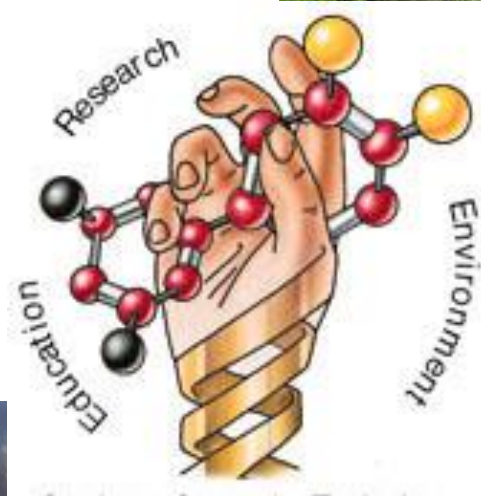


Mutagênese e Carcinogênese

Profa. Ana Paula Loureiro
apmlou@usp.br



Objetivos

- Entender a contribuição de diversos fatores para o processo carcinogênico
- Distinguir lesão em DNA de mutação
- Diferenciar mecanismos genotóxicos de não genotóxicos
- Compreender o papel das lesões em DNA para a carcinogênese

Tópicos

- 1 – Câncer e suas causas
- 2 – Classificação das substâncias quanto à carcinogenicidade para seres humanos
- 3 – Características das substâncias carcinogênicas
- 4 – Mecanismos genotóxicos
- 5 – Mecanismos não genotóxicos
- 6 – Exercício
- 7 – Etapas da carcinogênese química: Iniciação, promoção, progressão (próxima aula)

Parte 1



Câncer e suas causas

O que é câncer?

➤ Definição da *American Cancer Society*

- “grupo de doenças caracterizadas por crescimento descontrolado e migração de células anormais. Se a migração não for controlada, pode resultar na morte.”

➤ Tumor

➤ Dois tipos:

- **Benigno** (não-canceroso) – não é câncer!
 - Não se espalha; pode se tornar maligno em alguns casos.
- **Maligno** (canceroso) – é câncer!
 - Possui o potencial de se espalhar para outros tecidos.

Incidência de câncer X Idade

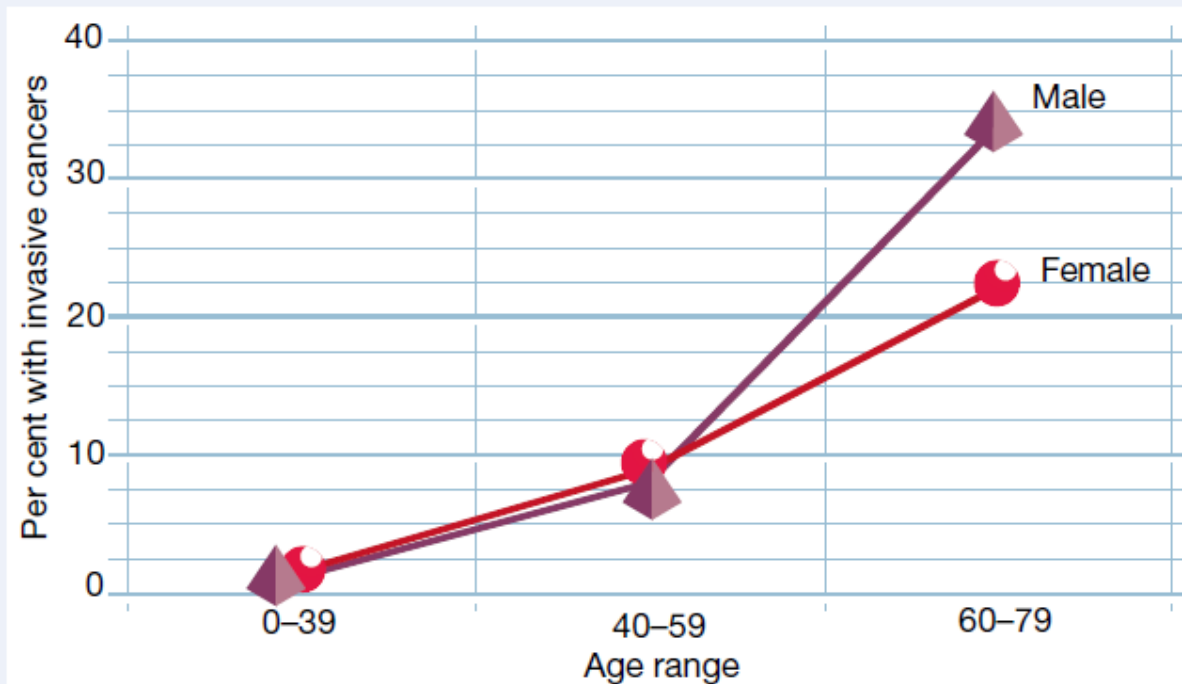


Figure 1 Cancer incidence as a function of age. Incidence of invasive cancer plotted against age ranges reveals exponential increase from age 40–80 years (ref. 1). Purple, male; red, female. Note that beyond age 80, incidence of cancers plateau⁹⁴.

Novos casos em 2018:

~ 18,1 milhões

Bray *et al.*, 2018. *CA: Cancer J Clin.* 68, 394-424.

O que pode contribuir para o aumento exponencial da incidência de câncer a partir dos 40 anos de idade?



Acúmulo de mutações

Alterações metabólicas

Ineficiência de processos de reparo do DNA

Taxas de mortalidade por câncer (*age-standardized*)

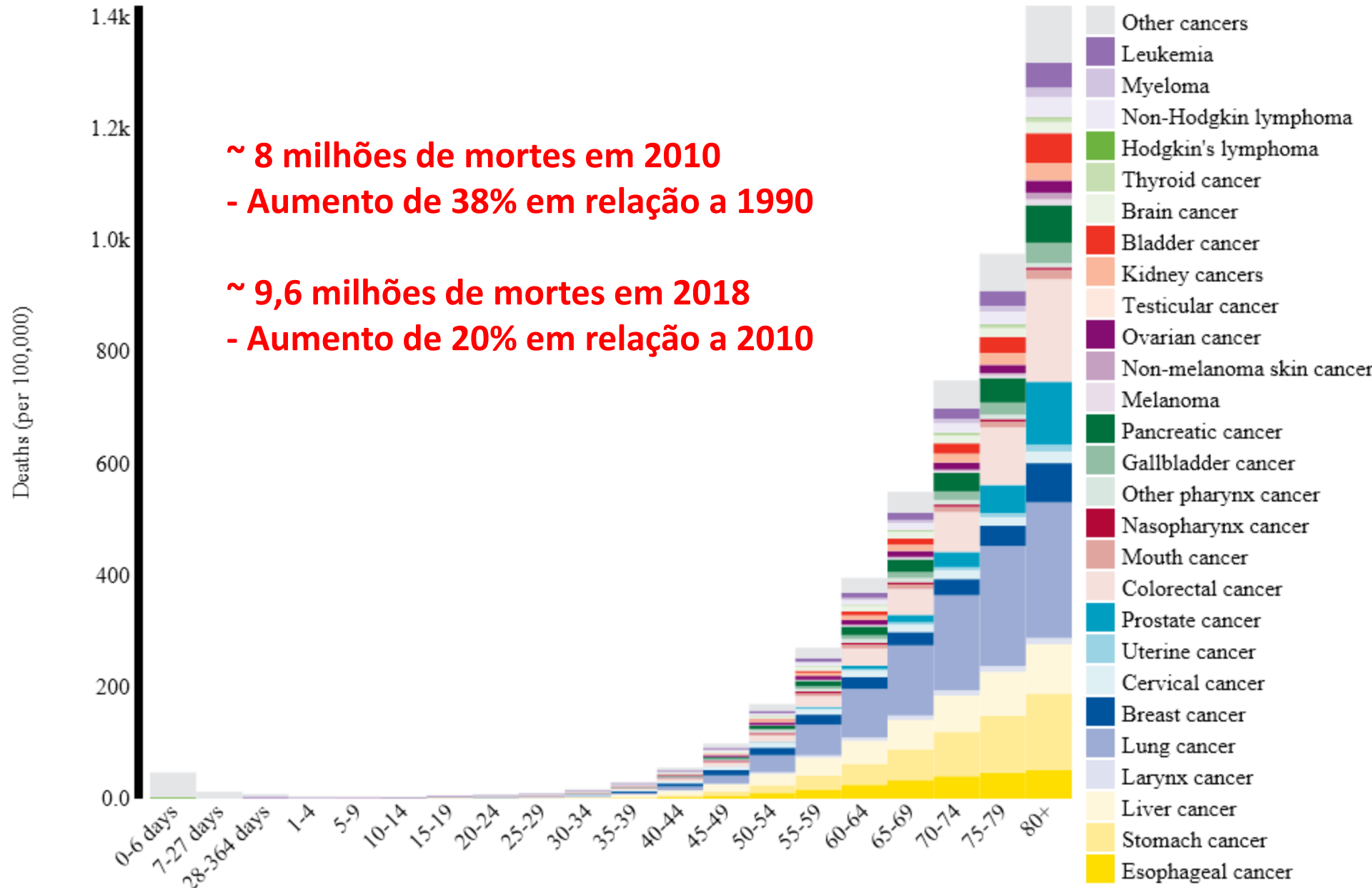


TABLE 1. New Cases and Deaths for 36 Cancers and All Cancers Combined in 2018

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
Leukemia	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
Kidney	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)
Corpus uteri	382,069 (2.1)	89,929 (0.9)
Lip, oral cavity	354,864 (2.0)	177,384 (1.9)
Brain, nervous system	296,851 (1.6)	241,037 (2.5)
Ovary	295,414 (1.6)	184,799 (1.9)
Melanoma of skin	287,723 (1.6)	60,712 (0.6)
Gallbladder	219,420 (1.2)	165,087 (1.7)
Larynx	177,422 (1.0)	94,771 (1.0)
Multiple myeloma	159,985 (0.9)	106,105 (1.1)
Nasopharynx	129,079 (0.7)	72,987 (0.8)
Oropharynx	92,887 (0.5)	51,005 (0.5)
Hypopharynx	80,608 (0.4)	34,984 (0.4)
Hodgkin lymphoma	79,990 (0.4)	26,167 (0.3)
Testis	71,105 (0.4)	9,507 (0.1)
Salivary glands	52,799 (0.3)	22,176 (0.2)
Anus	48,541 (0.3)	19,129 (0.2)
Vulva	44,235 (0.2)	15,222 (0.2)
Kaposi sarcoma	41,799 (0.2)	19,902 (0.2)
Penis	34,475 (0.2)	15,138 (0.2%)
Mesothelioma	30,443 (0.2)	25,576 (0.3)
Vagina	17,600 (0.1)	8,062 (0.1)
All sites excluding skin	17,036,901	9,489,872
All sites	18,078,957	9,555,027

Source: GLOBOCAN 2018.

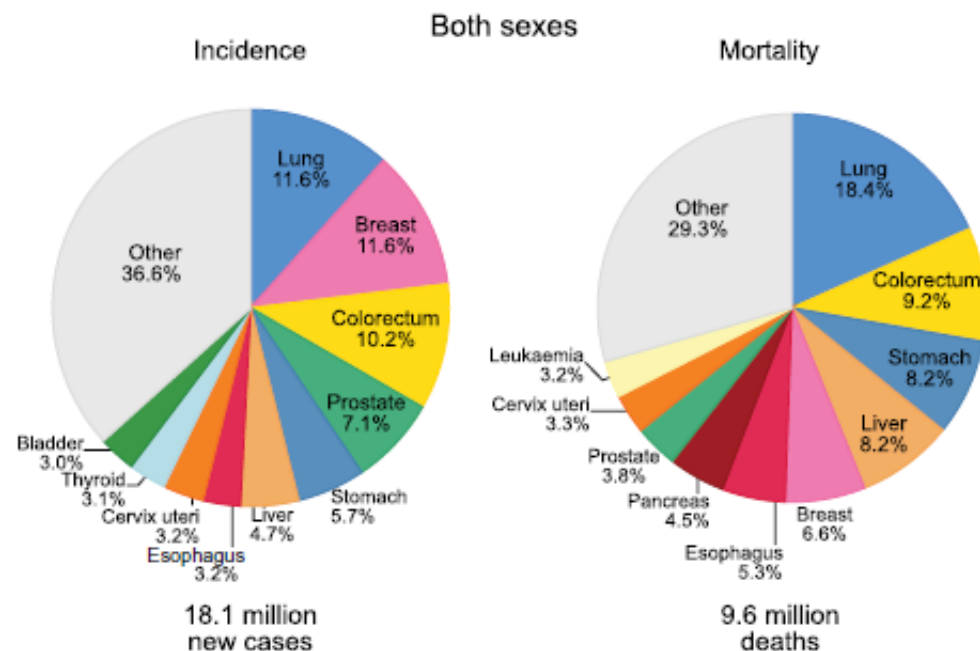
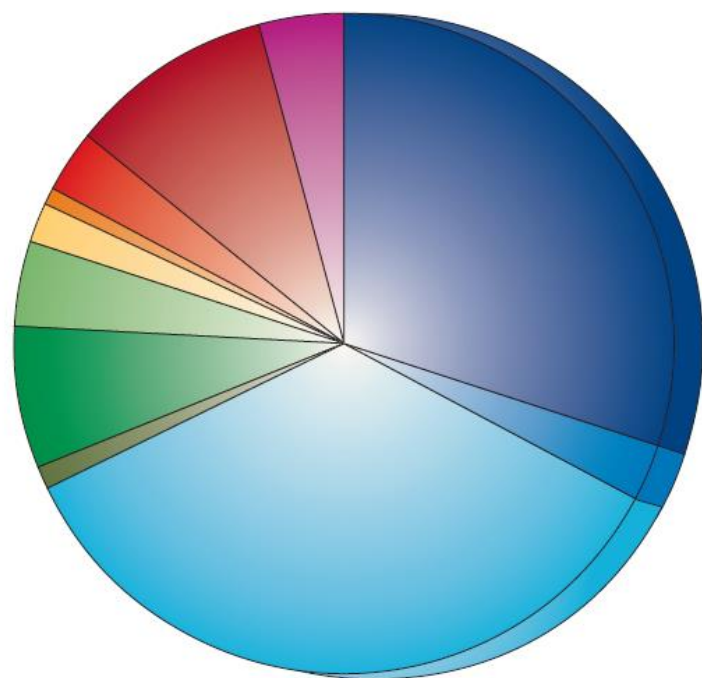


