

## Capitolo 3.4

# Brevi note sulle origini epigenetiche dei tumori infantili

## Notes on the epigenetic origins of childhood cancer

Ernesto Burgio

Comitato scientifico, Associazione italiana medici per l'ambiente (ISDE Italia)

Generalmente si pensa al cancro come a una malattia della terza età e si sostiene che il trend continuo di incremento di tumori nel corso del XX secolo in tutti i Paesi industrializzati possa essere spiegato mediante la teoria dell'accumulo progressivo di lesioni genetiche stocastiche e il miglioramento continuo delle nostre capacità diagnostiche. Troppo spesso si sottovaluta il fatto che tale aumento, dalla fine degli anni Ottanta del secolo scorso al 2000, ha riguardato tutte le età, inclusi i giovani: l'incremento significativo di tumori infantili in Europa,<sup>1</sup> e specialmente in Italia negli anni Novanta, ha destato apprensione, anche perché impone una riconsiderazione critica dei corretti modelli di cancerogenesi.<sup>2,3</sup>

In genere si afferma che i tumori infantili sono una patologia rara. È opportuno però ricordare che, in termini assoluti, uno su 400 nuovi nati si ammalerà di cancro prima del compimento del quindicesimo anno d'età, che nonostante i significativi miglioramenti prognostici degli ultimi decenni il cancro rappresenta la prima causa di morte per malattia nei bambini che hanno superato l'anno d'età<sup>4</sup> e che anche in questa fascia d'età negli anni Ottanta-Novanta, si è assistito a un incremento significativo della patologia tumorale.<sup>5</sup> Tali dati, e in particolare quelli dello studio ACCIS,<sup>1</sup> non devono essere sottovalutati per almeno quattro ragioni:

1. le notevoli dimensioni del campione in studio (63 registri oncologici di 19 Paesi europei, per un totale di oltre 130 mila tumori di tutti i tipi: 113.000 casi strettamente pediatrici e 18.000 di età adolescenziale);
2. il tempo di osservazione sufficientemente protratto (20 anni);
3. l'incremento massimo nel primo anno di età, che depone per un'origine transplacentare (da esposizione materno-

*Cancer is generally associated with old age, and its continuous increase observed throughout the 20<sup>th</sup> century in all industrialized Countries is often explained as a consequence of progressive accumulation of oxidative, stochastic (random) genetic damage, along with ongoing improvement in our diagnostic capacities. The fact that the increase, from the end of the 1980s to 2000, has involved individuals of all ages, young people included, has been too often underestimated. Recent reports of a significant increase in childhood cancer in Europe<sup>1</sup> and especially Italy has caused concern, forcing us to critically reconsider this dominant model of carcinogenesis.<sup>2,3</sup>*

*Childhood cancers are generally considered as a rare disease. But it is worth remembering that, statistically, about 1 in 400 children will develop cancer before the age of 15; and that, in spite of the decisive improvement in diagnosis and therapy in the last decades, cancer is the leading cause of death due to diseases among children over the first year of age;<sup>4</sup> and that, even at such young ages, a continuous and significant increase has been seen during the last 40 years<sup>5</sup> (adjusting for population growth and improved detection of certain types of cancer).*

*These data (particularly ACCIS data) cannot and should not be neglected or underestimated for the following reasons:*

1. *the large size of the study sample (63 cancer registries from 19 European countries, for a total of more than 130,000 cancers of all kinds: 113,000 strictly paediatric and 18,000 teenager cancers);*
2. *a sufficiently prolonged period of observation (20 years);*
3. *a maximum increase in the first year of age, which suggests a transplacental (from maternal and foetal exposure to procarcinogenic agents) or even transgenerational (epigenetic and genetic) origin;*

fetale ad agenti procancerogeni) o addirittura transgenerazionale (epigenetica/gametica);

