
Transformació maligna

Autor:

Data de publicació: 13-06-2021

La transformació maligna és el procés pel qual les cèl·lules adquireixen les propietats del càncer. Això pot ocórrer com un procés primari en teixit normal, o en segon lloc com a degeneració maligna d'un tumor benigneprèviament existent.

contingut

Causes

Hi ha moltes causes de transformació maligna primària, o tumorigènesi. La majoria dels càncers humans als Estats Units són causats per factors externs, i aquests factors són en gran part evitables. [1][2] Aquests factors van ser resumits per Doll i Peto el 1981, i encara es consideraven vàlids el 2015. [2] Aquests factors es llisten a la taula.

Factors externs al càncer

factorPercentatge estimat de morts per càncer

dieta35

tabac30

Infecció10

Comportament reproductiu i sexuala7

ocupació4

alcohol3

Llum solar (UV)3

contaminació2

Additius alimentaris<1

Productes industrials<1

un comportament reproductiu i sexual inclouen: nombre de parelles; l'edat a la primera menstruació; zero enfront d'un o més naixements vius

Exemples de transformació maligna relacionada amb la dieta

Dieta i càncer de còlon

El càncer de còlon és un exemple dels mecanismes pels quals la dieta, el factor principal que figuren a la taula, és un factor extern en càncer. La dieta occidental dels afroamericans als Estats Units s'associa amb una taxa anual de càncer de còlon de 65 per cada 100.000 individus, mentre que l'alta dieta de fibra / baix greix dels nadius africans rurals a Sud-àfrica s'associa amb una taxa anual de càncer de còlon de < 5 per cada 100.000. [4] L'alimentació de la dieta occidental durant dues setmanes als africans nadius va augmentar els seus àcids biliars secundaris, incloent àcid desoxicolíticcancerígen, [5] en un 400%, i també va canviar la microbiota colonial. [4] L'evidència revisada per Sun i Kato[6] indica que les diferències en la microbiota colonial humana juguen un paper important en la progressió del càncer de còlon.

Dieta i càncer de pulmó

Un segon exemple, que relaciona un component dietètic amb un càncer, està il·lustrat per un càncer de pulmó. Es van realitzar dos grans estudis poblacionals, un a Itàlia i un altre als Estats Units. [7] A Itàlia, la població d'estudi consistia en dues cohorts: la primera, 1721 individus diagnosticats de càncer de pulmó i sense malaltia greu, i el segon, 1918, controlar individus amb absència d'antecedents de càncer de pulmó o qualsevol malaltia avançada. Tots els individus van emplenar un qüestionari de freqüència alimentària que incloïa el consum de nous, avellanes, ametlles i cacauets, i indicava l'estat del tabaquisme. Als Estats Units, 495.785 membres de l'AARP van ser qüestionats sobre el consum de cacauets, nous, llavors o altres fruits secs, a més d'altres aliments i estat de fumar. En aquest estudi nord-americà s'han identificat 18.533 casos de càncer de pulmó incidents durant fins a 16 anys de seguiment. En general, els individus amb més freqüència de consum de fruits secs tenien un 26% menys de risc de càncer de pulmó en l'estudi italià i un 14% menys de risc de càncer de pulmó en l'estudi nord-americà. Es van obtenir resultats similars entre els individus fumadors.

A causa del tabac

Els compostos químics més importants del tabac fumat que són cancerígens són els que produeixen danys a l'ADN, ja que aquests danys semblen ser la principal causa subjacent del càncer. [8] Cunningham et al.[9] van combinar el pes del microgram del compost en el fum d'un cigarret amb l'efecte genotòxic conegut per microgram per identificar els compostos més cancerígens en el fum de la cigarreta. Aquests compostos i els seus efectes genotòxics es llisten a l'article Cigarette. Els tres compostos superiors són l'acroleïna, el formaldehid i l'acrilonitril, tots els cancerígens coneguts.