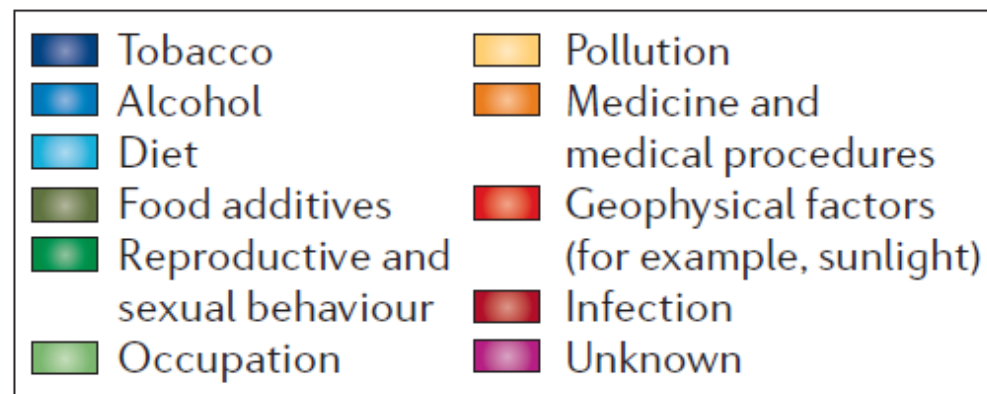
FIGURE 4. Pie Charts Present the Distribution of Cases and Deaths for the 10 Most Common Cancers in 2018 for (A) Both Sexes, (B) Males, and (C) Females. For each sex, the area of the pie chart reflects the proportion of the total number of cases or deaths; nonmelanoma skin cancers are included in the "other" category. Source: GLOBOCAN 2018.

Causas do câncer

De todos os casos de câncer, **70 a 90%** estão associados a fatores ambientais, comportamentais e dieta



Proporções de casos de câncer atribuídos a fatores não-hereditários



Colditz GA *et al.* (2006) Epidemiology—identifying the causes and preventability of cancer?
Nat. Rev. Cancer. **7**: 2–9 doi:10.1038/nrc1784

O que no ambiente, comportamento e dieta favorece o desenvolvimento de câncer?



- a) Substâncias mutagênicas
- b) Substâncias carcinogênicas, não necessariamente mutagênicas
- c) Substâncias que se ligam ao DNA
- d) Substâncias que afetam o controle da proliferação celular

Exposição humana a carcinógenos

FONTE	CARCINÓGENO
ENDÓGENO	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
OCUPACIONAL	Solventes, metais, agrotóxicos, substâncias utilizadas na síntese de plásticos
DIETA	Cozimento de alimentos - aminas heterocíclicas Conservantes, Contaminantes - bissulfito de sódio, ácido nitroso, aflatoxina
ESTILO DE VIDA	Tabaco, Sol (luz UV)
MEDICAMENTO	Antineoplásicos
RADIAÇÃO	Raio X, radioterapia, testes nucleares
POLUIÇÃO	Efluentes industriais, gases de veículos, agrotóxicos, produtos da queima de matéria orgânica
BIOLÓGICO	Infecção crônica por vírus, bactérias

TRABALHO E CÂNCER

Tumores podem estar relacionados à ocupação

TIPOS DE CÂNCER

POSSÍVEIS AGENTES CAUSADORES

Bexiga

Aminas aromáticas, benzeno, benzidina, cromo, fumo, poeira de metais, agrotóxicos, hpa (hidrocarboneto policíclico aromático), óleos e petróleo

Cavidade oral, faringe e laringe

Agrotóxicos, amianto, formaldeído, fuligem de carvão e poeiras de madeira, couro, cimento, cereais, tecidos, sílica e solventes orgânicos

Cérebro

Agrotóxicos, arsênico, radiação, ondas e campo eletromagnético, chumbo, mercúrio e óleo mineral

Estômago e esôfago

Poeiras da construção civil, de carvão e de metal, vapores de combustíveis fósseis, óleo mineral, herbicidas e ácido sulfúrico

Leucemias e mielodisplasias

Acrinonitrila, aminas aromáticas, agrotóxicos, antineoplásicos, benzeno, butadieno, compostos halogenados, óxidos de metais, radiação e solventes

Mama

Agrotóxicos, benzeno, campos eletromagnéticos de baixa frequência, campos magnéticos, compostos orgânicos voláteis, hormônios e dioxinas

Câncer do revestimento dos órgãos internos

Amianto

Pâncreas

Agrotóxicos, estireno, cloreto de vinila, epicloridina e solventes

Pulmão

Antineoplásicos, amianto, arsênico, asfalto, cádmio, chumbo, emissão de forno de coque e de gases combustíveis, fuligem, gases (amônia, óxido de nitrogênio, dióxido de cloro e enxofre), inseticidas não arsenicais, manganês, níquel, sílica e poeiras de carvão, madeira, quartzo e cimento, urânio e radiação ionizante

OCUPAÇÕES

Cabeleireiro, maquinista, mineiro, metalúrgico, motorista de caminhão, pintor, ferroviário, tecelão e trabalhador em forno de coque

Açougueiro, barbeiro, cabeleireiro, carpinteiro, encanador, instalador de carpete, mecânico de automóvel, mineiro, moldador e modelador de vidro, oleiro e pintor

Serviços elétricos e de telefonia, e trabalho rural

Engenheiros electricista e mecânico, trabalhadores de extração de petróleo, motoristas de veículos a motor, trabalhadores de lavanderias, trabalhadores da indústria eletrônica e trabalhadores em limpeza

Trabalhador do setor elétrico e trabalhador da cadeia de petróleo

Cabeleireiro, operador de rádio e telefone, enfermeiro e auxiliar de enfermagem, comissário de bordo e trabalho noturno

Borracheiro, maquinista, mecânico, pintor e torneiro mecânico

Trabalho rural e trabalhadores de manutenção industrial

Bombeiro hidráulico, encanador, electricista, mecânico de automóvel, mineiro, pintor, soldador, trabalho com isolamento, trabalho em navios e docas, trabalho na conservação de couro, trabalho na limpeza e manutenção e soprador de vidro

Fonte: Instituto Nacional do Câncer

Folha de São Paulo 01/05/2012

Vinte mil pessoas terão câncer por causa do emprego

VENCESLAU BORLINA FILHO
DO RIO

Estimativa do INCA



4% dos 518.510 indivíduos diagnosticados com câncer em 2012 tiveram como causa o trabalho

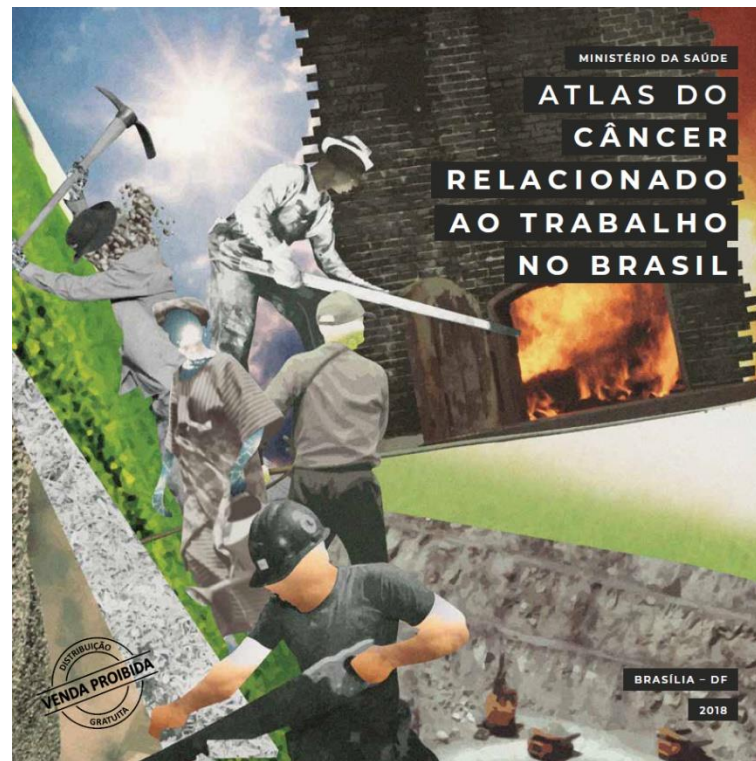
A proporção de casos de câncer atribuídos a exposição ocupacional pode variar de 4 a 40%

Maior nos países em desenvolvimento devido aos procedimentos ineficientes de segurança e do uso de tecnologias obsoletas

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA)



Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho



Objetivo dos documentos

Auxiliar no planejamento, priorização e tomada de decisão nas ações de vigilância em saúde do trabalhador, a fim de subsidiar profissionais de saúde da área de vigilância, gestores estaduais e municipais de saúde, trabalhadores, entidades de representação e demais profissionais em seus respectivos campos de atuação quanto à prevenção do câncer relacionado ao trabalho.

Primeiro estudo a estimar a fração de câncer atribuível a fatores de risco modificáveis no Brasil

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0148761 February 10, 2016

1 / 13



RESEARCH ARTICLE

The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020

Gulnar Azevedo e Silva^{1*}, Lenildo de Moura², Maria Paula Curado^{3,4}, Fabio da Silva Gomes⁵, Ubirani Otero⁵, Leandro Fórnias Machado de Rezende⁶, Regina Paiva Daumas⁷, Raphael Mendonça Guimarães⁸, Karina Cardoso Meira⁹, Iuri da Costa Leite⁷, Joaquim Gonçalves Valente⁷, Ronaldo Ismério Moreira¹⁰, Rosalina Koifman⁶, Deborah Carvalho Malta¹¹, Marcia Sarpa de Campos Mello⁵, Thiago Wagnos Guimarães Guedes¹, Paolo Boffetta¹²

The highest attributable fractions were estimated for **tobacco smoking, infections, low consumption of fruits and vegetables, excess weight, reproductive factors, and physical inactivity.**

Strategies for primary prevention of tobacco smoking and control of infection and the promotion of a healthy diet and physical activity should be the main priorities in policies for cancer prevention in the country.

Parte 2



Classificação das substâncias quanto à carcinogenicidade para seres humanos

1907 – Início do processo de registro de compostos químicos promovido pela *American Chemical Society*.

12.000 compostos catalogados

2016 – **+116 milhões** de compostos catalogados



ACS | Journals | C&EN | CAS | Languages ▾

Site Search

Log In To:

Products

Content

Training

Contact Us

News

About CAS

Content

▶ Chemical Substances
References
Reactions
Chemical Suppliers
Regulated Chemicals

Chemical Industry Notes
Markush
At a Glance

Home > Content > Chemical Substances

CAS REGISTRY - The gold standard for chemical substance information

CAS REGISTRYSM contains more than 116 million unique organic and inorganic chemical substances, such as alloys, coordination compounds, minerals, mixtures, polymers and salts, and more than 66 million sequences—more than any other database of its kind.

When you need to positively identify a chemical substance, you can rely on the authoritative source for chemical names and structures of CAS REGISTRY. You can also identify your substance of interest by its [CAS Registry Number](#)[®], which is universally used to provide a unique, unmistakable identifier for chemical substances.

