

utilizado. No Brasil, vários *clinical trials* estão em curso, envolvendo universidades e centros de oncologia, públicos e/ou privados. A pesquisa clínica vem se fortalecendo nos últimos anos e está em grande ascensão e é neste cenário que a qualidade destas pesquisas, em andamento, deve garantir os preceitos regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), bem como princípios éticos universais. Estudos como a análise crítica da qualidade dos centros de estudos clínicos de Belo Horizonte, incentivam outros da mesma natureza e podem permitir o interesse de patrocinadores e investidores em pesquisa, atraindo novos estudos e formando polos de investigação clínica de excelência no país.

As pesquisas, no Brasil, contam com apoio financeiro de agências de fomento em nível estadual, as chamadas FAPs, fundações de amparo à pesquisa e em nível nacional, como o Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e, em nível internacional, recebem o apoio de agências como Fogarty/NIH e Howard Hughes Medical Institute (EUA). Além disso, bolsas de estudo, fornecidas por estas agências e, também, pela Capes, mantêm vários estudantes de mestrado e doutorado trabalhando em pesquisa com câncer. Há vários diretórios de pesquisa em todo o território nacional, cadastrados no CNPq, atuando em diversos segmentos como radioterapia, oncologia clínica, oncogenética, câncer da cavidade oral, cuidados paliativos, oncologia pediátrica, leucemias, cânceres ginecológicos, câncer masculino, terapia celular no câncer, terapia fotodinâmica e biofármacos em células animais, entre tantos outros.

Por trás do microscópio, há o esforço conjunto de estudantes, pesquisadores, agências de fomento, pacientes voluntários e instituições, cujo objetivo comum é responder à pergunta: “Encontraram a cura?”. Apesar da resposta ainda não poder ser um completo sim, pelo menos os resultados desses esforços sinalizam para que esse objetivo seja alcançado em breve. Este Núcleo Temático apresenta aos leitores um recorte de algumas pesquisas, bem como revisões sistemáticas na área que vêm sendo desenvolvidas por grupos de pesquisas brasileiros e que, certamente, contribuirão para um maior entendimento sobre o câncer.

Maria de Fátima Leite é farmacêutica pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), doutora pela University of Chicago e Escola Paulista de Medicina e pós-doutora pela Yale University School of Medicine. É professora associada do Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Coordena o Laboratório de Sinalização de Cálcio. Membro da Howard Hughes Medical Institute Fellow (2007-2011) e atualmente pesquisadora 1C do CNPq. Desenvolve vários projetos visando novos alvos terapêuticos para tratamento de câncer.

INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE VIDA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

Bernardete Bisi Franklin do Prado

Quando tratamos de doenças genéticas, logo pensamos em doenças herdadas, porém vamos tratar, neste artigo, de doenças genéticas que, em sua maioria, afetam células somáticas como o **câncer**.

O câncer, uma doença silenciosa que afeta as pessoas do “mundo industrializado”, era menos frequente há um século. Naquela época, em muitas regiões do mundo, as pessoas morriam comumente de doenças infecciosas, apresentando expectativa de vida reduzida para o desenvolvimento do câncer.

Desde que o governo dos Estados Unidos declarou “guerra contra o câncer”, em 1970, uma fantástica quantidade de informações a respeito das células cancerosas — seu crescimento e sua propagação — tem sido obtida. Talvez a descoberta mais notável seja que o câncer é causado primeiramente por modificações genéticas adquiridas por fatores externos e não como uma doença genética passada de geração a geração. Essas modificações são principalmente mutações no DNA das células somáticas que se propagam por mitose (tipo de divisão celular). Os genes que promovem a divisão celular estão ativos na célula embrionária, mas inativos nas células adultas. No entanto, se sofrem alguma mudança, que possa ativá-los em momentos inadequados, eles se transformam em oncogenes e provocam o câncer (1).

As células cancerosas diferem das normais, das quais se originaram de duas formas principais:

Primeiro, as células cancerosas perdem o controle sobre a divisão celular, pois as células do corpo dividem-se somente quando são expostas a influências extracelulares, tais como fatores de crescimento e hormônios. As células cancerosas não respondem a esses controles e, em vez disso, dividem-se mais ou menos continuamente e, finalmente, formam tumores (grandes massas de células). Quando o médico consegue apalpar um tumor ou observá-lo por raio X, ultrassom ou tomografia, ele já contém milhões de células.