A causa de la infecció

pasteuritzar

El 2002, l'Agència Internacional d'Investigació sobre el Càncer de les Organitzacions Mundials de Salut[10] va estimar que l'11,9% dels càncers humans són causats per un dels set virus (vegeu taula de visió general de l'Oncovirus). Es tracta del virus Epstein-Barr (EBV o HHV4); Herpesvirus associat al sarcoma de Kaposi (KSHV o HHV8); Virus de l'hepatitis B i hepatitis C (HBV i VHC); Virus limfòtic T humà 1 (HTLV-1); Poliomavirus cel·lular de Merkel (MCPyV); i un grup de papil·loma humà alfa (VPH). [11]

Bacteris

Helicobacter pylori i càncer gàstric

El 1995 l'evidència epidemiològica va indicar que la infecció per Helicobacter pylori augmenta el risc de carcinoma gàstric. [12] Més recentment, l'evidència experimental va demostrar que la infecció amb soques bacterianes helicobacter pylori cagA-positives resulta en graus greus d'inflamació i dany a l'ADN oxidatiu, la qual cosa condueix a la progressió al càncer gàstric. [13]

Altres rols bacterians en la carcinogènesi

Perera et al.[14] es referien a diversos articles que apunten a rols de bacteris en altres càncers. Van assenyalar estudis individuals sobre el paper de *Chlamydia trachomatis* en el càncer de coll d'úter, *Salmonella typhi* en càncer de vesícula biliar, i tant *Bacteroides fragilis* com *Fusobacterium nucleatum* en càncer de còlon. Meurman ha resumit recentment evidències que connecten la microbiota oral amb la carcinogènesi. [15] Encara que suggeridors, aquests estudis necessiten més confirmació.

Factors comuns subjacents al càncer

Mutacions

Una de les comunes subjacents als càncers és la mutació genètica, adquirida per herència o, més comunament, per mutacions en l'ADN somàtic al llarg del temps. Les mutacions considerades importants en càncer són les que alteren els gens codificants de proteïnes (l'exoma). Com assenyala Vogelstein et al. un tumor típic conté entre dues i vuit mutacions de "gen conductor" exoma, i un major nombre de mutacions d'exoma que són "passatgers" que no confereixen cap avantatge de creixement selectiu. [16]

Els càncers també tenen generalment inestabilitat genòmica, que inclou una alta freqüència de mutacions en l'ADN no codificant que representa al voltant del 98% del genoma humà. El nombre mitjà de mutacions de la seqüència d'ADN en tot el genoma del teixit de càncer de mama és d'uns 20.000. [17] En un melanom mitjà (on els melanomes tenen una freqüència de mutació més alta de l'exoma[16]) el nombre total de mutacions de la seqüència d'ADN és d'uns 80.000. [18]

Alteracions epigenètiques

Silenciament de transcripcions

Una segona comunalitat subjacent en càncers altera la regulació epigenètica de la transcripció. En els càncers, la pèrdua d'expressió gènica es produeix unes 10 vegades més freqüentment per la transcripció epigenètica (causada, per exemple, per la hipermetilació promotora de les illes CpG) que per mutacions. Com assenyala Vogelstein et al.[16], en un càncer colorectal sol haver-hi entre 3 i 6 mutacions de conductor i de 33 a 66 mutacions d'excursionista, o passatger. [16] En canvi, la freqüència d'alteracions epigenètiques és molt més alta. En els tumors de còlon en comparació amb la mucosa colonial d'aparició normal adjacent, hi ha unes 600 a 800 illes CpG fortament metilades en promotors de gens en els tumors, mentre que les illes CpG corresponents no estan metilades a la mucosa adjacent. [19][20] Aquesta metilació desactiva l'expressió d'un gen tan completament com ho faria una mutació. Al voltant del 60-70% dels gens humans tenen una illa CpG a la seva regió promotora. [22] En càncers de còlon, a més de gens hipermetilats, diversos centenars d'altres gens tenen promotors hipometilats (poc metilats), fent que aquests gens s'encenguin quan normalment s'apagarien.