You can also use CAS REGISTRY to locate

- literature references to the substance
- [experimental and predicted property data](#) (boiling and melting points, etc.)
- CA Index Names and synonyms
- commercial availability
- preparative methods
- spectra

CAS Content

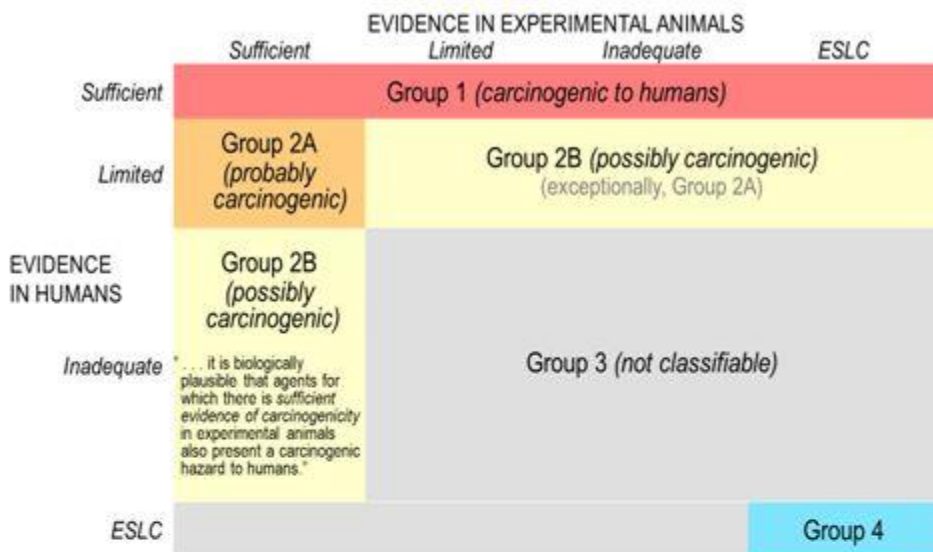
- [Chemical Substances](#) - CAS REGISTRY
- [References](#) - CAPLUS
- [Reactions](#) - CASREACT
- [Chemical Suppliers](#) - CHEMCATS
- [Regulated Chemicals](#) - CHEMLIST
- [Chemical Industry Notes](#) - CIN
- [Markush](#) - MARPAT

100 Millionth Substance

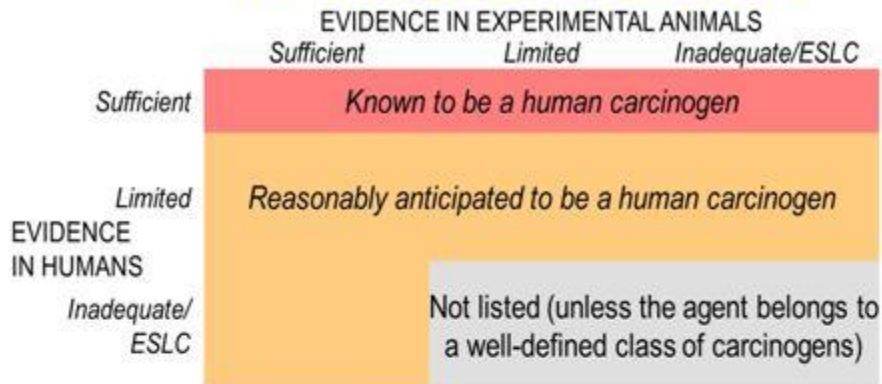
In honor of CAS REGISTRY reaching 100 Million substances we compiled some fun facts.

<http://www.cas.org>

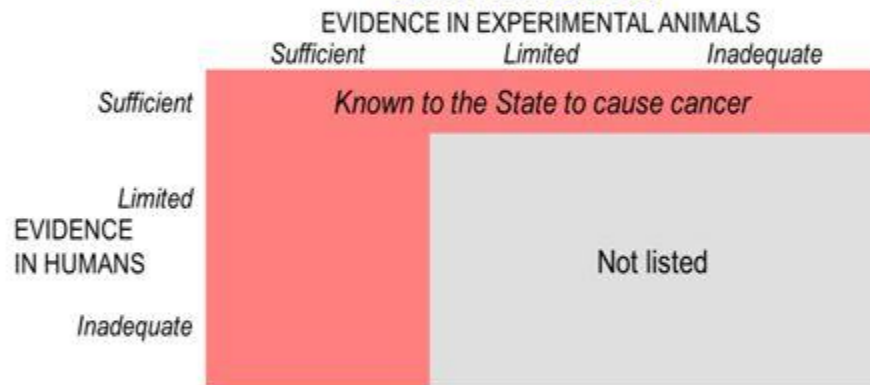
IARC



NTP (Report on Carcinogens)



California EPA



US EPA (Cancer classification)

1986 Guidelines	1999 Interim Guidelines	2005 Guidelines
A: Human carcinogen	Carcinogenic to humans	Carcinogenic to humans
B1: Probable human carcinogen (limited human data)	Likely to be carcinogenic to humans	Likely to be carcinogenic to humans
B2: Probable human carcinogen (inadequate or no human data)	Suggestive evidence of carcinogenicity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential	Suggestive evidence of carcinogenic potential
C: Possible human carcinogen	Data inadequate for assessment of human carcinogenic potential	Inadequate information to assess carcinogenic potential
D: Not classifiable	Not likely to be carcinogenic to humans	Not likely to be carcinogenic to humans

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals



ESLC, evidence suggests lack of carcinogenicity

IARC Carcinogen Classification

GROUP	MEANING	AGENTS
1	Carcinogenic to humans	118 Includes tobacco, alcohol, and processed meat
2A	Probably carcinogenic to humans	75 Includes anabolic steroids, UV radiation, and red meat
2B	Possibly carcinogenic to humans	288 Includes coffee (urinary bladder) gasoline, and nickel
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	503 Includes caffeine, tea, and acrylic fibers,
4	Probably not carcinogenic to humans	1 Caprolactam: common synthetic polymer

Substâncias e circunstâncias carcinogênicas

IARC – Grupo 1

~ 100



Substâncias carcinogênicas para seres humanos

Exs.: benzeno, benzidina, cádmio, berílio, cromo VI, óxido de etileno, formaldeído, cloreto de vinila, sílica, etc

















Circunstâncias de exposição carcinogênicas para humanos

Exs.: produção de alumínio, manufatura e reparo de calçados, produção de coque, indústria da borracha, etc

Ao ler uma notícia como essa, qual a sua reação quanto ao uso do aspartame? Por quê?

Potencial de algo causar câncer segundo classificação da OMS

Aspartame foi incluído em grupo de substâncias 'possivelmente cancerígenas'

Maior nível de certeza	GRUPO 1 Cancerígeno	 Cigarro (tabaco)
	Evidências suficientes de câncer em seres humanos	 Radiação solar
		 Bebida alcoólica
		 Radiação ionizante
GRUPO 2A Provavelmente cancerígeno	 Frituras	
Evidências limitadas de câncer em seres humanos e suficientes em animais	 DDT (pesticida)	
	 Carne vermelha	
	 Trabalho noturno	
GRUPO 2B Possivelmente cancerígeno	 Escapamento de motor	
Evidências limitadas de câncer em seres humanos e menos que suficientes em animais	 Ocupação de cabeleireiro ou barbeiro	
	 Chumbo	
	 Aspartame INCLUÍDO	
GRUPO 3 Não classificado	 Café	
Menor nível de certeza	Evidências inadequadas de câncer em seres humanos e em animais	 Óleo
	 Mercúrio	
	 Paracetamol	

- Nunca mais consumo algo com aspartame.
- Vou fazer um checkup imediatamente, pois consumo aspartame direto há anos. Posso estar com câncer.
- A classificação acende um alerta, mas ninguém consome tanto aspartame a ponto de desenvolver câncer por isso.
- Vou ser vigilante quanto ao meu uso de aspartame, consumindo o estritamente necessário e escolhendo opções mais saudáveis.

Parte 3



Características das substâncias carcinogênicas

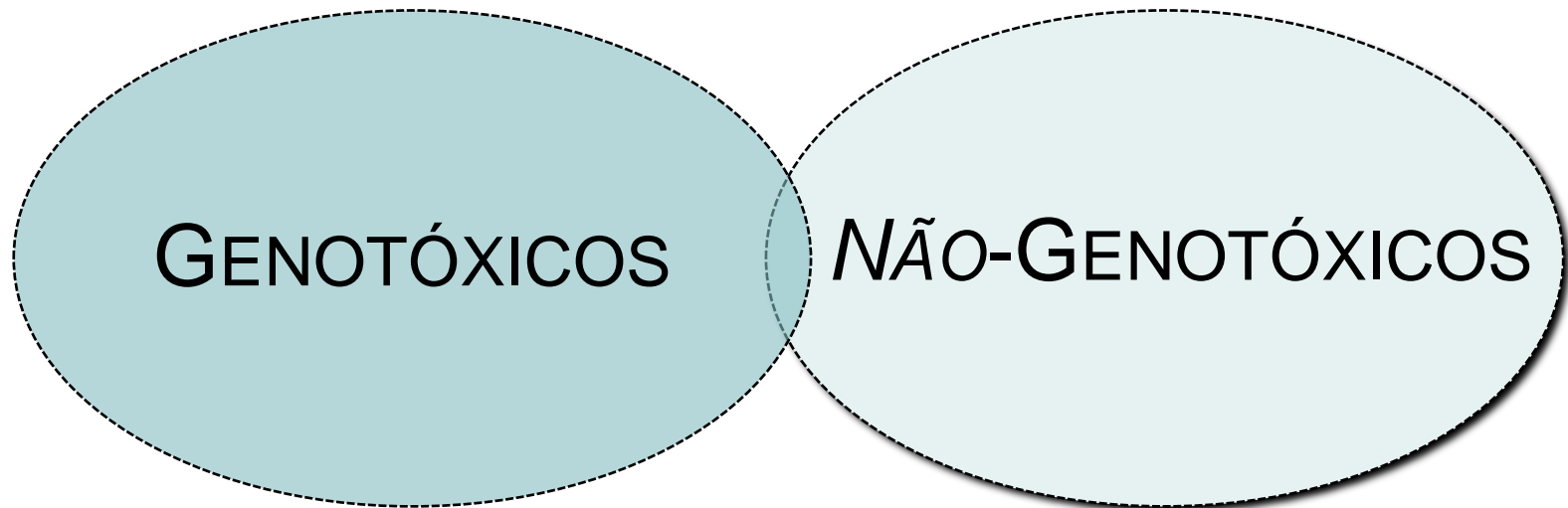
Características das substâncias carcinogênicas

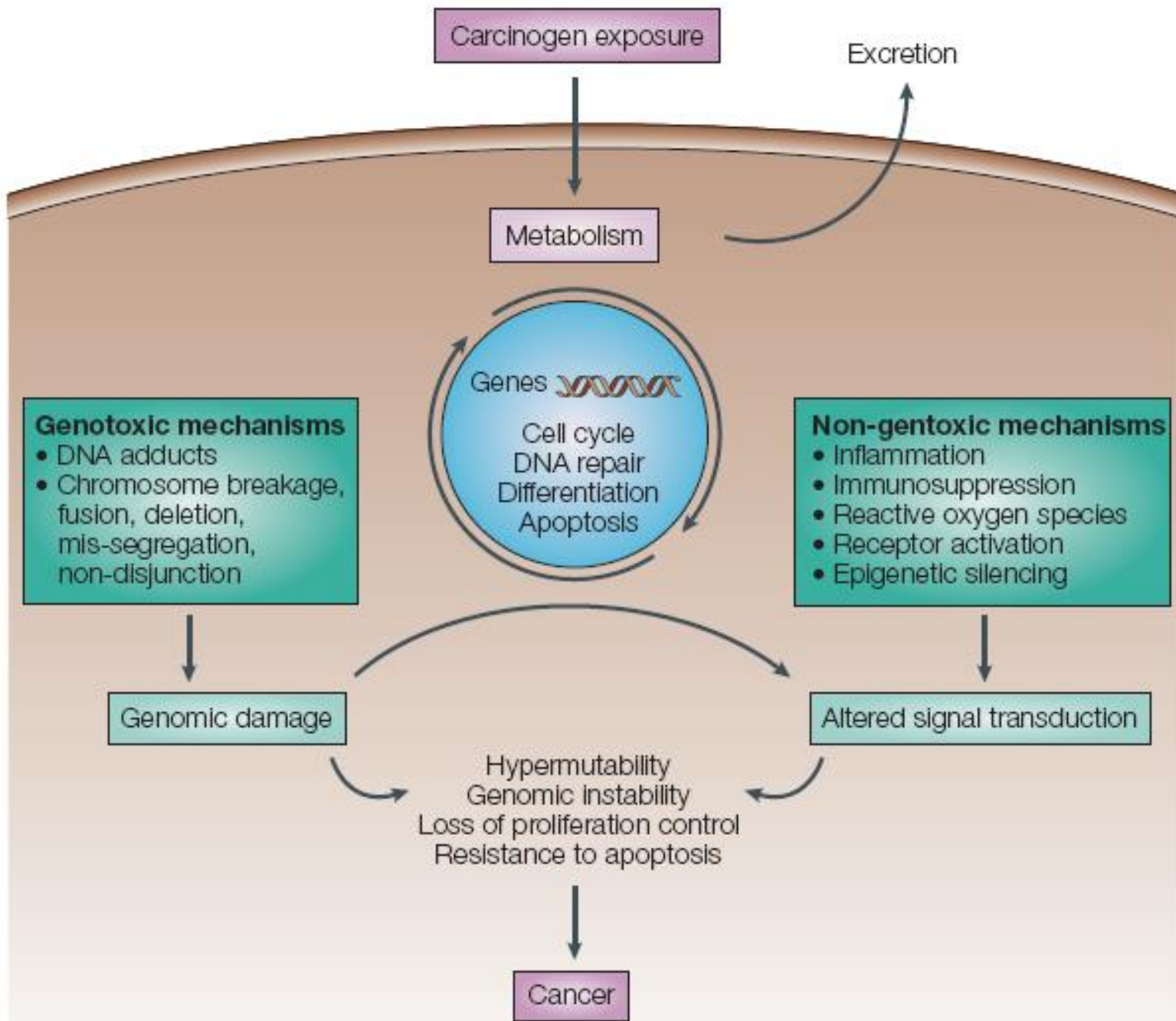
- Agem como **eletrófilos** diretamente ou após ativação metabólica
- **Genotóxicas**
- Alteram o reparo do DNA ou causam instabilidade genômica
- Induzem **alterações epigenéticas**
- Induzem estresse redox
- Induzem inflamação crônica
- Imunossupressoras
- Modulam efeitos mediados por receptor
- Causam imortalização
- Alteram a proliferação ou morte celular, ou o fornecimento de nutrientes

*Environmental Health
Perspectives* **124**, 713-
721, 2016

Agentes carcinogênicos

MECANISMOS DE AÇÃO





O que são substâncias genotóxicas?