4. il concomitante incremento in tutto il Nord del mondo di patologie cronic-degenerative: endocrino-metaboliche (obesità, diabete 2), immunomediata (allergie, malattie autoimmuni), del neurosviluppo e neurodegenerative (autismo, ADHD, malattia di Alzheimer eccetera), per le quali è stato ipotizzato un ruolo patogenetico significativo degli stessi meccanismi di disregolazione epigenetica precoce (*foetal programming*) a carico di vari organi e tessuti (*DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases*).<sup>6</sup>

Lorenzo Tomatis, per oltre 10 anni direttore della International Agency for research on cancer (IARC) e per quasi 20 direttore scientifico dell'Associazione dei medici per l'ambiente (ISDE Italia), già nel 1979 aveva lanciato l'allarme attraverso una monografia pubblicata dal *National Cancer Institute*.<sup>7</sup> Sottolineava come fosse ormai assodato che l'esposizione di animali in stato di gravidanza a sostanze chimiche cancerogene possa indurre la comparsa di tumori nella prole, a sostegno della sua tesi portava una copiosa documentazione scientifica concernente 38 differenti agenti (pro)cancerogeni; ricordava come non mancassero, purtroppo, neppure le osservazioni epidemiologiche riguardanti esseri umani: già in quegli anni, infatti, in decine di «figlie del DES» si era sviluppato un adenocarcinoma della vagina. Aggiungeva poi che alcuni studi condotti su topi e ratti esposti ad agenti cancerogeni durante la gravidanza avevano documentato un'elevata incidenza di tumori non solo nella prole di prima generazione, ma anche di seconda e terza generazione non esposta a tali sostanze, ponendo esplicitamente il problema della possibile trasmissione transgenerazionale del cancro.<sup>7</sup>

Un'attenta riflessione su questi dati è necessaria e urgente: non soltanto perché nei bambini l'esposizione ad agenti inquinanti legata alle cattive abitudini personali (*in primis* il fumo di sigaretta) e lo stress giocano perlopiù un ruolo minore, ma soprattutto perché l'accumulo di lesioni ossidative e, più in generale, di alterazioni genetiche ed epigenetiche, generalmente considerate la causa prima di qualsiasi degenerazione tissutale in senso neoplastico, non potrebbe realizzarsi in così breve tempo a partire dal concepimento.

E' opportuno ricordare che le prime fasi del processo neoplastico dei tumori della prima infanzia sono presumibilmente già presenti alla nascita. Sulla base di studi di concordanza su gemelli affetti da leucemia, gli eventi genetici insorti in utero sono stati per molti anni sospettati di essere alla base d'insorgenza del tumore,<sup>8</sup> la conferma è arrivata da studi genetici che hanno trovato nei campioni di sangue calcaneare di neonati che avrebbero in seguito sviluppato forme leucemiche, le traslocazioni e le sequenze geniche corrispondenti ai geni di fusione successivamente trovati nei blasti.<sup>9</sup>

4. *the concomitant apparent increase in the whole northern hemisphere of a variety of chronic degenerative diseases (endocrine-metabolic diseases: obesity, type 2 diabetes; immune-mediated diseases: allergies, autoimmune diseases; neurodevelopment and neurodegenerative diseases (autism, ADHD, Alzheimer's disease, and so on), for all of which a significant pathogenic role of the mechanisms of early (foetal programming) epigenetic dysregulation on various organs and tissues has recently been suggested (DOHaD: Developmental Origins of Health and Diseases).*<sup>6</sup>

*Lorenzo Tomatis, for over 10 years the Director of IARC and for nearly 20 years Scientific Director of ISDE, had already warned us in 1979, in the Journal of the National Cancer Institute Monograph,<sup>7</sup> stressing that it was well known that the exposure of pregnant animals to chemical carcinogens could induce tumours in their offspring; supporting his thesis with a copious (for 33 years ago) scientific literature concerning 38 different (pro)carcinogenic agents. He reminded us that, unfortunately, there was epidemiological evidence even concerning human beings: dozens of «DES daughters» had developed an adenocarcinoma of the vagina. Moreover some studies on mice and rats exposed to carcinogens during pregnancy had shown a high incidence of tumours not only in the first-generation litter, but also in the offspring of the second and third generation, providing a strong evidence of possible transgenerational transmission of cancer.<sup>7</sup>*