Os tumores **benignos** assemelham-se ao tecido do qual eles se originaram, crescendo lentamente e permanecendo localizados. Um lipoma, por exemplo, é um tumor benigno de tecido gorduroso que surge por debaixo da pele. Os tumores benignos não são cânceres, mas devem ser removidos se porventura afetarem um órgão importante, tal como o cérebro.

Os tumores **malignos**, por outro lado, não se parecem em nada com seu tecido de origem. Uma célula epitelial pulmonar plana e especializada, por exemplo, ao transformar-se em uma célula de câncer maligno torna-se arredondada. As células malignas frequentemente apresentam estruturas irregulares, como núcleo de tamanho e forma variáveis. Muitas dessas células expressam o gene para telomerase (enzima que tem como função adicionar sequências específicas e repetitivas de DNA à extremidade 3’ dos cromossomos onde se encontra o telômero) e, desta maneira, não encurtam as extremidades de seus cromossomos após cada replicação do DNA, podendo gerar o tumor.

A segunda e mais temerosa característica de células cancerosas consiste na capacidade de invadir os tecidos vizinhos e propagar-se para outras partes do corpo. Essa propagação de câncer é chamada de metástase, e ocorre em vários estágios. Primeiro, as células cancerosas se estendem no tecido que rodeia por meio da secreção de enzimas de digestão, que desintegram as células e os materiais extracelulares próximos, preparando seu caminho em direção a um vaso sanguíneo. Então, algumas das células cancerosas entram na corrente sanguínea ou sistema linfático. A passagem dessas células por esses vasos é perigosa, e poucas das células cancerosas sobrevivem — talvez uma em 10 mil células. Se apenas uma célula cancerosa chega a um órgão apropriado para seu novo crescimento, ela expressa proteínas na superfície celular que permitem que se ligue e invada o novo tecido do indivíduo. Por fim, em seu novo local, o tumor secreta sinais químicos que provocam o crescimento de vasos sanguíneos nele, para supri-lo com oxigênio e nutrientes.

A DOENÇA PODE OCORRER EM QUALQUER TECIDO DO CORPO Os tipos de câncer são agrupados em grandes categorias: os carcinomas, os sarcomas, as leucemias, os linfomas e mielomas e os tumores do sistema nervoso central.

Os carcinomas são tumores malignos que se originam nas células epiteliais ou glandulares (adenocarcinoma) com forte tendência a invadir tecidos vizinhos. Os mais comuns entre todos os tipos, são os cânceres de mama, de pulmão, de bexiga, de próstata, de pele, de estômago, de ovário e de pâncreas.

Sarcomas, conhecidos como tumores malignos dos tecidos moles, podem se originar em ossos, cartilagens, gordura, músculo, vasos sanguíneos ou tecidos moles. Ocorrem, mais frequentemente, em crianças e adolescentes. Os mais comuns são: sarcoma de Kaposi, que atinge o tecido que reveste os vasos linfáticos; sarcoma de Ewing, que atinge o osso; osteosarcoma, o mais comum câncer primário de osso, e o liposarcoma, que afeta os tecidos profundos das extremidades do retroperitônio.

As leucemias são caracterizadas pelo acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea. Aos poucos, estas células substituem as células normais do sangue, prejudicando a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. As mais comuns são: leucemia linfóide aguda ou linfoblástica, leucemia mieloide crônica e leucemia linfocítica crônica.

Linfomas são tumores malignos do sistema linfático, podendo atingir todas as glândulas linfáticas, apenas um linfonodo ou se espalhar por todo o corpo. Os linfomas mais comuns são o linfoma de Hodgkin e o linfoma não-Hodgkin, divergindo na célula de origem (células T ou células B, respectivamente). O mieloma é um grupo de doenças caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas, principalmente na medula óssea.