- a) Substâncias carcinogênicas
- b) Substâncias indutoras de proliferação celular
- c) Substâncias que lesam o DNA

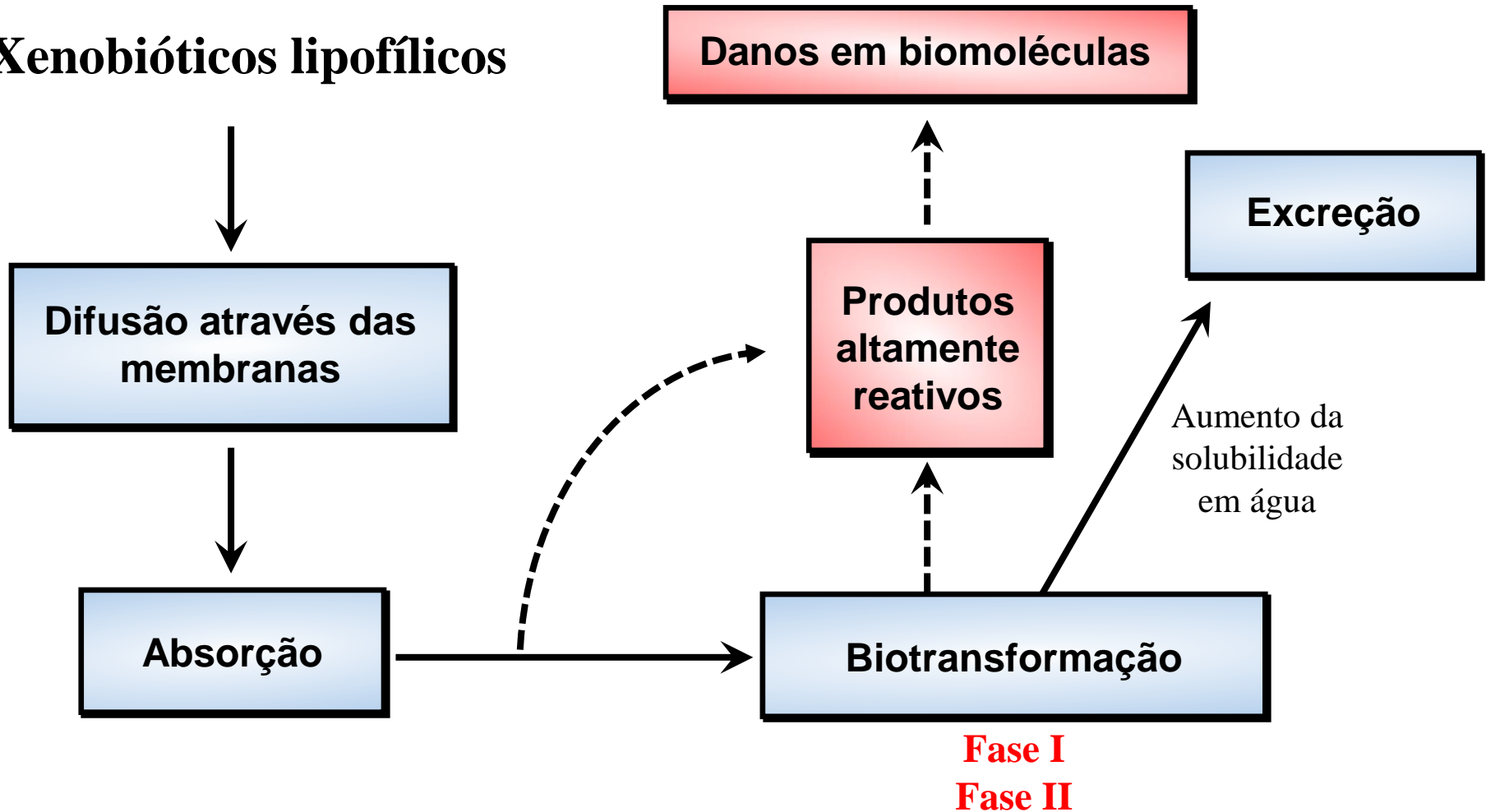
Parte 4



Mecanismos genotóxicos

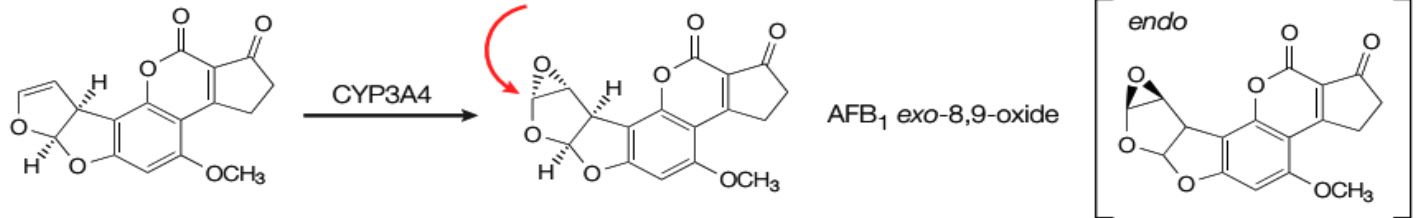
BIOTRANSFORMAÇÃO X ATIVAÇÃO DE XENOBIÓTICOS