*A careful consideration of these data is urgently needed, not only because exposure to stress and pollutants linked to bad personal habits (especially cigarette smoke) in children should play a lesser role, but also because accumulation of oxidative damage and, more generally, of genetic and epigenetic mutations, generally considered the primary cause of any carcinogenic degeneration, could not be developed in such a short time.*

*As for cancers in infants, I should point out that at least the first stages of the malignant process are already present at the time of birth. The importance of genetic events in utero has been suspected for many years, on the basis of the correlation studies on twins with leukaemia.<sup>8</sup> That some cases of leukaemia originate in utero is also confirmed by the results of genetic studies that have found in blood samples (Guthrie cards at birth), taken from infants who subsequently would develop leukaemias, translocations and gene sequences corresponding to the fusion genes later found in leukemic blasts.<sup>9</sup>*

*Today proleukemic translocations and clones are found in fetuses with a much higher frequency than the incidence of leukaemias: the common leukaemic fusion genes, TEL-AML1 t (12; 21) (p12; q22) or AML1-ETO t (8; 21) (q22q22), are found in the cord blood with a frequency 100 times greater than the corresponding risk of leukaemia.<sup>10</sup> This fact is usually interpreted as evidence of the fact that translocations do not necessarily determine the onset of leukaemia, which would require additional genetic events during the postnatal period.<sup>11</sup> An equally interesting interpretation consists in assuming that, if less than 1%*

Oggi giorno traslocazioni e cloni preleucemici si formano nel feto con frequenza molto maggiore rispetto all'incidenza di leucemie: i comuni geni di fusione leucemici, TEL-AML1 t(12;21)(p12;q22) o AML1-ETO t(8;21)(q22;q22), sono presenti nel sangue cordonale con una frequenza 100 volte maggiore del rischio di leucemia corrispondente.<sup>10</sup> Questo dato viene in genere letto come la dimostrazione del fatto che le traslocazioni non sono di per sé sufficienti a determinare l'insorgenza di una leucemia, la quale necessiterebbe di eventi genetici complementari successivi in epoca post-natale.<sup>11</sup> Un'interpretazione non meno interessante consiste nell'ipotizzare che la traslocazione sia una modifica genomica attiva, potenzialmente positiva, adattativa, reattiva a esposizioni tossiche in utero, ipotesi che deriva dall'aver osservato che meno dell'1% dei bambini che hanno prodotto una traslocazione hanno sviluppato una leucemia.

Non è possibile approfondire in questa sede una tematica simile. Può essere utile però ricordare come qualcosa di analogo avvenga in aree caratterizzate da inquinamento protratto, come a Seveso, dove, a distanza di decenni dall'incidente che provocò la contaminazione da diossina di un vasto territorio, molti soggetti presentano un alto numero di traslocazioni 14:18 (tipiche del linfoma follicolare) pur senza sviluppare il linfoma.<sup>12</sup> Questa stessa traslocazione è frequente anche in soggetti lungamente esposti a pesticidi per motivi professionali,<sup>13</sup> a riprova del fatto che non è tanto l'agente chimico a determinare la specificità della mutazione, quanto piuttosto la reazione attiva del genoma stesso. Si ricorda poi che in questa reazione, al pari di altre traslocazioni proleucemiche o prolinfomatose, un oncogene (il BCL-2, un gene antiapoptotico, fisiologicamente attivato nelle popolazioni linfocitarie di memoria<sup>14</sup> e nei linfociti B "immortalizzati" dal virus di Epstein Barr)<sup>15</sup> è costantemente espresso, perché giustapposto alla sequenza *enhancer* del gene codificante per una catena pesante delle immunoglobuline. In questo modo è più probabile che venga accettata l'ipotesi che le traslocazioni siano modifiche genomiche attive e adattative (potenzialmente difensive) piuttosto che semplici «aberrazioni cromosomiche».

