cytoplazmy do jądra komórkowego. DBD charakteryzuje się obecnością dwóch białkowych motywów zwanych „palcami cynkowymi”. Domena D to zawias, który odgrywa rolę w dimeryzacji receptora. Region E jest domeną wiążącą ligand (*ligand binding domain* – LBD), to jest miejscem wiązania hormonu i metalu. Odpowiada także za

przyłączanie białek szoku cieplnego oraz uczestniczy w dimeryzacji receptora. Domena F zawiera czynnik aktywujący 2 (AF-2), który jest odpowiedzialny za zależną od aktywacji liganda rekrutację i dimeryzację kofaktorów z receptorem [4].

Receptory estrogenowe rozmieszczone są we wszystkich narządach organizmu, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Estrogeny wnikają do komórki na drodze dyfuzji i wiążą się z receptorami estrogenowymi, a następnie łączą się ze specyficznymi regionami genów docelowych, zakończonych elementami odpowiedzi estrogenowych (ERE), powodując ich ekspresję [5]. Receptor estrogenowy jest receptorem jądrowym, przy czym wyróżnia się dwa typy receptorów estrogenowych α i β (ER α , ER β). Ponadto istnieją niejądrowe receptory estrogenowe związane z błoną komórkową [6].

Zauważono, iż działanie estrogenów mogą zakłócać lub naśladować jony metali zawarte w zewnątrzkomórkowych estrogenach należących do ksenoestrogenów [7]. Przykładem takiego związku jest związek metaloorganiczny tributyllocyna, wysokotoksyczny, wprowadzany do farb przeciwporostowych w 1970 r. [8].

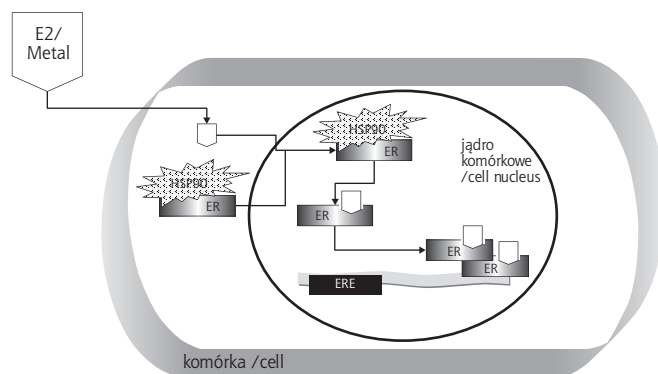
Pierwiastki zaliczane do grupy metaloestrogenów to głównie: antymon (Sb), kadm (Cd), selen (Se), arsen (As), chrom (Cr), nikiel (Ni), glin (Al) [9]. Większość z nich posiada zdolność wiązania się do receptora estrogenowego, przez co wpływa na jego aktywację [10]. Oddziaływanie metaloestrogenu na ER zależy od typu receptora, stężenia metalu i czasu ekspozycji. Ogólny mechanizm estrogenowego działania metalu przedstawia rycina 1.

Mechanizm molekularny polega głównie na wypieraniu atomu cynku znajdującego się w palcach cynkowych w domenie DBD receptora. Powoduje to osłabienie lub zahamowanie wiązania receptora do DNA genu docelowego. Jednak wiązanie niektórych metaloestrogenów, jak np. kadmu nie ma wpływu na interakcję receptora z DNA [11]. Kadm, podobnie jak kilka innych metaloestrogenów, posiada zdolność wiązania z LBD, co blokuje przyłączanie właściwego liganda, czyli estradiolu do receptora [12]. Ponadto niektóre metaloestrogeny, w tym również kadm, mogą wzmacniać odpowiedź komórki na działanie estrogenów, co skutkuje nadmierną proliferacją oraz wzrostem komórki [11].

Jednym z lepiej poznanych metaloestrogenów jest glin, który wykazuje zdolność zarówno do łączenia się z ER, jak i bezpośrednio z ERE, co prowadzi do transkrypcji genów docelowych [13].