Xenobióticos lipofílicos

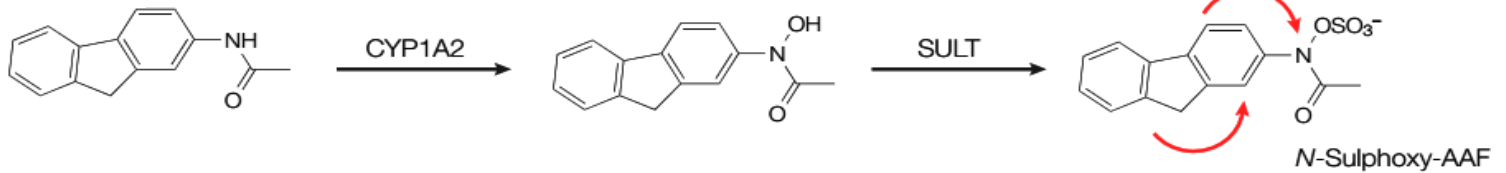


BIOATIVAÇÃO DE XENOBIÓTICOS

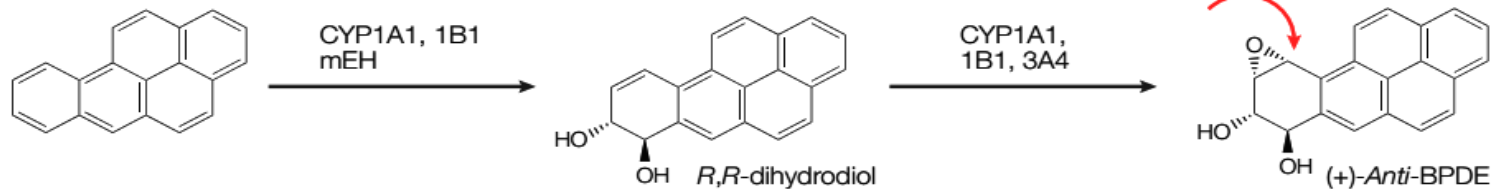
Aflatoxin B₁



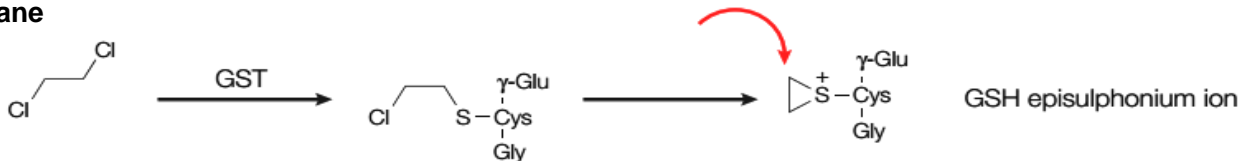
Acetylaminofluorene



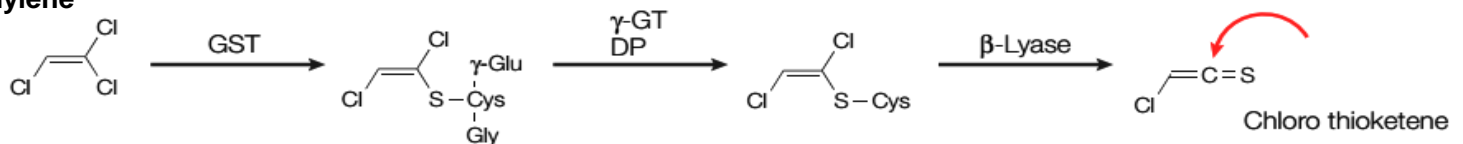
Benzo[a]pyrene



Dichloroethane

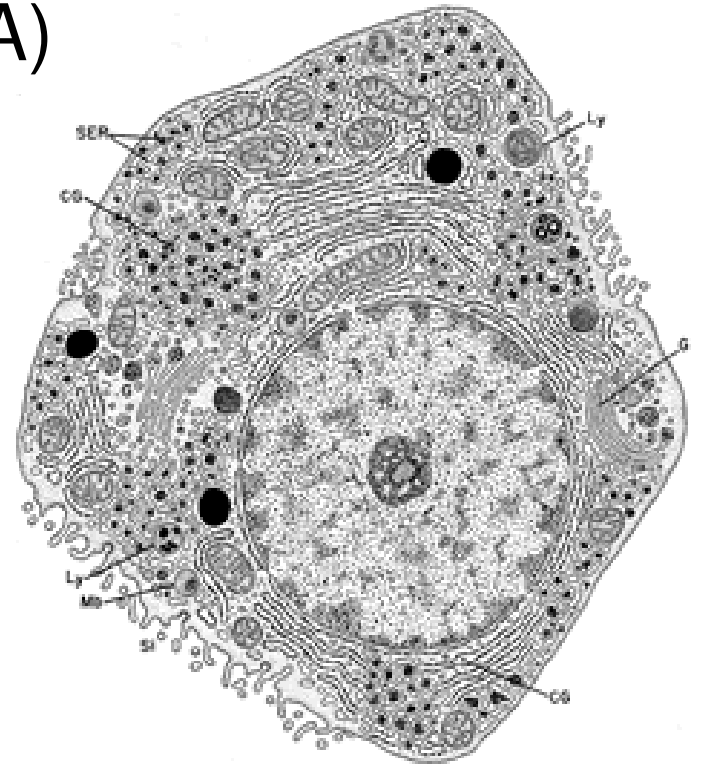


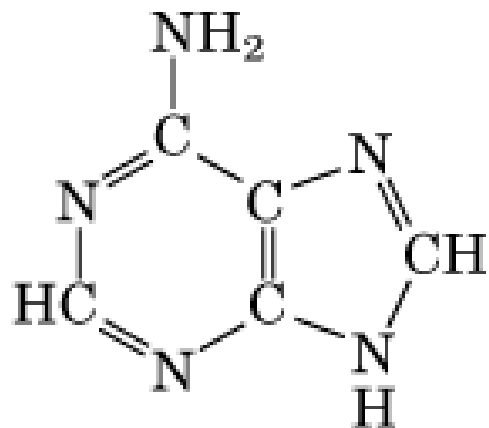
Trichloroethylene



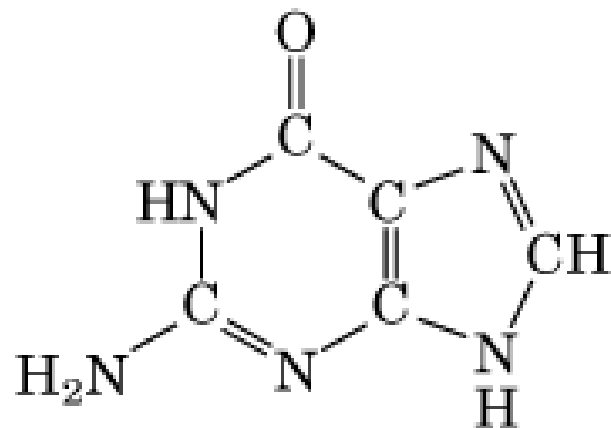
Lesões em Biomoléculas

- Ácidos nucleicos (DNA, RNA)
- Proteínas
- Lipídios



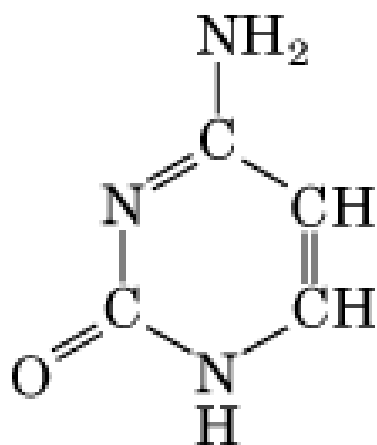


Adenine

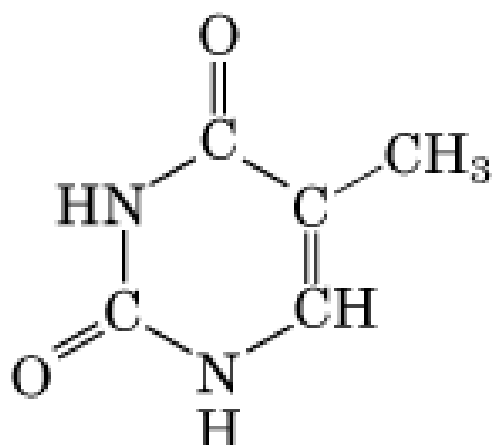


Guanine

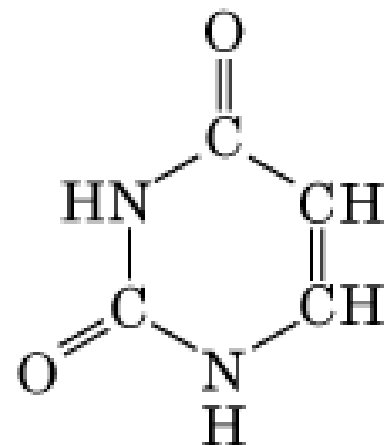
Purines



Cytosine

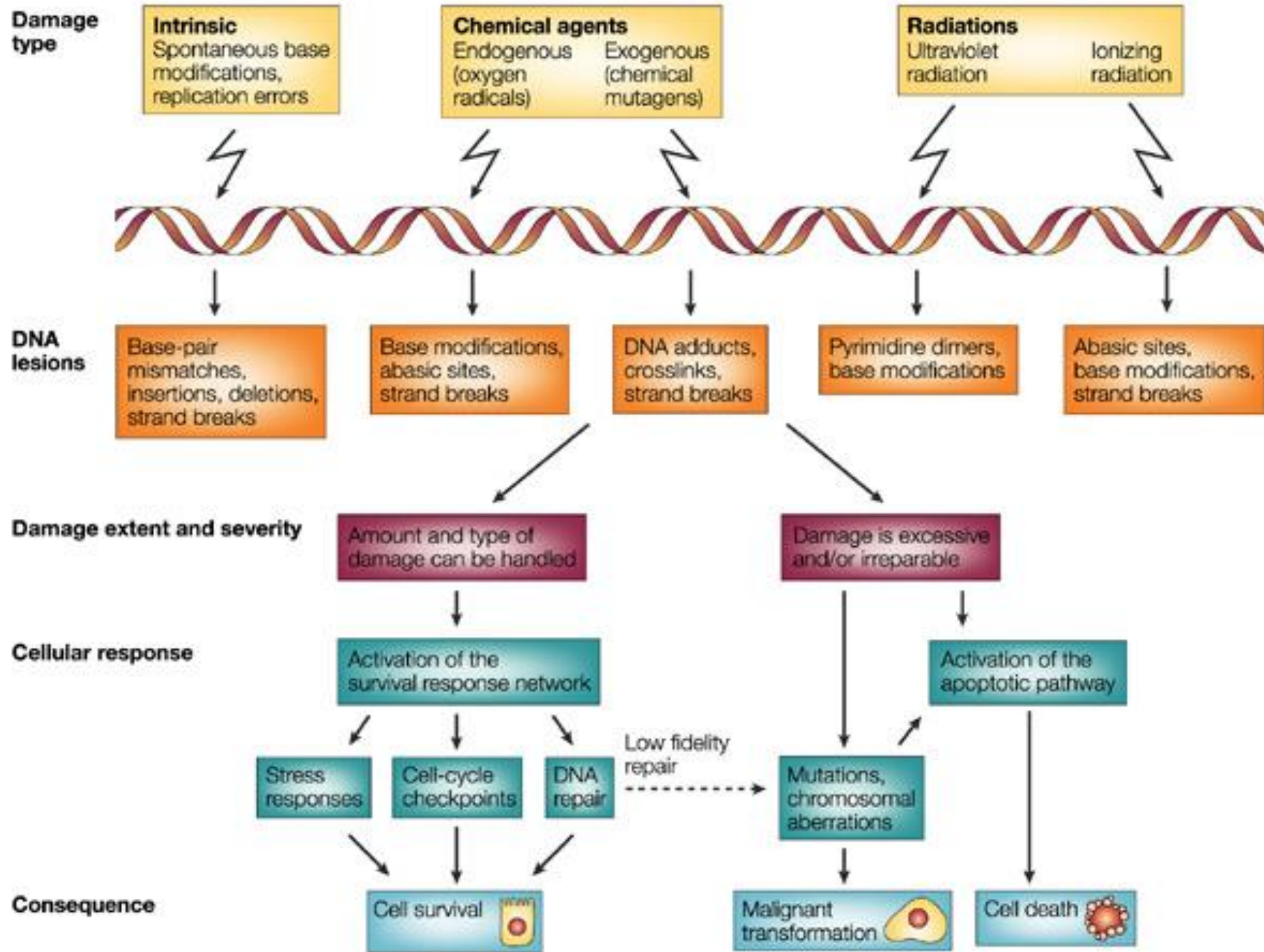


Thymine
(DNA)

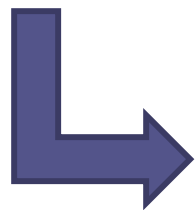


Uracil
(RNA)

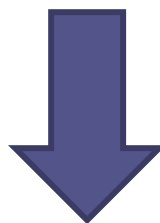
Pyrimidines



- O conhecimento da genotoxicidade de uma substância é uma das necessidades primárias da Toxicologia Regulatória

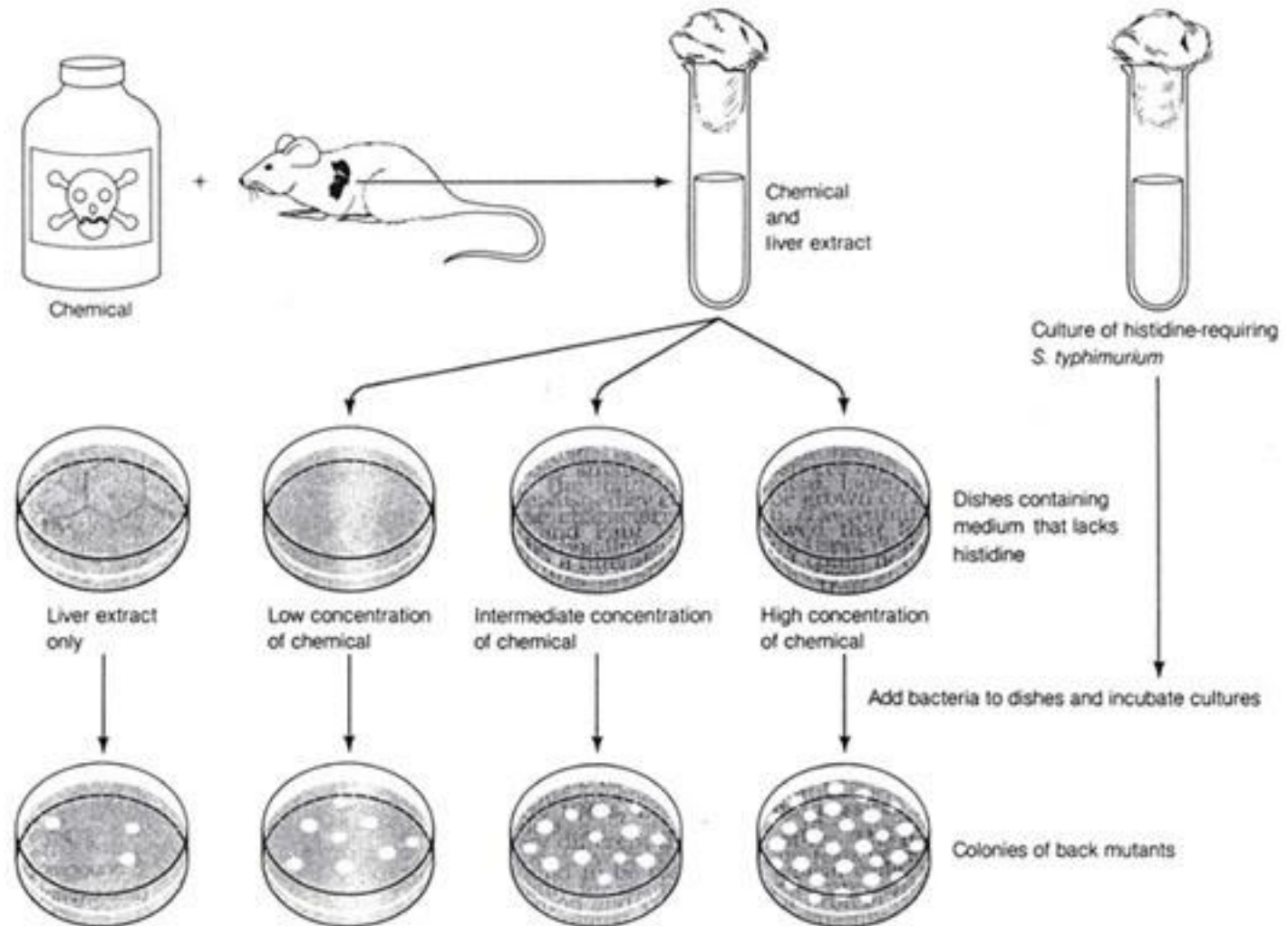


Alertas estruturais e química mecanística associada à indução de lesões em DNA



Conhecimento importante para atender à legislação atual sobre manufatura e uso de substâncias com perfil apropriado de segurança toxicológica

Ensaio de Genotoxicidade



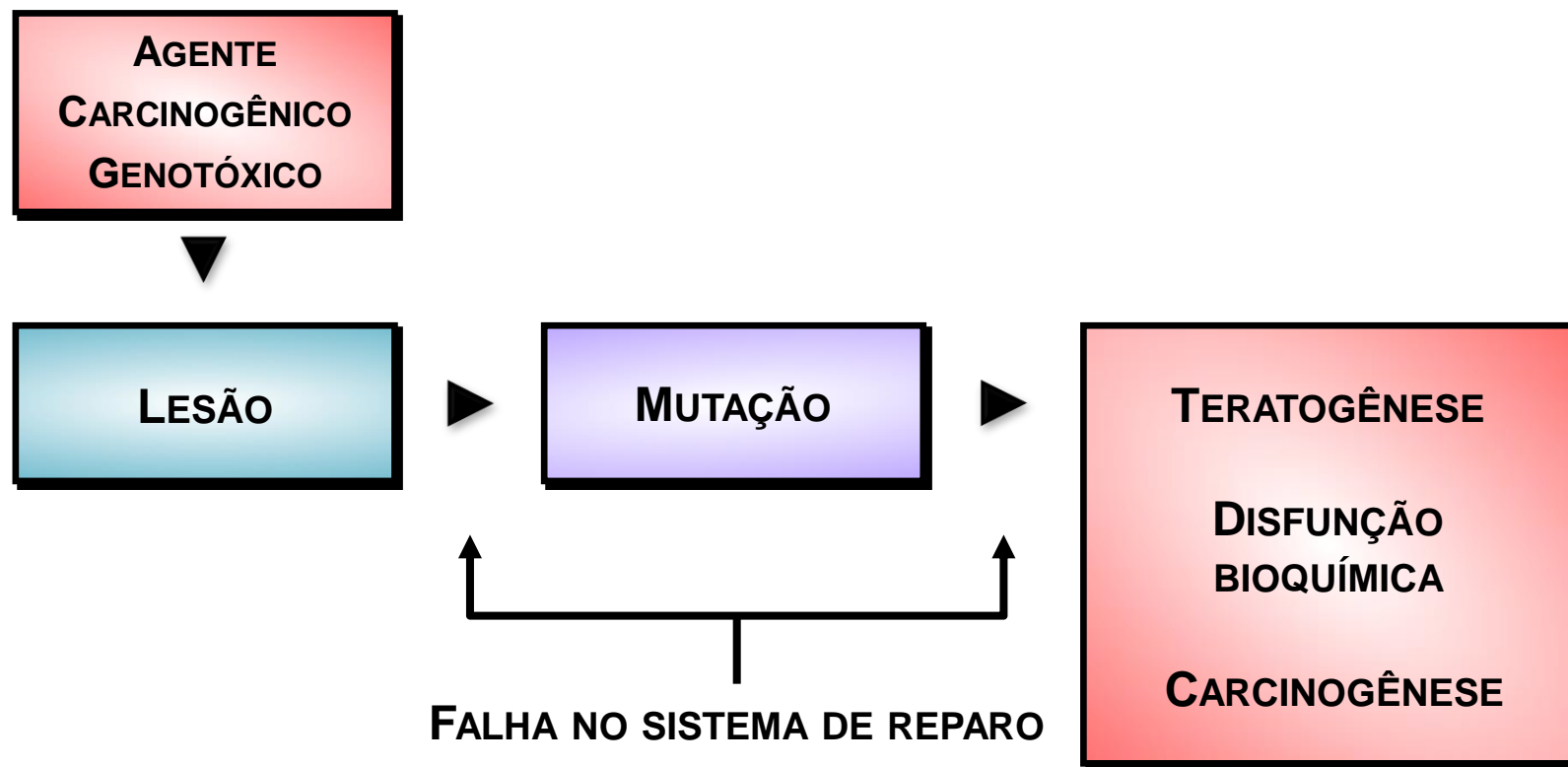
Teste de Ames: método de triagem mais utilizado para detectar substâncias carcinogênicas genotóxicas, sendo validado em larga escala por diversos laboratórios

Teste de Ames

Utilizado também para submissão de dados para agências reguladoras com a finalidade de registro ou aceite de muitas substâncias. Diretrizes internacionais foram desenvolvidas para assegurar a uniformidade dos procedimentos