Tutto ciò è difficilmente accettabile per chi si attiene al paradigma mutazionale stocastico e più generalmente a un modello lineare e genocentrico di DNA.<sup>16</sup> E' infatti evidente che solo all'interno di un modello di genoma, inteso come *network* molecolare unitario e complesso e al contempo dinamico e reattivo,<sup>17</sup> è possibile ipotizzare che all'origine di queste modifiche – e probabilmente di tutte le altre – dapprima epigenetiche (ipometilazione del DNA, ipermetilazione di specifiche sequenze promoter di geni oncosoppressori),<sup>18</sup> poi genetiche<sup>19</sup> (instabilità genomica, mobilitazione di sequenze trasponibili)<sup>20</sup> e infine cromosomiche e genomiche (traslocazioni eccetera) che scandiscono la progressione del processo neoplastico sia riconoscibile un processo evolutivo/adattativo<sup>21</sup> ed essenzialmente difensivo, fallito o distorto.<sup>22</sup>

*of children who have "produced" a translocation have developed leukaemia, it could be because the translocation is an active, potentially positive, adaptive genomic change; able to respond to toxic exposures in utero.*

*It is not possible to adequately discuss this issue here. However, it may be useful to remember that something similar seems to occur in areas with persisting pollution. In Seveso, where decades after the 1970s accident, which spread dioxin contamination over a wide area, many individuals have been showing a high number of 14:18 translocations (typical of follicular lymphoma), but without developing lymphoma.<sup>12</sup> It is important to note that the same translocation is frequent in patients long exposed to pesticides for professional reasons.<sup>13</sup> And this is clear evidence that it is not directly the chemical agent that determines the specificity of the mutation, but rather, active reaction of the genome to its environment. If we remember that in this, as in other proleukaemic or prolymphoma translocations, an oncogene (BCL-2, an antiapoptotic gene, physiologically activated in memory lymphocyte populations<sup>14</sup> and in B lymphocytes "immortalized" by the Epstein Barr virus)<sup>15</sup> is constantly activated because of the juxtaposed enhancer sequence of the gene coding for the immunoglobulin heavy chain; then the hypothesis that these translocations are genomically active, adaptive (potentially defensive) changes rather than simple «chromosomal aberrations» acquires greater meaning and value.*

*Those who adhere to the paradigm of stochastic mutation carcinogenesis, and more generally to a linear and gene-centric model of DNA, obviously have some difficulty to accept all this.<sup>16</sup> Only with a model of genome conceived as a unitary, complex, dynamic, and responsive molecular network<sup>17</sup> is it possible to suggest that all epigenetic (global DNA hypomethylation, hypermethylation of promoter sequences of tumour suppressor genes),<sup>18</sup> genetic<sup>19</sup> (genomic instability, mobilization of transposable sequences),<sup>20</sup> and chromosomal (translocations) mutations that determine the progression of cancer are steps in a (failed or distorted)<sup>21</sup> evolutionary, adaptive and essentially defensive process.<sup>22</sup>*

*In sum, infant leukaemias – which, as mentioned, have registered the highest increase and, according to this dynamic model of an evolutionary process gone awry, represent the most emblematic consequence of a distorted foetal programming – show some peculiar characteristics even at the molecular level.*

*It is significant that in all these forms the MLL1 gene is very often involved (and potentially implicated in dozens of different translocations), encoding a histone methyltransferase, an enzyme with a key role in the implementation of epigenetic and chromatin modifications; processes fundamental to the early stages of foetal development and differentiation of tissues (especially in lymphohaematopoiesis).<sup>23</sup> This methyltransferase is involved in dozens of different translocations<sup>24</sup> which express fusion proteins capable of interfering with differentiation of pluripotent hematopoietic stem cells, dysregulating the expression patterns of HOX developmental genes.<sup>25</sup>*



Per concludere possiamo almeno accennare al fatto che le leucemie del primo anno – tra quelle che, come detto, hanno subito un incremento maggiore e che, secondo il modello disreattivo-disevolutivo, rappresentano l'esempio più emblematico di “s-programmazione” epigenetica precoce (*fetal programming*) – presentano anche su un piano molecolare caratteristiche del tutto peculiari.