Silenciament post-transcripcional

Les alteracions epigenètiques també es duen a terme per un altre element regulador important, el dels microRNAs (miRNAs). En els mamífers, aquestes petites molècules d'ARN no codificants regulen al voltant del 60% de l'activitat transcripcional dels gens codificants de proteïnes. [24] El silenciament epigenètic o sobreexpressió epigenètica dels gens miRNA, causat per la metilació aberrant de l'ADN de les regions promotores que controlen la seva expressió, és un esdeveniment freqüent en cèl·lules canceroses. Gairebé un terç dels promotors de miRNA actius en cèl·lules mamàries normals es van trobar que estaven hipermetilats en cèl·lules de càncer de mama, i això és un nombre més gran de promotors amb metilació alterada del que s'observa habitualment per als gens codificants de proteïnes. [25] Altres promotors de microARN estan hipometilats en càncers de mama i, com a resultat, aquests microRNAs estan sobre-expressats. Diversos d'aquests microRNAs sobre-expressats tenen una gran influència en la progressió al càncer de mama. BRCA1 normalment s'expressa en les cèl·lules de la mama i altres teixits, on ajuda a reparar l'ADN danyat, o destruir les cèl·lules si no es pot reparar l'ADN. [26] BRCA1 està involucrat en la reparació del dany cromosòmic amb un paper important en la reparació lliure d'errors de trencaments de doble cadena d'ADN. [27] L'expressió de BRCA1 és reduïda o indetectable en la majoria de càncers de mama d'alt grau i ductal. [28] Només un 3-8% de totes les dones amb càncer de mama porten una mutació en BRCA1 o BRCA2. [29] La hipermetilació promotora BRCA1 només va estar present en el 13% dels carcinomes primaris de mama no seleccionats. [30] No obstant això, es va trobar que els càncers de mama tenen una mitjana d'un augment d'uns 100 plecs en miR-182, en comparació amb el teixit mamari normal. [31] En les línies cel·lulars de càncer de mama, hi ha una correlació inversa dels nivells de proteïnes BRCA1 amb l'expressió miR-182. [32] Per tant, sembla que gran part de la reducció o absència de BRCA1 en càncers de mama ductal d'alt grau pot ser deguda a miR-182 sobre-expressat. A més de miR-182, un parell de microRNAs gairebé idèntics, miR-146a i miR-146b-5p, també reprimeixen l'expressió *brca1*. Aquests dos microRNAs s'expressen sobreexpressius en tumors triple negatius i els seus resultats de sobreexpressió en la inactivació *brca1*. [33] Per tant, miR-146a i/o miR-146b-5p també poden contribuir a reduir l'expressió de BRCA1 en aquests càncers de mama triple negatius.

La regulació post-transcripcional per microARN es produeix ja sigui mitjançant silenciament translacional de l'aRNm objectiu o mitjançant la degradació de l'aRNm objectiu, mitjançant la unió complementària, principalment a seqüències específiques en les tres primeres regions no traduïdes del mRNA del gen objectiu. [34] El mecanisme de silenciament translacional o degradació de l'aRNm objectiu s'implementa a través del complex silenciador induït per ARN (RISC).

Reparació de l'ADN del gen silenciador

Articles principals: Metilació de l'ADN en càncer i Regulació de la transcripció en càncer

El silenciament d'un gen reparador de l'ADN per hipermetilació o una altra alteració epigenètica sembla un pas freqüent en la progressió al càncer. Com es resumeix en una revisió, la hipermetilació promotora del gen de reparació de l'ADN MGMT es produeix en el 93% dels càncers de bufeta, el 88% dels càncers d'estómac, el 74% dels càncers de tiroide, el 40%-90% dels càncers colorectals i el 50% dels càncers cerebrals. A més, la hipermetilació promotora dels gens de reparació de l'ADN LIG4, NEIL1, ATM, MLH1 o FANCB es produeix a freqüències d'entre el 33% i el 82% en un o més càncers de cap i coll, càncers de pulmó de cèl·lules no petites o carcinomes de pulmó de pulmó de cèl·lules no petites. A més, l'article Werner syndrome ATP-dependent helicase indica que el gen de reparació de l'ADN WRN té un promotor que sovint està hipermetilat en una varietat de càncers, amb hipermetilació WRN ocorreguda en l'11% al 38% de colorectal, cap i coll, estómac, pròstata, mama, tiroide, limfoma no Hodgkin, condrosarcoma i osteos.