Mortelmans e Zeiger (2000)
Mutat. Res. 455, 29-60

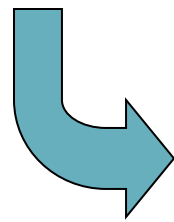
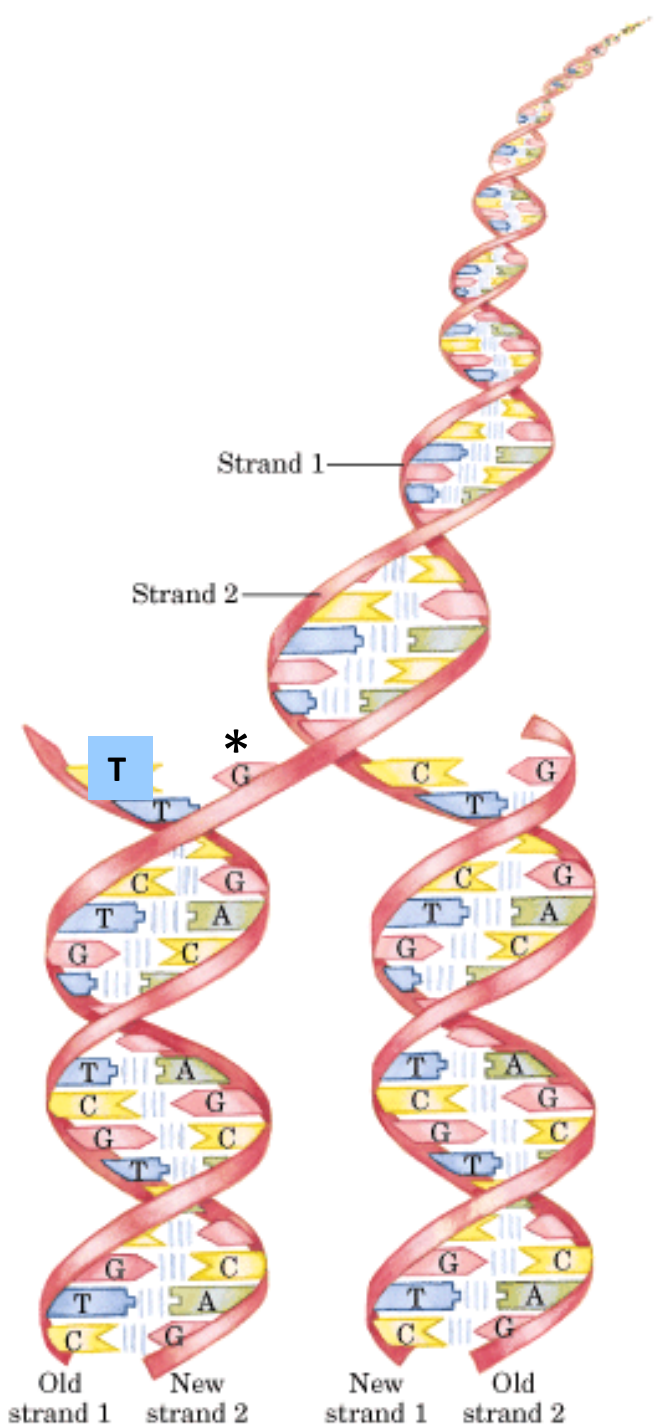
Lesão ≠ Mutação



Mutações espontâneas:

1-10/100 000 000

1-10/100 000 000 000

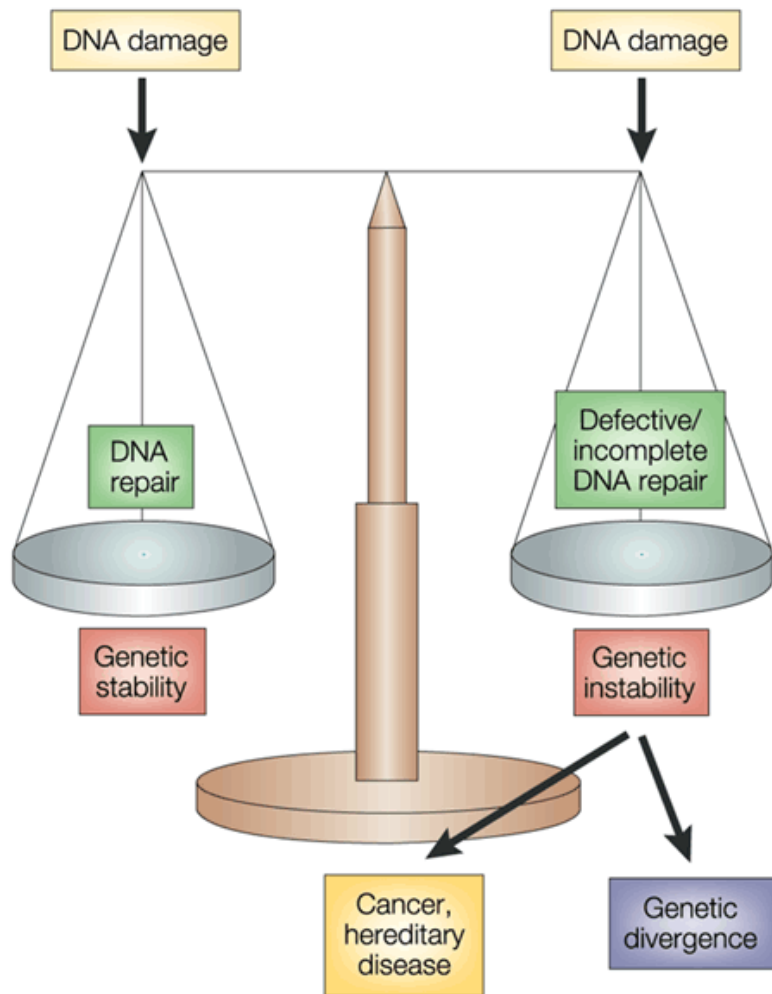


Fidelidade das DNA polimerases e proteínas acessórias juntamente com a atividade corretora.

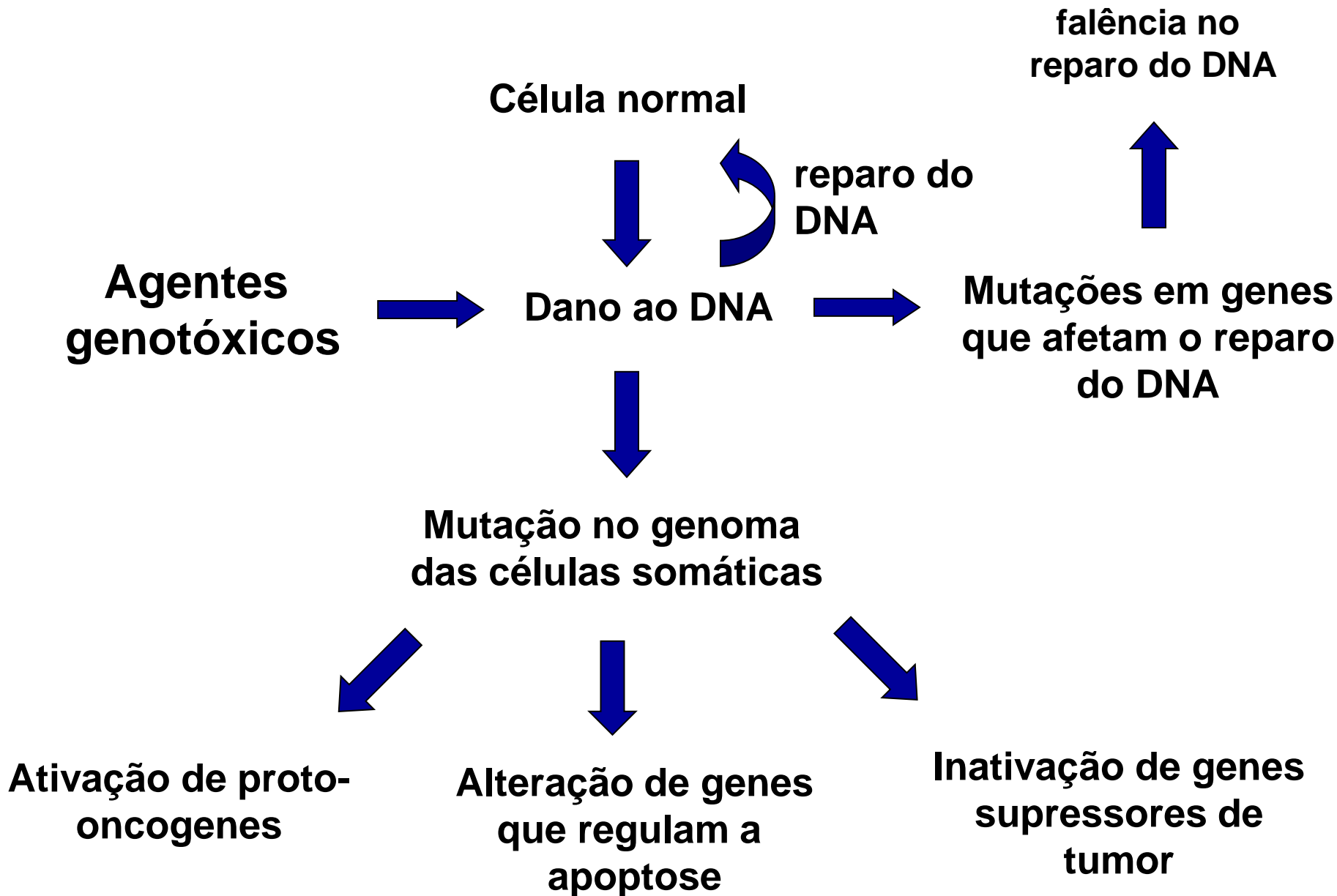
Mutação → alteração da sequência de bases do DNA que é transmitida para as células filhas.

Lesões X Reparo

Defesas celulares contra lesões em seu material genético



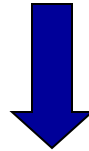
DNA REPAIR PATHWAYS	
<i>BER</i>	<i>base excision repair</i>
<i>HR</i>	<i>homologous recombination</i>
<i>MMR</i>	<i>mismatch repair</i>
<i>NER</i>	<i>nucleotide excision repair</i>
<i>NHEJ</i>	<i>non-homologous end-joining</i>



Ativação de proto-oncogenes



Alteração de genes que regulam a apoptose



Inativação de genes supressores do tumor



Expressão de produtos de genes alterados e perda dos produtos de genes regulatórios



**Expansão clonal
Mutações adicionais
(progressão)**

câncer

Quais os requisitos para que lesões induzidas no DNA propiciem o desenvolvimento de câncer?



- a) Que as lesões sejam estáveis, persistam no DNA e favoreçam o pareamento errado de bases no momento da replicação
- b) Que as lesões ocorram em genes supressores de tumor e proto-oncogenes, mesmo sendo reparadas
- c) Que as lesões bloqueiem a replicação do DNA

Parte 5



Mecanismos não genotóxicos

Carcinógenos não genotóxicos

Carcinógenos NÃO genotóxicos podem levar à alteração da expressão de genes que participam da regulação do ciclo celular. Células se reproduzem anormalmente, mas a causa primária não é lesão no DNA (agentes não são diretamente mutagênicos)

Mecanismos não genotóxicos

Table 8-10

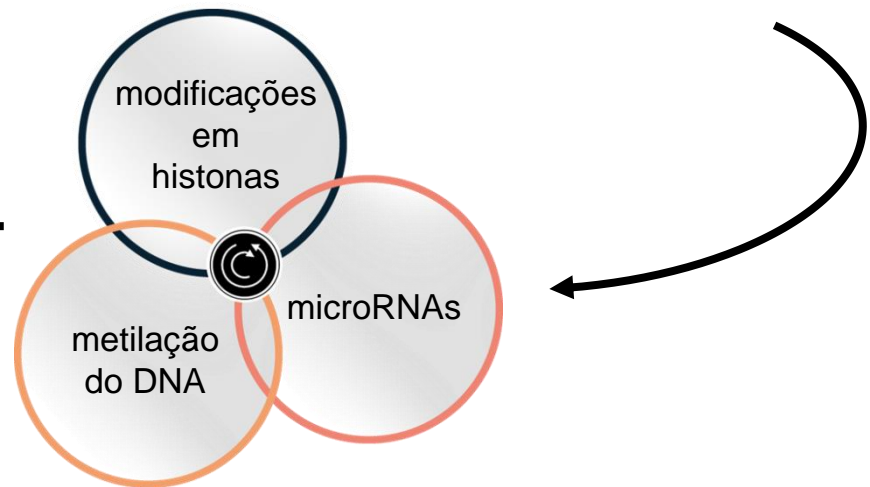
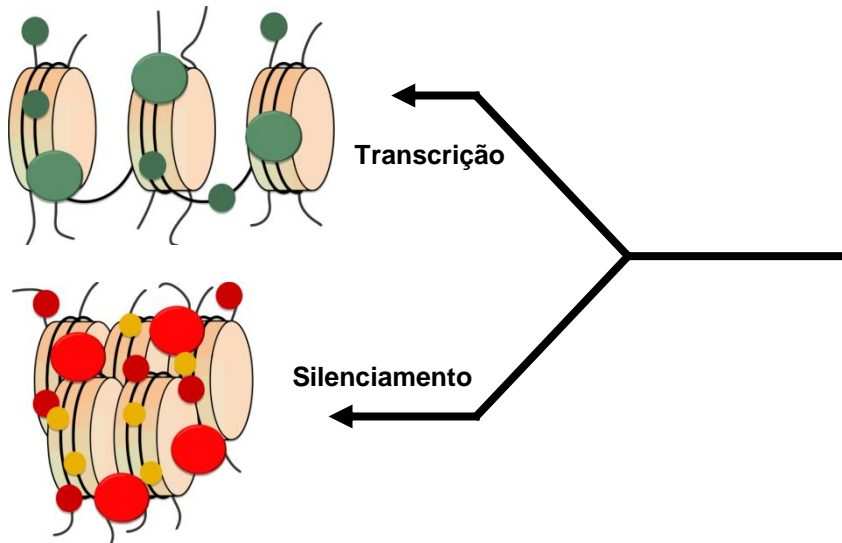
Proposed Modes of Action for Selected Nongenotoxic Chemical Carcinogens