Kadm

Kadm jest metalem ciężkim rozpowszechnionym w środowisku głównie przez działalność człowieka [14]. Badania dowodzą, że pierwiastek ten w sposób wielotorowy wpływa niekorzystnie na zdrowie, w tym jest



Ryc. 1. Rola metalu w klasycznym genomowym szlaku receptora estrogenowego alfa [4]

Fig. 1. Role of metal in classical genomic pathway of estrogen receptor-alpha [4]

W przypadku braku liganda receptor α ER wiąże się z kompleksem białek opiekuńczych z rodziny białek szoku cieplnego (HSP90) i immunofilin. Kompleks ten wykazuje wysokie powinowactwo do domeny LBD. Konsekwencją tej reakcji jest brak dimeryzacji receptora i możliwości jego wiązania z DNA genomowym oraz z kofaktorami. Sytuacja ta zmienia się w wyniku przyłączenia metalu do receptora, które opiera się na podobnym mechanizmie, jaki reprezentuje aktywacja receptora poprzez estradiol (E2). Konsekwencją przyłączenia metalu jest aktywacja receptora na drodze jego fosforylacji reszt seryny w obrębie domeny A/B. Powoduje to zwiększenie aktywności domeny AF-1 i powstanie konformacyjnych zmian w obrębie regionu LBD, czego skutkiem jest oddysocjowanie kompleksu białek szoku cieplnego i tworzenie się domeny AF-2 jako miejsca oddziaływania z kofaktorami. W takiej formie receptory estrogenowe są transportowane do jądra komórkowego. Tak aktywowany receptor w jądrze ulega dimeryzacji, a powstały kompleks łączy się za pomocą palców cynkowych DBD w miejscu odpowiedzi estrogenowej ERE, co powoduje rekrutację koaktywatorów i polimerazy RNA II do promotorów genów docelowych.

przyczyną rozwoju karcynogenezy [15]. Przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem został sklasyfikowany jako czynnik rakotwórczy kategorii I, gdyż stanowi on przyczynę rozwoju nowotworów płuc, prostaty, trzustki, nerek, wątroby, żołądka oraz pęcherza moczowego [16]. Długoterminowa ekspozycja organizmu na Cd jest również przyczyną powstawania raka piersi i macicy oraz rozwoju endometriozy [17, 18].

Liczne badania wykazały, że kadm ma zdolność do naśladowania funkcji biologicznych estrogenów w komórkach raka sutka (MCF-7) poprzez aktywację receptora estrogenowego [16]. Sugeruje się, że Cd może stymulować wzrost komórek MCF-7 raka piersi poprzez aktywację receptora ($ER\alpha$) [11, 18-20]. Badania na zwierzętach wykazały, że kadm promuje rozwój nowotworu, zwiększa rozmiary macicy oraz powoduje zmiany w jej obrębie, jak również zwiększa gęstość gruczołów sutkowych zarówno u myszy, jak i u szczurów [21-24]. Badania wskazują, że działanie kadmu jest głównie związane z rozwojem nowotworów złośliwych, a w mniejszym stopniu odpowiada za łagodny rozrost guzów. Strumylaite i wsp. zauważyli, że u pacjentów cierpiących na złośliwego raka sutka występuje wyższy poziom Cd w porównaniu do pacjentów z guzami łagodnymi [25]. Ponadto wyniki badań sugerują, że komórki chronicznie narażone

na Cd mają większą skłonność do przerzutów, gdyż wykazują wzmożoną aktywność do migracji i inwazji [16, 26]. Cd indukuje również zmiany na poziomie komórkowym wynikające z modyfikacji ekspresji genów, w tym genu czynnika pochodzenia stromalnego 1 (SDF-1), odpowiedzialnego za prawidłowy rozwój embriogenezy. Jednak mechanizm oddziaływania kadmu na zmiany fenotypu komórek nie jest jasny [27].

Badania w kierunku określenia wpływu kadmu na procesy komórkowe prowadzone były na ludzkich liniach komórkowych nabłonka piersi (HB2) i raka sutka ER-ujemnych (MDA-MB-231). W odpowiedzi na ekspozycję Cd zaobserwowano indukcję wielu genów metalotionein (MT1F, MT1L, ITP) odpowiedzialnych za detoksykację organizmu w komórkach raka sutka [28] oraz w innych typach komórek, w tym raka prostaty, wątroby, jąder i w limfocytach [29-31]. W wyniku działania Cd indukcji podlegają również geny metaloproteiny 17 (MMP17), aneksyny 3 (A3) i STAC2 (białka zawierające 3 domeny homologiczne Src i 2 bogate w cysteinę). Zdolność Cd do stymulacji ekspresji białek wiążących metal prawdopodobnie wynika z jego zdolności do naśladowania kationów dwuwartościowych, takich jak wapń [32, 33] lub wymiany kationów, jak np. jonów cynku. Cd zastępuje jony cynkowe w obrębie domeny wiążącej DNA w receptorze estrogenowym. Zidentyfikowano ponad 35 genów związanych ze wzrostem aktywności w komórkach przewlekle ekspozowanych na Cd, w tym: CCNE1 (cyklina E1), CCNE2 (cyklina E2), CCNB1 (cyklina B1) i CCNF (cyklina F), z których wszystkie są bezpośrednimi regulatorami cyklu komórkowego. Deregulacja działania dowolnej z tych cyklin może wywołać proliferację komórek nowotworowych. Ponadto, oprócz regulacji cyklin, kadm wpływa ujemnie na działanie białek, które regulują cykle komórkowe z udziałem WEE1 i BUB1. WEE1 jest kinazą białkową serynowo-treoninową, która katalizuje hamowanie fosforylacji tyrozyny CDK1/kompleksu cykliny B i koordynuje przejście pomiędzy replikacją DNA i mitozą, natomiast BUB1 jest mitotyczną kinazą punktu kontrolnego seryny/treoniny w białkach [34].