Aquest silenciament probablement actua de manera similar a una mutació de línia germinal en un gen reparat de l'ADN, i predisposa la cèl·lula i els seus descendents a la progressió al càncer. [35] Una altra revisió [36] assenyala que quan un gen necessari per a la reparació de l'ADN està epigenèticament silenciador, la reparació de l'ADN tendria a ser deficient i els danys en l'ADN es poden acumular. L'augment del dany en l'ADN pot provocar un augment dels errors durant la síntesi de l'ADN, la qual cosa provoca mutacions que donen lloc al càncer.

Induït per metalls pesants

Els metalls pesants cadmi, arsènic i níquel són cancerígens quan es presenten per sobre de certs nivells. [37][38] [39][40]

Se sap que el cadmi és cancerígen, possiblement a causa de la reducció de la reparació de l'ADN. Lei et al. [41] va avaluar cinc gens de reparació de l'ADN en rates després de l'exposició de les rates a nivells baixos de cadmi. Van trobar que el cadmi causava la repressió de tres dels gens de reparació de l'ADN: XRCC1 necessari per a la reparació d'excisió base, OGG1 necessari per a la reparació d'excisió de base, i ERCC1 necessari per a la reparació d'excisió de nucleòtids. La repressió d'aquests gens no es va deure a la metilació dels seus promotors.

La carcinogenicitat de l'arsènic va ser revisada per Bhattacharjee et al. [39] Van resumir el paper de l'arsènic i els seus metabòlits en la generació d'estrès oxidatiu, resultant en danys en l'ADN. A més de causar danys a l'ADN, l'arsènic també provoca la repressió de diversos enzims de reparació de l'ADN tant en la via de reparació de l'excisió de la base com en la via de reparació de l'excisió de nucleòtids. Bhattacharjee et al. també van revisar el paper de l'arsènic en la causa de la disfunció telòmera, l'arrest mitòtic, l'apoptosi defectuosa, així com la metilació del promotor alterat i l'expressió de miRNA. Cadascuna d'aquestes alteracions podria contribuir a la carcinogènesi induïda per arsènic.

Els compostos de níquel són cancerígens i l'exposició ocupacional al níquel s'associa amb un major risc de càncers de pulmó i nas. [42] Els compostos de níquel presenten una activitat mutàtica feble, però alteren considerablement el paisatge transcripcional de l'ADN dels individus exposats. [42] Arita et al. [42] van examinar les cèl·lules mononuclears de sang perifèriques de vuit treballadors de níquel-refineria i deu treballadors no exposats. Van trobar 2756 gens expressats diferencialment amb 770 gens regulats i 1986 gens regulats a la baixa. Els gens de reparació de l'ADN estaven significativament sobrerrepresentats entre els gens diferencialment expressats, amb 29 gens de reparació d'ADN reprimits en els treballadors de níquel-refineria i dos sobre-expressats. Les alteracions en l'expressió gènica semblen degudes a alteracions epigenètiques de les histones, metilacions dels promotors de gens i hipermetilació d'almenys microARN miR-152. [40]

Signes clínics

La transformació maligna de les cèl·lules en un tumor benigne pot ser detectada mitjançant l'examen patològic dels teixits. Sovint els signes i símptomes clínics suggereixen un tumor maligne. El metge, durant l'exploració d'antecedents mèdics, pot trobar que hi ha hagut canvis de mida o sensació de pacient i, en l'exploració directa, que hi ha hagut un canvi en la mateixa lesió.

Les avaluacions de riscos es poden fer i són conegudes per certs tipus de tumor benigne que se sap que experimenten una transformació maligna. Un dels exemples més coneguts d'aquest fenomen és la progressió d'un nevus al melanoma.