MODE OF ACTION	EXAMPLE
<i>Cytotoxicity</i>	Chloroform Melamine
<i>α_{2u}-Globulin-binding</i>	D-limonene, 1,4-dichlorobenzene
<i>Receptor mediated CAR</i> <i>PPARα</i>	Phenobarbital Trichloroethylene Perchloroethylene Diethylhexylphthalate Fibrates (e.g., clofibrate)
<i>AhR</i>	TCDD Polychlorinated biphenyls (PCBs) Polybrominated biphenyls (PBBs)
<i>Hormonal</i>	Biogenic amines Steroid and peptide hormones DES Phytoestrogens (bisphenol-A) Tamoxifen
<i>Altered methylation</i>	Phenobarbital Choline deficiency Diethanolamine
<i>Oxidative stress inducers</i>	Ethanol TCDD Lindane Dieldrin Acrylonitrile

Alterações epigenéticas



“qualquer mudança potencialmente estável e hereditária na expressão dos genes que ocorre sem uma alteração na sequência de DNA”



Mecanismos de carcinogênese do B[a]P

➤ Alterações epigenéticas

- Alterações do perfil de metilação genômica: sítios hipermetilados e hipometilados foram observados em diferentes células epiteliais brônquicas humanas expostas a B[a]P (Jiang *et al.*, 2017, *Oncotarget* 8, 1369-1391)
- Hipo e hipermetilação de sítios específicos, incluindo hipometilação de repetições genômicas, foram detectados em linhagens de células de câncer de mama expostas a B[a]P (Sadikovic and Rodenhiser, 2006, *Toxicology and Applied Pharmacology* 216, 458-468)
- Alterações do perfil de acetilação de histonas foram observadas na linhagem de carcinoma de mama MCF-7 exposta a B[a]P (Sadikovic *et al.*, 2008, *J. Biol. Chem.* 283, 4051-4060)
- Células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) expostas ao condensado de fumaça de cigarro por 1 mês mostraram silenciamento epigenético de 130 genes, incluindo E-caderina, e transição epitélio-mesenquimal (Veljkovic *et al.*, 2011, *Toxicol. In Vitro* 25:446-53)

Interferência no balanço hormonal

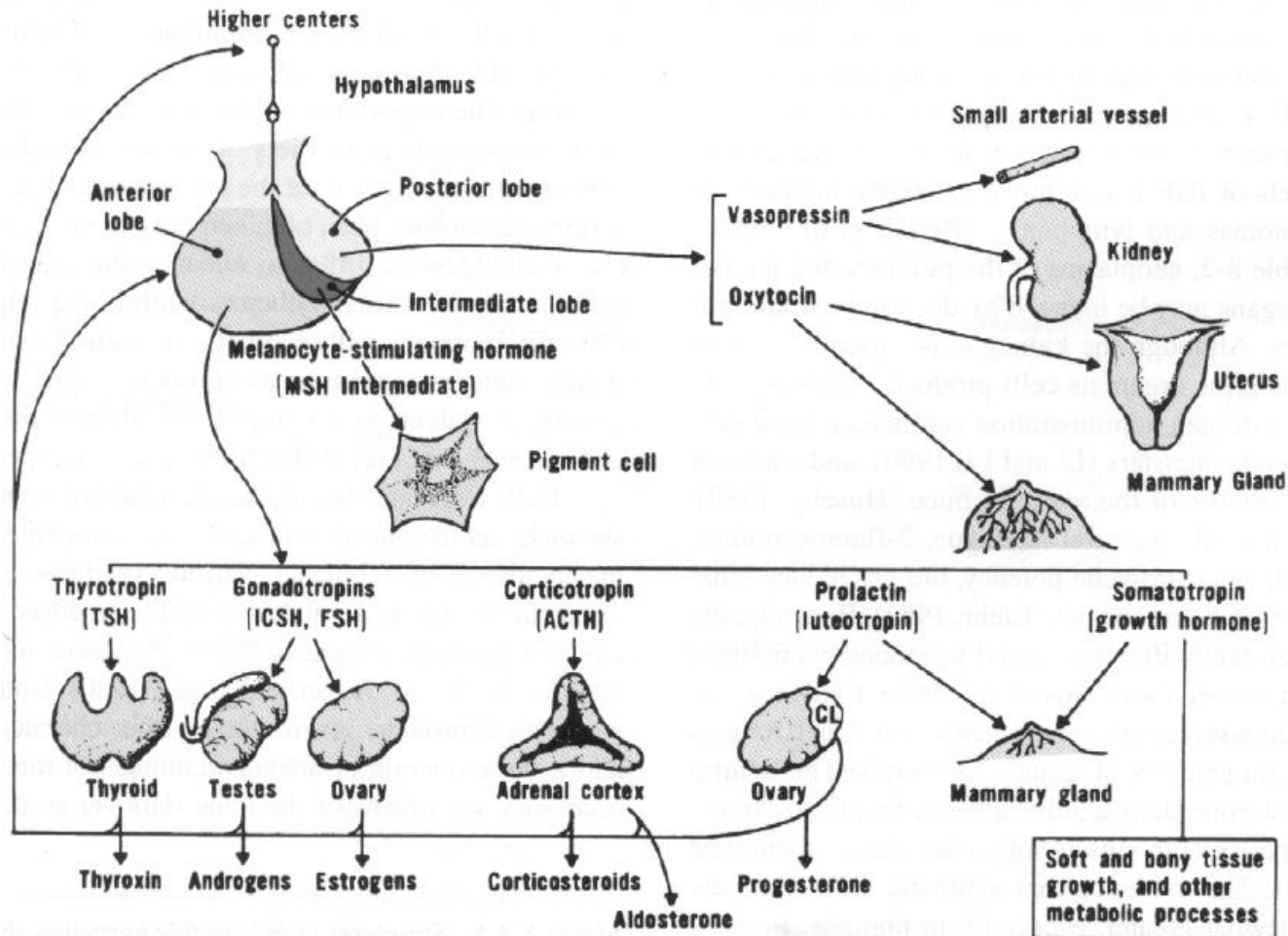
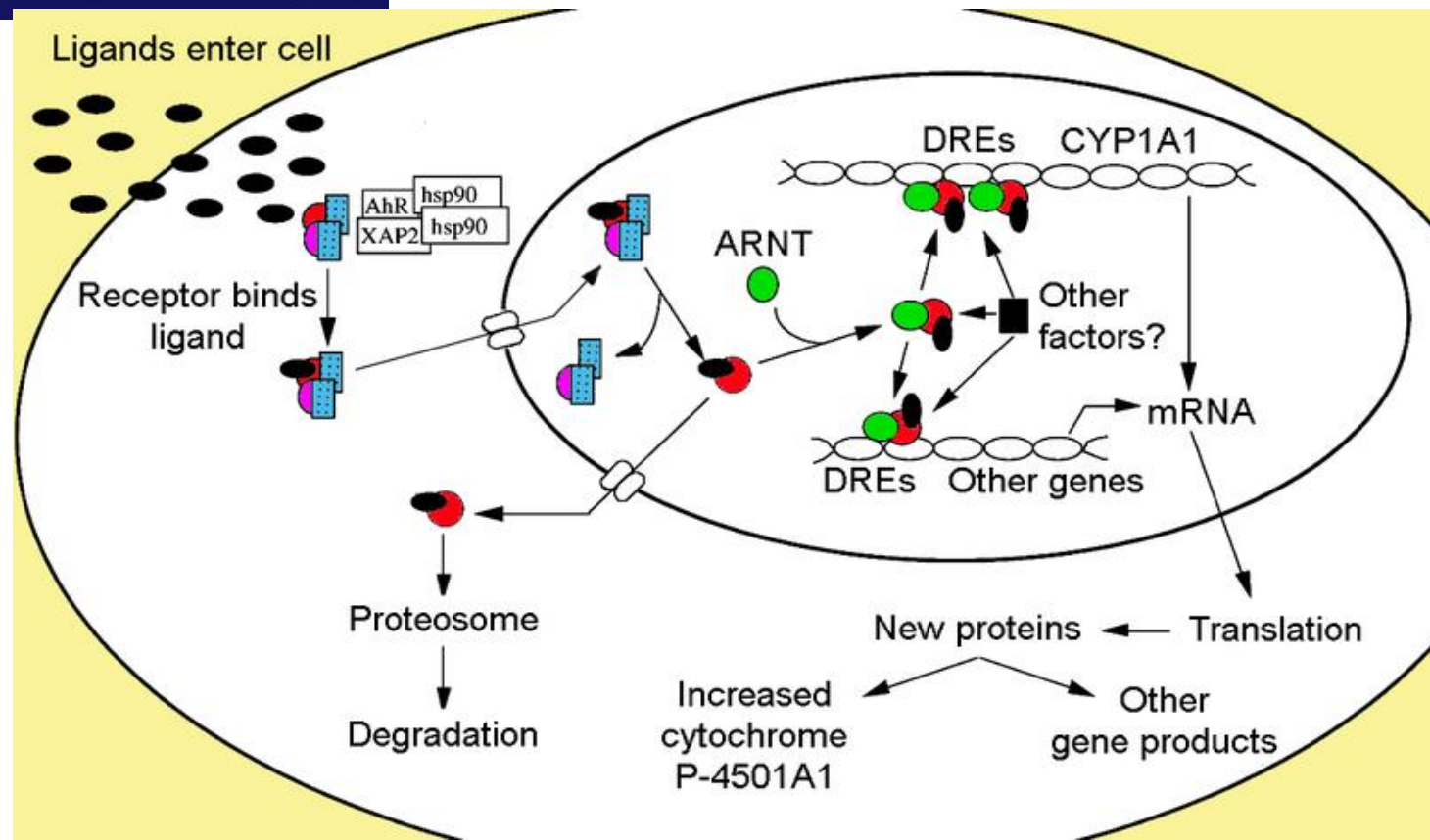
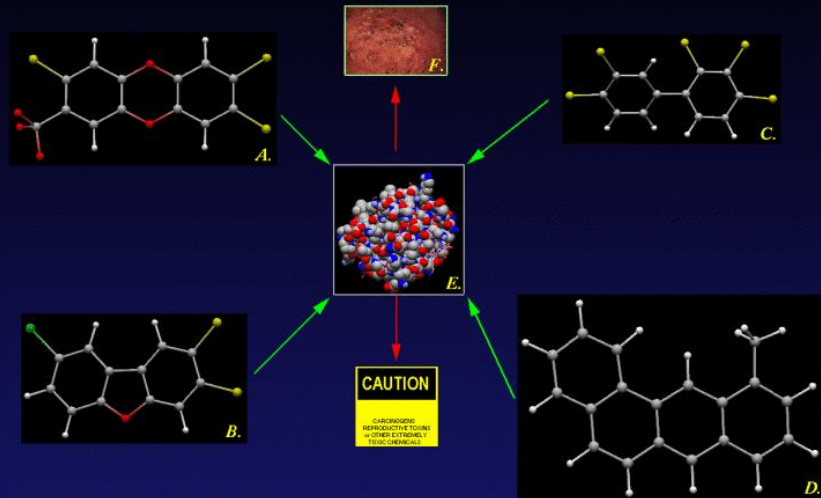


Figure 8-3. Cybernetic relations of the pituitary gland (anterior, intermediate, posterior lobes) with the hypothalamus, other endocrine organs, and tissues of the organism. [After Furth (1975), reproduced with the permission of the author and publisher.]