E' significativo, infatti, che in queste forme sia implicato con grande frequenza il gene MLL1, codificante per una metiltransferasi istonica, cioè per un enzima chiave per l'attuazione di modifiche epigenetiche e cromatiniche fondamentali nelle prime fasi dello sviluppo fetale e nella differenziazione di alcuni tessuti (in particolare nell'ambito dell'ematopoiesi),<sup>23</sup> implicato anche in decine di traslocazioni diverse<sup>24</sup> che esprimono proteine di fusione in grado di interferire con la differenziazione delle cellule staminali ematopoietiche pluripotenti, “s-regolando” i *pattern* di espressione dei geni HOX.<sup>25</sup>

La notevole frequenza di riarrangiamenti del gene MLL1 in leucemie e sindromi mielodisplastiche secondarie a trattamenti con inibitori della topoisomerasi II è altresì degna di nota, in quanto depono a favore dell'origine (epi)genotossica prenatale delle leucemie del primo anno per esposizione materno-fetale a sostanze in grado di interferire con l'azione di questo enzima fondamentale per l'*unwinding* della doppia elica, come i bioflavonoidi,<sup>26</sup> contenuti in molti alimenti, e insetticidi molto utilizzati come il *dipyrene*.<sup>27</sup>

Queste poche righe rappresentano solo una breve introduzione a una tematica estremamente complessa e delicata: quella del possibile significato dell'incremento dei tumori infantili, verificatosi negli ultimi decenni in evidente concomitanza con l'aumento, ancor più marcato, e la progressiva anticipazione nell'età di insorgenza di molte patologie cronico-degenerative. Non è ancora possibile dimostrare con assoluta certezza l'origine embrio-fetale o addirittura transgenerazionale (epigenetica e “s-programmatica”) di queste patologie. Ma a distanza di decenni dalle intuizioni di Lorenzo Tomatis e dalle prime formulazioni esplicite di una teoria delle origine fetali di alcune forme di cancro,<sup>28</sup> in un mondo sempre più caratterizzato dalla diffusione ubiquitaria di migliaia di molecole potenzialmente procancerogene nelle catene alimentari e persino nel sangue cordonale e fetale,<sup>29</sup> è d'obbligo ricordare ancora una volta le parole di Tomatis, secondo il quale **per invertire il trend di continuo aumento di tumori esiste una strada obbligata, quella della prevenzione primaria**: cioè la riduzione del carico chimico globale, non solo per quelle sostanze per le quali esiste una sufficiente evidenza sperimentale negli studi di cancerogenesi chimica<sup>30</sup> ma anche per i numerosi cancerogeni «possibili» (categoria 2B secondo IARC), per molti dei quali è ben difficile che eventuali future ricerche possano dare una risposta definitiva alla domanda se siano cancerogeni o meno.<sup>31</sup>

*Even the high frequency of MLL1-gene rearrangements in leukaemias and myelodysplastic syndromes secondary to treatment with topoisomerase II inhibitors is a significant argument in favour of prenatal and (epi)genotoxic origin of infant leukaemia, due to maternal and foetal exposure to substances capable of interfering with the action of this enzyme, which is essential for the unwinding of the double helix, such as bioflavonoids<sup>26</sup> (contained in many foods), and widely used insecticides, such as dipyrene.<sup>27</sup>*