Tumores do sistema nervoso central acometem o cérebro e, geralmente, se originam nas células gliais, que dão suporte aos neurônios. Os mais comuns são os meningiomas, desencadeados por meningites; meduloblastomas, que afetam o cerebelo, e os astrocitomas, que se desenvolvem nos astrócitos (tipo mais comum de câncer no cérebro).

Como vimos, existem vários tipos de cânceres que, conforme a região ou o tecido do organismo em que estão localizados, recebem nomenclatura específica para cada situação.

ALGUNS CÂNCERES SÃO PROVOCADOS POR VÍRUS Na década de 1960, pensou-se que grande parte dos cânceres nos humanos era causada por vírus. No entanto, investigações cuidadosas mostraram que cerca de 15% dos cânceres humanos são induzidos por vírus. Pelo menos cinco tipos são causados, provavelmente, por vírus:

TIPO DE CÂNCER	VÍRUS RELACIONADOS
Câncer de fígado	Vírus da hepatite B
Linfoma, câncer do nasofaringe	Vírus Epstein-barr
Leucemia de células T	Vírus da leucemia de células T humana (HTLV-I)
Cânceres anogenitais	Papilomavírus
Sarcoma de Kaposi	Herpesvírus do sarcoma de Kaposi

O vírus da hepatite B está associado ao câncer de fígado, especialmente na Ásia e na África, onde milhões de pessoas encontram-se infectadas. Um grupo importante de câncer induzido por vírus entre europeus e norte-americanos é o câncer anogenital causado pelo papilomavírus. As verrugas genitais e anais que esses vírus causam, são pequenos tumores. Esses vírus parecem ser capazes de agir por si próprios, não necessitando de mutações nas células do tecido do organismo que irá desenvolver o tumor. A transmissão sexual desse papilomavírus infelizmente está difundida por falta de prevenção dos parceiros.

Alguns cânceres causados por vírus podem ser evitados e tratados com vacinas antivirais. Amplos programas de vacinação na Ásia já reduzem a incidência de câncer de fígado causado pelo vírus da hepatite B. Recentemente, desenvolveu-se uma vacina eficaz para os papilomavírus que causam o câncer de colo de útero (1).

A MAIORIA DOS CÂNCERES (85%) É CAUSADA POR MUTAÇÕES GÊNICAS Em função da maioria dos cânceres se desenvolverem em pessoas com idade avançada, é razoável presumir que o tempo de vida prolongado seja suficiente para que uma série de eventos ocorra no organismo, dentre eles estão as mutações genéticas.

O DNA pode tornar-se danificado de muitas maneiras. Mutações espontâneas surgem por causa das trocas químicas dos nucleotídeos. Além disso, certas substâncias mutagênicas, chamadas carcinógenos, podem causar alterações genéticas que causam o câncer. Dentre eles estão as substâncias químicas presentes no fumo, em conservantes de carnes e embutidos em geral, a luz ultravioleta do sol, as radiações ionizantes de fontes radioativas, além das bebidas alcóolicas. São também agentes cancerígenos vários tipos de substâncias químicas como herbicidas, pesticidas e fungicidas que, utilizados de forma indiscriminada pelos agricultores no cultivo de verduras, hortaliças e demais produtos destinado ao consumo humano, podem gerar tumores malignos, sendo que mais de 80% da exposição humana a tais agentes causam o câncer (2).

Tais carcinógenos danificam o DNA por causarem trocas de bases nitrogenadas durante a duplicação celular. Em células somáticas que se dividem com frequência, como as células-tronco epiteliais e da medula óssea, não há tempo para que os mecanismos de reparo do DNA funcionem antes que a duplicação ocorra novamente. Portanto, essas células são mais susceptíveis ao câncer (1).

Em um organismo saudável, há equilíbrio entre o número de células mortas (por morte celular programada, doenças ou lesões) e a proliferação celular (renovação tecidual). Isso garante a integridade dos tecidos e órgãos. Entretanto, mutações no DNA — alterações no código genético que “dita” as regras do corpo — podem perturbar os processos fisiológicos, fazendo com que células não morram no tempo certo, levando à formação de tumores benignos (que não se espalham) e/ou malignos (câncer).