Wyniki badań pokazują, że długotrwała bezpośrednia ekspozycja komórek na Cd powoduje rozregulowanie działania genów związanych z rozwojem raka sutka. Lubovac-Pilav i wsp. udowodnili, że geny, na które wpływa Cd uczestniczą w wielu procesach biologicznych, w tym we wzroście i rozwoju komórkowym, czy procesach apoptozy. W badaniach tych udowodniono, że kadm wpływa na ekspresję genów we wszystkich zastosowanych pięciu liniach komórkowych, co sugeruje, że w różnych komórkach nowotworu sutka, z podobnym wysokim poziomem kadmu, występuje podobny profil ekspresji. Istnieje możliwość, iż w przyszłości analiza komórek nowotworów sutka z podwyższonym poziomem Cd pozwoli ustalić przebieg rozwoju i progresji raka piersi [16].

Badania na liniach komórkowych raka sutka wykazały, że Cd stymuluje proliferację komórek [19] przez endo- lub egzogenną ekspresję ERs [12]. Jednak potrzebne są dalsze badania na potwierdzenie tych założeń, gdyż dotychczasowe wyniki nie są wystarczające i ograniczają się do kilku prac dwóch zespołów badaczy Helmestam i wsp. oraz Tsutsumi i wsp. Wykazali oni, że Cd powoduje decidualizację w komórkach endometrium (*endometrial stromal cells* – ESC) [35] oraz indukuje ekspresję genów odpowiedzialnych za angiogenezę w komórkach endometrium [36]. Według innych badaczy kadm może indukować proliferację komórek ESC u kobiet z endometriozą poprzez aktywację ER, natomiast zjawiska tego nie obserwuje się u kobiet zdrowych, co może wskazywać na istotne znaczenie ekspresji ER, która jest zdecydowanie wyższa u kobiet z endometriozą [37, 38].

Badania Silva i wsp. sugerują, że mitogenne działanie Cd zmniejsza reakcję komórek na działanie estrogenów *in vitro*. Jednak nie potwierdzają one założeń, co do stymulacji proliferacji komórek gruczolaka sutka MCF-7 przez Cd [10, 39].

Liczne doniesienia wskazują na znaczący wpływ Cd na powstawanie chorób układu rozrodczego, w szczególności rozwój endometriozy oraz raka sutka. Jednak wciąż istnieje realna konieczność prowadzenia dodatkowych badań, które potwierdzą te założenia i wyjaśnią molekularne mechanizmy opisywanych zjawisk.

Glin

W komórkach raka piersi istnieje wiele genów regulowanych przez estrogeny, a regulacja ta dotyczy zarówno aktywacji, jak i działania hamującego [40]. Funkcjonowanie genów może zostać zaburzone przy udziale metaloestrogenów. Badania wykazały, że również chlorek glinu, jak i chlorohydrat mogą zakłócać funkcje receptorów estrogenowych. Al może zaburzać wiązanie estrogenu z ER oraz zakłócać zdolność wiązania kompleksu ligand-receptor z miejscami odpowiedzi na estrogen (ERE) i transaktywną ekspresję genu. Glin może również zmieniać profil komórkowy w wyniku regulacji ekspresji genu niezbędnego do normalnego wzrostu komórki [41].