*These few lines are only a brief introduction to an extremely complex and subtle issue concerning the implications of the increase in childhood cancers in recent decades, together with (even more pronounced) increase and progressive anticipation of the age of onset of many chronic degenerative diseases. It is not possible so far to prove with certainty the embryo-foetal (epigenetic) origins of these diseases. But decades after the first, prophetic analysis made by Lorenzo Tomatis, and the first explicit formulation of a theory about the foetal origin of some cancers,<sup>28</sup> in a world increasingly characterized by ubiquitous distribution of thousands of potentially procarcinogenic molecules in food chains and even in the cord blood,<sup>29</sup> it is necessary to recall once more Tomatis's great lesson: **in order to reverse the trend of continuous increase in tumours, primary prevention is needed**: it means, for example, a reduction in the overall chemical burden, not only of substances for which there is sufficient evidence in experimental studies of chemical carcinogenesis,<sup>30</sup> but also of numerous «possible» carcinogens (IARC group 2B), regarding the carcinogenicity of which research is unlikely to give a definitive answer soon.<sup>31</sup>*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Kaatsch P et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-2105.
- Burgio E. Cancerogenesi ambientale: vecchi e nuovi paradigmi. In: Ridolfi R (ed). *Progetto Ambiente e Tumori*. Edizioni AIOM, 2011, pp. 28-40.
- Burgio E. Il problema dell'incremento dei tumori infantili. La cancerogenesi transplacentare e transgenerazionale. In: Ridolfi R (ed). *Progetto Ambiente e Tumori*. Edizioni AIOM, 2011, pp.51-61
- Davidoff AM. Pediatric oncology. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(3): 225-33.
- Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LA, editors. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda (MD): National Cancer Institute; (2006).
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr. Res* 2004;56(3):311-7.
- Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;(51): 159-84.
- Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102(7):2321-33.
- Greaves M. Pre-natal origins of childhood leukaemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7(3):233-45.
- Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(12):8242-7.
- Greaves M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005;81(1):123-9.
- Baccarelli A, Hirt C, Pesatori AC et al. t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis* 2006;27(10):2001-7.
- Agopian J, Navarro JM, Gac AC, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebaillly P, Nadel B, Roulland S. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009;206(7):1473-83.
- Kurtulus S, Tripathi P, Moreno-Fernandez ME et al. Bcl-2 allows effector and memory CD8+ T cells to tolerate higher expression of Bim. *J Immunol* 2011;186(10):5729-37.
- Finke J, Fritzen R, Ternes P et al. Expression of bcl-2 in Burkitt's lymphoma cell lines: induction by latent Epstein-Barr virus genes. *Blood* 1992;80(2):459-69.
- Strohman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nat Biotechnol* 1997;15(3):194-200.
- Shapiro JA. Revisiting the central dogma in the 21<sup>st</sup> century. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1178:6-28.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8(4):286-98.
- Karpinets TV, Foy BD. Tumorigenesis: the adaptation of mammalian cells to sustained stress environment by epigenetic alterations and succeeding matched mutations. *Carcinogenesis* 2005;26(8): 1323-34.
- Hauptmann S, Schmitt WD. Transposable elements - Is there a link between evolution and cancer? *Med Hypotheses* 2006;66(3): 580-91.
- López-Maury L, Marguerat S, Bähler J. Tuning gene expression to changing environments: from rapid responses to evolutionary adaptation. *Nat Rev Genet* 2008;9(8):583-93.
- Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. *Int J Androl* 2008;31(2):288-93.
- Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(4):282-7.
- Popovic R, Zeleznik-Le NJ. MLL: how complex does it get? *J Cell Biochem* 2005;95(2):234-42.
- De Braekeleer M, Morel F, Le Bris MJ, Herry A, Douet-Guilbert N. The MLL gene and translocations involving chromosomal band 11q23 in acute leukaemia. *Anticancer Res* 2005;25(3B):1931-44.
- Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(9):4790-5.
- Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001;61(6):2542-6.
- Trichopoulos D. Hypothesis: Does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990;335(8695):939-40.
- Christiani DC. Combating Environmental Causes of Cancer. *N Engl J Med* 2011;364(9):791-3.
- Tomatis L. Role of experimental and epidemiological evidence of carcinogenicity in the primary prevention of cancer. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42(2):113-7.
- Tomatis L. Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:1-14