As técnicas estão cada vez mais precisas no diagnóstico do câncer: radiografias; biópsias (extração de pedaços de tecidos para exames ao microscópio); papanicolau (exame que acusa a presença de células malignas no colo do útero); mamografia (radiografia da mama); punção (agulhas finíssimas retiram células dos órgãos); testes genéticos que identificam a presença de oncogenes específicos para certos tipos de cânceres; marcadores tumorais que acusam a presença de substâncias produzidas pelas células cancerosas, indicando o grau do tumor. Dependendo do tipo, podem ser usadas cirurgias, que retiram o tumor; a radioterapia, que mata as células cancerosas por radiação; ou quimioterapia (uso de medicamentos que matam as células cancerosas). Essas terapias podem ser combinadas dependendo do tipo de câncer de cada indivíduo.

DETECTAR O CÂNCER AINDA NO INÍCIO É FUNDAMENTAL Quanto mais precoce o diagnóstico, maior a chance de cura. Quando surgem os primeiros sintomas, na maioria das vezes, o câncer está no seu estágio final, em que a multiplicação celular descontrolada é irreversível (2;3).

Muitos desses casos de tumores podem ser prevenidos. A observação contínua dos sinais que provavelmente surgirão no organismo é de extrema importância, para que haja o diagnóstico do tumor em fases muito precoces, permitindo uma intervenção antes que o câncer se espalhe (metástase). As modificações dos fatores ambientais ou hábitos de vida podem influenciar positivamente no crescimento do tumor inibindo sua rápida evolução, pois tais fatores são responsáveis por mais de 1/3 das mortes por câncer no mundo. Sabemos que 75% dos cânceres podem ser prevenidos pelo controle dos hábitos de vida de fatores oriundos do ambiente externo (4).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca) a maior parte dos casos de câncer não se deve unicamente à hereditariedade, embora a herança genética seja relevante na formação de cânceres. Muitos casos da doença estão intimamente ligados aos hábitos de vida.

O principal responsável pelo câncer de pulmão **é o tabagismo**: a exposição, seja ela prolongada ou não, à fumaça do cigarro pode causar câncer de pulmão. As chances de desenvolver a doença aumentam muito quando o indivíduo possui tendência a ter câncer (geralmente quando há casos na família). O cigarro possui mais de 4 mil substâncias na forma de gases e partículas, sendo que aproximadamente 60 delas são consideradas cancerígenas. Quando alguém fuma, quem está perto também inala tais substâncias (fumante passivo), que são liberadas no ar, fazendo com que os genes das células das vias respiratórias sofram mutação. A mutação muda a organização dos genes, fazendo com que as células fiquem doentes. As células doentes se multiplicam, formando o câncer. O fumante passivo pode sofrer, além de câncer de pulmão, outros tipos de cânceres, assim como o fumante ativo. Dois tipos de câncer sofrem grande influência do tabagismo:

- **Câncer de boca:** na fumaça do cigarro está presente uma substância chamada benzopireno que reage com o DNA humano, modificando a reprodução celular e gerando câncer. Além disso, a fumaça que entra na boca durante uma tragada pode estar a uma temperatura de aproximadamente 70°C, o que causa ferimentos que podem gerar tumores. Fumantes ativos apresentam de 10 a 15% mais chances de desenvolver câncer de boca do que os fumantes passivos, entretanto, quem para de fumar tem, após aproximadamente dez anos, as mesmas chances de ter câncer que um não fumante.

- **Câncer de pulmão:** a nicotina presente no cigarro torna possíveis respostas imunes do organismo em relação ao crescimento de células malignas insatisfatórias e insuficientes, aumentando o risco de desenvolver esse tipo de câncer. Mulheres que fumam ou já foram fumantes e fazem terapia hormonal têm maior risco de ter a doença.

Quando o assunto é risco de câncer, não existe “cigarro *light*” ou “cigarro menos nocivo”. Todos eles provocam câncer.