- ^ Jump up to:un grup sanguini Nina R, Peto R (1981). "Les causes del càncer: estimacions quantitatives dels riscos evitables del càncer als Estats Units en l'actualitat". *J. Natl. Càncer Inst.* 66 (6): 1191–308. doi:10.1093/jnci/66.6.1192. PMID 7017215.
- ^ Jump up to:un grup sanguini Blot WJ, Tarone RE (2015). "Les estimacions quantitatives de doll i Peto sobre els riscos del càncer: en general, certes durant 35 anys". *J. Natl. Càncer Inst.* 107 (4): djv044. doi:10.1093/jnci/djv044. PMID 25739419.
- ^ Song M, Giovannucci EL (2015). "RE: Les estimacions quantitatives de nina i peto sobre els riscos del càncer: mantenir-se generalment cert durant 35 anys". *J. Natl. Càncer Inst.* 107 (10): djv240. doi:10.1093/jnci/djv240. PMID 26271254.
- ^ Jump up to:un grup sanguini O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, Posma JM, Kinross J, Wahl E, Ruder E, Vippera K, Naidoo V, Mtshali L, Tims S, Puylaert PG, DeLany J, Krasinskas A, Benefiel AC, Kaseb HO, Newton K, Nicholson JK, de Vos WM, Gaskins HR, HR. "Risc de greix, fibra i càncer en afroamericans i africans rurals". *Nat Commun.* 6: 6342. doi:10.1038/ncomms7342. PMC4415091. PMID 25919227.
- ^ Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H, Payne CM, Zaitlin B, Bernstein H (2011). "Carcinogenicitat del desoxicolat, un àcid biliar secundari". *Arc. Toxicol.* 85 (8): 863–71. doi:10.1007/s00204-011-0648-7. PMC 3149672. PMID 21267546.
- ^ Sun J, Kato I (2016). "Microbiota intestinal, inflamació i càncer colorectal". *Gens i Malalties.* 3 (2): 130–143. doi:10.1016/j.gendis.2016.03.004. PMC 5221561. PMID 28078319.
- ^ Lee JT, Lai GY, Liao LM, Subar AF, Bertazzi PA, Pesatori AC, Freedman ND, Landi MT, Lam TK (2017). "Consum de fruits secs i risc de càncer de pulmó: Resultats de dos grans estudis observacionals". *Epidemiol del Càncer. Biomarcadors Prev.* 26 (6): 826–836. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0806. PMC 6020049. PMID 28077426.
- ^ Kastan MB (2008). "Respostes de dany a l'ADN: mecanismes i rols en la malaltia humana: Conferència del Premi Memorial G.H.A. Clowes 2007". *Mol. Càncer Res.* 6 (4): 517–24. doi:10.1158/1541-7786.MCR-08-0020. PMID 18403632.
- ^ Cunningham FH, Fiebelkorn S, Johnson M, Meredith C (2011). "Una nova aplicació de l'enfocament del Marge d'Exposició: la segregació de tòxics del fum del tabac". *Química Alimentària. Toxicol.* 49 (11): 2921–33. doi:10.1016/j.fct.2011.07.019. PMID 21802474.
- ^ Parkin, Donald Maxwell (2006). "La càrrega mundial de salut dels càncers associats a la infecció l'any 2002". *Revista Internacional de Càncer.* 118 (12): 3030–44. doi:10.1002/ijc.21731. PMID 16404738.
- ^ McBride AA (2017). "Perspectiva: La promesa de la proteòmica en l'estudi dels virus oncogènics". *Mol. Cèl·lula. Proteòmica.* 16 (4 supl 1): S65–S74. doi:10.1074/mcp. O116.065201. PMC 5393395. PMID28104704.
- ^ Correa P (1995). ? «*Helicobacter pylori* i carcinogènesi gàstrica». *Sóc. J. Surg. Pathol.* 19 Suppl 1: S37–43. PMID 7762738.
- ^ Raza Y, Khan A, Farooqui A, Mubarak M, Facista A, Akhtar SS, Khan S, Kazi JI, Bernstein C, Kazmi SU (2014). "Dany a l'ADN oxidatiu com a possible biomarcador precoç de la carcinogènesi associada a *Helicobacter pylori*". *Patol. Oncol. Res.* 20 (4): 839-46. doi:10.1007/s12253-014-9762-1. PMID 24664859. S2CID18727504.
- ^ Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW (2016). "Paper emergent dels bacteris en la carcinogènesi oral: una revisió amb especial referència als bacteris perio-patògens". *Microbiol Oral J.* 8: 32762. doi:10.3402/jom.v8.32762. PMC 5039235. PMID27677454.
- ^ Meurman JH (2010). "Microbiota oral i càncer". *Microbiol Oral J.* 2: 5195. doi:10.3402/jom.v2i0.5195. PMC 3084564. PMID 21523227.
- ^ Jump up to:un b c d Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Díaz LA, Kinzler KW (2013). "Paisatges del genoma del càncer". *Ciència.* 339(6127): 1546–58. doi:10.1126/science.1235122. PMC 3749880. PMID 23539594.
- ^ Yost SE; Smith EN; Schwab RB; Bao L; Jung H; Wang X; Voest E; Perforar JP; Messer K; Parker BA; Harismendy O; Frazer KA (agost 2012). "Identificació de mutacions somàtiques d'alta confiança en tota la seqüència genòmica d'espècimens de càncer de mama formal fix". *Àcids nucleics Res.* 40 (14): e107. doi:10.1093/nar/gks299. PMC3413110. PMID 22492626.
- ^ Berger MF; Hodis E; TP heffernan; Deribe YL; Lawrence MS; Protopopov A; Ivanova E; Watson IR; Nickerson E; Ghosh P; Zhang H; Zeid R; Ren X; Cibulskis K; Sivachenko AY; Wagle N; Ventosa A; Sougnez C; Onofrio R; Ambrogio L; Auclair D; Fennell T; Carter SL; Més sec Y; Stojanov P; La cantant MA; Voet D; Jing R; Saksena G; Barretina J; Ramos AH; Pugh TJ; Stransky N; Parkin M; Winckler W; Mahan S; Ardlie K; Baldwin J; Wargo J; Schadendorf D; Meyerson M; Gabriel SB; Golub TR; Wagner SN; Mòdul d'aterratge ES; Getz G; Barbata L; Garraway LA (Maig 2012). "La seqüenciació del genoma del melanoma revela freqüents mutacions PREX2". *Naturalesa.* 485 (7399):