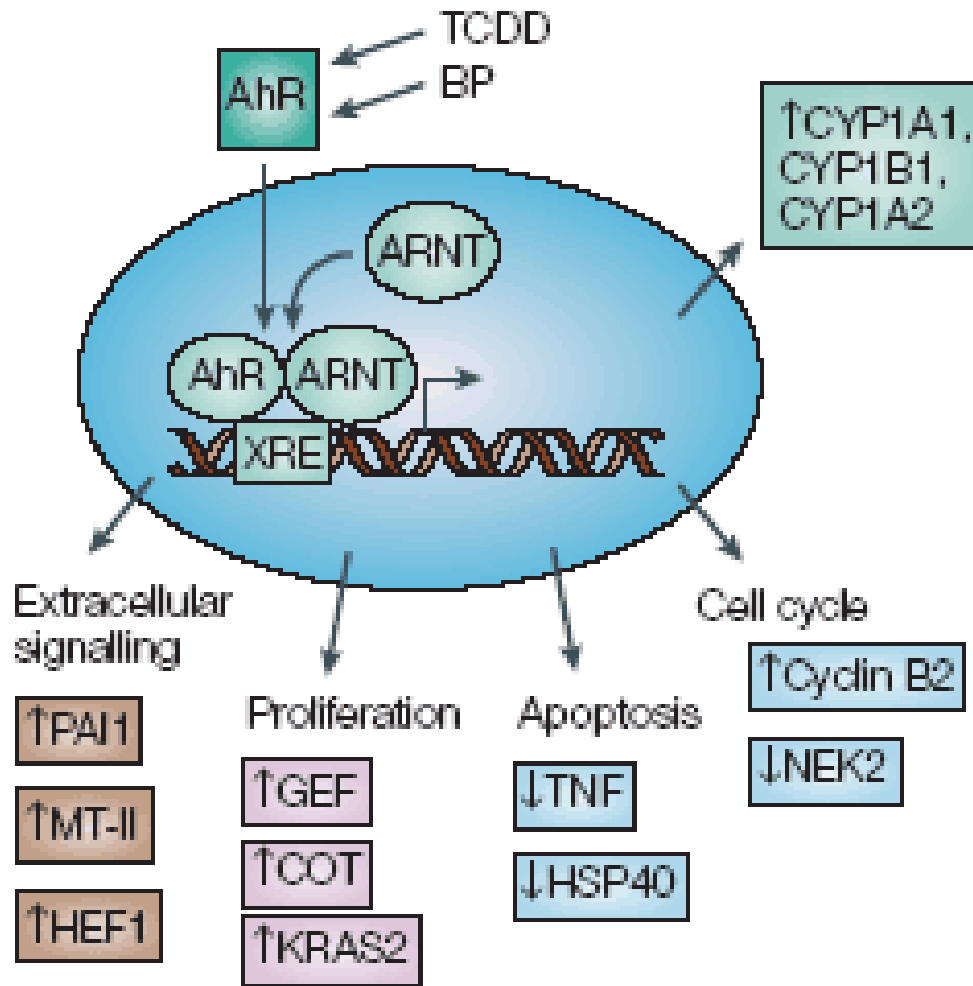
Interação com receptores

Receptor de hidrocarbonetos aromáticos

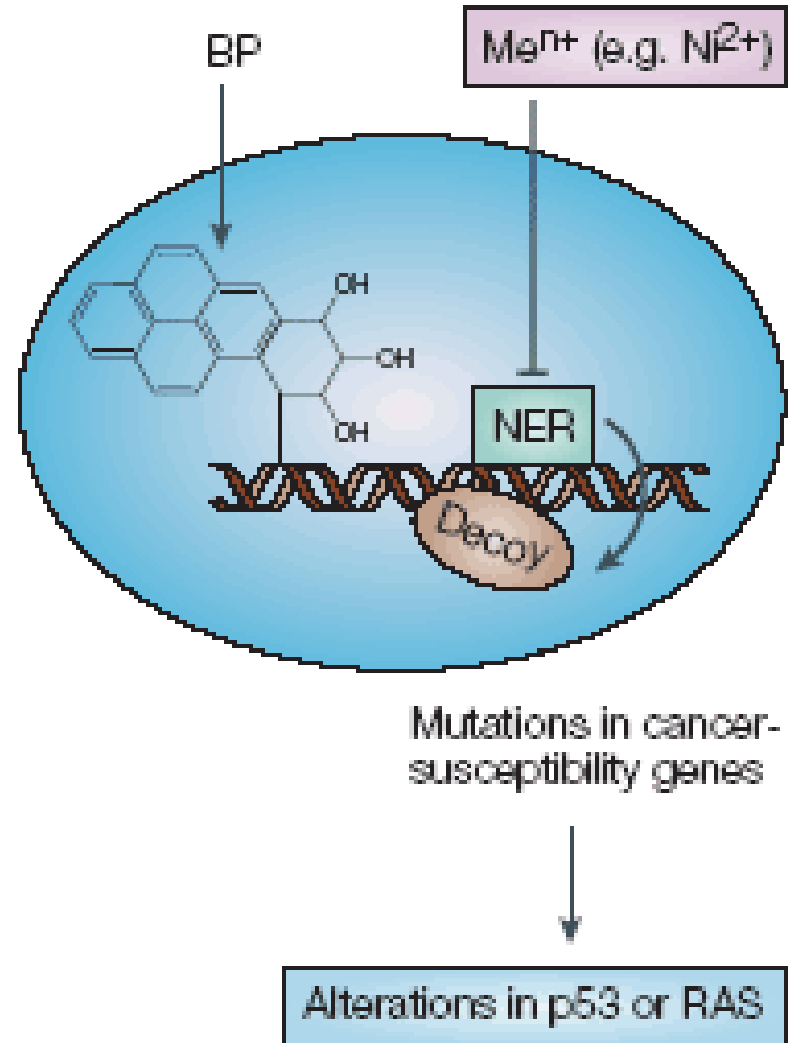
A toxicological case study: the Ah (dioxin) receptor

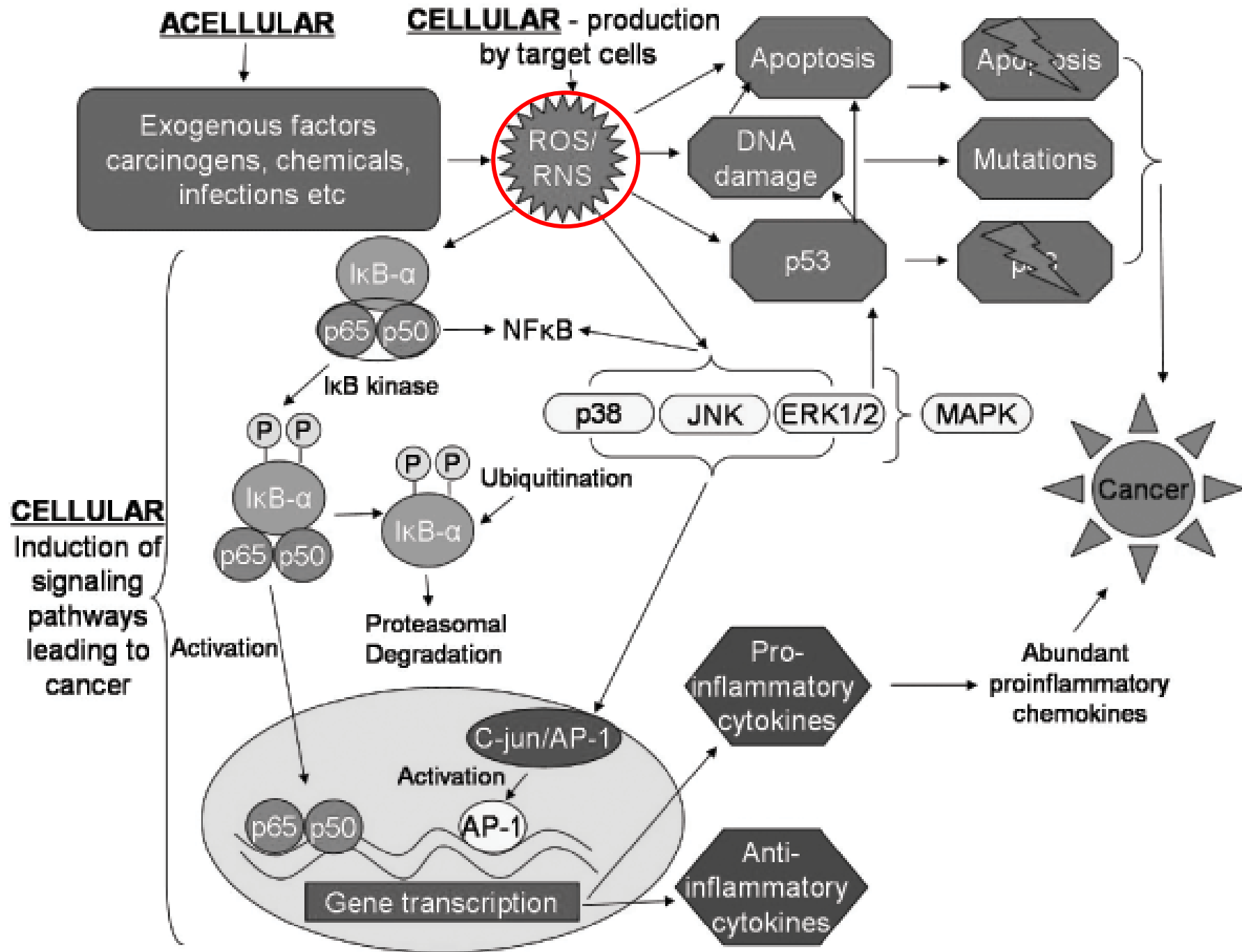


a Tumour promotion

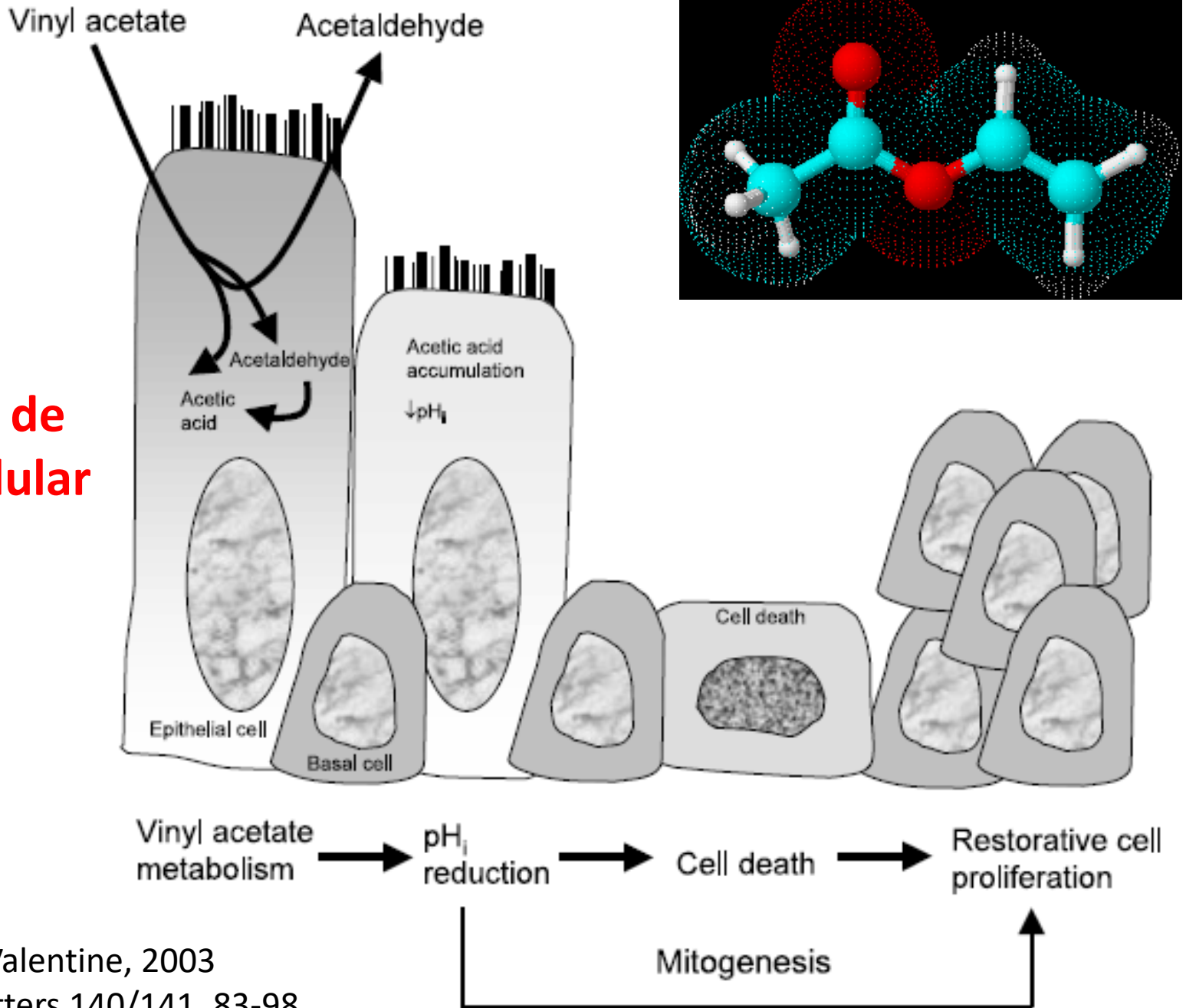


b Tumour initiation





Indução de morte celular



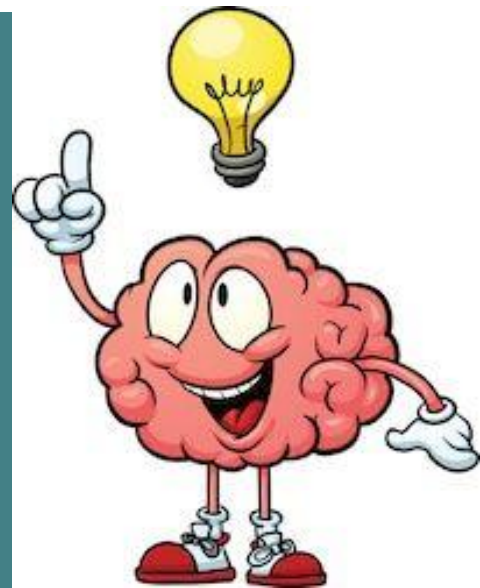
Bogdanffy e Valentine, 2003
Toxicology Letters 140/141, 83-98



Parte 6



Exercício - Moodle



Slides no Moodle