O CONSUMO DE ÁLCOOL é outro fator de risco para o desenvolvimento de câncer. Ingerir bebidas alcoólicas, mesmo que moderadamente, pode ser muito prejudicial. Quando o etanol entra no organismo humano ele é metabolizado e a partir desse processo surge uma substância, chamada acetaldeído, que tem ação parecida com a do formaldeído, substância que entra no DNA e o altera, dando origem a células cancerígenas. A maioria das pessoas tem em seu organismo uma eficaz proteção contra a ação do acetaldeído, uma enzima (desidrogenase) que o transforma em acetato, não sendo danoso ao organismo. Entretanto, estima-se que mais de 1,6 bilhão de asiáticos e americanos nativos do Alasca não possuem essa enzima, o que os torna mais propensos a desenvolver câncer.

O consumo excessivo de álcool pode causar vários tipos de cânceres, entre eles:

- **Câncer de boca:** o acetaldeído entra nas células bucais do indivíduo que ingere o álcool, modificando o DNA dentro destas células gerando assim o câncer. Testes feitos com pacientes mostram que, em quatro horas após a ingestão de bebida alcoólica, os níveis de DNA alterado aumentam em 100 vezes nas células da boca, diminuindo após 24 horas do consumo.

- **Câncer de fígado:** o abuso do consumo de álcool pode causar prejuízo às células hepáticas, causando assim lesões ao fígado, uma vez que este órgão é o responsável pela metabolização do álcool no organismo.

O álcool pode agir de várias maneiras diferentes no desenvolvimento do câncer. Ele altera o DNA, originando células defeituosas, causa danos e lesões no fígado, que, ao serem reparados pelo organismo, geram células cancerígenas, dissolve substâncias que fazem mal ao organismo, fazendo com que essas se espalhem mais facilmente.

Em um estudo com mais de um milhão de mulheres (idade média de 56 anos) descobriu-se que um *drink* por dia aumenta o risco para cânceres da orofaringe, esôfago, laringe, reto, fígado e mama. A cirrose alcoólica é um grande fator de risco para o desenvolvimento do câncer do fígado. O álcool também potencializa o risco de câncer do trato respiratório de fumantes.

A NÃO UTILIZAÇÃO DO FILTRO SOLAR também pode contribuir para o aparecimento de câncer (os raios ultravioletas podem causar câncer de pele; deve-se evitar a exposição ao sol, principalmente, entre 10h e 15horas — mesmo com filtro solar).

O câncer de pele é o tumor maligno mais comum na espécie humana. Mais de um milhão de novos casos surgem anualmente em todo mundo. No Brasil, o câncer de pele representa cerca de 25% de todos os cânceres (5).

O risco de câncer de pele está diretamente relacionado com a quantidade de radiação solar que o indivíduo recebeu durante sua vida. O aparecimento do câncer é resultado do efeito cumulativo dos danos causados pela exposição aos raios ultravioletas na pele. Eles surgem em pessoas que pegam sol frequentemente durante anos seguidos. O comportamento de risco para o câncer de pele inicia-se na infância e, como o risco é cumulativo, é importante educar os filhos desde cedo quanto aos riscos do excesso de sol.

O melanoma tende a surgir em pessoas de pele mais clara. A excessiva exposição ao sol promove ardência e vermelhidão, o que pode provocar danos nas camadas profundas da pele e promover o aparecimento de melanomas. É importante também evitar o bronzeamento artificial, pois eles são tão ou mais perigosos que a exposição solar prolongada.

O SEDENTARISMO é responsável por alguns tipos de cânceres, mesmo em pessoas com peso corporal adequado. Estima-se, segundo pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde, que o estilo de vida sedentário esteja associado a pelo menos 5% das mortes por câncer (6). A atividade física regular está associada a um risco diminuído para cânceres de fígado, cólon, pâncreas, mama e estômago. Durante determinados períodos da vida, como adolescência, a atividade física pode oferecer proteção adicional contra o câncer de mama.

A atividade física têm efeitos variados na prevenção do câncer, pois combate o sedentarismo, ajuda no controle do peso corporal, aumenta o bem-estar dando mais disposição para o trabalho ou outras atividades.

A ALIMENTAÇÃO ADEQUADA, variada e sem ingestão excessiva de alimentos, pode contribuir para uma saúde equilibrada. O único tumor que apresenta relação positiva e direta com a ingestão de gordura é o câncer de próstata.