502–6. doi:10.1038/nature11071. PMC 3367798. PMID 22622578.

- ^ Illingworth RS, Gruenewald-Schneider U, Webb S, Kerr AR, James KD, Turner DJ, Smith C, Harrison DJ, Andrews R, Bird AP (2010). "Les illes òrfenes de CpG identifiquen nombrosos promotors conservats en el genoma dels mamífers". *Plos Genet.* 6 (9): e1001134. doi:10.1371/journal.pgen.1001134. PMC 2944787. PMID20885785.
- ^ Wei J, Li G, Dang S, Zhou Y, Zeng K, Liu M (2016). "Descobriments i validació de marcadors hipermetilats per al càncer colorectal". *Dis. Marcadors.* 2016: 1–7. doi:10.1155/2016/2192853. PMC 4963574. PMID 27493446.
- ^ Jump up to:un grup sanguini Beggs AD, Jones A, El-Bahrawy M, El-Bahrawy M, Abulafi M, Hodgson SV, Tomlinson IP (2013). "Anàlisi de metilació del genoma complet de tumors colorectals benignes i malignes". *J. Pathol.* 229 (5): 697–704. doi:10.1002/camf.4132. PMC 3619233. PMID23096130.
- ^ Illingworth, Robert S.; Gruenewald-Schneider, Ulrike; Webb, Shaun; Kerr, Alastair R. W.; James, Keith D.; Turner, Daniel J.; Smith, Colin; Harrison, David J.; Andrews, Robert (2010-09-23). "Les illes òrfenes de CpG identifiquen nombrosos promotors conservats en el genoma dels mamífers". *Plos Genetics.* 6 (9): e1001134. doi:10.1371/journal.pgen.1001134. ISSN 1553-7404. PMC2944787. PMID 20885785.
- ^ Saxonov, Serge; Berg, Pau; Brutlag, Douglas L. (2006-01-31). "Una anàlisi a tot el genoma dels dinucleòtids de CpG en el genoma humà distingeix dues classes diferents de promotors". *Actes de l'Acadèmia Nacional de Ciències.* 103 (5): 1412–1417. doi:10.1073/pnas.0510310103. ISSN 0027-8424. PMC 1345710. PMID 16432200.
- ^ Friedman, RC; Farh, KK; Burge, CB; Bartel, DP (gener 2009). "La majoria dels mRNAs de mamífers es conserven dianes de microRNAs". *Genoma Res.* 19 (1): 92–105. doi:10.1101/gr.082701.108. PMC2612969. PMID 18955434.
- ^ Vrba, L; Muñoz-Rodríguez, JL; Segell, MR; Futscher, BW (2013). "Els promotors de gens de miRNA són dianes freqüents de metilació de l'ADN aberrant en càncer de mama humà". *PLOS UN.* 8 (1): e54398. doi:10.1371/journal.pone.0054398. PMC 3547033. PMID23342147.
- ^ Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, Garewal H (2002). "Reparació de l'ADN / proteïnes pro-apoptòtiques de doble rol en cinc grans vies de reparació de l'ADN: protecció segura contra la carcinogènesi". *Mutat. Res.* 511 (2): 145-78. doi:10.1016/s1383-5742(02)00009-1. PMID12052432.
- ^ Friedenson B (2007). "La via BRCA1/2 prevé càncers hematològics a més de càncers de mama i d'ovari". *Càncer de BMC.* 7: 152. doi:10.1186/1471-2407-7-152. PMC 1959234. PMID 17683622.
- ^ Wilson CA, Ramos L, Villaseñor MR, Anders KH, Premsa MF, Clarke K, Karlan B, Chen JJ, Scully R, Livingston D, Zuch RH, Kanter MH, Cohen S, Calzone FJ, Slamon DJ (1999). "Localització de BRCA1 humà i la seva pèrdua en carcinomes mamaris d'alt grau i no heretats". *Nat. Genet.* 21(2): 236-40. doi:10.1038/6029. PMID 9988281. S2CID 7988460.