Badania udowodniły, że związki glinu mogą zakłócać wiązanie estradiolu do ER w komórkach prawidłowych, jednak dokładny mechanizm tego procesu pozostaje nieznanym [5, 42]. Przeprowadzono również testy, w których badano działanie glinu na komórki

gruczolaka piersi MCF7, których wzrost jest zależny od estrogenu. Wykazano, że glin w sposób typowy dla metaloestrogenów może zaburzać działanie estrogenu. Obecnie celem badań jest poznanie molekularnych mechanizmów tych procesów oraz skutków długoterminowego wpływu glinu na rozwój raka piersi oraz roli tego pierwiastka dla zmian w strukturze DNA oraz w szlakach sygnalizacji komórkowej. Ma to znaczenie dla profilaktyki rozwoju raka piersi u kobiet, u których organizm narażony jest na długotrwałą ekspozycję na działanie kosmetyków stosowanych powszechnie przeciw poceniu, tzw. antyperspirantów, w skład których wchodzi Al, stanowiąc nawet 1/4 objętości kosmetyku. Aplikowanie dezodorantu w okolicy gruczołu sutkowego, często na świeżo podrażnioną goleniem skórę ułatwia przenikanie Al przez skórę do krwiobiegu, co może prowadzić do stymulacji komórek nowotworowych gruczołu sutkowego [5].

Badania naukowe dowiodły, że Al wpływa na receptory estrogenowe wzbudzając ekspresję genów, jednak nadal potrzeba więcej badań na temat samego subkomórkowego działania glinu na komórki piersi oraz jego wchłanianości przez skórę.

Podsumowanie

Intensywny rozwój wielu dziedzin gospodarki, w tym przemysłu chemicznego, farmaceutycznego, kosmetycznego czy spożywczego, jest przyczyną zwiększonego narażenia człowieka na działanie toksycznych substancji chemicznych. Należą do nich m.in. związki egzogenne o aktywności estrogenowej, w tym pierwiastki zaliczane do grupy metaloestrogenów. Ich ogólnodostępność sprawia, że korzystamy z nich bez konsultacji ze specjalistami, zapominając o zasadzie Paracelsusa, że „wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną, bo tylko dawka czyni trucizną”. W ten sposób często sami narażamy się na ekspozycję związków oddziałujących na układ endokryny. Substancje te mogą wykazywać działanie stymulujące, antagonistyczne czy modulujące receptory estrogenowe. Związki wykazujące działanie estrogenowe, w tym metale ciężkie, takie jak glin i kadm mają szeroki zakres występowania, w związku z czym stanowią istotny obiekt badań dotyczących ich szkodliwości na życie i zdrowie człowieka. Szczególnie ważne pozostaje poznanie molekularnych mechanizmów ich toksycznego działania oraz ustalenie dopuszczalnej dawki tych związków w ogólnodostępnych oraz niespecjalistycznych kosmetykach i suplementach diety.

Piśmiennictwo / References

1. Ahmed AS. The immune system as a potential target for environmental estrogens (endocrine disrupters): a new emerging field. *Toxicology* 2000, 150(1-3): 191-206.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrinol Rev* 2009, 30: 293-342.
3. Harvey PW, Darbre P. Endocrine disrupters and human health: could oestrogenic chemicals in body care cosmetics adversely affect breast cancer incidence in women? *J Appl Toxicol* 2004, 24: 167-176.
4. Byrne C, Divekar SD, Storch GB, et al. Metals and breast cancer in mammary. *Gland Biol Neoplasia* 2013, 18: 63-73.

5. Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem* 2005, 99: 1912-1919.
6. Wu Q, Chambliss K, Umetani M, et al. Non-nuclear estrogen receptor signaling in the endothelium. *J Biol Chem* 2011, 286: 14737-14743.
7. Safe S. Cadmium's disguise dupes the estrogen receptor. *Nat Med* 2003, 9: 1000-1001.
8. Matthiessen P. Historical perspective on endocrine disruption in wildlife. *Pure Appl Chem* 2003, 75: 2197-2206.
9. Darbre PD. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *J Appl Toxicol* 2006, 26: 191-197.
10. Silva N, Tennekoon K, Senanayake H, et al. Metalloestrogen cadmium stimulates proliferation of stromal cells derived from the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013, 52: 540-545.
11. Martin MB, Reiter R, Pham T, et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 2003, 144: 2425-2436.
12. Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. Activation of estrogen receptor- α by the heavy metal cadmium. *Mol Endocrinol* 2000, 14: 545-553.
13. Satoh E, Yasuda I, Yamada T, et al. Involvement of no generation in aluminium-induced cell death. *Boil Pharm Bull* 2007, 30: 1390-1394.
14. Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009, 238: 201-208.
15. Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C. Metals and women's health. *Environ Res Sec A* 2002, 88: 145-155.
16. Lubovac-Pilav Z, Borràs DM, Ponce E, Louie MC. Using expression profiling to understand the effects of chronic cadmium exposure on MCF-7 breast cancer cells. *Plos One* 2013, 8(12): 1-14.
17. Akesson A, Julin B, Wolk A. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Cancer Res* 2008, 68: 6435-6441.
18. Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999e2002. *Hum Reprod* 2008, 23: 679-687.
19. Garcia-Morales P, Saceda M, Kenney N, et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1994, 269: 16896-16901.
20. Siewit CL, Gengler B, Vegas E, et al. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ER α and c-Jun. *Mol Endocrinol* 2010, 24: 981-992.
21. Johnson MD, Kenney N, Stoica A, et al. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 2003, 9: 1081-1084.
22. Höfer N, Diel P, Wittsiepe J, et al. Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus. *Toxicol Lett* 2009, 191: 123-131.
23. Ali I, Penttinen-Damdimopoulou PE, et al. Estrogen-like effects of cadmium in vivo do not appear to be mediated via the classical estrogen receptor transcriptional pathway. *Environ Health Perspect* 2010, 118: 1389-1394.
24. Alonso-González C, González A, Mazarrasa O, et al. Melatonin prevents the estrogenic effects of subchronic administration of cadmium on mice mammary glands and uterus. *J Pineal Res* 2007, 42: 403-410.
25. Strumylaite L, Bogusevicius A, Abdrachmanovas O, et al. Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011, 125: 511-517.
26. Ponce A, Jimenez-Cardoso E, Eligio-Garcia L. Voltage-dependent potassium currents expressed in *Xenopus laevis* oocytes after injection of mRNA isolated from trophozoites of *Giardia lamblia* (strain Portland-1). *Physiol Rep* 2013, 1(7): e00186 (1-11).
27. Ponce E, Aquino NB, Louie MC. Chronic Cadmium Exposure Stimulates SDF-1 Expression in an ER α Dependent Manner. *Plos One* 2013, 8: 1-11.
28. Sirchia R, Longo A, Luparello C. Cadmium regulation of apoptotic and stress response genes in tumoral and immortalized epithelial cells of the human breast. *Biochimie* 2008, 90: 1578-1590.
29. Zhou T, Zhou G, Song W, et al. Cadmium-induced apoptosis and changes in expression of p53, c-jun and MT-I genes in testes and ventral prostate of rats. *Toxicology* 1999, 142: 1-13.
30. Tully DB, Collins BJ, Overstreet JD, et al. Effects of arsenic, cadmium, chromium, and lead on gene expression regulated by a battery of 13 different promoters in recombinant HepG2 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, 168: 79-90.
31. Lu J, Jin T, Nordberg G, Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers. *Cell Stress Chaperones* 2001, 6: 97-104.
32. Prozialeck WC, Niewenhuis RJ. Cadmium (Cd $^{2+}$) disrupts Ca $^{2+}$ -dependent cell-cell junctions and alters the pattern of E-cadherin immunofluorescence in LLC-PK1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, 181: 1118-1124.
33. Prozialeck WC. Evidence that E-cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, 164: 231-249.
34. Lubovac-Pilav Z, Borràs DM, Ponce E, et al. Using Expression Profiling to Understand the Effects of Chronic Cadmium Exposure on MCF-7 Breast Cancer Cells. *Plos One* 2013, 8: 1-14.
35. Tsutsumi R, Hiroi H, Momoeda M, et al. Induction of early decidualization by cadmium, a major contaminant of cigarette smoke. *Fertil Steril* 2009, 91: 1614-1617.
36. Helmestam M, Stavreus-Evers A, Olovsson M. Cadmium chloride alters mRNA levels of angiogenesis related genes in primary human endometrial endothelial cells grown in vitro. *Reprod Toxicol* 2010, 30: 370-376.
37. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009, 307: 8-18.
38. Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 2012, 86: 1491-1504.
39. Silva E, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, et al. Lack of activity of cadmium in in vitro estrogenicity assays. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, 216: 20-28.
40. Frasar J, Danes JM, Komm B, et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003, 144: 4562-4574.
41. Darbre PD. Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem*. 2005, 99: 1912-1919.
42. Pugazhendhi D, Pope GS, Darbre PD, et al. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *J Appl Toxicol* 2005, 25: 301-309.