A ingestão frequente de carne vermelha, incluindo carne bovina, carne de porco, vitela e cordeiro, está comprovadamente associada com risco aumentado de câncer de cólon e reto em homens e mulheres (5). Carnes processadas, como linguiças, salsichas, bacon etc, também aumentam o risco de câncer. Pessoas que consomem grande quantidade de carne vermelha e baixa quantidade de carnes brancas, apresentam até 50% mais chance de desenvolver câncer (5). É aconselhável incluir na dieta alimentar, como forma de prevenção, mais carnes brancas — como de peixes e aves — evitando no máximo as carnes vermelhas.

O consumo regular de grandes quantidades de frutas e vegetais, incluindo alimentos à base de soja, ajuda a prevenir alguns tipos de câncer.

Os alimentos orgânicos são mais saudáveis por serem criados sem adição de pesticidas, hormônios, antibióticos ou qualquer outra substância não natural, ficando como a melhor opção para a nossa

dieta alimentar. Por outro lado, sabemos que o uso indiscriminado pelos agricultores de produtos químicos provoca alteração nos alimentos e por efeito cumulativo causam diversos tipos de cânceres, principalmente os relacionados com o sistema digestivo.

Todavia, apesar de toda base teórica, ainda não está comprovado que alimentos orgânicos diminuam a incidência de câncer.

A alimentação saudável pode diminuir o risco de uma pessoa desenvolver o câncer. Farelo de trigo, rico em vitamina B6, pode reduzir o risco de câncer de pulmão pela metade. Azeite de oliva e suplementos de óleo de peixe protegem contra o câncer de mama.

ALGUNS TIPOS DE VÍRUS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS podem causar câncer de útero. As infecções sexualmente transmissíveis são evitáveis através de ações como reduzir o número de parceiros sexuais e usar preservativos nas relações sexuais. Entre as DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis) que aumentam o risco de câncer estão: HPV: associado ao câncer de colo do útero; Hepatite B: associado ao câncer de fígado; Hepatite C: associado ao câncer de fígado; e HIV (Aids): associado a vários cânceres.

EXAMES MÉDICOS PERIÓDICOS Exames como o de Papanicolau, a mamografia nas mulheres e o exame de próstata nos homens permitem o diagnóstico precoce de alterações teciduais que podem gerar câncer ou mesmo detectar o câncer em estágios iniciais que são passíveis de cura.

Muitos casos de câncer têm origem genética ou são causados por infecções ou vírus, não sendo possível controlar seu aparecimento. Entretanto, muitos fatores ambientais e hábitos de vida são sabidamente geradores de alterações celulares que favorecem o surgimento de diversos tipos de cânceres. A conscientização da população quanto à influência desses fatores é um passo importante na redução das estatísticas de cânceres no Brasil e no mundo, para que cada pessoa possa evitar o surgimento de uma doença tão agressiva em seu próprio organismo.

Bernardete Bisi Franklin do Prado é bióloga, professora de biologia (área de genética) no Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, campus Caxias do Sul. É pós-graduada em desenvolvimento urbano e gestão ambiental. Email: bernardete.bisi@caxias.ifrs.edu.br

NOTAS E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orians, G. H.; Sadava, D.; Heller, H. Craig, et al. *Vida: a ciência da biologia*. 8ª edição- Artmed, 2009.
2. Linhares, S.; Gewandszajder, F. *Biologia hoje*. 1ª edição. Editora Ática. 2012.
3. Brentani, M. M.; Coelho, F. R. G.; Konaleski, L. P. *Bases da oncologia*. 2ª edição. São Paulo.
4. Groot, K. M. "Cancer of the esophagus". *S. Afr Med J*. 2005.
5. Instituto Nacional de Câncer (Inca). <http://www.inca.gov.br> (acesso em novembro de 2013).
6. Pesquisa do Ministério da Saúde citado no site do Inca.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Junqueira, L.C.; Carneiro, J. *Biologia celular e molecular*. 9ª edição. Editora Guanabara Koogan. 2012.
- Mickos, D.A.; Greg A.F. *A ciência do DNA*. 2ª edição. Artmed. Hospital do Câncer A.C.Camargo. <http://www.accamargo.org.br>.