- ^ Brody LC, Biesecker BB (1998). "Gens de susceptibilitat al càncer de mama. BRCA1 i BRCA2". *Medicina (Baltimore).* 77 (3): 208–26. doi:10.1097/00005792-199805000-00006. PMID 9653432.
- ^ Esteller M, Silva JM, Dominguez G, Bonilla F, Matias-Guiu X, Lerma E, Bussaglia E, Prat J, Harkes IC, Repasky EA, Gabrielson E, Schutte M, Baylin SB, Herman JG (2000). "Promotor de la hipermetilació i inactivació BRCA1 en tumors esporàdics de mama i ovari". *J. Natl. Càncer Inst.* 92(7): 564–9. doi:10.1093/jnci/92.7.564. PMID 10749912.
- ^ Krishnan K, Steptoe AL, Martin HC, Wani S, Nones K, Waddell N, Mariasegaram M, Simpson PT, Lakhani SR, Gabrielli B, Vlassov A, Cloonan N, Grimmond SM (2013). "MicroRNA-182-5p es dirigeix a una xarxa de gens implicats en la reparació de l'ADN". *ARN.* 19 (2): 230-42. doi:10.1261/rna.034926.112. PMC 3543090. PMID 23249749.
- ^ Moskwa P, Buffa FM, Pan Y, Panchakshari R, Gottipati P, Muschel RJ, Beech J, Kulshrestha R, Abdelmohsen K, Weinstock DM, Gorospe M, Harris AL, Helleday T, Chowdhury D (2011). "La baixada mediada per miR-182 de BRCA1 impacta en la reparació de l'ADN i la sensibilitat als inhibidors de PARP". *Mol. Cèl·lula.* 41 (2): 210–20. doi:10.1016/j.molcel.2010.12.005. PMC 3249932. PMID 21195000.
- ^ Garcia AI, Buisson M, Bertrand P, Rimokh R, Rouleau E, López BS, Lidereau R, Mikaélian I, Mazoyer S (2011). "Regulació baixa de l'expressió brca1 per miR-146a i miR-146b-5p en càncers de mama triple negatius esporàdics". *EMBO Mol Med.* 3 (5): 279-90. doi:10.1002/emmm.201100136. PMC 3377076. PMID 21472990.
- ^ Hu W, Coller J (2012). "Què és el primer: repressió translacional o degradació de l'ARNm? El misteri aprofundidor de la funció de microARN". *Res cel·la.* 22 (9): 1322–4. doi:10.1038/cr.2012.80. PMC3434348. PMID 22613951.
- ^ Jin B, Robertson KD (2013). "Metiltransferases d'ADN, reparació de danys en l'ADN i càncer". *Alteracions epigenètiques en oncogènesi. Adv. Exp. Med. Biol. Avenços en Medicina Experimental i Biologia.* 754. pàg. doi:10.1007/978-1-4419-9967-2_1. ISBN 978-1-4419-9966-5. PMC3707278. PMID 22956494.
- ^ Bernstein C, Nfonam V, Prasad AR, Bernstein H (2013). "Defectes epigenètics del camp en progressió al càncer". *Món J Gastrointest Oncol.* 5 (3): 43-9. doi:10.4251/wjgo.v5.i3.43. PMC 3648662. PMID23671730.
- ^ Nawrot TS, Martens DS, Hara A, Plusquin M, Vangronsveld J, Roels HA, Staessen JA (2015). "Associació de càncer total i càncer de pulmó amb exposició ambiental al cadmi: l'evidència metaanalítica". *El càncer causa control.* 26 (9): 1281–8. doi:10.1007/s10552-015-0621-5. PMID26109463. S2CID 9729454.
- ^ Cohen SM, Arnold LL, Beck BD, Lewis AS, Eldan M (2013). "Avaluació de la carcinogenicitat de l'arsènic inorgànic". *Crit. Rev. Toxicol.* 43 (9): 711–52. doi:10.3109/10408444.2013.827152. PMID 24040994. S2CID 26873122.
- ^ Jump up to:un grup sanguini Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri AK (2013). "Paper de la inestabilitat genòmica en la carcinogenicitat induïda per arsènic. Una ressenya". *Environ Int.* 53: 29-40. doi:10.1016/j.envint.2012.12.004. PMID 23314041.

-
- ^ Jump up to:un grup sanguini Ji W, Yang L, Yuan J, Yang L, Zhang M, Qi D, Duan X, Xuan A, Zhang W, Lu J, Zhuang Z, Zeng G (2013). "MicroRNA-152 es dirigeix a la metiltransferasa 1 de les cèl·lules transformades per NiS a través d'un mecanisme de retroalimentació". *Carcinogènesi*. 34 (2): 446-53. doi:10.1093/carcin/bgs343. PMID 23125218.
- ^ Lei YX, Lu Q, Shao C, He CC, Lei ZN, Lian YY (2015). "Perfils d'expressió de gens relacionats amb la reparació de l'ADN en òrgans diana de rata sota exposició al cadmi subcrònic". *Geneta. Mol. Res.* 14(1): 515–24. doi:10.4238/2015.Gener.26.5. PMID 25729986.
- ^ Jump up to:un b c c Arita A, Muñoz A, Chervona Y, Niu J, Qu Q, Zhao N, Ruan Y, Kiok K, Kluz T, Sun H, Clancy HA, Shamy M, Costa M (2013). "Perfils d'expressió gènica en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica de treballadors xinesos de refinaria de níquel amb altes exposicions a níquel i subjectes de control". *Epidemiol del Càncer. Biomarcadors Prev.* 22(2): 261–9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1011. PMC 3565097. PMID 23195993.
- ^ Sol H, Shamy M, Costa M (2013). ?«Níquel i gens epigenètics silenciats». *Gens (Basilea)*. 4 (4): 583–95. doi:10.3390/gens4040583. PMC 3927569. PMID 24705264.

Monti M (2000). *L'ulcera cutànea: approccio multidisciplinare alla diagnosi ed al trattamento* (en italià). Milà: Springer. ISBN 978-88-470-0072-8.

Francesco M (2001). *Trattato di clinica e terapia chirurgica* (italià). Pàdua: Piccin. ISBN 978-88-299-1566-8.

Fishman JR, Parker MG (1991). "Malignitat i ferides cròniques: l'Úlcera de Marjolin". *J. Burn Care Rehabil.* 12 (3): 218–23. doi:10.1097/00004630-199105000-00004. PMID 1885637. [font mèdica poc fiable?]